OCTAVA EDICIÓN

PRINCIPIOS DE NEUROLOGÍA

de Adams y Victor



Allan H. Ropper
Robert H. Brown

McGraw Hill

PRINCIPIOS DE NEUROLOGÍA

de Adams y Victor

PRINCIPIOS DE NEUROLOGÍA

de Adams y Victor

OCTAVA EDICIÓN

Allan H. Ropper, M. D.

Professor and Chairman of Neurology
Tufts University School of Medicine
Remondi Chairman of Neurology
Caritas St. Elizabeth's Medical Center
Boston, Massachusetts

Robert H. Brown, D. Phil., M. D.

Professor of Neurology
Harvard Medical School
Director, Day Neuromuscular Research Laboratory
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Traducción:
Rafael Blengio Pinto
Jorge Orizaga Samperio



MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO •
SAO PAULO • AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • SAN FRANCISCO • SINGAPUR • ST. LOUIS • SIDNEY • TORONTO

Director editorial: Marco Antonio Tovar Sosa
Editor sponsor: Javier de León Fraga
Corrección de estilo: Héctor Planas González
Supervisora de edición: Leonora Véliz Salazar
Supervisora de producción: Olga Sánchez Navarrete

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El(los) auto(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente.

PRINCIPIOS DE NEUROLOGÍA, DE ADAMS Y VICTOR



A subsidiary of *The McGraw-Hill Companies, Inc*.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, México, D. F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. No. 736

ISBN 970-10-5707-4

Translated from the eighth English edition of *Adams and Victor's Principles of Neurology*
by Allan H. Ropper, Robert H. Brown

ISBN: 0-07-141620-X

1234567890
Impreso en México

09865432107
Printed in Mexico

CONTENIDO

Prefacio ix

PARTE 1

EL MÉTODO CLÍNICO NEUROLÓGICO 1

1 Estudio del paciente con enfermedad neurológica 3
2 Técnicas especiales para el diagnóstico neurológico 11

PARTE 2

MANIFESTACIONES CARDINALES DE LA ENFERMEDAD NEUROLÓGICA 35

SECCIÓN 1

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD 37

3 Parálisis motora 39
4 Anormalidades del movimiento y la postura causadas por enfermedad de los núcleos basales 55
5 Incoordinación y otros trastornos de la función cerebelosa 71
6 Temblor, mioclono, distonías focales y tics 80
7 Trastornos de la bipedación y la marcha 100

SECCIÓN 2

DOLOR Y OTROS TRASTORNOS DE LA SENSIBILIDAD SOMÁTICA, CEFALEA Y DORSALGIA 109

8 Dolor 111
9 Otras sensaciones somáticas 129
10 Cefalea y otros dolores craneofaciales 144
11 Dolor en la espalda, el cuello y las extremidades 168

SECCIÓN 3

TRASTORNOS DE LOS SENTIDOS ESPECIALES 193

12 Trastornos del olfato y el gusto 195

13 Trastornos de la visión 203
14 Trastornos de los movimientos oculares y la función pupilar 222
15 Sordera, mareos y trastornos del equilibrio 246

SECCIÓN 4

EPILEPSIA Y OTROS TRASTORNOS DE LA CONCIENCIA 269

16 Epilepsia y otros trastornos convulsivos 271
17 Coma y trastornos de la conciencia 302
18 Desmayo y síncope 322
19 El sueño y sus anomalías 333

SECCIÓN 5

ALTERACIONES DEL INTELECTO, COMPORTAMIENTO Y LENGUAJE POR ENFERMEDADES DIFUSAS Y FOCALES DEL CEREBRO 353

20 Delirio y otros estados confusionales agudos 355
21 Demencia y síndrome amnésico (de Korsakoff), con comentarios sobre la neurología de la inteligencia y la memoria 367
22 Trastornos neurológicos causados por lesiones en partes determinadas del cerebro 385
23 Trastornos del habla y el lenguaje 413

SECCIÓN 6

TRASTORNOS DE ENERGÍA, HUMOR Y FUNCIONES AUTÓNOMA Y ENDOCRINA 431

24 Fatiga, astenia, ansiedad y reacciones depresivas 433
25 Lóbulos límbicos y neurología de las emociones 442
26 Trastornos del sistema nervioso vegetativo, respiración y deglución 452
27 Hipotálamo y trastornos neuroendocrinos 480

PARTE 3

CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO Y NEUROLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO 491

28 Desarrollo normal y anormal del sistema nervioso 493
29 Neurología del envejecimiento 519

PARTE 4

CATEGORÍAS MAYORES DE LA ENFERMEDAD NEUROLÓGICA 527

30 Trastornos del líquido cerebroespinal y su circulación. Incluye hidrocefalia, seudotumor cerebral y síndromes de presión baja 529
31 Neoplasias intracraneales y trastornos paraneoplásicos 546
32 Infecciones del sistema nervioso (bacterianas, micóticas, espiroquetósicas, parasitarias) y sarcoidosis 592
33 Infecciones víricas del sistema nervioso, meningitis crónica y enfermedades por priones 631
34 Enfermedades vasculares cerebrales 660
35 Traumatismo craneoencefálico 747
36 Esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes relacionadas 771
37 Enfermedades metabólicas hereditarias del sistema nervioso 797
38 Enfermedades del desarrollo del sistema nervioso 850
39 Enfermedades degenerativas del sistema nervioso 895
40 Trastornos metabólicos adquiridos del sistema nervioso 959
41 Enfermedades del sistema nervioso a causa de deficiencia nutricional 983
42 Alcohol y alcoholismo 1004
43 Trastornos del sistema nervioso por fármacos, toxinas y otros agentes químicos 1016

PARTE 5

ENFERMEDADES DE MÉDULA ESPINAL, NERVIOS PERIFÉRICOS Y MÚSCULOS 1047

44 Enfermedades de la médula espinal 1049
45 Pruebas electrofisiológicas y auxiliares de laboratorio para el diagnóstico de las enfermedades neuromusculares 1092
46 Enfermedades de los nervios periféricos 1110
47 Enfermedades de los nervios craneales 1178
48 Principios de miología clínica: diagnóstico y clasificación de las enfermedades musculares y de la unión neuromuscular 1191
49 Miopatías inflamatorias 1202
50 Distrofias musculares 1213
51 Miopatías metabólicas y tóxicas 1230
52 Trastornos neuromusculares congénitos 1244
53 Miastenia grave y trastornos similares de la unión neuromuscular 1250
54 Parálisis periódicas y hereditarias y miotonías no distróficas (trastornos de conductos iónicos) 1265
55 Trastornos musculares caracterizados por calambres, espasmos, dolor y masas localizadas 1276

PARTE 6

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS 1285

56 Neurosis y trastornos de la personalidad 1291
57 Depresión reactiva, depresión endógena y enfermedad maniacodepresiva 1308
58 Esquizofrenias y estados paranoides 1318

Índice alfabético 1333

PREFACIO

Los reconocidos autores que publicaron las primeras ediciones de esta primordial obra, Raymond Adams y Maurice Victor, pasaron la estafeta a dos de sus discípulos, nosotros, los encargados de esta edición. Tenemos, de esa manera, la oportunidad de formular de nueva cuenta las premisas de este volumen y las características que lo distinguen de otros de la especialidad. Con base en los comentarios que nos han hecho algunos colegas, residentes y estudiantes a través de los años, la aceptación general que ha tenido el libro se debe en buena medida a la presentación estructurada de los datos clínicos, las descripciones exactas de los cuadros primarios y también su fácil lectura. En este terreno el tiempo ha pasado, y con él los conocimientos, pero no han perdido vigencia las virtudes básicas de este texto.

Al redactar cualquier texto de neurología hay que tener presente siempre que muchos pacientes sufren problemas que no se ajustan a las descripciones comunes. No se han dilucidado muchos de los grandes problemas de la especialidad, como la naturaleza de las enfermedades degenerativas y desmielinizantes, no ya de las aberraciones conductuales, entre otros temas. Al seleccionar el material básico para cada capítulo intentamos aportar un amplio panorama conceptual de los procesos fisiopatológicos y estimular así la capacidad innata de síntesis de cada clínico. Por las razones comentadas, como ocurrió en las otras ediciones de este libro, intentamos guiar al lector para que comprenda al máximo todos los aspectos de las enfermedades del sistema nervioso, incluidos datos clínicos y científicos nuevos. Para ello habría que dejar de lado las versiones rutinarias, algorítmicas o demasiado sinópticas del método clínico, y recurrir a descripciones detalladas. Brindamos un contexto médico más amplio para cada categoría patológica, de tal manera que pueda exponerse todo el tema en vez de destacar información aislada y demasiado simple. La perspectiva en cuestión incluye el desarrollo histórico de ideas relacionadas con las principales categorías de enfermedades del sistema nervioso, correlaciones clinicopatológicas y, como un punto cada vez más frecuente, datos de fenómenos moleculares y fisiológicos. De ese modo, a nuestro entender, sentaríamos un marco conceptual que daría coherencia a los grandes temas de la neurología clínica, como las enfermedades desmielinizantes, el accidente cerebrovascular, las lesiones craneoencefálicas, las neuropatías, las demencias y los cuadros degenerativos. El plan debe aportar los cimientos más firmes para conocer en mayor detalle las complejidades de esta especialidad.

Nos inclinamos por la idea de que el menor número de autores representa algunas ventajas. La participación integral de los neurólogos para redactar otra vez este texto ha permitido que tenga uniformidad de estilo y enfoque a través de los temas, lo que agradecerá el lector con toda seguridad. En concordancia con la perspectiva comentada, y como un elemento útil para el neurólogo en su práctica, incluimos descripciones de las variantes infrecuentes de algunos padecimientos y los resultados de tratamientos, a partir de las experiencias personales en el consultorio y los pabellones de los grandes hospitales de tercer nivel en Boston, así como de experiencias de colegas que nos transmitieron sus valiosísimas observaciones. Uno de nuestros objetivos, con base en la tradición de Osler, es confiar en fenómenos clínicos que observamos personalmente.

Por supuesto, hay que alentar al neurólogo moderno a ampliar su noción de enfermedad por medio del conocimiento de las bases científicas actuales. Intercalar los aspectos significativos de los descubrimientos científicos dentro del gran contexto clínico ha sido una tarea estimulante. Con la selección del material incluido en cada capítulo se proporcionó el marco de mayor amplitud y relevancia para un clínico bien preparado. Para nosotros, la inclusión del material neurobiológico no fue tan sólo una "modernización" para el texto; la intención real era suministrar conocimientos fiables y significativos para el experto como cimientos de la tarea clínica. No intentamos recapitular todos los novedosos descubrimientos e hipótesis de las ciencias neurológicas actuales, ni siquiera los más sobresalientes, sino destacar los que poseen alguna importancia para explicar fenómenos y enfermedades del sistema nervioso.

La orientación de este texto difiere en otras formas de muchos de los libros actuales de neurología. Incluimos comentarios de temas que conforman la sustentación de la neurología pediátrica, en la que abundan anormalidades del desarrollo y metabólicas. Se las presenta dentro del marco del desarrollo y maduración normales del sistema nervioso. También exponemos en un capítulo especial los efectos del envejecimiento y trastornos concomitantes (neurología geriátrica). Por último, una parte considerable del libro se ha dedicado a síndromes psiquiátricos y las principales afecciones de ese terreno; lo hicimos con la idea de que, en sentido estricto, son anomalías neurológicas y es imposible conocer el encéfalo o practicar con eficacia la neurología clínica si no se tienen conocimientos de ella. Los efectos neuropsiquiátricos del alcoholismo y las toxicomanías son también neurológicos y psiquiátricos, y a ellos asignamos secciones importantes de la obra. Por limitaciones de espacio, han sido menos extensos que en la edición anterior los materiales sobre los trastornos hereditarios de la personalidad y otras entidades en que los neurólogos necesitan, como mínimo, conocimientos aceptables aunque no siempre perdurables.

Intentamos evitar algunas agrupaciones estereotípicas de enfermedades basadas en especialidades como "aspectos neurológicos de enfermedades obstétricas", "neurología en situaciones de urgencia" o "neurología de las hemopatías", y otras similares. Tales temas se tratan de forma provechosa en algunos textos de neurología, pero tal clasificación no cumple con los principios generales de clasificar las enfermedades en relación con las regiones particulares del sistema nervioso (cerebro, médula espinal, nervios periféricos, músculo y otras estructuras) o con base en sus mecanismos (vasculares, traumáticos, degenerativos, neoplásicos y metabólicos) o etapas de la vida.

Tuvimos el deseo de planear la disposición de los capítulos de la manera más útil para disciplinas como la neurocirugía, psiquiatría y medicina general. De este modo, la obra aporta datos esenciales para dichas especialidades. Para facilitar al lector la búsqueda de material relevante, sugerimos asignar los capítulos siguientes a internistas: 8, 10, 11, 16, 18, 32, 33, 34, 35; médicos dedicados a la atención intensiva y situaciones de urgencia: 16, 17, 18, 34, 35; ortopedistas: 8, 11, 44, 45, y psiquiatras: 20, 21, 22, 24, 25, 56, 57, 58.

Sería imposible enumerar y agradecer como se merecen a todos los colegas que de una forma u otra participaron en la génesis y elaboración de este texto. En primer lugar debemos mencionar a los doctores Adams y Victor y también C. Miller Fisher, Edward P. Richardson y Betty Banker. También agradecemos en lo que valen los consejos amplios de muchos colegas que participaron en las ediciones anteriores, como Robert Young, Jay Mohr, Hugo Moser, Edwin

Kolodny, Harvey Levy y Shirley Wray. Algunos capítulos de la edición actual los revisaron amablemente los doctores Richard Blair (cap. 2), Irving Weissman y George Santos (cap. 13), Yale Berry y Stephen Parker (cap. 15), Andrew Cole (cap. 16), David Paydarfar (cap. 26), Lester Adelman (cap. 30), Michael Worthington (cap. 32 y 33), Steven Kalkanis (cap. 35), Al Sandrock, Peter Riskind y Stephen Hauser (cap. 36), y Christopher Walsh (cap. 38). Merecen especial mención John Henson y Richard Blair por su asistencia para la obtención de imágenes neurorradiológicas.

La edición lograda de la obra es un tributo a la diligencia de Dolores Araujo, nuestra asistente administrativa, y al personal de McGraw-Hill que incluyó a Lester Sheinis, Charissa Baker, Karen Edmonson y Janet Foltin.

Agradecemos a nuestras esposas Sandy Ropper y Elaine Beilin el apoyo generoso a nuestra labor y el tiempo que nos concedieron para realizar esta obra.

La edición presente introduce al Dr. Robert H. Brown, clínico y neurocientífico destacado. La experiencia que él ha acumulado sobre los aspectos moleculares y genéticos de enfermedades neurológicas se manifiesta cumplidamente en toda la obra. Gracias a los años de experiencia y la sensibilidad clínica, ha agregado muchos aspectos de neurociencia importantes para el conocimiento pleno de cada tema y constituyen una parte adecuada de la enseñanza y conocimientos de la neurología actual. Su experiencia en neurociencias clínicas, y en particular las que se ocupan de enfermedades neuromusculares y degenerativas, permitió hacer una revisión más profunda de cada capítulo. En comparación con las ediciones anteriores, se advierte un cambio en el formato de la obra que esperemos agrade a los lectores y que representa la transición del trabajo de los autores originales a los actuales.

Raymond Adams tuvo la gentileza de revisar gran parte del material de esta edición, planteó críticas académicas y contribuyó a resolver problemas de difícil exposición. Maurice Victor falleció en 2002 y lo extrañaremos profundamente por su calor humano, sus opiniones incisivas en neurología y otros temas y su extraordinaria capacidad de redacción científica. Expresamos nuestra gratitud y esperamos que otro colega de su talla ocupe su sitio y tenga, como él, el dominio del lenguaje y sus agudos enfoques en neurología



Dr. Maurice Victor

PARTE 1

EL MÉTODO CLÍNICO NEUROLÓGICO

CAPÍTULO 1

ESTUDIO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

La neurología es una de las más difíciles y excitantes especialidades médicas para la mayoría. Estudiantes y residentes que llegan a la clínica de neurología por primera vez se desalientan con facilidad por lo que presencian. Tras tener un contacto breve con la neuroanatomía, la neurofisiología y la neuropatología, se sienten en cierto grado intimidados por la complejidad del sistema nervioso. Es difícil que los tranquilice el ritual que presencian a continuación, que consiste en hacer pasar al paciente por una serie de maniobras cuya finalidad es provocar ciertos signos misteriosos cuyos nombres son difíciles de pronunciar; de hecho, el procedimiento a menudo parece ocultar los procesos verdaderamente intelectuales mediante los cuales se logra el diagnóstico neurológico. Más aún, los estudiantes no tienen experiencia o es muy limitada con las variadas pruebas especiales que se emplean en el diagnóstico neurológico, como la punción lumbar, y los procedimientos electroencefalográficos de CT, MRI y otros de imágenes, ni saben cómo interpretar los resultados de estas pruebas. Las obras dedicadas a la neurología no hacen más que confirmar sus temores conforme leen las detalladas explicaciones de las múltiples enfermedades raras de este sistema.

Los autores estiman que muchas de las dificultades para comprender la neurología pueden superarse si al leer, hablar o escribir acerca de este campo se siguen los principios básicos de la medicina clínica. En primer lugar, y ante todo, es necesario que los estudiantes aprendan y adquieran fluidez en el empleo del *método clínico*. Sin una reflexión completa acerca de este método el estudiante se verá casi tan desamparado ante un nuevo problema clínico como el botánico o el químico que se enfrentan a un problema de investigación sin comprender las etapas del método científico. E incluso el neurólogo experimentado que enfrenta un problema clínico complejo recurre a este procedimiento básico.

La importancia del método clínico resalta con mayor claridad en el estudio de las enfermedades neurológicas que en algunos otros campos de la medicina. En la mayor parte de los casos el método clínico consiste en una serie ordenada de etapas, como sigue:

1. Los síntomas y los signos se registran mediante el interrogatorio y la exploración física, respectivamente.
2. Los síntomas y signos físicos que se consideran importantes con respecto al problema actual se interpretan en términos fisiológicos y anatómicos, esto es, se identifica el trastorno o los trastornos de la función y la estructura o las estructuras anatómicas que este trastorno afecta.
3. Estas correlaciones permiten al médico localizar el proceso patológico, es decir, mencionar la parte o las partes del sistema nervioso afectadas. Esta etapa se denomina *diagnóstico anatómico* o *topográfico*. A menudo el clínico identifica un grupo característico de síntomas y signos que constituye un *síndrome* anatómico, fisiológico o temporal. Agrupar síntomas y signos en síndromes es de particular utilidad para identificar el sitio y la naturaleza de la enfermedad; la etapa mencionada recibe el nombre de *diagnóstico sindrómico* y por lo regular se practica en forma simultánea con el diagnóstico anatómico.
4. A partir del diagnóstico anatómico y de otros datos médicos —en particular, modo de inicio, evolución y curso de la enfermedad, afección de sistemas orgánicos extraneurológicos, antecedentes personales y familiares de importancia, y datos de laboratorio— el médico está en posición de deducir el *diagnóstico patológico* y, cuando el mecanismo y la causalidad de la enfermedad pueden determinarse, el *diagnóstico etiológico;* éstos pueden incluir el número cada vez mayor de causas moleculares y genéticas, si se les investiga e identifica para un cuadro particular.
5. Por último, el médico debe valorar el grado de incapacidad y determinar si ésta es temporal o permanente (*diagnóstico funcional*). Este diagnóstico encierra importancia para tratar la enfermedad y juzgar el potencial de restablecimiento de la función.

Sobra señalar que todas las fases anteriores se emprenden para lograr un tratamiento eficaz, que es una posibilidad cada vez más frecuente en neurología. Como se ha de destacar muchas veces en secciones ulteriores, siempre existe una "compensación" satisfactoria en el proceso diagnóstico al identificar enfermedades tratables.

El método precedente para el diagnóstico de las enfermedades neurológicas se resume en la figura 1-1, un diagrama de procedimientos por el cual el problema clínico se resuelve en una serie finita de pasos sucesivos. Este enfoque sistemático, que permite identificar de manera confiable la localización y a menudo emitir el diagnóstico preciso de la enfermedad, es uno de los atractivos intelectuales de la neurología.

Desde luego, la solución a un problema clínico no siempre necesita plantearse de esta manera. El método clínico ofrece muchas más posibilidades en cuanto al orden y la manera en la que se reúne e interpreta la información. En realidad, en algunos casos no es necesario en lo absoluto sujetarse a una sucesión formal de etapas. En cuanto al diagnóstico sindromático antes mencionado, el cuadro clínico de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, suele ser tan característico que la naturaleza de la enfermedad es evidente de un simple vistazo. En otros casos no se requiere efectuar el análisis clínico más allá de la etapa del diagnóstico anatómico, que por sí mismo puede sugerir la causa del padecimiento. Por ejemplo, en caso de síndrome de Horner unilateral, ataxia cerebelosa, parálisis de una cuerda vocal y analgesia de la cara de inicio agudo, si se combinan con pérdida de la sensación de dolor y temperatura en el brazo homolateral, así como de la mitad del tronco y la pierna del lado opuesto, la causa más probable es una oclusión de la arteria vertebral porque todos los elementos anatómicos afectados se localizan en la porción lateral del bulbo raquídeo, dentro de la zona irrigada por esta arteria. Por tanto, el diagnóstico anatómico identifica y limita las posibilidades de enfermedad. Si los signos indican una enfermedad de los nervios periféricos no suele ser necesario considerar las causas de enfermedad de la médula espinal. Algunos signos son casi específicos por sí mismos, por ejemplo, opsoclono en caso de degeneración cerebelosa paraneoplásica y pupilas de Argyll Robertson para la neuropatía oculomotora neurosifilítica o diabética.

Sin considerar el proceso intelectual al que se recurra para resolver un problema clínico en particular, las etapas básicas del diagnóstico siempre comprenden desentrañar de forma precisa los síntomas y signos, y su interpretación correcta en cuanto a los trastornos de la función del sistema nervioso. Cuando hay incertidumbre o desacuerdo con respecto al diagnóstico, muy a menudo se encontrará más tarde que los síntomas del trastorno funcional se interpretaron de manera incorrecta en la primera ocasión. Por tanto, si una queja de mareo se identifica como vértigo en vez de sensación de cabeza hueca o si la epilepsia continua parcial se confunde con un trastorno

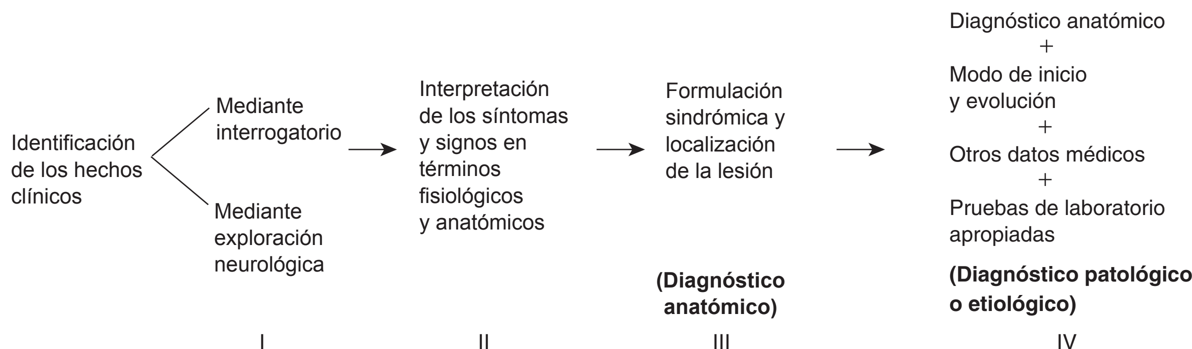


Figura 1-1. *Pasos del diagnóstico de enfermedad neurológica.*

extrapiramidal de los movimientos como coreoatetosis, el método clínico habrá sido erróneo desde su inicio. Quizá se requieran exploraciones repetidas para establecer los datos clínicos fundamentales más allá de toda duda y para verificar la evolución de la enfermedad. De aquí el aforismo de que la exploración repetida es la prueba diagnóstica de mayor utilidad ante un caso neurológico difícil.

Los diferentes procesos patológicos pueden producir síntomas idénticos, lo que es comprensible en vista de que cualquiera de los mismos puede afectar partes idénticas del sistema nervioso. Por ejemplo, la paraplejía espástica puede ser resultado de un tumor de médula espinal, un defecto genético o esclerosis múltiple. Por el contrario, una enfermedad puede presentarse con diferentes grupos de signos y síntomas. Sin embargo, a pesar de las numerosas combinaciones posibles de los síntomas y los signos en una enfermedad particular, unas cuantas combinaciones ocurren con mayor frecuencia que otras y pueden reconocerse como muy características de dicha enfermedad. El clínico experimentado adquiere el hábito de intentar clasificar cada caso en términos del complejo sintomático característico, o *síndrome*. Siempre debe recordarse que los síndromes no son entidades patológicas, sino más bien abstracciones establecidas por los clínicos con objeto de facilitar el diagnóstico de las enfermedades. Por ejemplo, el complejo sintomático constituido por confusión entre derecha e izquierda e incapacidad para escribir, calcular e identificar los dedos de las manos de manera individual constituye el llamado síndrome de Gerstmann, cuyo reconocimiento permite identificar el lugar anatómico de la enfermedad (la región del giro angular izquierdo) y al mismo tiempo estrecha el espectro de posibles factores etiológicos.

El diagnóstico anatómico adquiere prioridad sobre el diagnóstico etiológico en el análisis inicial de un trastorno neurológico. Investigar la causa de una enfermedad del sistema nervioso sin verificar primero las partes o las estructuras afectadas sería algo similar a lo que ocurre en medicina interna cuando se intenta establecer un diagnóstico etiológico sin conocer si la enfermedad afecta los pulmones, el estómago o los riñones. Discernir la causa de un síndrome clínico (diagnóstico etiológico) demanda conocimientos de un orden por completo diferente. En este caso el médico debe estar bien familiarizado con los detalles clínicos, como el modo de aparición, el curso y la evolución natural de múltiples entidades patológicas. Muchos de estos hechos se conocen bien y no es difícil denominarlos, y constituyen la esencia de los capítulos ulteriores. Al afrontar un conjunto o constelación de características clínicas que no se prestan con facilidad para el análisis sencillo o seriado, el clínico se apoya en la amplia división clásica de enfermedades en la medicina, que se resume en el cuadro 1-1.

Para que el médico disponga de la perspectiva más amplia sobre la frecuencia relativa de enfermedades del sistema nervioso, en el cuadro 1-2 se incluyen las estimaciones obtenidas de varias fuentes respecto a su prevalencia aproximada en Estados Unidos. Donaghy y colaboradores confeccionaron una lista similar, aunque más amplia, de la incidencia de dicho tipo de enfermedades que posiblemente tenga que atender el médico general en el Reino Unido (Inglaterra). Destacan como el cuadro más frecuente en ese país el accidente cerebrovascular; las enfermedades que le siguen en frecuencia se incluyen en el cuadro 1-3, adaptado de la obra *Brain, enfermedades del sistema nervioso,* por Donaghy y colaboradores. Los datos que se mencionan resultan útiles para orientar los recursos de la sociedad hacia la curación de algunas enfermedades, pero no lo son tanto si se trata de auxiliar al médico a realizar el diagnóstico preciso, salvo en cuanto a que destacan el dicho frecuente de que "los cuadros comunes aparecen comúnmente" y por consecuencia hay que tomar en consideración dicho planteamiento (consúltese el comentario sobre el teorema de Bayes, en el apartado de "Deficiencias del método clínico").

Cuadro 1-1
Principales categorías de enfermedades del sistema nervioso

Infecciosas
Genéticas-congénitas
Traumáticas
Degenerativas
Tóxicas
Metabólicas
  Hereditarias
  Adquiridas
Neoplásicas
Inflamatorias-inmunitarias

INTERROGATORIO NEUROLÓGICO

Más que en cualquier otra especialidad, en neurología el médico depende de la colaboración del paciente para efectuar una historia clínica digna de confianza, sobre todo en lo que se refiere a la descripción de los síntomas que no se acompañan de datos observables de la enfermedad. Y si los síntomas se encuentran en la esfera sensitiva, sólo el paciente es capaz de señalar lo que ve, oye o siente.* La primera etapa del encuentro clínico consiste en obtener la confianza y colaboración del paciente, y en lograr que se percate de la importancia del procedimiento de exploración.

La práctica de tomar notas junto a la cama del enfermo o en el consultorio es en particular recomendable. El registro inmediato del interrogatorio garantiza la confianza máxima que puede tenerse en el mismo. Desde luego, no importa lo digna de confianza que parezca la historia; siempre es conveniente verificar lo que el paciente relata con un informante confiable y objetivo.

Los siguientes puntos de la recopilación de la historia neurológica merecen mayor comentario:

1. El médico, por ningún concepto, ha de sugerir al paciente los síntomas que busca detectar. En la entrevista clínica el com-

*Durante toda esta obra se sigue la práctica tradicional del español de aplicar los pronombres del *género masculino* en sentido genérico a todos los casos en los que no se intenta señalar de manera específica el género del individuo.

Cuadro 1-2
Prevalencia relativa de principales trastornos neurológicos en Estados Unidos

	PREVALENCIA APROXIMADA
Enfermedades degenerativas	
Esclerosis lateral amiotrófica	5×10^4
Enfermedad de Huntington	5×10^4
Enfermedad de Parkinson	5×10^5
Enfermedad de Alzheimer	5×10^6
Degeneración macular	5×10^7
Enfermedades neurológicas autoinmunitarias	
Esclerosis múltiple	4×10^5
Todos los tipos de accidente cerebrovascular	10^6
Traumatismo del SNC	
Craneoencefálico	2×10^6
De médula espinal	2.5×10^5
Metabólicas	
Retinopatía diabética	2×10^6
Cefaleas	3×10^7
Epilepsia	3×10^6
Dorsalgia	5×10^7
Neuropatía periférica	
Total	2.5×10^7
Hereditaria	10^7
Neuropatía diabética	2×10^6
Retardo mental	
Profundo	10^6
Moderado	10^7
Esquizofrenia	3×10^6
Enfermedades maniacodepresivas	3×10^6

portamiento del explorador influye de manera decisiva en el paciente. La repetición de la premisa anterior puede parecer reiterativa, pero a veces se puede encontrar el origen de datos conflictivos en el planteamiento de preguntas sugestivas de síntomas al paciente o que culminaron en una deformación de la información que él aportaba. Los errores y las incongruencias en los datos del interrogatorio suelen provenir tanto del médico como del paciente. En consecuencia, se necesita que el paciente no "estructure" sus síntomas en términos de una entidad diagnóstica de la que tal vez tuvo conocimiento, sino más bien que se atenga a efectuar una descripción del síntoma lo más exacta posible, por ejemplo, que seleccione un solo término que describa en la mejor forma su molestia, si es dolor, y describa con exactitud lo que para él significa un término, como sería *mareo*, *desequilibrio* o *vértigo*. El paciente que recibe señalamientos muy oportunos y notorios puede mantenerse dentro de los límites del tema de su enfermedad por medio de preguntas muy específicas y elementales que arrojen información sobre puntos esenciales.

2. Establecer la forma en que ocurrió la enfermedad, sus modos de aparición y evolución, y su curso tiene gran relevancia. Debe intentarse establecer con precisión cómo inició y progresó cada síntoma. Con frecuencia la naturaleza del proceso patológico puede decidirse a partir de estos datos y nada más. Si el paciente o sus familiares no pueden ofrecer esta información quizá sea necesario juzgar el curso de la enfermedad por lo que el paciente fue capaz de hacer en diferentes épocas (p. ej., qué tanto caminó, cuándo ya no pudo subir las escaleras o continuar en su trabajo habitual) o a partir de los cambios de los datos clínicos entre los exámenes sucesivos, en tanto el médico haya anotado sus observaciones de manera precisa y las haya cuantificado de alguna manera.
3. Puesto que las enfermedades neurológicas a menudo alteran las funciones mentales, es necesario que en todos los pacientes con una probable enfermedad cerebral el médico decida, mediante una valoración inicial del estado mental y las circunstancias bajo las que ocurrieron los síntomas, si el paciente es competente para ofrecer una historia de su enfermedad. Si las facultades de atención, memoria o coherencia de pensamiento del paciente son insuficientes, el interrogatorio se establece con un familiar, un amigo o con quien lo contrató para trabajar. Además, las enfermedades que se caracterizan por convulsiones u otras formas de confusión durante las crisis impiden o trastornan la memoria del paciente respecto a los sucesos que ocurrieron durante estas crisis. En general, los estudiantes (y también algunos médicos) tienden a no asignarle importancia a las capacidades mentales de sus pacientes. En ocasiones se hacen intentos por efectuar el interrogatorio a individuos que adolecen de capacidad mental debilitada o se encuentran tan confusos que ni imaginan el motivo por el que se encuentran en el consultorio del médico o en el hospital, o a pacientes que por otros motivos tal vez no estén enterados de los detalles de sus padecimientos.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración neurológica se inicia con la exploración del paciente en tanto se practica el interrogatorio. La manera en que el paciente cuenta su enfermedad puede manifestar confusión o incoherencia del pensamiento, trastornos de la memoria o del juicio, o dificultades para comprender o expresar las ideas. La observación de estos aspectos es una parte integral de la exploración y ofrece información acerca de lo adecuada que se observa la función cerebral. El médico debe aprender a obtener este tipo de información sin producir vergüenza en el paciente. Un error frecuente consiste en tomar a la ligera los datos incongruentes del interrogatorio y las imprecisiones de los relatos y los síntomas, sólo para descubrir más adelante que estas fallas de la memoria eran los aspectos esenciales de la enfermedad. Pedir al paciente que exprese su propia interpretación del posible significado de los síntomas en ocasiones lo hacen caer en preocupaciones forzadas, ansiedad, desconfianza o incluso pensamiento delirante.

Después, por lo general se pasa a la exploración de nervios craneales, cuello y tronco, hasta terminar con las pruebas de las

Cuadro 1-3
Orden aproximado de incidencia y prevalencia de enfermedades neurológicas en la práctica general de médicos de Inglaterra

INCIDENCIA EN LA PRÁCTICA GENERAL	PREVALENCIA EN LA COMUNIDAD
Accidente cerebrovascular (todos los tipos)	Migraña
Síndrome del túnel carpiano	Cefalea tensional crónica
Epilepsia	Accidente cerebrovascular
Parálisis de Bell	Enfermedad de Alzheimer
Temblor esencial	Epilepsia
Enfermedad de Parkinson	Temblor esencial
Tumor encefálico	Esclerosis múltiple
Esclerosis múltiple (especialmente en Escocia)	Síndrome de fatiga crónica
Arteritis de células gigantes	Enfermedad de Parkinson
Migraña	Síntomas motores no explicados
Síntomas motores no explicados	Neurofibromatosis
Neuralgia en el trigémino	Miastenia grave

FUENTE: Con autorización de Donaghy y colaboradores: *Brain's Diseases of the Nervous System.*

funciones motora, refleja y sensitiva de las extremidades superiores e inferiores. Esto se sigue de la valoración de la función de los esfínteres y del sistema nervioso autónomo y de la flexibilidad del cuello y de la columna vertebral (irritación meníngea). Debe observarse la marcha y la estación (posición de pie) antes o después del resto de la exploración. Asimismo, a menudo es muy valioso observar al paciente durante la ejecución de sus actividades naturales, como caminar o vestirse; esto puede descubrir anomalías sutiles de la marcha y de los movimientos que pueden o no ser evidentes en las pruebas formales.

Cuando el médico detecta un signo anormal en las esferas cognitiva, motora o sensitiva es necesario que analice el problema en una forma más minuciosa. En los capítulos idóneos de esta obra se incluyen detalles de las exploraciones más extensas en tales terrenos (alteraciones motoras, caps. 3, 4 y 5; sensitivas, caps. 8 y 9, y cognitivas y del lenguaje, caps. 22 y 23).

En circunstancias óptimas, el examen neurológico debería realizarse y registrarse de manera seriada y uniforme para evitar omisiones y facilitar el análisis ulterior de los registros clínicos. Es permisible alguna variación en el orden exacto de la exploración, de un médico a otro, aunque cada explorador define y sigue un perfil al que se ha acostumbrado.

La amplitud de la exploración neurológica depende siempre del tipo de problema clínico planteado por el paciente. Dedicar media hora o más a efectuar las pruebas de las funciones cerebral, cerebelosa, de los nervios craneales y motores, y sensitivas en un paciente que solicita tratamiento por una parálisis simple por compresión del nervio cubital carece de sentido y es antieconómico. La exploración debe modificarse según el estado del paciente. Desde luego, muchas partes de la exploración no pueden efectuarse en el paciente comatoso; además, tanto los lactantes y los niños pequeños como los pacientes con padecimientos psiquiátricos necesitan explorarse de maneras especiales.

Es importante recordar que algunos aspectos de la exploración física general pueden aportar datos muy útiles de la persona con una enfermedad del sistema nervioso. Por ejemplo, en el individuo con un accidente cerebrovascular es esencial evaluar el pulso y la presión arterial y practicar una auscultación de carótidas y corazón; en forma semejante, en la piel se manifiestan cuadros que obedecen a causas congénitas, metabólicas e infecciosas, de enfermedades del sistema nervioso, y también se conocen más ejemplos de tal situación.

PACIENTES QUE PRESENTAN SÍNTOMAS DE ENFERMEDAD DEL SISTEMA NERVIOSO

Se cuenta con numerosas guías para la exploración del sistema nervioso (véanse las referencias al final del capítulo). Al lector que desea contar con una revisión de todos los métodos se le sugiere que consulte las monografías de DeMyer, Ross, Mancall, Bickerstaff y Spillane, Glick, Haerer y los miembros del cuerpo médico de la Clínica Mayo, cada una de las cuales plantea el tema desde puntos de vista un tanto diferentes. Se ha creado un número muy grande de pruebas de la función neurológica y el propósito de los presentes autores no es revisarlas todas aquí. Algunas se describen en los capítulos subsecuentes dedicados a los trastornos de la mente, los nervios craneales y las funciones motora, sensitiva y autónoma o vegetativa. Muchas pruebas encierran valor dudoso, por lo que no deben enseñarse a los estudiantes de neurología. Efectuar todas ellas en un paciente requeriría varias horas y es probable que en la mayor parte de los casos no harían al examinador más sabio. El peligro de todas las pruebas clínicas consiste en considerarlas indicadores indiscutibles de enfermedad, en vez de recursos para identificar un trastorno funcional del sistema nervioso. Las pruebas que se describen a continuación son hasta cierto punto sencillas y ofrecen la información de mayor utilidad.

Pruebas de las funciones cerebrales superiores

Estas funciones se investigan con detalle si el interrogatorio o la conducta del paciente durante la exploración general ofrecen motivos para sospechar algún defecto cognitivo. A continuación se plantean preguntas cuya finalidad es identificar la orientación del paciente en tiempo y lugar, y lograr la introspección en su problema médico actual. Se prestan por sí mismas a la observación directa de la atención, la rapidez de respuesta, la capacidad para ofrecer respuestas importantes a preguntas simples y para mantener el esfuerzo mental. Las pruebas de atención, concentración, memoria y claridad del pensamiento más útiles a la cabecera del paciente incluyen la repetición de una serie de siete números en orden progresivo y cinco en sentido inverso, el conteo regresivo a partir de 100 por medio de la sustracción sucesiva de tres en tres o de siete en siete, el recuerdo de tres conceptos o de un suceso breve después de un intervalo de tres minutos y la mención de los últimos cinco presidentes o primeros ministros. Pruebas excelentes de la memoria son relatos del paciente de su enfermedad reciente, consultas médicas, fechas de hospitalización y recopilación diaria de los procedimientos médicos, las comidas y otros incidentes en el hospital; la narración del modo en que se efectuaron las pruebas y la elección de palabras por parte del paciente (vocabulario) ofrecen información acerca de su inteligencia y la coherencia de su pensamiento. Pueden idearse otras muchas pruebas con la misma finalidad. A menudo el examinador logrará una mejor idea de la claridad del sensorio del paciente y las buenas bases de su intelecto mediante el empleo de estas pocas pruebas y la observación de la forma en que el paciente les hace frente, en vez de basarse en la puntuación de una prueba formal de la inteligencia.

Ante alguna sugerencia respecto a un trastorno del habla o del lenguaje, resulta necesario poner atención en la naturaleza de la expresión verbal espontánea del individuo. Asimismo, se requiere valorar su capacidad para leer, escribir o pronunciar, ejecutar las órdenes que se le dan, repetir las palabras y las frases que le indica el examinador, señalar los objetos y las partes de éstos y resolver problemas aritméticos simples.

La capacidad de realizar tareas ordenadas (praxis) encierra enorme importancia en la evaluación de algunos aspectos de la función corticoencefálica. Cortar una línea en dos, dibujar un reloj o un plano de los pisos del hogar o un mapa del país al que pertenece y copiar figuras son pruebas útiles de la percepción visual y espacial en los casos en que se sospecha enfermedad cerebral. En los capítulos 21, 22 y 23 se presentan las pruebas del lenguaje, la cognición y otros aspectos de las funciones cerebrales superiores.

Pruebas de los nervios craneales

La función de los nervios craneales debe investigarse de manera más completa en los pacientes que presentan síntomas neurológicos que en los que no los experimentan. Si se sospecha una lesión de la fosa anterior debe someterse a prueba el sentido del olfato a través de cada ventana nasal y a continuación se determina si el paciente puede distinguir los olores. Los campos visuales se trazan mediante pruebas de confrontación, en algunos casos por investigación de cada ojo por separado; si se sospecha cualquier anomalía, debe verificarse en un perímetro y buscarse los escotomas en la pantalla tangencial o, con más precisión, por perimetría computadorizada. Enseguida se observa el tamaño de la pupila y la reactividad a la luz y la acomodación (durante la convergencia), la amplitud y la frecuencia de los movimientos oculares y la presencia o ausencia de nistagmo. En los capítulos 12, 13 y 14 se ofrecen detalles de estos procedimientos de prueba y su interpretación.

La sensibilidad en la cara se somete a prueba con un alfiler y un mechoncito de algodón; además debe determinarse la presencia o ausencia de los reflejos corneales. Se observan los movimientos de

la cara cuando el paciente habla y sonríe porque la debilidad ligera puede ser más evidente en estas circunstancias que tras la ejecución de las órdenes para efectuar determinados movimientos.

Los meatos auditivos y las membranas timpánicas se inspeccionan con un otoscopio. La vibración de un diapasón de doble rama número 256 sostenido cerca del oído y sobre la apófisis mastoides permite identificar las pérdidas de la audición y distinguir entre sordera del oído medio (conductiva) y la de tipo nervioso. Se necesita practicar audiogramas y otras pruebas especiales para evaluar la función auditiva y vestibular en caso de sospechar afección del octavo par o de los órganos terminales coclear y laberíntico (cap. 15). Es necesario inspeccionar las cuerdas vocales con instrumentos especiales en casos de sospecha de padecimientos del bulbo raquídeo o del nervio vago, sobre todo cuando se presenta ronquera. La elevación voluntaria de la faringe y los reflejos inducidos son relevantes cuando se observa una diferencia entre los dos lados; su ausencia bilateral rara vez es importante. Es de utilidad inspeccionar la lengua cuando el paciente la saca y en reposo; quizá se note atrofia y fasciculaciones, y se identifique debilidad de este órgano. Suele restarse importancia a la desviación ligera de la lengua cuando el paciente la saca. Es necesario observar la pronunciación. Se investiga el reflejo de sacudida del maxilar inferior y los reflejos de búsqueda bucal y de succión, en particular si hay dudas acerca de disfagia, disartria o disfonía.

Pruebas de la función motora

Al valorar las funciones motoras, debe considerarse que suelen ser más informativas las observaciones respecto a la rapidez y la fuerza de los movimientos y el tamaño, el tono y la coordinación musculares que los reflejos tendinosos. Es importante que el paciente extienda por completo las extremidades y el médico las revise en busca de atrofias y fasciculaciones. La fase siguiente consiste en observar a la persona con los brazos extendidos y después en decúbito dorsal o ventral; pedirle que haga tareas sencillas como tocarse en forma alterna la punta de la nariz y el dedo del explorador; que ejecute movimientos de alternancia rápida que exigen aceleración y desaceleración repentinas y cambios de dirección como percutir con una mano la otra en tanto alternan pronación y supinación del antebrazo; tocar rápidamente con el pulgar la yema de los demás dedos y realizar tareas sencillas como abotonarse la ropa, abrir un alfiler de seguridad o manejar herramientas corrientes. Los datos de la potencia muscular de la extremidad inferior con la persona acostada, por lo común, son poco importantes; puede existir escasa o nula debilidad a pesar de que ella no pueda levantarse sin auxilio desde una silla o desde la posición de genuflexión. Recorrer con el talón el borde de la tibia en la pierna (espinilla), tocar en forma alterna el dedo del explorador con un dedo del pie y la rodilla contraria con el talón y sólo percutir el talón sobre la espinilla tibial son las únicas pruebas de coordinación necesarias con la persona acostada. Otra prueba útil es conservar ambas extremidades superiores en un nivel que se oponga a la fuerza de gravedad; la que sea débil y muestre cansancio en primer lugar ha de comenzar pronto a descender de nivel o, en caso de una lesión corticoespinal, reanudar la posición más natural en pronación ("desplazamiento pronador"). También se puede evaluar por métodos similares la potencia de las extremidades inferiores con la persona en decúbito dorsal y las piernas en flexión a nivel de las caderas y las rodillas o, en el lado contrario, con el sujeto en decúbito ventral y las rodillas en flexión. Asimismo, se pueden identificar anormalidades del movimiento y la postura y temblores (caps. 4, 5 y 6).

Pruebas de la función refleja

Las pruebas de los reflejos bicipital, tricipital, supinador (radial perióstico), rotuliano, aquíleo, cutáneo abdominal y plantar permiten obtener una idea de lo adecuada que es la actividad refleja de la médula espinal. Desencadenar los reflejos tendinosos requiere que los músculos específicos se encuentren relajados; los reflejos hipoactivos o que apenas pueden descartarse suelen facilitarse mediante contracción voluntaria de otros músculos (maniobra de Jendrassik). La obtención de la respuesta plantar suele implicar especial dificultad porque la estimulación de la planta en su borde externo desde el talón a los dedos del pie desencadena diferentes respuestas reflejas, que son: 1) la respuesta rápida de evitación, de nivel alto; 2) la respuesta nocifensiva (protectora) flexora espinal más lenta (flexión de la rodilla y la cadera y dorsiflexión de los dedos y el pie, es decir la "flexión triple"); la dorsiflexión del primer dedo como parte de dicho reflejo es el conocido signo de Babinski (cap. 3); 3) reflejo de "prensión" plantar, y 4) reacciones de apoyo o soporte. Las reacciones de evitación y retirada interfieren con la interpretación del signo de Babinski y en ocasiones pueden superarse mediante diversos estímulos alternativos que se sabe desencadenan esta reacción (compresión de la pantorrilla o del tendón de Aquiles, golpeteo rápido sobre el cuarto dedo del pie, presión y deslizamiento sobre la espinilla hacia abajo, levantamiento de la pierna estirada, etc.). La ausencia de reflejos cutáneos superficiales de los músculos abdominales, cremasterianos y de otros tipos suele constituir una prueba básica de gran utilidad para identificar lesiones corticoespinales.

Pruebas de la función sensitiva

Sin duda ésta es la parte más difícil de la exploración neurológica. Por lo general las pruebas de la sensibilidad se reservan para la parte final de la exploración y no deben prolongarse durante más de unos cuantos minutos si se requiere que los datos sean dignos de confianza. Se explica al paciente en pocas palabras cada prueba; revelar demasiados detalles sobre las mismas, ante un paciente introspectivo y meticuloso, puede animarlo para que notifique variaciones menores e inútiles de la intensidad del estímulo.

No es necesario explorar todas las regiones superficiales de la piel. La investigación rápida de cara, cuello, manos, tronco y pies con un alfiler requiere sólo unos cuantos segundos. Por lo general se buscan diferencias entre ambos lados del cuerpo (es preferible preguntar si se sienten iguales los estímulos sobre los lados opuestos del cuerpo, en vez de preguntar si se sienten diferentes), el nivel por debajo del cual se pierde la sensación o la existencia de una zona de analgesia relativa o absoluta (pérdida de la sensibilidad al dolor) o anestesia (pérdida de la sensibilidad al tacto). Las regiones del déficit sensitivo pueden luego someterse a prueba con más cuidado y delinearse. Hacer pasar el estímulo desde un área de sensibilidad disminuida hacia una zona de sensibilidad normal fomenta la percepción de las diferencias. El sentido de la vibración se puede evaluar al comparar los "niveles umbral" en los cuales el paciente y el explorador dejan de percibir estímulos en apófisis óseas similares. Por lo común, los autores registran el número de segundos durante el cual el explorador identifica la vibración en el maleolo o un dedo del pie después que el paciente indica que el diapasón ha dejado de vibrar. Detectar una zona de mayor sensación ("hiperestesia") orienta la atención a la presencia de alguna perturbación de la sensación superficial.

Las variaciones en los signos sensitivos de una exploración a la siguiente reflejan diferencias en la técnica de examen y también incongruencias en las respuestas del paciente. En los capítulos 8 y 9 se exponen en mayor detalle los componentes de la evaluación sensitiva.

Evaluación de la marcha y la bipedación

La exploración se completa al observar a la persona en posición de bipedación (inmóvil) y durante la marcha. Cualquier anormalidad en las dos situaciones puede ser la más notable o solamente alguna anormalidad del sistema nervioso, como en algunos casos de trastornos del cerebelo o del lóbulo frontal, y cualquier deficiencia de la postura y movimientos de adaptación muy automatizados en la marcha pudieran constituir los signos diagnósticos más definitivos que orienten hacia las etapas incipientes de la enfermedad de Parkinson y la parálisis supranuclear progresiva. Pedirle a la persona que marche "en tándem" o sobre el borde de las plantas pudiera desencadenar una fase de desequilibrio y posturas distónicas en las manos y

el tronco. Saltar o quedar sobre un solo pie puede también denotar desequilibrio o debilidad, y la posición de bipedación con los pies juntos y los ojos cerrados originar desequilibrio que proviene de una pérdida sensitiva profunda (prueba de Romberg). Los trastornos de la locomoción (marcha) se exponen en el capítulo 7.

EL PACIENTE MÉDICO O QUIRÚRGICO SIN SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS

En este caso conviene ser breve, pero cualquier prueba que deba realizarse se efectúa en forma cuidadosa y se registra de manera precisa y legible. Como se indica en el cuadro 1-4, la orientación, la conciencia y el juicio del paciente y la integridad de las funciones de habla y lenguaje se valoran con facilidad en el transcurso del interrogatorio. Con respecto a los nervios craneales, debe someterse a prueba el tamaño de las pupilas y la reacción de éstas a la luz, los movimientos oculares, las agudezas visual y auditiva, y los movimientos de cara, paladar y lengua. Para las extremidades superiores suele ser suficiente la observación de los brazos desnudos y estirados en busca de atrofia, debilidad (desplazamiento pronador), temblor o movimientos anormales; la verificación de la fuerza de la empuñadura y la dorsiflexión a nivel de la muñeca; inquirir acerca de los trastornos sensitivos y desencadenar los reflejos supinador, bicipital y tricipital. La inspección de las piernas conforme los pies, los dedos y las rodillas se flexionan y extienden de manera activa; el desencadenamiento de los reflejos rotuliano, aquíleo y plantar; las pruebas de vibración y sentido de posición en los dedos de las manos y de los pies, y la valoración de la coordinación haciendo que el paciente toque en forma alterna su nariz y un dedo del examinador, así como que deslice el talón hacia arriba y hacia abajo por la espinilla de la pierna opuesta, y la observación de la marcha completan las partes esenciales de la exploración neurológica.

Este procedimiento global no añade más de tres a cuatro minutos a la exploración física. La ejecución sistemática de estas pocas pruebas sencillas puede brindar indicios respecto a la presencia de una enfermedad de la que el paciente no se ha percatado. Por ejemplo, identificar ausencia de los reflejos aquíleos y disminución del sentido de vibración en los pies y las piernas llama la atención del médico sobre la posibilidad de neuropatía diabética o alcohólica-nutricional, incluso aunque el paciente no exhiba síntomas vinculados con estos trastornos. Muchos neurólogos han adoptado la auscultación de la carótida como parte de la revisión inicial de detección y, como se mencionó, la evaluación del pulso, la presión arterial y la revisión de las carótidas y el corazón se incluye como parte sistemática del estudio de personas con accidente cerebrovascular.

El registro preciso de los datos negativos puede ser útil en relación con alguna futura enfermedad que requerirá exploración.

EL PACIENTE COMATOSO

Aunque sujeta a limitaciones obvias, la exploración cuidadosa del paciente en estupor o comatoso ofrece información considerable en cuanto a la función del sistema nervioso. Es importante destacar que, con excepción de la función cognitiva, es posible valorar en el comatoso prácticamente todas las partes de su sistema nervioso, incluidos los pares craneales. La demostración de signos de enfermedad cerebral focal o del tallo cerebral o de irritación meníngea es de utilidad particular en el diagnóstico diferencial de las enfermedades que producen estupor y coma. La adaptación de la exploración neurológica al paciente en coma se describe en el capítulo 17.

EL PACIENTE PSIQUIÁTRICO

El médico se ve forzado a explorar a los pacientes psiquiátricos sin esperar la colaboración de éstos y adoptando una actitud crítica inusual ante sus señalamientos y opiniones. El paciente deprimido, por ejemplo, puede aseverar que tiene trastornos de la memoria o debilidad cuando en realidad no hay ni amnesia ni disminución de la fuerza muscular, y en otros casos el paciente sociópata o histérico puede simular parálisis. En ocasiones sucede lo contrario: un paciente psicótico puede efectuar observaciones precisas de sus propios síntomas, a los que se ignora a causa de su estado mental.

Es mucho lo que puede aprenderse de la integridad funcional de las diferentes partes de su sistema nervioso si el paciente habla y colabora incluso un poco. Por la forma en que la persona expresa sus ideas y contesta y reacciona a peticiones escritas o habladas es posible averiguar si muestra alucinaciones o delirios organizados, deficiencias de la memoria u otros síntomas identificables de enfermedad del cerebro, de sólo observar y escucharlo. Los movimientos oculares y los campos visuales pueden someterse a prueba con bastante precisión al observar la reacción del paciente a los estímulos o las amenazas en movimiento en los cuatro cuadrantes de estos campos. Los nervios craneales, las funciones motoras y reflejas se examinan de la forma habitual, pero debe recordarse que la exploración neurológica sólo se considera completa si el paciente habla y coopera en la valoración. A veces los pacientes mudos y resistentes a quienes se considera esquizofrénicos presentan alguna enfermedad cerebral extensa como encefalopatía hipóxica o hipoglucémica, un tumor cerebral, una lesión vascular o lesiones desmielinizantes extensas.

Cuadro 1-4

Exploración neurológica breve en el paciente médico o quirúrgico de tipo general (se realiza en cinco minutos o menos)

1. Orientación, percepción de su enfermedad, valoración del lenguaje durante el interrogatorio
2. Diámetro de las pupilas, reacción a la luz, agudeza visual y auditiva
3. Movimientos de ojos, cara y lengua
4. Examen del sujeto con los brazos extendidos en busca de signos de atrofia, "desplazamiento" pronador o descendente, temblor, fuerza de la prensión manual y dorsiflexión de la muñeca
5. Reflejos tendinosos bicipital, del supinador y tricipital
6. Inspección de las extremidades pélvicas durante la flexión y extensión activas de las caderas, las rodillas y los pies
7. Reflejo rotuliano, aquiliano y plantar (Babinski)
8. Sensibilidad a la vibración en dedos de manos y pies
9. Pruebas de coordinación dedo-punta de la nariz y talón-espinilla tibial
10. Marcha

LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS

Convendría que el lector revisara los métodos de exploración descritos por Gesell y Amatruda, André-Thomas, Paine y Oppe y miembros del cuerpo médico de la Clínica Mayo, incluidos en las referencias bibliográficas y descritos en el capítulo 28.

EXPLORACIÓN MÉDICA GENERAL

Los datos de la exploración médica general jamás deben pasar inadvertidos en la valoración de un problema neurológico. A menudo revelan evidencias de una enfermedad general subyacente que afecta de manera secundaria al sistema nervioso. De hecho, varios de los problemas neurológicos de mayor gravedad son de este tipo. Basta con dos ejemplos frecuentes: el hallazgo de adenopatía o de un infiltrado pulmonar implica neoplasia o sarcoidosis como causa de la parálisis de múltiples nervios craneales, y la presencia de fiebre de grado bajo, anemia, soplo cardiaco y esplenomegalia en un caso de accidente vascular que no puede explicarse de otra ma-

nera señala el diagnóstico de endocarditis bacteriana subaguda con oclusión embólica de las arterias cerebrales. Desde luego, ninguna exploración del paciente que experimentó un accidente vascular cerebral puede considerarse completa sin la búsqueda de hipertensión, soplos carotídeos, soplos cardiacos o pulso irregular.

IMPORTANCIA DE LOS CONOCIMIENTOS PRÁCTICOS DE NEUROANATOMÍA, NEUROFISIOLOGÍA Y NEUROPATOLOGÍA

Una vez que dominan la técnica para obtener datos clínicos dignos de confianza, los estudiantes y residentes pueden sentirse incapaces de interpretar los datos por falta de conocimientos de neuroanatomía y neurofisiología. Por esta razón, cada uno de los capítulos siguientes que tratan del sistema motor, sensibilidad, sentidos especiales, conciencia, lenguaje, y otros temas, cuenta con una introducción en la que se revisan los hechos anatómicos y fisiológicos necesarios para la comprensión de sus trastornos clínicos.

Como mínimo, los médicos deben conocer la anatomía del fascículo corticoespinal; de la unidad motora (célula del asta anterior, nervio y músculo); las conexiones de núcleos basales y motoras cerebelosas; las vías sensitivas; los nervios craneales; el hipotálamo y la hipófisis; la formación reticular del tallo cerebral y el tálamo; el sistema límbico; las áreas funcionales de la corteza cerebral y sus conexiones principales; los sistemas visual, auditivo y autónomo o vegetativo, y las vías circulatorias del líquido cerebroespinal. Los conocimientos prácticos de neurofisiología deben incluir la comprensión del impulso nervioso, la transmisión neuromuscular y el proceso de contractilidad del músculo; la actividad espinal refleja; la neurotransmisión central; los procesos de excitación, inhibición y descarga neuronales, así como la activación cortical y la producción de convulsiones.

Desde un punto de vista diagnóstico y terapéutico práctico el neurólogo recibe ayuda sobre todo de sus conocimientos de anatomía patológica; esto es, los cambios neuropatológicos que se deben a procesos patológicos como infarto, hemorragia, desmielinización, trauma físico, compresión, inflamación, neoplasias e infecciones, por mencionar los más frecuentes. La experiencia con los aspectos macroscópicos y microscópicos de estos procesos patológicos fortalece en gran medida la capacidad del médico para explicar su conducta clínica. La habilidad para percibir los efectos de la enfermedad sobre nervios y músculos, encéfalo y médula espinal, meninges y vasos sanguíneos proporciona un gran sentido de las características clínicas que pueden esperarse de una enfermedad particular, y cuáles datos son indefinidos o inconsistentes con un diagnóstico particular. Desde luego, una ventaja adicional de relacionarse con la neuropatología es que el clínico está mejor capacitado para valorar los cambios patológicos y los informes del material obtenido por biopsia.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La descripción del método clínico y su aplicación evidencia que la exploración clínica rigurosa debe preceder siempre al empleo de los auxiliares de laboratorio para el diagnóstico de las enfermedades del sistema nervioso central. Los estudios de laboratorio pueden planearse de manera inteligente sólo con base en la información clínica. Invertir este proceso es un desperdicio de recursos médicos. Sin embargo, en neurología la finalidad es la prevención de la enfermedad porque los cambios encefálicos que inducen muchas enfermedades neurológicas son irreversibles. El método clínico es por sí mismo inadecuado para la prevención de las enfermedades neurológicas, y es necesario que el especialista recurra a otras dos fuentes de información, a saber: el uso de la información genética y las pruebas diagnósticas de laboratorio. La información genética permite al neurólogo identificar a los pacientes en peligro de desarrollar ciertas enfermedades e iniciar de inmediato la búsqueda de marcadores biológicos antes que los síntomas o signos aparezcan. Las pruebas de investigación bioquímica general son aplicables a toda una población y permiten identificar las enfermedades neurológicas en individuos que aún no manifiestan su primer síntoma; en algunas de estas enfermedades puede instituirse el tratamiento antes que el sistema nervioso sufra lesión. Por tanto, en la neurología preventiva la metodología de laboratorio puede adquirir prioridad sobre la metodología clínica.

Los métodos de laboratorio disponibles para el diagnóstico neurológico se estudian en el capítulo que sigue y en el 45, que trata sobre la electrofisiología clínica. Los principios relevantes de los métodos de investigación genética y de laboratorio con que se cuenta en la actualidad para la predicción de las enfermedades se presentan en la descripción de las enfermedades a las que son aplicables.

DEFICIENCIAS DEL MÉTODO CLÍNICO

El diagnóstico neurológico se simplifica en gran medida si el médico se ajusta con toda confianza al método clínico que se describe aquí. En la mayor parte de los casos puede llegarse a un diagnóstico anatómico. La causa de la enfermedad tal vez sea más evasiva y suele requerir el empleo inteligente y selectivo de diversos procedimientos de laboratorio que se describen en el siguiente capítulo.

Empero, incluso después de la aplicación más asidua del método clínico y de los procedimientos de laboratorio, quedan numerosos pacientes cuyas enfermedades evaden el diagnóstico. En estas circunstancias los autores encuentran gran ayuda en las siguientes reglas básicas:

1. Centrar el análisis clínico en los síntomas y signos principales, y evitar la distracción a causa de signos menores y datos clínicos inciertos. Como se mencionó con anterioridad, cuando el signo principal se interpreta de manera errónea —por ejemplo, se toma un temblor como signo de ataxia o se considera que la fatiga se debe a debilidad—, el método clínico es erróneo desde el principio.
2. Evitar el cierre prematuro del diagnóstico. A menudo esto es resultado de una fijación prematura en algún aspecto del interrogatorio o la exploración física, que cierra la mente a las consideraciones diagnósticas alternativas. La primera formulación diagnóstica debe tomarse sólo como una hipótesis que puede someterse a prueba y que está sujeta a modificaciones cuando se obtienen nuevos datos del caso. Si la enfermedad se encuentra en una etapa de transición, el tiempo se encarga de que sobrevenga el cuadro completo y que el diagnóstico se aclare.
3. Cuando se carece de varios de los aspectos principales de la enfermedad que está bajo consideración debe plantearse siempre un diagnóstico alternativo. No obstante, en general es más probable que el médico encuentre manifestaciones raras de enfermedades frecuentes que manifestaciones típicas de enfermedades raras (paráfrasis del teorema de Bayes).
4. Es preferible basar el diagnóstico en la experiencia propia con los síntomas y los signos dominantes, y no en los análisis estadísticos de frecuencia de los fenómenos clínicos. La mayor parte de los métodos de análisis de las decisiones basados en la probabilidad resulta desalentadora en relación con las enfermedades neurológicas por la imposibilidad de valorar la importancia de cada dato clínico.
5. Siempre que es razonable y seguro, se obtienen tejidos para su estudio con objeto de añadir la dimensión de la histopatología al estudio clínico.

Como lo indica Chimowitz, los estudiantes tienden a equivocarse en el reconocimiento de enfermedades que nunca han visto y los clínicos experimentados pueden fallar para reconocer una variante rara de una enfermedad común. No hay duda que algunos clínicos son más capaces que otros para resolver problemas clínicos difíciles. Su talento no es intuitivo como se supone en ocasiones, sino atribuible a que prestan atención a los detalles de su experiencia con muchas enfermedades y las catalogan para referencia futura. El caso infrecuente se graba en la memoria y puede recordarse cuando se encuentra otro similar. La experiencia prolongada también enseña al médico a no aceptar de inmediato una explicación que parece obvia.

TERAPÉUTICA EN NEUROLOGÍA

Entre las especialidades médicas, la neurología ocupa de manera tradicional una posición en cierto grado anómala, pues muchos consideran que se trata de algo más que un ejercicio intelectual relacionado con la elaboración de diagnósticos de enfermedades intratables. Esta opinión despectiva de la profesión neurológica carece de validez en la actualidad. Hay un número creciente de enfermedades, algunas médicas y otras quirúrgicas, para las que ahora se dispone de tratamiento específico y —gracias a los progresos de las neurociencias— su número se incrementa de manera sostenida. Los aspectos pertinentes de estas terapéuticas y las dosis, la duración y la forma de administración de fármacos particulares se estudian en capítulos subsecuentes, en relación con la descripción de enfermedades individuales.

Además, existen muchas enfermedades en que las funciones neurológicas pueden restablecerse en grado variable con las medidas apropiadas de rehabilitación o el uso razonable de agentes terapéuticos que aún no se aceptan por completo. Los informes de efectividad de una terapéutica particular, con base en el análisis estadístico de estudios clínicos a gran escala, deben considerarse con prudencia. ¿Estuvo bien planteado el estudio, se apegó de manera rígida a los criterios para distribución al azar y admisión de casos, se estandarizaron los métodos estadísticos, el grupo testigo era en realidad equivalente o comparable? La experiencia de los autores, basada en participación en los estudios multicéntricos mencionados, es que hay que aceptar siempre con cautela los planteamientos originales. No son tan escépticos como lo son algunos de sus colegas respecto a la importancia que se concede a últimas fechas a la medicina “basada en evidencias” o “científico-estadística”, como también se le denomina, pero aceptan el criterio de Caplan de que gran parte de tal “evidencia” no es aplicable en decisiones terapéuticas individuales difíciles; lo anterior en parte es válido porque los efectos pequeños, aunque con significancia estadística, pueden tener escasas consecuencias cuando se aplican a algún paciente individual. Sobra decir que los datos obtenidos de estudios clínicos deben ser utilizados dentro del contexto del estado físico y mental global y la edad de cada paciente. Puesto que los agentes terapéuticos recién propuestos a menudo son riesgosos y caros, suele ser prudente esperar a que nuevos estudios confirmen los beneficios que se les atribuyen o que se expongan los errores del diseño o de las conclusiones del estudio original.

El diagnóstico neurológico es más que un pasatiempo intelectual incluso cuando no hay tratamiento posible. El primer paso en el estudio científico de un proceso morboso es su identificación en un paciente vivo. Hasta que esto se logre, resulta imposible aplicar de manera adecuada el “método maestro del experimento controlado”. De este modo, el método clínico de la neurología sirve tanto al médico en los aspectos prácticos del diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento, como al científico clínico que investiga el mecanismo y la causa de la enfermedad.

Para terminar este capítulo introductorio, se comenta el número extraordinario de enfermedades del sistema nervioso en todo el mundo y en Estados Unidos. No son sólo los cuadros como el traumatismo del encéfalo y la médula espinal, el accidente cerebrovascular, la epilepsia, el retardo o las enfermedades mentales y la demencia senil muy frecuentes y comprenden la mayor parte de tales enfermedades, u ocupan el segundo lugar solamente en algunas partes del mundo después de las enfermedades infecciosas, sino que también su naturaleza es discapacitante y a menudo crónica y altera de manera fundamental la vida de la persona afectada. Además, en mayor grado que en otros campos, suscita enorme interés la posibilidad de cura o mejoría por el uso de nuevas técnicas como la biología molecular y la geneterapia, y por ello en secciones apropiadas se incluyen aspectos de los conocimientos científicos actuales en dichos campos.

BIBLIOGRAFÍA

André-Thomas, Chesni Y, Dargassies st-Anne S: *The Neurological Examination of the Infant*. London, National Spastics Society, 1960.

Caplan LR: Evidence based medicine: Concerns of a clinical neurologist. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:569, 2001.

Chimowitz MI, Logigian EL, Caplan LP: The accuracy of bedside neurological diagnoses. *Ann Neurol* 28:78, 1990.

DeMyer WE: *Technique of the Neurologic Examination: A Programmed Text*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1994.

Donaghy M, Compston A, Rossor M, Warlow C: Clinical diagnosis, in *Brain's Diseases of the Nervous System*, 11th ed. Oxford, UK, Oxford University Press, 2001, pp 11–60.

Gesell A, Amatruda CS, in Knoblock H, Pasamanick B (eds): *Gesell and Amatruda's Developmental Diagnosis*, 3rd ed. New York: Harper & Row, 1974.

Glick T: *Neurologic Skills: Examination and Diagnosis*. Boston, Blackwell, 1993.

Haerer AF: *DeJong's The Neurological Examination*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott, 1992.

Holmes G: *Introduction to Clinical Neurology*, 3rd ed. Revised by Bryan Matthews. Baltimore, Williams & Wilkins, 1968.

Mancall EL: *Alpers and Mancall's Essentials of the Neurologic Examination*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1981.

Mayo Clinic and Mayo Foundation: *Clinical Examinations in Neurology*, 6th ed. St. Louis, Mosby–Year Book, 1991.

Paine RS, Oppe TE: *Neurological Examination of Children*. London, Spastics Society Medical Education and Information Unit, 1966.

Ross RT: *How to Examine the Nervous System*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1998.

Spillane JA: *Bickerstaff's Neurological Examination in Clinical Practice*, 6th ed. Oxford, UK, Blackwell Scientific, 1996.

CAPÍTULO 2

TÉCNICAS ESPECIALES PARA EL DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO

El análisis y la interpretación de los datos identificados mediante un interrogatorio y una exploración física cuidadosos pueden resultar suficientes para el diagnóstico. Por tanto, los exámenes especiales de laboratorio no hacen más que corroborar la impresión clínica. Sin embargo, más a menudo ocurre que la naturaleza de la enfermedad no puede discernirse sólo por el "estudio del caso"; es posible reducir las posibilidades diagnósticas a dos o tres, pero la correcta es incierta. Bajo estas circunstancias el neurólogo recurre a los exámenes básicos que se describen más adelante. La finalidad del neurólogo es llegar a un diagnóstico final por medio del análisis preciso de los datos clínicos con la ayuda del menor número posible de procedimientos de laboratorio. Más aún, la estrategia del estudio de laboratorio de la enfermedad debe basarse sólo en las consideraciones terapéuticas y pronósticas, y no en la curiosidad del médico o en las exigencias medicolegales supuestas.

Hace algunos decenios los únicos procedimientos de laboratorio con que contaba el neurólogo eran la punción lumbar y el examen de una muestra de líquido cerebroespinal (CSF), radiología del cráneo y de columna vertebral, mielografía con material de contraste, neumoencefalografía y electroencefalografía. En la actualidad, gracias a los progresos formidables de la tecnología científica, el arsenal del médico se amplió para incluir una multitud de métodos de neuroimagenología, bioquímicos y genéticos. Algunos de estos nuevos métodos son tan impresionantes que puede plantearse la tentación de emplearlos para sustituir el interrogatorio y la exploración física detallados y cuidadosos. El empleo del laboratorio con esta finalidad debe evitarse; desde luego, no garantiza el diagnóstico. De hecho, los hallazgos de laboratorio [incluso imágenes por resonancia magnética (MRI)] resolvieron el diagnóstico clínico en 40 de un grupo de 86 pacientes neurológicos hospitalizados que fueron examinados de manera cuidadosa, pero fallaron en los 46 restantes (Chimowitz y colaboradores). En la práctica actual, con gran frecuencia, los métodos auxiliares permiten identificar anormalidades que carecen de importancia para el problema principal. El médico siempre debe tener en mente la primacía del método clínico y juzgar la relevancia y el significado de cada dato de laboratorio sólo en el contexto de los hallazgos clínicos. De aquí que el neurólogo deba familiarizarse con todos los procedimientos de laboratorio importantes para una enfermedad neurológica, su confiabilidad y los peligros que entrañan.

A continuación se incluye una descripción de métodos de laboratorio que pueden aplicarse a diversas enfermedades del sistema nervioso. En los capítulos que corresponden a las enfermedades en cuestión se señalan métodos cuya aplicación es pertinente para identificar un complejo sintomático o una categoría particular de enfermedad; por ejemplo, la audiografía para evaluar la sordera; la electronistagmografía (ENG) en casos de vértigo; la electromiografía (EMG) y los estudios de conducción nerviosa y también la obtención de fragmentos de nervio y músculo para biopsia en caso de enfermedad neuromuscular.

PUNCIÓN LUMBAR Y ESTUDIO DEL LÍQUIDO CEREBROESPINAL

Los datos obtenidos en el estudio del líquido cefalorraquídeo o cerebroespinal (CSF) son fundamentales para el diagnóstico de algunas enfermedades del sistema nervioso, en particular cuadros infecciosos e inflamatorios, hemorragia subaracnoidea y trastornos que alteran la presión intracraneal. Las combinaciones de hallazgos o "fórmulas" en dicho líquido por lo común denotan clases particulares de enfermedades y se resumen en el cuadro 2-1.

Indicaciones para la punción lumbar

1. Obtener mediciones de la presión del CSF y colectar una muestra de éste para los exámenes celular, citológico, químico y bacteriológico.
2. Ayudar en el tratamiento con la administración raquídea de anestésicos y a veces antibióticos o agentes antitumorales, o mediante la reducción de la presión del CSF.
3. Inyectar una sustancia radiopaca, como en la mielografía, o un agente radiactivo, como en la cisternografía centelleográfica.

La punción lumbar (CP) conlleva cierto riesgo si la presión del CSF es muy elevada (a juzgar por la cefalalgia y el papiledema) puesto que aumenta la posibilidad de hernia cerebelosa o transtentorial mortal. El riesgo es considerable cuando el papiledema se debe a un tumor intracraneal, pero es mucho menor en los pacientes con hemorragia subaracnoidea o seudotumor cerebral, trastornos en los que se emplean punciones lumbares repetidas como medida terapéutica. Los pacientes con meningitis purulenta también corren un riesgo pequeño de hernia transtentorial, pero la necesidad de un diagnóstico definitivo y la institución del tratamiento apropiado lo antes posible supera con mucho tal riesgo. Por tanto, con esta excepción, la punción lumbar debe ir precedida por tomografía computadorizada (CT) u obtención de imágenes de resonancia magnética (MRI) en todos los casos que se sospeche elevación de la presión intracraneal. Si en los métodos radiológicos se identifica una masa patológica que desplace el tejido encefálico hacia el orificio tentorial o al agujero occipital (la presencia de la masa sola asume menor importancia) y si se considera absolutamente esencial contar con la información que aporte el estudio del CSF, la punción lumbar se puede realizar con precauciones. Se utiliza una aguja fina (núm. 22 o 24) y si se advierte que la presión del líquido es muy grande (más de 400 mmH_2O) se obtiene una muestra necesaria del mismo y, de acuerdo con el trastorno sospechado o el estado del enfermo, se administrará manitol (o urea) y en el manómetro se observa si disminuye la presión. A continuación se administra dexametasona o un corticoesteroide equivalente a la dosis intravenosa inicial de 10 mg, seguida por dosis de 4 a 6 mg cada 6 h con el objeto de producir una reducción sostenida de la presión intracraneal.

La *punción cisternal* y la *punción subaracnoidea cervical,* aunque seguras cuando las efectúa un experto, son demasiado peligrosas para enfrascarse en ellas sin experiencia. Se prefiere la punción lumbar, salvo en casos francos de bloqueo espinal que requieren una muestra de líquido de la cisterna o mielografía por arriba de la lesión.

Técnica de punción lumbar La experiencia enseña la importancia de una técnica meticulosa. La punción lumbar debe efectuarse siempre bajo condiciones estériles. Se inyecta anestésico local en la piel y por debajo de ella, lo que debe tornar indoloro el procedimiento. El calentamiento del analgésico girando el frasco ámpula entre las palmas de las manos parece disminuir la sensación urente que acompaña

Cuadro 2-1
Características de las fórmulas del líquido cerebroespinal (CSF)

CUADRO PATOLÓGICO	CÉLULAS	PROTEÍNA	GLUCOSA	OTROS SIGNOS
Infección bacteriana	Más de 50 leucocitos/mm³, a menudo con incrementos mayores	100-250 mg%	20 a 50 mg%; por lo regular la cifra es menor de la mitad de la cifra de glucemia	Por medio de la tinción de Gram se detectan los microorganismos; hay mayor presión del líquido
Infección por virus, hongos o espiroquetas	10 a 100 leucocitos/mm³	50-200 mg%	Cifra normal o un poco menor	Se necesitan técnicas especiales de cultivo; la presión es normal o un poco mayor
Infección tuberculosa	Más de 25 leucocitos/mm³	100-1 000 mg%	Menos de 50 y a menudo disminución extraordinaria	Se necesitan técnicas especiales de cultivo y a veces de la reacción en cadena de la polimerasa, para detectar los microorganismos
Hemorragia subaracnoidea	Más de 500 eritrocitos/mm³; leve incremento en el número de leucocitos	60-150 mg%	Normal	Es importante diferenciar tal cuadro, de la punción lumbar traumática por la presencia de xantocromía en la muestra centrifugada; incremento extraordinario de la presión
Hemorragia cerebral, traumatismo	50 a 200 eritrocitos/mm³; cifra mayor si la sangre ha pasado al ventrículo	50-150 mg%	Normal	Puede haber incremento de la presión
Accidente isquémico	Cifra normal o escasos leucocitos	Normal	Normal	Presión normal, salvo que haya edema encefálico
Esclerosis múltiple	Cifra normal o escasos leucocitos	Normal o incremento leve	Normal	Mayor fracción de IgG y bandas oligoclonales

a la infiltración cutánea. Se coloca a la persona sobre su costado, de preferencia en decúbito lateral izquierdo (en el caso de médicos con predominio de su mano derecha), con las caderas y las rodillas en flexión, el eje de las caderas en sentido vertical y la cabeza muy cercana a las rodillas tanto como lo permita la comodidad (cuanto más se acerque a la posición fetal, será más fácil penetrar en el espacio subaracnoideo). Las caderas deben ser verticales, el dorso quedar en alineación cerca del borde del lecho, y debajo de la oreja y la cabeza se colocará una almohada. La punción se realiza con mayor facilidad en el espacio intervertebral L3-L4 que corresponde al plano axil de las crestas iliacas o en el espacio que está por arriba o debajo de él. En lactantes y niños de corta edad en quienes la médula espinal puede llegar al nivel del espacio L3-L4, habrá que usar espacios más inferiores. Los anestesistas expertos que tienen destreza en la raquianestesia han sugerido usar la aguja más fina posible de modo que el bisel se oriente en el plano longitudinal de las fibras de la duramadre (véase más adelante el tema de agujas atraumáticas). Por lo común se puede palpar y advertir un momento en que las estructuras "ceden" al penetrar la aguja a la duramadre, seguida de un ruido sutil (pop) cuando se punciona la membrana aracnoides. En ese punto habrá que extraer lentamente el trocar del interior de la aguja para que no ejerza presión al aspirar alguna raicilla nerviosa en su interior, y origine dolor radicular; el dolor ciático durante la técnica indica que se ha colocado la aguja demasiado hacia afuera. Si se lentifica la salida de líquido habrá que elevar lentamente la cabeza de la persona. Para acelerar la salida de líquido se puede utilizar la acción capilar del contacto de líquido con el borde de un tubo colector. En ocasiones se recurre a la aspiración suave con una jeringa de calibre pequeño para superar la resistencia del CSF proteínico y viscoso. La falla para entrar en el espacio subaracnoideo lumbar después de dos a tres pruebas por lo general se supera si la punción se efectúa con el paciente sentado y a continuación se le ayuda a recostarse sobre un lado para las mediciones de la presión y la extracción del líquido. Más a menudo la "punción seca" se debe a una aguja colocada de manera inapropiada y a obliteración del espacio subaracnoideo por una lesión compresiva de la cola de caballo o por aracnoiditis adherente crónica.

La punción lumbar se acompaña de escasas complicaciones graves (salvo el pequeño peligro de inducir hernia encefálica en las circunstancias antes descritas). La más frecuente es la cefalea que, según cálculos, aparece en 33% de los pacientes, pero en una cifra mucho menor en su forma intensa. Tal vez el dolor obedezca a la disminución de la presión de CSF y la compresión sobre los vasos cerebrales y durales al asumir la persona la posición erecta. A pesar de que muy a menudo se siguen precauciones como el decúbito dorsal o la ingestión de líquidos después de la punción, no se ha demostrado que impidan la cefalea. En el estudio de Strupp y colaboradores, el uso de una aguja atraumática fue el único factor que disminuyó a la mitad la incidencia de la complicación (como dato curioso, se observó una frecuencia de la cefalea del doble después de la punción diagnóstica que la que ocurre después de raquianestesia). Las personas que por lo regular sufren cefaleas constantes antes de la punción, según señalamientos, tienen una frecuencia mayor de la misma una vez puesta en práctica tal técnica. La cefalea, cuando es intensa, puede acompañarse de vómitos y moderada rigidez del cuello. Sólo en muy contadas ocasiones surgen parálisis unilaterales o bilaterales del sexto par craneal o de otros pares, incluso durante lapsos sin cefalea. En el capítulo 30 se expone con mayor detalle el síndrome de baja presión de CSF, su tratamiento con la introducción de un volumen pequeño de sangre y otras complicaciones de la punción lumbar.

El paso de sangre a los espacios meníngeos del raquis puede observarse en personas que ingieren anticoagulantes [tiempo de protrombina >14, o Razón Internacional Normalizada (INR) >1.4], padecen plaquetopenia (menos de 30 000 a 50 000 plaquetas/mm³) o muestran deficiente función trombocítica (alcoholismo, uremia). El tratamiento incluye la corrección de la coagulopatía y, en algunos casos, la evacuación quirúrgica del coágulo. Sólo en contadas ocasiones la meningitis purulenta e infección en el disco intervertebral complican la punción lumbar como consecuencia de transgresiones a la técnica estéril; la introducción de partículas (como las de talco) origina meningitis estéril.

Procedimientos de exploración

Luego de entrar en el espacio subaracnoideo se determina la presión y —en casos especiales— las "dinámicas" del CSF (véase abajo), y se obtienen muestras de este líquido. Se observa el aspecto macroscópico del líquido, después de lo cual el CSF puede examinarse en tubos separados para: 1) número y tipos de células, y presencia de microorganismos; 2) contenido de proteínas y glucosa; 3) células tumorales, con el uso de un filtro Millipore o una técnica similar; 4) contenido de gammaglobulinas y otras fracciones proteínicas, y la

presencia de bandas oligoclonales; 5) pigmentos, lactato, NH_3, pH, CO_2, enzimas y sustancias elaboradas por los tumores, y 6) bacterias y hongos (por cultivo), antígenos criptocócicos, micobacterias, virus de herpes y DNA de citomegalovirus (mediante reacción en cadena de la polimerasa), y aislamiento de virus.

Presión y dinámicas Con el paciente en posición de decúbito lateral se mide la presión del CSF con un manómetro conectado a la aguja en el espacio subaracnoideo. En el adulto normal la presión de abertura varía entre 100 y 180 mmH_2O, u 8 a 14 mmHg. En el niño la presión se encuentra en los límites de 30 a 60 mmH_2O. La presión que excede 200 mmH_2O en el paciente relajado y con las piernas estiradas refleja la presencia de aumento de la presión intracraneal. Las presiones de 50 mmH_2O o menores en un adulto indican hipotensión intracraneal, que por lo general se debe a fuga de CSF o deshidratación sistémica. Cuando la presión se mide con la aguja en el saco lumbar y el paciente en posición sedente, el líquido del manómetro sube al nivel de la cisterna magna (la presión se aproxima al doble de la que corresponde a la posición de decúbito). No alcanza el nivel de los ventrículos porque estos últimos se encuentran en un sistema cerrado bajo presión ligeramente negativa, en tanto que el líquido en el manómetro recibe la influencia de la presión atmosférica. En condiciones normales, con la aguja colocada de manera adecuada en el espacio subaracnoideo, el líquido del manómetro oscila unos cuantos milímetros en respuesta al pulso y la respiración, y la altura de la columna se incrementa con prontitud si el paciente tose, hace esfuerzos o ejerce presión abdominal.

La presencia de bloqueo subaracnoideo raquídeo puede confirmarse mediante compresión yugular (prueba de Queckenstedt). Primero se comprime un lado del cuello y luego el otro y, por último, esta maniobra se efectúa en ambos lados de manera simultánea con presión suficiente para comprimir las venas pero no las arterias carótidas (prueba de Queckenstedt). En ausencia de bloqueo subaracnoideo se observa incremento rápido de la presión de 100 a 200 mmH_2O y retorno al nivel original en un plazo de unos pocos segundos tras liberar la compresión. La falta de aumento de la presión con esta maniobra suele indicar que la aguja se colocó de manera inapropiada. La elevación de la presión en respuesta a la compresión abdominal (o la tos o los esfuerzos) pero no a la compresión yugular indica un bloqueo subaracnoideo espinal. La falta de aumento de la presión al comprimirse una vena yugular pero no la otra (prueba de Tobey-Ayer) puede señalar trombosis del seno lateral. En la actualidad rara vez se emplean estas pruebas, que se reemplazaron por técnicas de imágenes más precisas y menos peligrosas, pero aún tienen utilidad en circunstancias apropiadas. La compresión yugular nunca debe realizarse ante la presencia o sospecha de un tumor intracraneal o de una lesión expansiva.

Aspecto a simple vista y pigmentos En condiciones normales el CSF es incoloro como el agua. Los grados menores de cambio de color se identifican mejor mediante comparación de tubos que contienen CSF y agua contra un fondo blanco (bajo iluminación de luz del día mejor que bajo iluminación fluorescente) o por observación del contenido de los tubos desde arriba. La presencia de eritrocitos confiere al líquido un aspecto nebuloso o de vidrio despulido; debe haber por lo menos 200 eritrocitos/mm^3 para que este cambio se identifique. La presencia de 1 000 a 6 000 eritrocitos/mm^3 imparte un color rosado nebuloso a rojo que depende de la cantidad de sangre; la centrifugación o el reposo del líquido contenido en el tubo de ensayo produce sedimentación de los eritrocitos. Varios cientos o más de leucocitos en el líquido (pleocitosis) pueden causar una ligera turbidez opaca.

Una punción traumática (en que la sangre del plexo venoso epidural se introduce en el CSF) ocasiona una seria confusión en el diagnóstico si se interpreta de manera incorrecta como indicativa de una hemorragia subaracnoidea preexistente. Para distinguir entre estos dos tipos de "punción sanguinolenta" deben tomarse dos o tres muestras de líquido seriadas durante la PL. En caso de punción traumática suele observarse un número decreciente de eritrocitos en el segundo y el tercer tubos. En caso de punción traumática la presión del CSF suele ser normal y, si se mezcla una gran cantidad de sangre con el líquido, éste se coagula o se forman membranas fibrinosas. Estos fenómenos no se observan en caso de hemorragia preexistente porque la sangre se diluye mucho con el CSF y se desfibrina. En caso de hemorragia subaracnoidea los eritrocitos empiezan a experimentar hemólisis en el plazo de unas cuantas horas e imparten un color rojo rosado (eritrocromía) al líquido sobrenadante; permitir que el CSF repose durante uno o más días determinará que el líquido se vuelva de color pardo amarillento (xantocromía). La centrifugación inmediata del líquido sanguinolento extraído por punción traumática da por resultado un líquido sobrenadante incoloro; sólo cuando hay grandes cantidades de eritrocitos (más de 100 000/mm^3) el líquido sobrenadante se torna débilmente xantocrómico a causa de contaminación por bilirrubina sérica y lipocromos.

El líquido de una punción traumática debe contener uno o dos leucocitos por 1 000 eritrocitos si se asume que el hematócrito es normal, pero en realidad su proporción varía en forma amplia. En caso de hemorragia subaracnoidea la proporción de leucocitos aumenta conforme los eritrocitos se lisan y a veces alcanza un valor de varios cientos por milímetro cúbico; pero las variedades de esta reacción determinan que tampoco pueda depositarse confianza en ella para distinguir entre la hemorragia traumática y la preexistente. Lo mismo puede decirse de la crenación de los eritrocitos, que ocurre en ambos tipos de hemorragia.

La razón por la que los eritrocitos experimentan lisis rápida en el CSF no está clara. Con seguridad no se debe a diferencias osmóticas porque las osmolaridades del plasma y del CSF son en esencia las mismas. Fishman sugiere que el contenido proteínico bajo del CSF desequilibra la membrana del eritrocito de alguna manera. Tampoco está clara la explicación de la fagocitosis rápida de los eritrocitos en el CSF, que se inicia en plazo de 48 h.

Los pigmentos que alteran el color del CSF después de hemorragia subaracnoidea son oxihemoglobina, bilirrubina y metahemoglobina; en su forma pura estos pigmentos son de color rojo (anaranjado o amarillento anaranjado con la dilución), amarillo canario y pardo, respectivamente. Las mezclas de estos pigmentos producen combinaciones de colores. La oxihemoglobina aparece primero varias horas después de la hemorragia, su concentración se vuelve máxima cerca de 36 h después y disminuye durante un periodo de siete a nueve días si no ocurre hemorragia ulterior. La bilirrubina empieza a aparecer dos a tres días después y su cantidad se incrementa conforme la oxihemoglobina disminuye. Tras una hemorragia viva única, la bilirrubina persiste en el CSF durante dos a tres semanas; la duración de su presencia varía según el número de eritrocitos que había. La metahemoglobina aparece cuando la sangre está loculada o enquistada y aislada del flujo del CSF. Pueden usarse técnicas espectrofotométricas para distinguir los diferentes productos de degradación de la hemoglobina y así determinar el tiempo aproximado de hemorragia.

No toda la xantocromía del CSF se debe a hemólisis de los eritrocitos. En caso de ictericia intensa las bilirrubinas tanto de reacción directa como de reacción indirecta se difunden hacia el CSF. La cantidad de bilirrubina varía entre un décimo a un centésimo de la que se observa en el suero. La elevación de las proteínas del CSF por cualquier causa resulta en opacidad vaga y xantocromía, que guarda una proporción aproximada con la fracción de bilirrubina fija en albúmina. La coloración causada por las proteínas se hace notable a simple vista sólo a concentraciones que excedan 150 mg/100 ml. La hipercarotenemia y la hemoglobinemia (a través de los productos de la degradación de la hemoglobina, en particular la oxihemoglobina) también confieren un tinte amarillento al CSF conforme la sangre se coagula en el espacio subdural o epidural del

cráneo o la columna vertebral. La mioglobina no penetra al CSF quizá porque el bajo umbral renal a este pigmento permite depurarlo con rapidez de la sangre.

Celularidad. Durante el primer mes de vida el CSF puede contener un número pequeño de células mononucleares. Después de este periodo, en condiciones normales, el CSF no contiene células o hay como máximo hasta cinco linfocitos u otras células mononucleares por milímetro cúbico. La elevación de la cuenta de leucocitos en el CSF significa siempre un proceso reactivo a bacterias u otros agentes infecciosos, sangre, sustancias químicas o una neoplasia, o vasculitis. Los leucocitos pueden contarse en una cámara de recuento ordinaria, pero su identificación requiere centrifugación del líquido y tinción de Wright del sedimento o empleo de filtro Millipore, fijación celular y tinción. De este modo es posible reconocer y realizar el recuento diferencial de leucocitos neutrófilos y eosinófilos (los últimos son notorios en enfermedad de Hodgkin, infecciones parasitarias y émbolos de colesterol), linfocitos, células plasmáticas, células mononucleares, células aracnoideas de revestimiento, macrófagos y células tumorales. Pueden verse también bacterias, hongos y fragmentos de equinococos y cisticercos en las preparaciones con células teñidas o con tinción de Gram. La preparación de tinta china es útil para distinguir entre linfocitos y criptococos o *Candida*. En ocasiones se encuentran bacilos acidorresistentes en las muestras teñidas de manera apropiada. Las monografías de Dufresne y de den Hartog-Jager y el artículo de Bigner son referencias excelentes acerca de la citología del CSF. Las técnicas de inmunotinción especiales que se aplican a las células de CSF permiten identificar los marcadores celulares del linfoma, la proteína fibrilar glial, el antígeno carcinoembrionario y otros. El microscopio electrónico permite la identificación más precisa de las células tumorales y puede demostrar sustancias como fragmentos fagocitados de mielina (p. ej., en caso de esclerosis múltiple). Éstos y otros métodos especiales para el examen de las células del CSF se mencionan en los capítulos correspondientes.

Proteínas En contraste con el contenido elevado de proteínas de la sangre (5 500 a 8 000 mg/100 ml), el del líquido cerebroespinal lumbar es de 45 mg/100 ml o menos en el adulto. El contenido de proteínas del CSF de las cisternas basales es de 10 a 25 mg/100 ml, y el de los ventrículos, de 5 a 15 mg/100 ml, lo que refleja un gradiente ventricular-lumbar en la permeabilidad de las células endoteliales a las proteínas (barrera hematocerebroespinal) y un grado menor de circulación en la región lumbosacra. En niños la concentración de proteínas es un poco menor en cada nivel (menos de 20 mg/100 ml en el espacio subaracnoideo lumbar). Las concentraciones más elevadas de lo normal indican un proceso patológico en el epéndimo o las meninges —ya sea encéfalo, médula espinal o raíces nerviosas— aunque la causa de los incrementos modestos de las proteínas en el CSF con frecuencia permanece sin aclararse.

Como cabría esperar, la hemorragia hacia los ventrículos o el espacio subaracnoideo resulta en fuga no sólo de eritrocitos, sino también de proteínas séricas. Si las concentraciones séricas de proteínas son normales, las proteínas del CSF deben incrementarse en cerca de 1 mg por cada 1 000 eritrocitos en tanto se emplee el mismo tubo de ensayo con CSF para determinar la cuenta celular y el contenido proteínico. (La misma premisa es válida en el caso de una punción traumática que permite el paso de sangre venosa al líquido cerebroespinal en el sitio de punción.) Sin embargo, en el caso de hemorragia subaracnoidea, dado el efecto irritante de los eritrocitos rotos (hemólisis) en la leptomeninge, puede aumentar la concentración de proteínas del CSF muchas veces tal proporción.

El contenido proteínico del CSF en las meningitis bacterianas, en las que la perfusión coroidea y meníngea se eleva, a menudo alcanza 500 mg/100 ml o más. Las infecciones víricas inducen una reacción menos intensa y sobre todo linfocítica, y una elevación menor de las proteínas —por lo general de 50 a 100 mg, pero a veces hasta de 200 mg/100 ml; en algunos casos el contenido de proteínas es normal. Los tumores paraventriculares, al reducir la barrera hematocerebroespinal, con frecuencia elevan las concentraciones totales de proteínas a más de 100 mg/100 ml. Valores de proteínas hasta de 500 mg/100 ml o incluso mayores se encuentran en casos excepcionales del síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Los valores de 1 000 mg/100 ml o más suelen indicar loculación del CSF lumbar (bloqueo del CSF); por tanto, el líquido es de color amarillo intenso y se coagula con facilidad por la presencia de fibrinógeno. Esta combinación de anormalidades del CSF se denomina *síndrome de Froin*. Los bloqueos parciales del CSF por la rotura de discos o tumores pueden elevar las proteínas a 100 o 200 mg/100 ml. A veces se encuentran valores bajos de proteínas en el CSF en el meningismo (una enfermedad febril con signos de irritación meníngea pero con CSF normal), en el trastorno que se conoce como hidropesía meníngea (cap. 30), en hipertiroidismo o después de punción lumbar reciente.

La partición cuantitativa de las proteínas del CSF mediante métodos electroforéticos e inmunoquímicos demuestra la presencia de la mayor parte de las proteínas séricas con peso molecular menor de 150 000 a 200 000. Las fracciones proteínicas que se identifican por electroforesis son prealbúmina y albúmina, así como globulinas alfa$_1$, alfa$_2$, beta$_1$, beta$_2$ y la fracción de gammaglobulinas, las cuales están representadas en su mayor parte por las inmunoglobulinas (la principal inmunoglobulina en el CSF normal es la IgG). En el cuadro 2-2 se presentan los valores cuantitativos de las diferentes fracciones. Los métodos electroforéticos demuestran también la presencia de glucoproteínas, haptoproteínas, ceruloplas-

Cuadro 2-2
Valores promedio de los constituyentes del CSF y el suero normales

	LÍQUIDO CEREBROESPINAL	SUERO
Osmolaridad	295 mosmol/L	295 mosmol/L
Sodio	138.0 meq/L	138.0 meq/L
Potasio	2.8 meq/L	4.1 meq/L
Calcio	2.1 meq/L	4.8 meq/L
Magnesio	2.3 meq/L	1.9 meq/L
Cloruro	119 meq/L	101.0 meq/L
Bicarbonato	23.0 meq/L	23.0 meq/L
Tensión de dióxido de carbono	48 mmHg	38 mmHg (arterial)
pH	7.33	7.41 (arterial)
Nitrógeno no proteínico	19.0 mg/100 ml	27.0 mg/100 ml
Amoniaco	30.0 g/100 ml	70.0 g/100 ml
Ácido úrico	0.24 mg/100 ml	5.5 mg/100 ml
Urea	4.7 mmol/L	5.4 mmol/L
Creatinina	1.1 mg/100 ml	1.8 mg/100 ml
Fósforo	1.6 mg/100 ml	4.0 mg/100 ml
Lípidos totales	1.5 mg/100 ml	750.0 mg/100 ml
Colesterol total	0.4 mg/100 ml	180.0 mg/100 ml
Ésteres del colesterol	0.3 mg/100 ml	126.0 mg/100 ml
Glucosa	60 mg/100 ml	90.0 mg/100 ml
Lactato	1.6 meq/L	1.0 meq/L
Proteínas totales	15-50 mg/100 ml	6.5-8.4 g/100 ml
Prealbúmina	1-7%	Traza
Albúmina	49-73%	56%
Globulina alfa$_1$	3-7%	4%
Globulina alfa$_2$	6-13%	10%
Globulina beta (beta$_1$ + tau)	9-19%	12%
Gammaglobulina	3-12%	14%

FUENTE: reimpreso con autorización de Fishman.

mina, transferrina y hemopexina. Las grandes moléculas —como fibrinógeno, IgM y lipoproteínas— están casi excluidas del CSF.

Se observan otras diferencias notables entre las fracciones proteínicas del CSF y el plasma. El CSF contiene siempre una fracción prealbúmina y el plasma no. Aunque derivada del plasma, esta fracción, por una razón que se desconoce, se concentra en el CSF y su valor es más elevado en el ámbito ventricular que en el lumbar (tal vez por su concentración mediante las células coroideas). Además, la fracción $beta_2$ o tau del CSF (transferrina) es proporcionalmente mayor que en el plasma y también más elevada en el ámbito ventricular que en el espinal. La fracción gammaglobulina del CSF es de cerca de 70% en relación con la del suero.

En la actualidad se sabe que sólo unas cuantas de estas proteínas se vinculan con enfermedades específicas del sistema nervioso. La más importante es la IgG, que debe exceder 12% del contenido proteínico total del CSF en enfermedades como esclerosis múltiple, neurosífilis, panencefalitis esclerosante subaguda y otras meningoencefalitis víricas crónicas. La IgG sérica no se incrementa de la manera correspondiente, lo que significa que esta inmunoglobulina se origina en el sistema nervioso. No obstante, la elevación de la gammaglobulina sérica —como ocurre en la cirrosis, la sarcoidosis, el mixedema y el mieloma múltiple— se acompaña de incremento de la globulina de CSF. Por tanto, en los pacientes que presentan la gammaglobulina del CSF elevada también es necesario determinar los patrones electroforéticos de las proteínas séricas. En la esclerosis múltiple tienen importancia diagnóstica especial ciertos cambios cualitativos en el patrón de inmunoglobulinas del CSF, en particular la demostración de diversas bandas discretas (oligoclonales), como se expone en el capítulo 36.

La fracción albúmina del CSF se incrementa en gran variedad de enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y de las raíces nerviosas craneoespinales que aumentan la permeabilidad de la barrera hematocerebroespinal, pero no pueden obtenerse correlaciones clínicas específicas. Ciertas enzimas que se originan en el parénquima cerebral, en especial la fracción derivada del encéfalo de la cinasa de creatina (CK-BB) pero también la enolasa y la neopterina, se encuentran en el CSF después de un accidente vascular cerebral o trauma, y en trabajos experimentales se utilizan como marcadores de la lesión.

Glucosa En condiciones normales la concentración de glucosa del CSF está en los límites de 45 a 80 mg/100 ml, es decir, cerca de dos terceras partes de la de la sangre (0.6 a 0.7 de las concentraciones séricas). Las concentraciones más elevadas son paralelas a las de la glucosa sanguínea, pero con hiperglucemia notable la tasa entre la glucosa del CSF y la sanguínea se reduce (0.5 a 0.6). Con glucosa sérica extremadamente baja la tasa se eleva aún más, a cerca de 0.85. En general los valores de CSF menores de 35 mg/100 ml son anormales. Después de la inyección intravenosa de glucosa se requieren dos a cuatro horas para alcanzar el equilibrio con el CSF; ocurre un retraso semejante después de hacer disminuir la glucemia. Por las razones anteriores, en circunstancias ideales, habría que extraer de manera simultánea muestras de CSF y de sangre para medir la glucosa, con la persona en ayunas, u obtener el suero unas pocas horas antes de la punción (suele ser un método impráctico). Los valores bajos de glucosa de CSF (hipoglucorraquia) en presencia de pleocitosis suelen indicar meningitis piógena, tuberculosa o micótica, aunque se observan valores bajos en algunos pacientes con infiltración neoplásica diseminada de las meninges y a veces en caso de sarcoidosis y hemorragia subaracnoidea (casi siempre durante la primera semana).

El incremento casi invariable del lactato del CSF en la meningitis purulenta tal vez indique que los leucocitos polimorfonucleares y las células de las meninges y del tejido encefálico adyacente someten parte de la glucosa a glucólisis anaerobia. Durante mucho tiempo se asumió que en la meningitis las bacterias disminuían la concentración de glucosa del CSF mediante su metabolismo activo, pero el hecho de que la glucosa se conserva en cifras subnormales durante una a dos semanas después del tratamiento de la meningitis sugiere que quizás opere otro mecanismo. Por lo menos en teoría, el problema podría atribuirse a inhibición de la entrada de glucosa en el CSF a causa del sistema de transferencia de membrana alterado. Como regla, las infecciones víricas de las meninges y el encéfalo no disminuyen la glucosa del CSF o incrementan las concentraciones de lactato, aunque se informan concentraciones bajas de glucosa en un número pequeño de pacientes con meningoencefalitis por el virus de la parotiditis y rara vez con infecciones por virus de herpes simple y zoster.

Pruebas serológicas y virológicas La prueba del CSF para los antígenos de la superficie criptocócica como un método rápido para detectar esta infección micótica se ha vuelto una práctica rutinaria. En ocasiones se obtiene una reacción falsa positiva en presencia de títulos altos del factor reumatoide o anticuerpos antitreponémicos, pero de otra manera la prueba es más confiable que la preparación convencional de tinta china (pág. 621). En el CSF también pueden efectuarse pruebas de anticuerpo no treponémico de la sangre como VDRL (*Venereal Disease Research Laboratories*), prueba de floculación en laminilla y prueba de aglutinación rápida de la reagina plasmática (RPR). Cuando resultan positivas, estas pruebas son diagnósticas de neurosífilis, pero pueden ocurrir reacciones positivas falsas con enfermedades de la colágena, paludismo y pian o frambesia, o al contaminarse el CSF con sangre seropositiva. Las pruebas que dependen del empleo de antígenos treponémicos, entre ellas la de inmovilización de *Treponema pallidum* y la de anticuerpo treponémico fluorescente, son más específicas y ayudan a interpretar las reacciones positivas falsas. En el capítulo 32 se estudia el valor de los exámenes del CSF para el diagnóstico y el tratamiento de la neurosífilis, pero las pruebas de anticuerpos treponémicos del CSF ya no se practican de manera rutinaria. Los estudios serológicos para identificar la espiroqueta de la enfermedad de Lyme son útiles en circunstancias en que se sospecha que el sistema nervioso central está infectado por tal microorganismo.

La utilidad de las pruebas serológicas para identificar virus está limitada por el tiempo que se requiere para obtener los resultados, pero son útiles para conocer en forma retrospectiva el origen de la meningitis y la encefalitis. Pruebas más rápidas que usan la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en el CSF, que amplifica los fragmentos de DNA vírico, están ahora disponibles para el diagnóstico, en particular para los virus herpes y citomegalovirus. Estas pruebas son más útiles en la primera semana de la infección, cuando el virus está en reproducción y su material genómico es más notable; después las técnicas serológicas para la infección vírica son más sensibles. La amplificación del DNA mediante RCP tiene especial utilidad en la detección más rápida de bacilos tuberculosos en el CSF, cuyo cultivo convencional toma varias semanas en el mejor de los casos. Se cuenta con nuevas pruebas para la detección de proteínas priones en el líquido cerebroespinal y pueden ser útiles en el diagnóstico de las encefalopatías espongiformes, pero en la experiencia de quienes esto escriben los resultados han sido erráticos (cap. 33).

Cambios en los solutos y otros componentes La osmolalidad promedio del CSF (295 mosmol/L) es idéntica a la del plasma. Conforme la osmolalidad plasmática se incrementa tras la inyección de soluciones hipertónicas por vía intravenosa como manitol o urea, ocurre un retraso de varias horas en el incremento de la osmolalidad del CSF. Es durante este periodo cuando la hiperosmolalidad de la sangre deshidrata el encéfalo y disminuye el volumen del CSF.

Las concentraciones del CSF y séricas de sodio, potasio, calcio y magnesio se listan en el cuadro 2-2. Las enfermedades neurológicas no alteran las concentraciones de estos constituyentes del CSF de alguna manera característica. La concentración baja de cloruro

en el CSF que ocurre en la meningitis bacteriana es inespecífica, pero refleja hipocloremia y en menor grado elevación importante de las proteínas del CSF.

El *equilibrio acidobásico* del CSF tiene interés considerable en relación con la acidosis y la alcalosis metabólicas. En condiciones normales el pH del CSF se aproxima a 7.31, es decir, es un poco más bajo que el de la sangre arterial, de 7.41. La P_{CO_2} del CSF se encuentra en los límites de 45 a 49 mmHg, esto es, más alta que en la sangre arterial (cerca de 40 mmHg). Las concentraciones de bicarbonato de ambos líquidos son casi las mismas: 23 meq/L. El pH del CSF está regulado de manera precisa y tiende a conservarse hasta cierto punto sin cambios, incluso ante acidosis y alcalosis generales graves. Las mediciones del equilibrio acidobásico del CSF, aunque de interés, sólo tienen valor clínico limitado. Los cambios acidobásicos del CSF lumbar no siempre reflejan la presencia de cambios similares en el cerebro, ni los datos del CSF son tan precisos como índice de los cambios generales en comparación con las mediciones directas de los gases sanguíneos arteriales.

El *contenido de amoniaco* del CSF es de una tercera parte a la mitad del observado en la sangre arterial; se incrementa en la encefalopatía hepática, las hiperamonemias y en el síndrome de Reye; la concentración corresponde en forma aproximada con la gravedad de la encefalopatía. El contenido de ácido úrico del CSF se aproxima a 5% del que se observa en el suero y varía con los cambios en la concentración sérica (alto en la gota, la uremia y la meningitis, y bajo en la enfermedad de Wilson). La concentración de urea en el CSF es un poco menor que en el suero y en caso de uremia se incrementó en paralelo con la de la sangre. La inyección intravenosa de urea aumenta la concentración sanguínea de inmediato y la del CSF con mayor lentitud, ejerciendo un efecto osmótico deshidratante sobre los tejidos nerviosos centrales y el CSF. Se han aislado los 24 aminoácidos del CSF. La concentración del total de aminoácidos es de alrededor de un tercio de la del plasma. Se observan elevaciones de la glutamina en el coma hepático y el síndrome de Reye, y de fenilalanina, histidina, valina, leucina, isoleucina, tirosina y homocistina en las aminoacidurias correspondientes.

Se sabe que muchas de las *enzimas* que se encuentran en el suero se incrementan en el CSF bajo condiciones patológicas, por lo general en relación con un aumento de las proteínas de este líquido. Aún no se demuestra que alguno de los cambios enzimáticos sea un indicador específico de enfermedad neurológica, con la posible excepción de la *deshidrogenasa láctica*, en especial sus isoenzimas 4 y 5, que se derivan de los granulocitos y se elevan en la meningitis bacteriana, pero no en la meningitis aséptica o vírica. La deshidrogenasa láctica también se eleva en la meningitis carcinomatosa, lo mismo que el antígeno carcinoembrionario; sin embargo, este último no se eleva en la meningitis bacteriana, vírica o micótica. En cuanto a los *lípidos*, las cantidades en el CSF son pequeñas y su medición es complicada.

En la actualidad pueden medirse en el CSF los catabolitos de las *catecolaminas*. En condiciones normales el ácido homovainíllico (HVA), catabolito principal de la dopamina, y el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), catabolito principal de la serotonina, están presentes en el CSF; ambos son cinco a seis veces más elevados en el CSF ventricular que en el lumbar. Los valores de ambos catabolitos se reducen en los pacientes con parkinsonismo idiopático e inducido por fármacos.

Por último, puede decirse que gracias al desarrollo sostenido de las técnicas microquímicas para el análisis del CSF cabe esperar conocimientos mucho más profundos de los mecanismos metabólicos del encéfalo, sobre todo en las enfermedades metabólicas hereditarias. Es probable que los métodos ultrarrefinados como la cromatografía de gas y líquido revelen muchos nuevos productos catabólicos cuya medición será de utilidad para el diagnóstico y el tratamiento. Thompson revisó el análisis bioquímico del CSF y su empleo con finalidades diagnósticas.

EXAMEN RADIOGRÁFICO DE CRÁNEO Y COLUMNA VERTEBRAL

Durante mucho tiempo las radiografías simples de cráneo constituían una parte "rutinaria" del estudio del paciente neurológico, pero ahora es evidente que la información útil que este procedimiento radiológico aporta es hasta cierto punto pequeña. Incluso en los pacientes con trauma craneoencefálico, en los que la radiografía de cráneo parecería el método óptimo de exploración, se encuentra fractura en sólo 1 de cada 16 casos, a un costo de miles de dólares por fractura y bajo un riesgo pequeño de exposición a las radiaciones. No obstante, las radiografías simples de cráneo son eminentemente útiles para demostrar fracturas, cambios en el contorno del cráneo, erosiones óseas e hiperostosis, infección de los senos paranasales y mastoideos, y cambios en los agujeros de la base del cráneo. Las radiografías simples de la columna son indispensables para demostrar lesiones destructivas de las vértebras, fracturas y luxaciones, y enfermedad de Paget.

Los refinamientos sucesivos de las técnicas incrementaron mucho la información valiosa en casos especiales, pero sin duda los progresos recientes de mayor importancia en neurorradiología, y de hecho en neumología, se derivan del desarrollo de la tomografía computadorizada (CT) y de la imagenología de resonancia magnética (MRI). Representan un gran paso en la capacidad médica para visualizar la enfermedad en la persona viva.

Tomografía computadorizada

En este procedimiento los rayos X convencionales se atenúan conforme pasan en forma sucesiva a través del cráneo, el CSF, la corteza cerebral y sustancia blanca y vasos sanguíneos. Se mide la intensidad de la radiación emitida en relación con la radiación incidente, se integran los datos y las imágenes se reconstruyen por medio de una computadora. Este gran progreso en la metodología matemática, atribuido a Hounsfield y otros, permitió el avance tecnológico asombroso desde las radiografías simples de cráneo hasta las imágenes reconstruidas de éste y de su contenido en cualquier plano. Más de 30 000 haces de rayos X de 2 a 4 mm se dirigen de manera sucesiva a diversos planos horizontales del cráneo. En la imagen resultante pueden distinguirse las diferentes densidades de hueso, CSF, sangre y sustancias gris y blanca. Es posible percatarse de la presencia de hemorragia, encéfalo ablandado y edematoso, absceso y tejido tumoral, así como el tamaño y la posición precisos de los ventrículos y los elementos anatómicos de la línea media. La exposición a las radiaciones no es mucho más alta que la que se produce con las radiografías simples de cráneo.

La última generación de rastreadores (escáner) de CT ofrece imágenes del encéfalo, la columna vertebral y la órbita de gran claridad. Como se ilustra en la figura 2-1, en el corte transversal del encéfalo se observa la proyección de los núcleos caudado y lenticular, y de las cápsulas internas y los tálamos. Puede medirse la posición y la anchura de todos los surcos principales, y el nervio óptico y los músculos rectos medial y lateral se manifiestan con gran claridad en las partes posteriores de la órbita. El tallo cerebral, el cerebelo y la médula espinal se ven con facilidad con el rastreo a niveles apropiados. Esta técnica también es útil para obtener imágenes de las partes del cuerpo que rodean nervios y plexos periféricos y, por tanto, permiten identificar tumores, lesiones inflamatorias y hematomas que afectan estos nervios. En las imágenes de la cabeza la CT exhibe diversas ventajas sobre la MRI; las más importantes son la seguridad cuando se encuentra metal en el cuerpo y la claridad de las imágenes de la sangre desde el momento en que se derrama. Otras ventajas son su costo bajo, fácil disponibilidad, tiempo de exploración más corto y mejor visualización para el calcio, el tejido adiposo y el hueso, sobre todo de la base del cráneo y las vértebras. Además, si se requiere vigilancia continua y el uso de equipo de soporte vital durante el proceso de obtención de las imágenes, esto se realiza con más facilidad en la unidad de CT que en la de MRI. Los

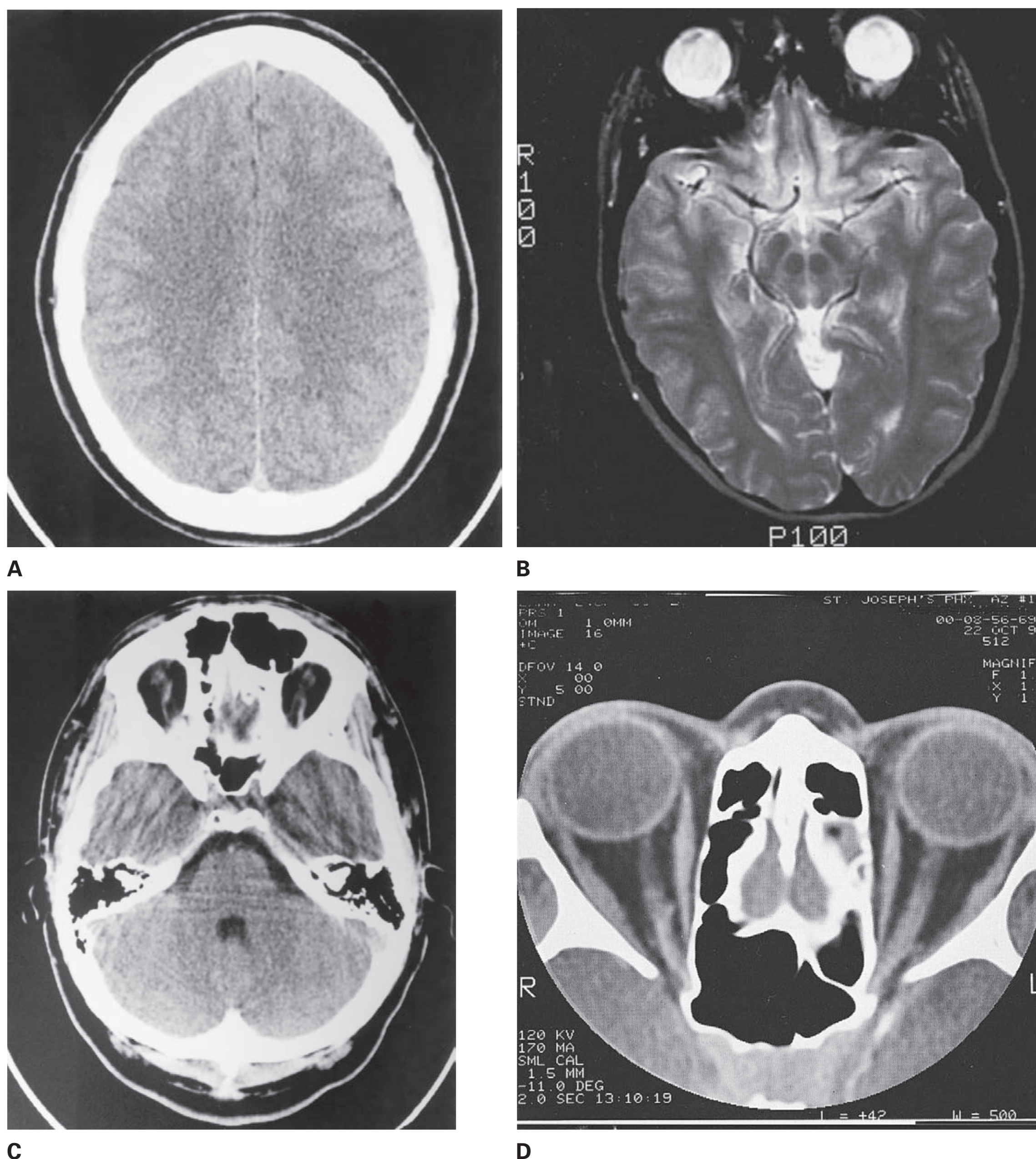


Figura 2-1. Estudios normales de CT axil del cerebro, las órbitas y la columna vertebral lumbar de un adulto sano joven. *A*, imagen de los hemisferios cerebrales en el plano de la corona radiada. La densidad del hueso de la calvaria es blanca. La sustancia gris aparece más densa que la blanca. En la parte posterior se aprecia la forma triangular del seno sagital. *B*, imagen a la altura de los núcleos lenticulares. Los núcleos caudado y lenticular son más densos que la cápsula interna. El CSF en el interior de las astas frontal y occipital del ventrículo lateral así como el que rodea el cuerpo pineal aparece oscuro. *C*, imagen en el plano de la fosa posterior. De nuevo el CSF en el interior del cuarto ventrículo y las cisternas prepontinas aparece oscuro. La arteria basilar se observa como un foco pequeño, redondo y denso anterior al puente. El artefacto típico generado por los huesos temporales crea estrías a través de la porción inferior de los lóbulos temporales. Los senos mastoideo y esfenoidal están negros a causa de su contenido de aire. *D*, imagen axil de corte delgado a través de la porción media de las órbitas. La esclerótica aparece como una banda densa que rodea el globo. Los músculos recto medial y lateral tienen aspecto fusiforme. La grasa orbitaria aparece oscura por su bajo valor de atenuación. El aire contenido en el seno esfenoidal y en las celdillas aéreas etmoidales aparece negro.

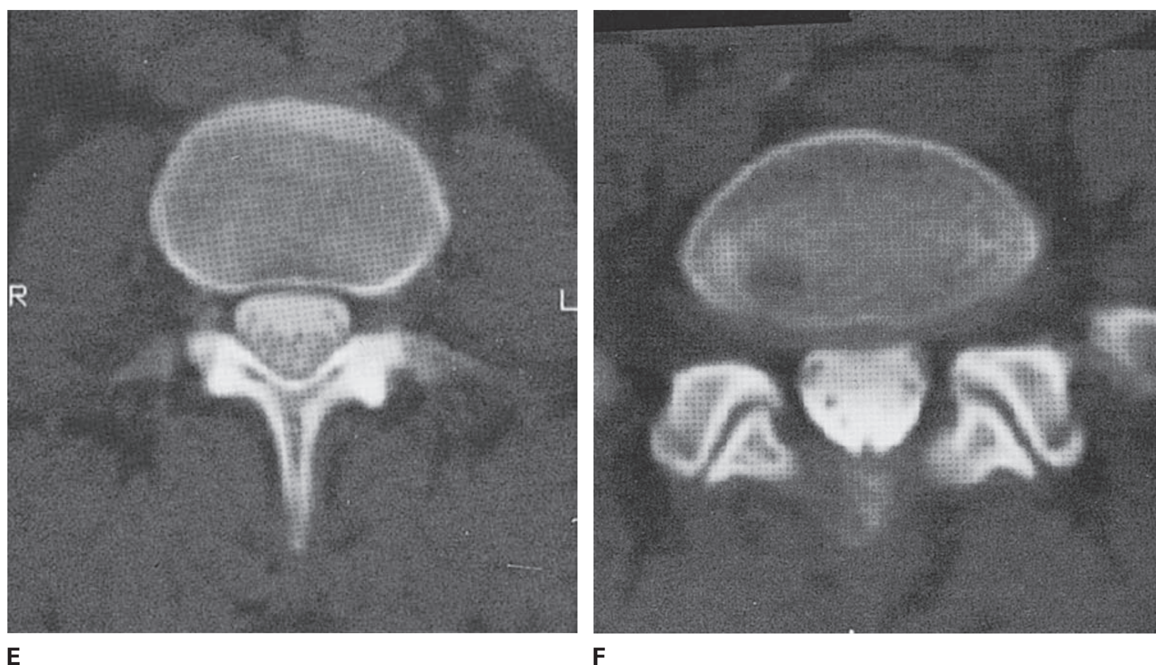


Figura 2-1 (continuación). *E* y *F*, imágenes axiles de la columna lumbar después de mielografía. El material de contraste contenido dentro del saco tecal se ve de color blanco. Los defectos de llenado son causados por las raíces nerviosas a los niveles L3-4 y L5-S1. Las estructuras óseas se observan densas y las carillas articulares se perciben con toda claridad. No hay evidencias de hernia de disco o de estenosis del conducto raquídeo. (Ilustraciones cortesía de los doctores Burton Drayer y Andrew Mancall.)

avances recientes en la tecnología de CT (CT espiral o helicoidal) incrementaron en forma considerable la velocidad del proceso de inspección e hicieron posible visualizar más claramente la vasculatura cerebral (angiografía por CT, véase más adelante).

Mielografía con material de contraste

La inyección de 5 a 25 ml de un material de contraste radiopaco a través de una aguja de punción lumbar seguida de la inclinación del paciente en una mesa reclinable permite ver todo el espacio subaracnoideo raquídeo. El procedimiento es casi tan inocuo como la punción lumbar, salvo en los casos de bloqueo espinal completo en los que las concentraciones elevadas del material de contraste cerca del bloqueo pueden producir dolor y mioclonía regional. Permite diagnosticar con precisión los discos lumbares y cervicales rotos, las barras espondilóticas cervicales y los espolones óseos que se enclavan sobre la médula espinal o las raíces, así como los tumores de la médula espinal. El yofendilato, medio de contraste liposoluble que se empleaba antes, aún tiene aprobación de la FDA, pero en la actualidad sólo se utiliza bajo circunstancias especiales (p. ej., visualización del nivel superior de una lesión del conducto raquídeo que obstruye por completo el flujo del material de contraste desde abajo). Si el yofendilato se deja en el espacio subaracnoideo, sobre todo en presencia de sangre o exudado inflamatorio, puede desencadenar aracnoiditis grave de la médula espinal y el encéfalo.

La CT corporal produce también imágenes excelentes del conducto raquídeo y los agujeros intervertebrales en tres planos, lo que hace que la combinación de material de contraste hidrosoluble y CT sea un instrumento útil para visualizar las lesiones raquídeas y de la fosa posterior (fig. 2-1*E* y *F*). La mielografía con contraste tiene utilidad particular para observar zonas pequeñas dentro del conducto raquídeo, como nichos laterales y manguitos de las raíces nerviosas espinales. La imagenología de resonancia magnética ofrece una visualización incluso más precisa del conducto raquídeo y su contenido, así como de las vértebras y los discos intervertebrales. Sustituyó en gran medida a la mielografía con contraste porque no requiere punción lumbar.

Imagenología de resonancia magnética

La imagenología de resonancia magnética, conocida antes como resonancia magnética nuclear, ofrece también imágenes en “rebanadas” del encéfalo en cualquier plano, pero ofrece la gran ventaja sobre la CT de que emplea energía no ionizante y proporciona mejor resolución de las diferentes estructuras dentro del encéfalo y otros órganos. El procedimiento de elección para visualizar la mayor parte de las enfermedades neurológicas es la MRI.

La MRI se efectúa mediante la colocación del paciente dentro de un poderoso campo magnético, que hace que ciertos isótopos endógenos (átomos) de los tejidos y del CSF se alineen por sí mismos con la orientación longitudinal del campo magnético. La aplicación de un pulso de radiofrecuencia (RF) breve (de escasos milisegundos) en el campo cambia el eje de alineación de los átomos del plano longitudinal al transversal. Los átomos regresan a su alineación original cuando el pulso de RF se apaga. La energía de RF que se absorbió y luego se emitió produce una señal magnética detectada por bobinas receptoras electromagnéticas. Para crear las imágenes contrastantes de los tejidos a partir de estas señales, el pulso de RF debe repetirse muchas veces (una secuencia de pulsos) y las señales se miden después de la aplicación de cada pulso. El escáner almacena las señales como una matriz de datos que se somete a un análisis computadorizado a partir del cual se construye una imagen.

La resonancia magnética nuclear puede realizarse con varios isótopos, pero la tecnología actual usa señales derivadas de los átomos de hidrógeno (^{1}H) porque éste es el isótopo más abundante y produce la señal magnética más potente. En esencia la imagen es un mapa del contenido de hidrógeno del tejido, influido también por el ambiente físico y químico de los átomos de hidrógeno. Los diversos tejidos tienen diferentes velocidades de relajación de protones, lo que produce distintas intensidades en la señal y por tanto el contraste de los tejidos. Los términos *T1* y *T2* se refieren a las

constantes de tiempo para la relajación de los protones; éstas pueden alterarse para resaltar ciertas características de las estructuras tisulares. En la imagen de la secuencia T1 el CSF aparece oscuro y el borde cortical y la unión entre la sustancia blanca y la corteza están bien definidos, como en las imágenes de CT, mientras que en las imágenes de la secuencia T2 el CSF aparece blanco. Las imágenes de esta secuencia resaltan las alteraciones de la sustancia blanca como infartos, desmielinización y edema (cuadro 2-3).

La imagenología FLAIR (recuperación de la inversión atenuada por líquido) es una técnica que proporciona una señal alta para las lesiones del parénquima y una baja para el CSF. Es sensible al calcio y el hierro del tejido cerebral, muestra las primeras etapas del infarto y acentúa las lesiones inflamatorias desmielinizantes. Las imágenes generadas por las más recientes unidades de MRI son en verdad excepcionales (fig. 2-2*A* a *C*). El grado elevado de contraste entre las sustancias blanca y gris permite identificar todas las estructuras nucleares discretas y las lesiones contenidas en ellas. Las lesiones profundas del lóbulo temporal y las estructuras de la fosa posterior y de la unión cervicobulbar se observan con una claridad mucho mayor que con la CT; las estructuras pueden proyectarse en tres planos y no están alteradas por las señales de las estructuras óseas adyacentes (artefacto óseo). Las lesiones desmielinizantes se manifiestan con mayor claridad y los infartos se observan en una etapa más incipiente que con la CT. Cada uno de los productos de los eritrocitos desintegrados —metahemoglobina, hemosiderina y ferritina— pueden reconocerse, lo que permite al médico establecer el momento de producción de las hemorragias y vigilar su resolución. De manera similar, el CSF, la grasa, el calcio y el hierro tienen sus propias características de señal en las diferentes secuencias imagenológicas.

La imagenología de resonancia magnética de la columna vertebral ofrece imágenes claras de los cuerpos vertebrales, los discos intervertebrales, la médula espinal y la cola de caballo (fig. 2-2*D* a *F*) y de siringomielia y otras lesiones (hernias de disco, tumores, hemorragias epidurales o subdurales y abscesos). Casi sustituyó a la mielografía de contraste, excepto en ciertas circunstancias en las que se requieren imágenes de las raíces nerviosas y la médula espinal de muy alta resolución.

La administración de gadolinio, un agente llamado paramagnético que mejora el proceso de relajación de protones durante la secuencia T1 de la MRI, permite una definición aún más nítida y resalta las regiones que rodean a muchos tipos de lesiones donde la barrera hematoencefálica se interrumpe en el cerebro, médula espinal o raíces nerviosas.

El grado de colaboración necesario para efectuar la MRI limita su aplicación en niños pequeños y en los individuos con confusión o retraso mental. Se requiere alguna forma de sedación, y la mayoría de los hospitales tienen servicios capaces de realizarlo con seguridad. Estudiar a un paciente que requiere un ventilador es difícil, pero puede lograrse mediante el uso de ventilación de mano o ventiladores no ferromagnéticos (Barnett y colaboradores).

Cuadro 2-3
Características de las imágenes de CT e MRI en diversos tejidos

TEJIDO	ESCALA DE GRISES DE CT	SEÑAL T1 DE MRI	SEÑAL T2 DE MRI
Encéfalo	Gris	Gris	Gris
Aire	Negro		
CSF	Negro	Negro	Blanco
Grasa	Negro	Blanco	Negro
Calcio	Blanco	Negro	Negro
Hueso	Muy blanco	Negro	Negro
Sangre extravasada	Blanco	Blanco	Blanco
Inflamación	Realce por medio de contraste	Gris con realce por gadolinio	Blanco
Edema	Gris oscuro	Gris	Blanco
Tumor	Gris o blanco y realce con medio de contraste	Gris o blanco y realce con gadolinio	Blanco

Los riesgos principales en el empleo de la MRI son torsión o desalojamiento de los clips metálicos sobre los vasos sanguíneos, de los dispositivos dentales y otros objetos ferromagnéticos, y de los pequeños fragmentos metálicos en la órbita, que a menudo se adquieren sin que los operadores de los aparatos se percaten. Por este motivo, en los pacientes apropiados, resulta conveniente obtener radiografías simples del cráneo para identificar la presencia de metales en estas regiones. Si se considera indispensable la práctica de MRI, un cirujano oftalmólogo puede extraer cualquier fragmento de metal de la córnea, si lo hay. La presencia de un marcapaso cardiaco es contraindicación absoluta para el empleo de la MRI porque el campo magnético induce corrientes indeseables en el dispositivo y en los alambres que salen del mismo. Sin embargo, muchas de las nuevas prótesis valvulares débilmente ferromagnéticas, accesos intravasculares (portales), y clips para aneurismas no constituyen un peligro en los estudios imagenológicos magnéticos. Lo mismo se puede decir de las prótesis articulares. En la monografía de Shellock, que se actualiza en forma regular, se incluye una lista extensa de dispositivos que han sido evaluados en cuanto a su susceptibilidad ferromagnética y la seguridad que tienen en el uso de un aparato de MRI. En el curso de los años han surgido situaciones en las que algún médico se introduce de prisa en la sala en que se practica MRI para auxiliar a una persona en muy grave estado, sólo para que se salgan de sus bolsillos instrumentos metálicos y golpeen con fuerza al paciente o al imán. A causa del desarrollo de cataratas en los fetos de animales expuestos a la MRI, se duda mucho de practicar esta técnica en pacientes embarazadas, en especial durante el primer trimestre. Empero, los datos actuales indican que puede efectuarse en estas pacientes en tanto el estudio tenga indicaciones médicas. En un estudio de 1 000 mujeres técnicas de MRI embarazadas que entraron con frecuencia en el campo magnético (el magneto se conserva encendido entre los procedimientos) no se encontraron efectos adversos sobre el feto (Kanal y colaboradores). La MRI conlleva algún peligro en las situaciones mencionadas, salvo que se conozca de manera directa el tipo de material utilizado.

Se conocen muchos tipos de artefactos de la MRI, la mayor parte de los cuales se relaciona con funcionamiento deficiente de los aspectos electrónicos del campo magnético o de la mecánica participante en el procedimiento de la obtención de imágenes (para mayores detalles, consúltese la monografía de Huk y colaboradores). Entre los más frecuentes e importantes se hallan los artefactos del flujo del CSF en la médula espinal torácica, que dan la impresión de tumor intradural, deformaciones del aspecto de las estructuras de la base del cráneo por dispositivos dentales ferromagnéticos y líneas que cruzan toda la imagen inducidas por el flujo de sangre y los movimientos del paciente.

El dispositivo de MRI es costoso y requiere guardarse en contenedores especiales y bajo enfriamiento para contener su poderoso campo magnético. No obstante, como ocurrió antes con la CT, los aparatos de MRI proliferaron y la técnica se ha vuelto indispensable para el diagnóstico neurológico. En la mayor parte de las circunstancias clínicas, como ya se notó, tiene sus ventajas proceder de manera directa a la MRI después del análisis clínico.

La tecnología de la MRI evoluciona en forma constante. La visualización de vasos sanguíneos en el encéfalo (angiografía por MR, véase más adelante), tumores, lesiones compresivas, discontinuidades traumáticas de nervios periféricos (Filler y colaboradores), y defectos del desarrollo del SNC se cuentan entre las aplicaciones de la MRI más refinadas y prometedoras. Hay que prestar atención particular a las nuevas técnicas como la de "difusión ponderada" (DWI), en que se necesita sólo un minuto para su realización, lo que ha resultado de enorme utilidad para detectar las fases iniciales del

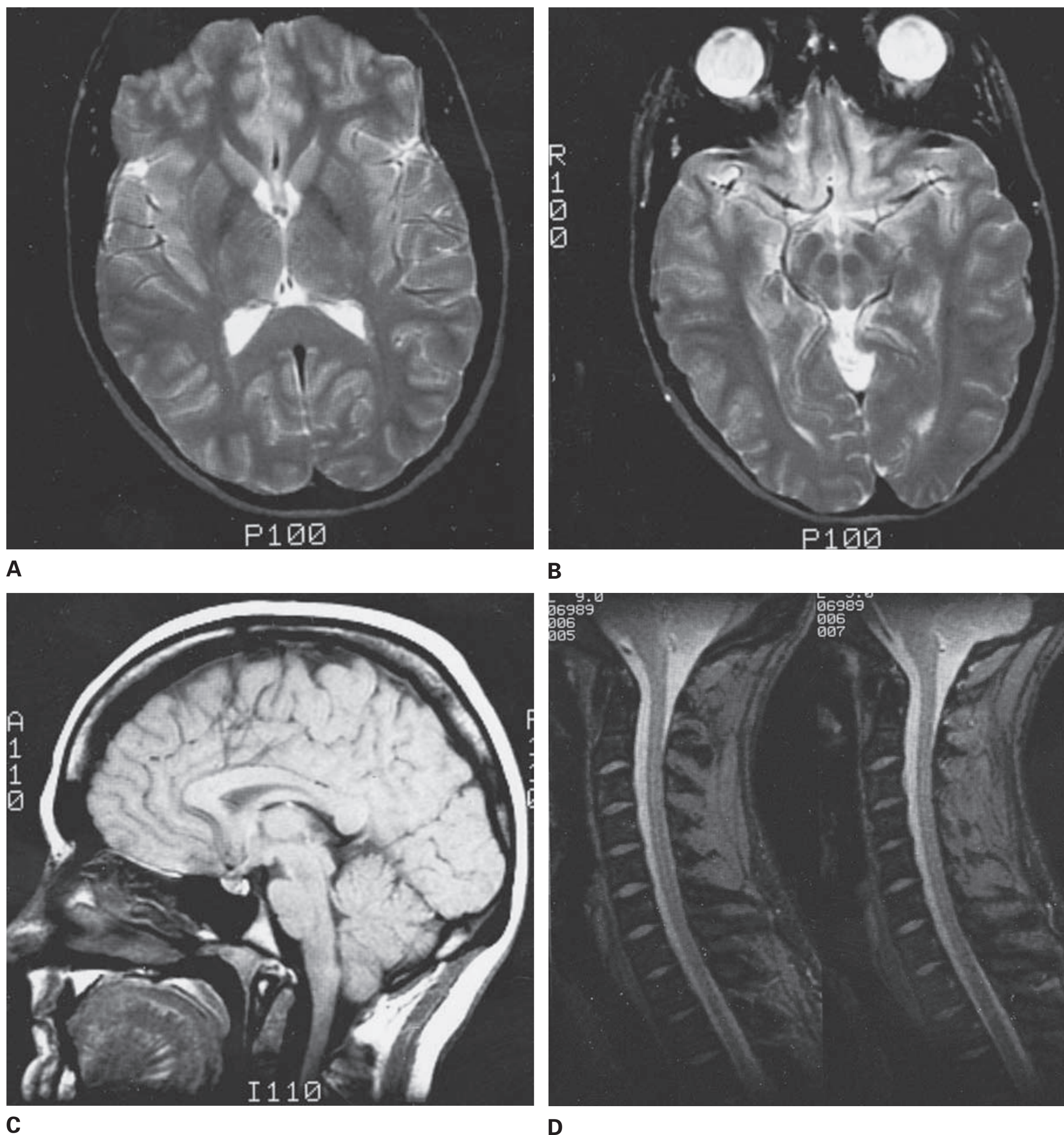


Figura 2-2. Imágenes de resonancia magnética normales del cerebro y las columnas cervical y lumbar. *A,* imagen axil T2 (SE 2 500/90) en el plano de los núcleos lenticulares. Nótese que la sustancia gris se ve más brillante que la sustancia blanca. El CSF dentro de los ventrículos laterales es muy brillante. Los núcleos caudados, el putamen y el tálamo se ven más brillantes que la cápsula interna, en tanto que el globo pálido es más oscuro. *B,* imagen axil T2 (SE 2 500/90) obtenida a la altura del mesencéfalo. El núcleo rojo y la sustancia negra son oscuros a causa de la acumulación normal de hierro. El CSF dentro de los ventrículos laterales y en los espacios subaracnoideos se ve de color brillante, lo mismo que el cuerpo vítreo. La señal está ausente ("flujo vacío") a causa de las arterias cerebrales anterior, media y posterior de flujo rápido. *C,* imagen sagital de la línea media T1 (SE 700/17) del encéfalo. Obsérvese que la sustancia blanca se ve más brillante que la sustancia gris y que el cuerpo calloso está bien definido. La grasa subcutánea y la médula craneal se ven muy brillantes. El puente, el bulbo y la unión cervicomedular están bien delineados y la región de la glándula hipófisis se demuestra de manera normal. *D,* imagen sagital de eco de gradiente de la columna cervical. Nótese la intensidad de la señal brillante del CSF, que produce un efecto "mielográfico". Los discos intervertebrales pueden manifestar también intensidad elevada de la señal. La médula espinal y el cerebro muestran intensidad de señal intermedia y la unión craneocervical está definida con claridad.

accidente cerebrovascular isquémico (por lo común en término de dos horas o menos de haber comenzado); también encierra utilidad particular para diferenciar entre metástasis y abscesos cerebrales. En estos casos, la difusión restringida del agua en la región del infarto encefálico se manifiesta en la forma de una señal blanca brillante. Cabe utilizar como técnica complementaria las imágenes por perfusión (PWI) para detectar áreas que carecen de flujo sanguíneo; en forma complementaria a DWI, define regiones de isquemia que aún no muestran infarto irrevocable y en que es factible restaurar la corriente hemática por uso de técnicas diversas (cap. 34).



E



F

Figura 2-2 (continuación). *E,* imagen axil T1 (SE 600/20) de la columna lumbar a la altura de L3-L4. Obsérvese que la médula ósea se ve más brillante que el material del disco. Los agujeros nerviosos están llenos de grasa, lo que demuestra una intensidad de señal elevada, y se encuentra una pequeña cantidad de grasa dentro del conducto raquídeo por detrás del saco tecal. El CSF que ocupa el saco tecal es oscuro y por detrás se observan las raíces nerviosas de intensidad de señal intermedia. Las carillas articulares vertebrales se ven con claridad. *F,* imagen sagital de gradiente de eco de la columna lumbar. Nótese también en este caso la intensidad de señal brillante del CSF, que crea un efecto "mielográfico". El cono medular se demuestra con claridad y las raíces nerviosas medulares pueden verse en su trayecto por debajo.

La técnica de espectroscopia por resonancia magnética, que en realidad se deriva de la resonancia magnética nuclear (NMR), ha comenzado a utilizarse de manera sistemática en el estudio de algunas lesiones encefálicas. Tal como se le usa hoy día, se selecciona una región del encéfalo para análisis y se aplican secuencias de frecuencias de MR para detectar señales nacidas de la relajación de los enlaces electroquímicos de diversos constituyentes del tejido encefálico. Los principales son los de colina y *N*-acetilaspartato (NAA); la colina predomina en las membranas de mielina celulares y el NAA es un constituyente "marcador" de neuronas. También se detectan productos de degradación de la mielina que aparecen a la derecha de NAA en el espectrograma. De la manera comentada, se puede identificar una lesión causada por el infarto, tumor o desmielinización.

Cada pocos meses aparecen algunos refinamientos en la interpretación de las características de las señales y de los cambios morfológicos, así como nuevas formas de emplear esta tecnología para el estudio del metabolismo y el flujo sanguíneo del encéfalo (MRI "funcional", o fMRI). Estas imágenes funcionales tomadas en pacientes normales durante el desarrollo de tareas cognitivas y motoras y en los que presentan enfermedades neurológicas y psiquiátricas exponen novedosos patrones de activación cerebral y modifican algunos de los conceptos tradicionales de la función y la localización cortical. La capacidad de la MRI para cuantificar el volumen de los elementos anatómicos ofrece la posibilidad de demostrar atrofias neuronales. Tanto los fisiólogos como los psicólogos experimentales están adaptando las técnicas de MRI al estudio de los cambios de flujo sanguíneo durante la actividad nerviosa y mental.

Los usos de los estudios de CT y MRI en el diagnóstico de trastornos neurológicos particulares se consideran en los capítulos correspondientes. Gilman elaboró un resumen de diversas técnicas imagenológicas y su utilidad.

Angiografía

Esta técnica evolucionó durante los últimos 50 años hasta convertirse en un método hasta cierto punto seguro y en extremo valioso para el diagnóstico de aneurismas, malformaciones vasculares, arterias y venas estrechadas u ocluidas, disecciones arteriales y angitis. A partir del advenimiento de la CT y la MRI el empleo de la angiografía casi se limita al diagnóstico de estos trastornos y los refinamientos de las dos técnicas anteriores (angiografía por MR y estudios de CT espiral y helicoidal, que se describen más adelante) amenazan con eliminar incluso estas aplicaciones convencionales de la angiografía con rayos X. Sin embargo, las nuevas técnicas endovasculares para la ablación de aneurismas, malformaciones arteriovenosas y tumores vasculares obligan aún a practicar la angiografía corriente.

Tras la anestesia local se coloca una aguja en la arteria femoral o braquial; a continuación se inserta una cánula a través de la aguja y a lo largo de la aorta y las ramas arteriales a visualizar. De esta manera puede inyectarse un medio de contraste para visualizar el cayado de la aorta, el sitio de origen de los sistemas carotídeo y vertebral, y la extensión de estos sistemas a través del cuello y hacia la cavidad craneal. Los arteriógrafos más experimentados visualizan las arterias cerebrales y espinales hasta de un diámetro de luz cercano a 0.1 mm de diámetro (bajo condiciones óptimas) y venas pequeñas de tamaño comparable.

La angiografía no está exenta de riesgos. Las concentraciones elevadas del medio que se inyecta pueden inducir espasmo y oclusión vasculares, y es posible que se formen coágulos sobre la punta del catéter y produzcan embolización arterial. La mortalidad

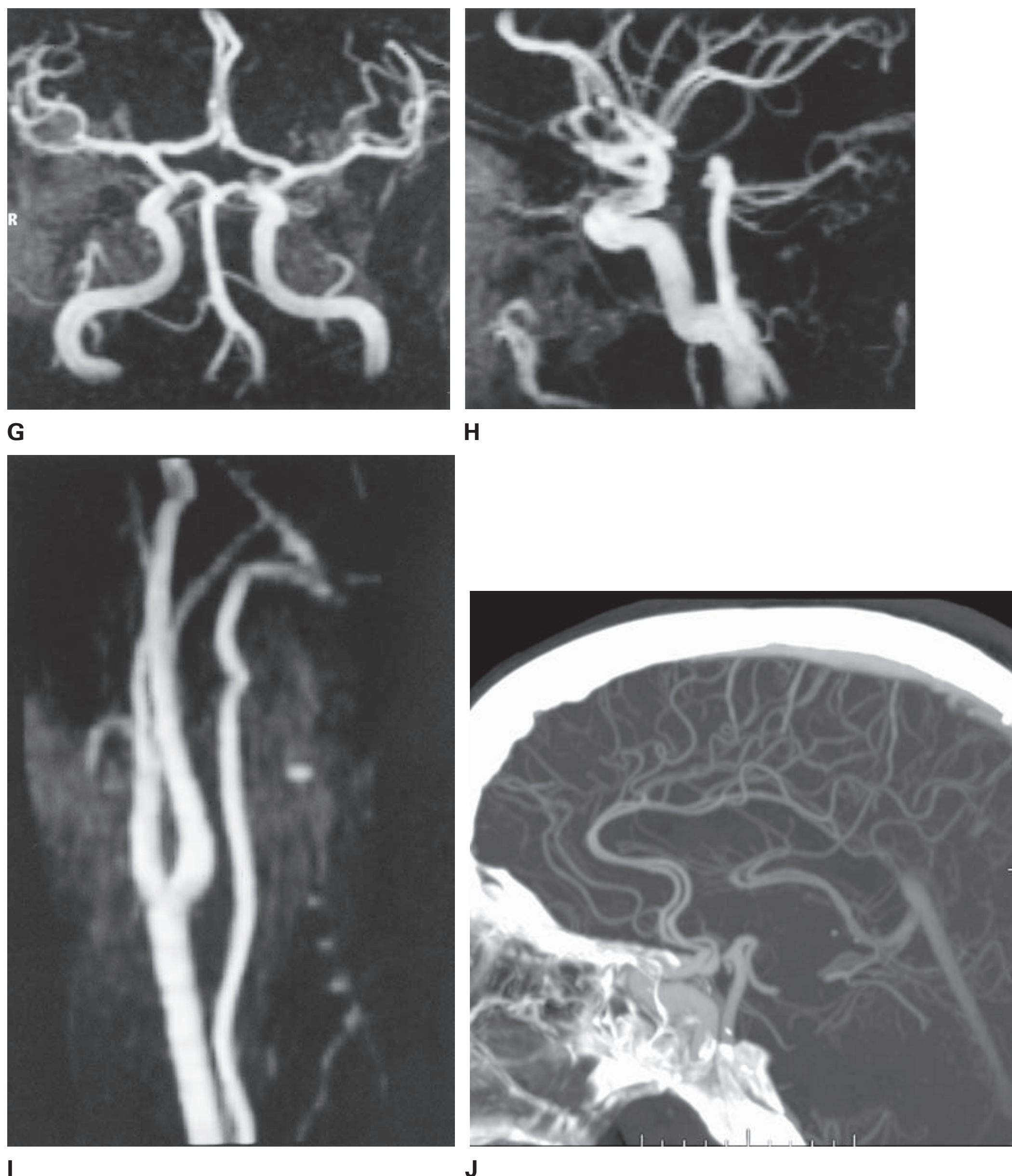


Figura 2-2 (continuación). *G,* angiograma por resonancia magnética (MRA) de los vasos intracraneales (proyección anteroposterior). Se visualizan las grandes arterias carótidas que ascienden a cada lado de las más pequeñas arterias vertebrales, las cuales se unen en la línea media para formar la arteria basilar. Esta técnica permite la resolución de las arterias cerebrales anterior y media más allá de sus primeras ramas. *H,* vista lateral de la MRA que muestra en la parte anterior las dos grandes arterias carótidas sobrepuestas una con otra dando origen a las arterias cerebrales anterior y media, y en la parte posterior las arterias vertebrales y basilar, que originan las arterias cerebrales posteriores. *I,* MRA normal de las porciones cervicales de las arterias carótidas primitiva, interna y externa, y la solitaria arteria vertebral más pequeña. *J,* CT angiográfica realizada mediante inyección de colorante intravenoso que muestra vasos intracraneales.

global del procedimiento se acerca a 2.5%, sobre todo en la forma de empeoramiento de una lesión vascular preexistente o por complicaciones en el sitio de punción arterial. En ocasiones se genera una lesión francamente isquémica, tal vez como consecuencia del desalojamiento por parte del catéter de partículas de material ateromatoso o, con menor frecuencia, por alguna disección causada por tal tubo. La persona puede quedar con hemiplejía izquierda, cuadriplejía o ciega. Por las razones anteriores, la técnica en cuestión se practica sólo si se juzga que es imprescindible para esclarecer un diagnóstico o como método anticipatorio de cirugía que obliga a definir el sitio de los vasos. La mielopatía cervical es una complicación poco frecuente pero funesta de la inyección del medio de contraste en la arteria vertebral; el problema se anuncia mediante dolor en la parte posterior del cuello, justo después de la inyección. Una isquemia progresiva de la médula espinal a consecuencia de una vasculopatía mal definida se presenta en las siguientes horas. Esta misma complicación puede ocurrir en otros segmentos de la médula espinal con la angiografía visceral.

Con los refinamientos actuales de las técnicas radiológicas, que utilizan métodos computadorizados digitales para obtener datos radiológicos e imágenes de grandes arterias de cuello e interior del cráneo, es posible visualizar vasos con cantidades relativamente pequeñas de medio de contraste, que se introducen por catéteres finos que han sido usados antes.

Angiografía por resonancia magnética y tomografía computadorizada (espiral, helicoidal)

Se trata de técnicas no invasivas para la visualización de las principales arterias intracraneales y pueden detectar de manera confiable lesiones vasculares intracraneales y estenosis extracraneal de la arteria carótida. Estas técnicas se aproximan pero no alcanzan la resolución radiográfica de la angiografía invasiva para los vasos distales y para los detalles más finos de las lesiones oclusivas, pero son muy útiles para calibrar la permeabilidad de los grandes vasos cervicales y basales (fig. 2-2*G* a *I*). A diferencia de la angiografía por MR, la técnica de CT requiere la inyección de un medio de contraste intravenoso, pero corre con la gran ventaja de poner de manifiesto los vasos sanguíneos y sus anomalías en relación con el encéfalo y el hueso adyacentes (fig. 2-2*J*). El uso de éstos y otros métodos para la investigación de trastornos de la arteria carótida (flujo ultrasónico Doppler y técnicas de imagenología) se analiza más adelante en el capítulo 34, en la enfermedad vascular cerebral.

Tomografía de emisión de positrones

Esta técnica, conocida como PET, mide la concentración cerebral de trazadores radiactivos administrados por vía sistémica. Los isótopos emisores de positrones (por lo general ^{11}C, ^{18}F, ^{13}N y ^{15}O) se producen en un ciclotrón o un acelerador lineal y se incorporan en compuestos con actividad biológica en el cuerpo. La concentración de los trazadores en diversas partes del encéfalo se determina de manera no invasiva, por medio de detectores que se colocan fuera del cuerpo, y se elaboran imágenes tomográficas mediante técnicas semejantes a las que se emplean en la CT y la MRI.

Los patrones locales de flujo sanguíneo cerebral, captación de oxígeno y utilización de glucosa pueden medirse con el estudio PET y el procedimiento demostró su valor en la determinación del grado de los tumores cerebrales primarios, la distinción del tejido tumoral de la necrosis por radiación, la localización de focos epilépticos y la diferenciación de los tipos de enfermedades demenciales. La capacidad de la técnica para cuantificar los neurotransmisores y sus receptores promete ser de importancia en el estudio de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos degenerativos. Pocos centros médicos cuentan con esta tecnología, que requiere costosas instalaciones y personal de apoyo, por lo que no está disponible para el diagnóstico de rutina.

Tomografía computadorizada por emisión de fotón único (SPECT)

Esta técnica, que evolucionó a partir de la PET, usa isótopos que no requieren un ciclotrón para su producción. En ésta también se incorporan radioligandos (que suelen contener yodo) en compuestos con actividad biológica que, al decaer, sólo emiten un fotón único. Este procedimiento permite el estudio del flujo sanguíneo cerebral regional en situaciones de isquemia cerebral o durante el metabolismo tisular intenso. La restringida resolución anatómica que la SPECT proporciona limita su utilidad clínica, pero su mayor capacidad la hace atractiva para la neurología. Esto demostró ser en particular cierto como auxiliar para distinguir entre la demencia Alzheimer y diferentes atrofias cerebrales focales (lobares), y en la localización de focos epilépticos en pacientes candidatos a resección cortical. Una vez que se inyecta, el isótopo se localiza con rapidez en el encéfalo, con una absorción regional proporcional al flujo sanguíneo, y luego permanece estable por 1 h o más. De esta manera es posible inyectar el isótopo al momento de la presentación de una crisis epiléptica, mientras el paciente es vigilado por medio de video y EEG, y el estudio se realiza más tarde. Como con la PET, el potencial clínico de esta técnica aún no se define por completo.

Ultrasonido

En años recientes la técnica mencionada se ha refinado al grado en que se ha transformado en el método principal de estudio del encéfalo del feto y el neonato humanos y como técnica auxiliar importante para detectar vasos encefálicos y el corazón en adultos. El instrumento para esta aplicación consiste en un transductor capaz de convertir la energía eléctrica en ondas ultrasónicas de una frecuencia que varía entre 5 y 20 kHz. Éstas se transmiten a través del cráneo intacto hacia el encéfalo. Los diferentes tejidos tienen una impedancia acústica variable y envían ecos de retorno al transductor, que los proyecta como ondas de altura variable o como puntos luminosos de intensidad variable. De este modo pueden obtenerse imágenes de los plexos coroideos, los ventrículos y las masas nucleares centrales. Se practican algunas proyecciones coronales y parasagitales al colocar el transductor sobre las fontanelas abiertas o el cráneo delgado del lactante. Permite reconocer con mucha facilidad las hemorragias intracerebrales y subdurales, las lesiones que ocupan espacio y los defectos congénitos.

Instrumentos similares se utilizan para estudiar las arterias basales del círculo arterial de Willis ("Doppler transcraneal"), la porción cervical de la carótida y las arterias vertebrales y temporales durante el estudio de la enfermedad vascular cerebral. Su principal empleo es en la determinación del grado de estenosis del sitio de origen de la arteria carótida interna. Además de la obtención de una imagen precisa de los vasos, el flujo de eritrocitos produce un cambio en la frecuencia Doppler que genera una expresión visual de velocidades en cada sitio del vaso. Las dos técnicas en combinación reciben el nombre de "dúplex carotídeo" y permiten la localización precisa del sitio de estenosis máxima tal como se refleja por las máximas velocidades de flujo y turbulencia. La escala visual para los cambios del Doppler está codificada cromáticamente para la visión e interpretación más fáciles de la imagen y el "mapa" de flujo.

El Doppler transcraneal utiliza una señal pulsada de 2 MHz que penetra en los huesos del cráneo de adultos y recibe una señal con desplazamiento de frecuencia desde la sangre que fluye en el interior de los vasos de la base del cráneo; ello permite la detección de estenosis vasculares y del incremento extraordinario de la velocidad de flujo, que proviene del espasmo de los vasos causado por una hemorragia subaracnoidea.

Esta metodología tiene diversas ventajas, en especial que no es invasiva, es inocua (por tanto puede aplicarse de manera repetida), cómoda gracias a que el instrumento es portátil y barata. Las aplicaciones más específicas de esta técnica se discuten en el capítulo 34, dedicado a los accidentes vasculares cerebrales, y en el capítulo 38, que trata los trastornos del desarrollo del sistema nervioso.

La técnica afín de ecocardiografía ha tenido enorme importancia en la evaluación del accidente cerebrovascular, como se señala en el capítulo 34.

ELECTROENCEFALOGRAFÍA

La CT y la imagenología de resonancia magnética sustituyeron en gran medida al examen electroencefalográfico, por muchos años el procedimiento estándar de laboratorio para el estudio de todas las formas de enfermedad cerebral. No obstante, persiste como una parte esencial del estudio de los pacientes que experimentan convulsiones o en los que se sospecha que éstas ocurren. También se usa para valorar los efectos cerebrales de muchas enfermedades metabólicas sistémicas, en el estudio del sueño y en el quirófano, para vigilar la actividad cerebral en pacientes anestesiados. Puede ser la prueba definitiva de laboratorio para unas cuantas enfermedades, como la encefalopatía espongiforme subaguda. Se describe aquí con cierto detalle porque no puede asignarse a ningún otro capítulo específico.

El aparato de electroencefalografía registra la actividad eléctrica espontánea que se genera en la corteza cerebral. Esta actividad refleja las corrientes eléctricas que fluyen en los espacios extracelulares del encéfalo y éstas a su vez reflejan los efectos sumados de innumerables potenciales sinápticos excitatorios e inhibitorios sobre las neuronas corticales. Las estructuras subcorticales, en particular el tálamo y la formación reticular de la parte alta del tallo cerebral, influyen en gran medida esta actividad espontánea de las neuronas corticales. Los impulsos aferentes que provienen de estas estructuras profundas tal vez sean los causantes de la activación de las neuronas corticales para que produzcan patrones de ondas encefálicas rítmicas característicos, como el ritmo alfa y las espigas del sueño (véase más adelante).

Los electrodos, que son discos soldados de plata o de ésta y cloruro de plata de 0.5 cm de diámetro, se pegan al cráneo por medio de un material adhesivo como el colodión y una pasta conductora (o la pasta conductora sola). El electroencefalógrafo tiene de 8 a 24 o más unidades amplificadoras capaces de registrar desde diversas áreas del cráneo al mismo tiempo. Los ritmos encefálicos amplificados son de potencia suficiente para mover una plumilla con tinta, lo que produce las ondas de actividad encefálica en los límites de frecuencia de 0.5 a 30 Hz (ciclos por segundo) sobre papel de gráfica en movimiento a una velocidad de 3 cm/seg. Como otra posibilidad y con mayor frecuencia, la señal se procesa en forma digital y se muestra en la pantalla de la computadora. El electroencefalograma resultante (EEG), en esencia una *gráfica de voltaje contra tiempo*, se registra como diferentes líneas o "canales" paralelos de ondas (fig. 2-3*A*). Cada canal representa el potencial eléctrico entre dos electrodos (puede emplearse un electrodo común o de tierra como un sitio de registro, pero el canal aún representa un registro bipolar). Los canales se distribuyen para visualizarlos en montajes estándar, que por lo general comparan la actividad de una región de la corteza cerebral con la región correspondiente del lado opuesto. Los EEG convencionales de impresión de tinta se reemplazan de manera gradual por los de formato digital, en los que las ondas digitalizadas se ven en la pantalla de la computadora. Como se acaba de mencionar, la electroencefalografía digital conlleva la enorme ventaja de contar con más canales que los tipos antiguos y también aporta flexibilidad en el análisis de los resultados porque prácticamente no necesita espacio de almacenamiento.

Los pacientes suelen examinarse con los ojos cerrados y mientras se encuentran relajados en un sillón o una cama confortables. Por tanto, el EEG ordinario representa la actividad electrocerebral que se registra bajo circunstancias restringidas, casi siempre durante el estado de vigilia, desde diversas partes de las convexidades cerebrales durante un segmento casi infinitesimal de la vida de la persona.

Además del registro en reposo suelen efectuarse diversos de los llamados procedimientos activadores.

1. Se pide al paciente que respire profundo 20 veces por minuto durante tres minutos. La hiperventilación, por un mecanismo que aún no se identifica, puede activar patrones convulsivos característicos u otras anomalías.
2. Se coloca una luz estroboscópica poderosa a unos 40 cm de distancia de los ojos del paciente y se hace destellar a frecuencias de 1 a 20 por segundo con los ojos del paciente abiertos y cerrados. Las derivaciones occipitales del EEG pueden mostrar ondas correspondientes a cada destello de luz (impulso fótico, fig. 2-3*B*) o descargas anormales (fig. 2-3*C*).
3. El EEG se registra después de permitir que el paciente se quede dormido de manera natural o luego de administrarle fármacos sedantes por vía oral o intravenosa. El sueño es de utilidad extrema para evidenciar anomalías, en especial cuando se sospecha epilepsia del lóbulo temporal y algunos otros tipos de problemas convulsivos.

A través de los registros EEG de longitud intermedia o grande, como se describe en el capítulo 19, pueden demostrarse muchas anormalidades relacionadas con el sueño y la actividad EEG puede sincronizarse con la actividad ictal registrada en medios videográficos. También tienen importancia clínica los registros de EEG mediante grabadoras de cinta pequeñas o telemetría en pacientes ambulatorios en plena libertad en los que se sospechan trastornos epilépticos. Estas técnicas se analizan de manera más completa en el capítulo 16.

El EEG estándar consta de 150 a 300 o más páginas, cada una representativa de un tiempo de 10 seg. Las obtiene un técnico que es el principal responsable de todo el procedimiento, incluso la anotación de los movimientos u otros sucesos productores de artefactos y modificaciones sucesivas de la técnica con base en lo que el registro muestra. Se requieren ciertas precauciones para que la electroencefalografía tenga su utilidad máxima. El paciente no debe estar sedado (salvo por lo que se señaló antes) y no ha de encontrarse en ayuno prolongado porque tanto los fármacos sedantes como la hipoglucemia relativa modifican el patrón EEG normal. Lo mismo puede decirse de la concentración mental y el nerviosismo extremo o la somnolencia, fenómenos que tienden a suprimir el ritmo alfa normal y a incrementar los artefactos musculares y de otros tipos. En el caso de los individuos en los que se sospecha epilepsia y que están bajo tratamiento por este motivo, la mayoría de los médicos prefiere registrar el EEG mientras el paciente aún recibe fármacos anticonvulsivos. Estos fármacos pueden omitirse durante un día o dos en circunstancias especiales con objeto de incrementar las posibilidades de registrar una descarga convulsiva.

La interpretación apropiada de los EEG comprende reconocer los patrones normales y anormales característicos, y los ritmos de fondo (de conformidad con la edad del paciente), identificar las asimetrías y los cambios periódicos en el ritmo y, lo que es más importante, distinguir entre los fenómenos de artefacto y las anomalías genuinas.

Tipos de registros normales

El registro normal en el adulto muestra ondas *alfa* sinusoidales un tanto asimétricas de 50 μV con frecuencia de 8 a 12 por segundo en las regiones tanto occipital como parietal. Estas ondas aparecen y desaparecen de manera espontánea, y se atenúan o suprimen por completo cuando se abren los ojos o hay actividad mental (fig. 2-3*A*). La frecuencia del ritmo alfa es invariable en el paciente individual, aunque el ritmo puede volverse lento durante el crecimiento. También se registran ondas más rápidas de 12 Hz y de menor amplitud (10 a 20 μV), llamadas ondas *beta*, de manera simétrica a partir de las regiones frontales. Cuando el sujeto normal se duerme, el ritmo alfa desciende simétricamente y aparecen ondas características (ondas agudas y espigas del sueño) (fig. 19-1); si el sueño se induce con barbitúricos o derivados de las benzodiacepinas, sobreviene un incremento de las frecuencias rápidas que se considera normal. En condiciones normales puede haber una pequeña cantidad de actividad theta (4 a 7 Hz) sobre las regiones temporales y en cierto grado mayor en las personas que pasan de 60 años de edad. La actividad delta (1 a 3 Hz) no se presenta en el adulto normal despierto.

Durante la estimulación estroboscópica puede observarse una reacción occipital a cada destello de luz (*impulso fótico* u *occipital*). La reacción visual llega a la corteza calcarina 20 a 30 mseg después del destello luminoso. La presencia de esta reacción indica que el paciente puede percibir por lo menos la luz, y el paciente es histérico o simulador si afirma lo contrario. Las respuestas visuales evocadas (véase más adelante) son un medio aún más sensible para la detección de la ceguera histérica que el impulso occipital porque este último puede estar ausente en personas normales. La diseminación de la reacción occipital a la estimulación fótica, con producción de ondas anormales, proporciona evidencias de excitabilidad anormal (fig. 2-3*B* y *C*). Durante este tipo de prueba de EEG pueden presentarse patrones de descarga acompañados de sacudidas

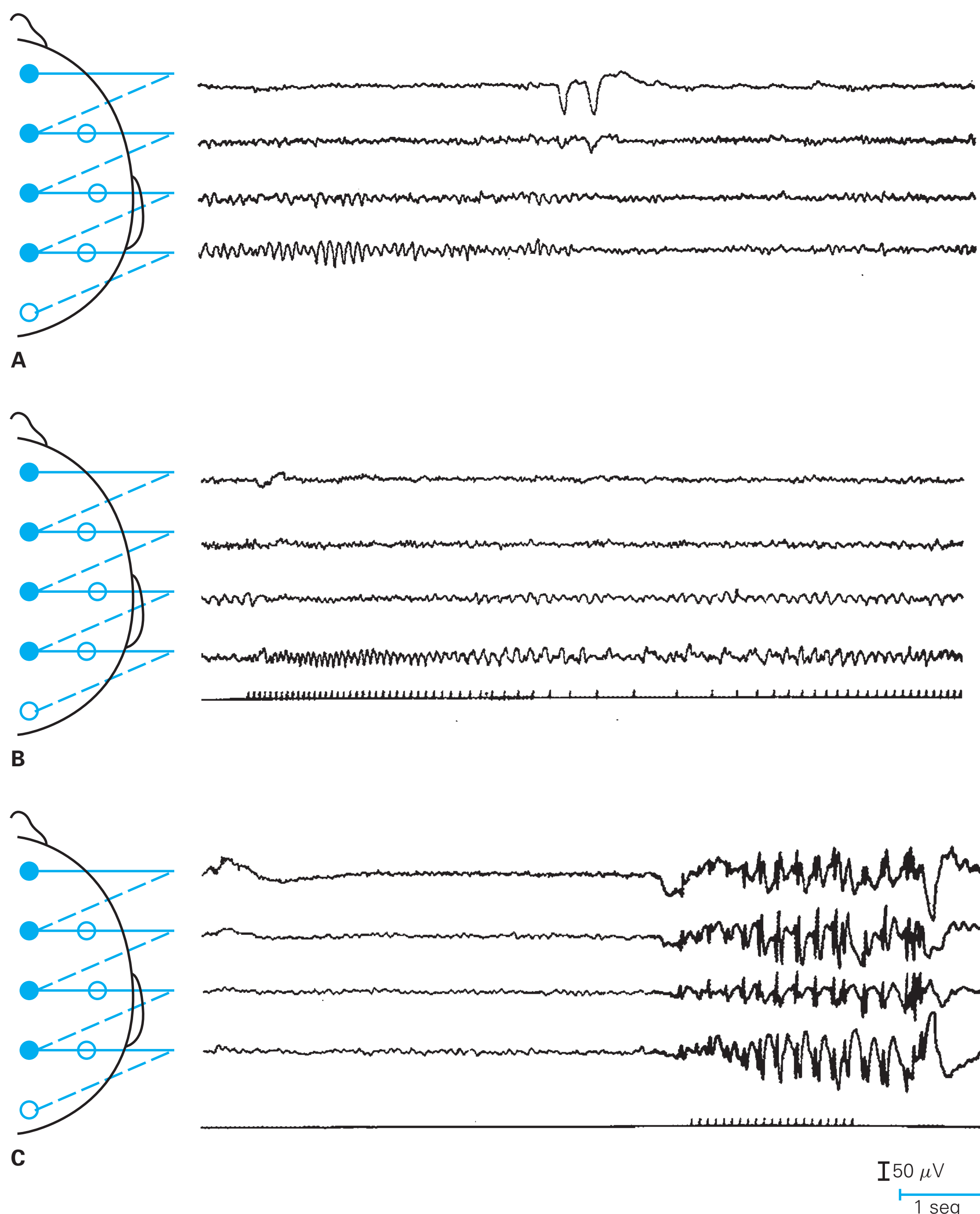


Figura 2-3. *A,* en la parte posterior se observa actividad alfa normal (9 a 10 por segundo) (canal de abajo). El canal de arriba contiene un gran artefacto de parpadeo. Obsérvese la reducción notable del ritmo alfa con los ojos abiertos. *B,* impulso fótico. Durante la estimulación estroboscópica de un sujeto normal, en la región posterior se observa una reacción visual evocada después de cada destello de luz (señalado en el canal de abajo). *C,* estimulación estroboscópica a 14 destellos por segundo (canal de abajo) que produjo una reacción fotoparoxística en este paciente epiléptico, puesta de manifiesto por la actividad anormal de espigas y ondas lentas hacia el final del periodo de estimulación.

mioclónicas francas de cara, cuello y extremidades (reacción fotomiógena o fotomioclónica) o de convulsiones mayores (reacción fotoparoxística o fotoconvulsiva). Estos efectos ocurren con cierta frecuencia durante los periodos de abstinencia de alcohol y otros fármacos sedantes. Es necesario distinguir estas reacciones de las puramente mioclónicas producidas en condiciones normales por la contracción de los músculos del cuero cabelludo y que a menudo son visibles en el EEG de rutina.

Los niños y los adolescentes son más sensibles que los adultos a todos los procedimientos activadores mencionados. Es frecuente que los niños desarrollen actividad lenta (3 a 4 Hz) durante las partes media y tardía de un periodo de hiperventilación. Esta actividad, que se conoce como "desintegración", desaparece poco después de que la hiperventilación se interrumpe. En condiciones normales la frecuencia de los ritmos dominantes en los lactantes se acerca a 3 Hz y son muy irregulares. Con la maduración ocurre

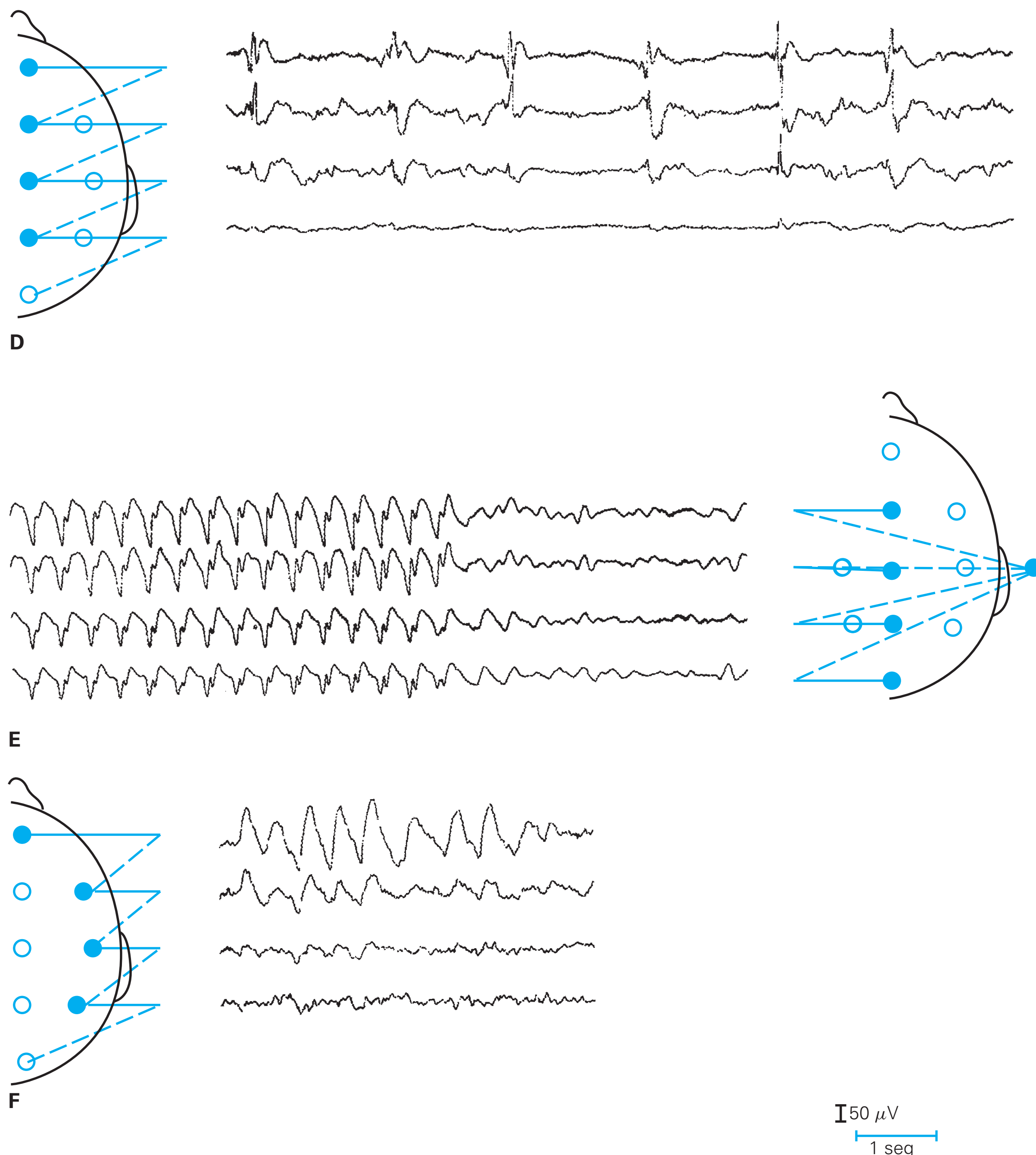


Figura 2-3 (continuación). *D*, electroencefalograma de un individuo con convulsiones motoras locales en el lado izquierdo. Obsérvese la descarga de espigas y ondas focalizadas en la región frontal derecha (canales 1 a 3). La actividad del hemisferio izquierdo (no se señala en esta figura) fue casi normal. *E*, epilepsia de tipo pequeño mal (ausencias) que indica descarga generalizada de espigas y ondas a razón de tres por segundo. La actividad anormal cesa de manera repentina y aparece un "fondo" normal. *F*, en la región frontal derecha se identifican ondas delta irregulares, lentas y grandes (canales 1 y 2). En este caso se identificó un glioblastoma en el hemisferio cerebral derecho, pero el cuadro electroencefalográfico no difirió básicamente del que se produce en caso de infarto, absceso o contusión.

un incremento gradual de la frecuencia y la regularidad de estos ritmos occipitales: el patrón dominante es el de las ondas alfa normales entre los 12 y los 14 años (véase cap. 28 para encontrar una descripción de la maduración del encéfalo según se expresa en el EEG). Interpretar los registros de lactantes y niños exige contar con experiencia considerable ante la enorme variabilidad de las características normales en cada periodo de edad (consultar Hahn y Tharp). No obstante, los registros asimétricos o los registros con patrones convulsivos son claramente anormales en los niños de cualquier edad. Los patrones normales en el feto, a partir de los siete meses, están establecidos. De acuerdo con lo descrito por Stockard-Pope y colaboradores y por deWeerd, ciertos cambios de estos patrones son indicadores claros de un trastorno o enfermedad del desarrollo.

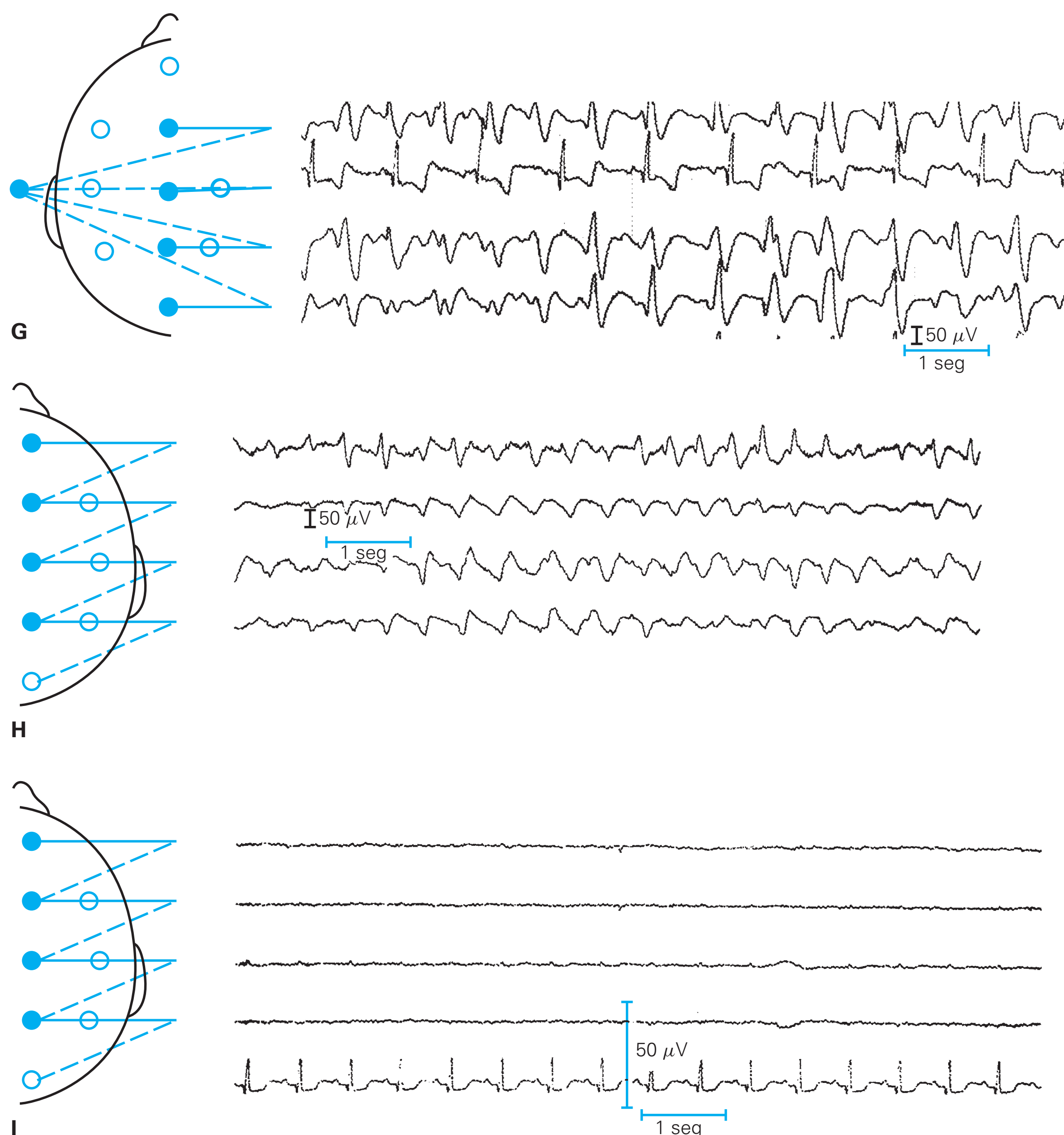


Figura 2-3 (continuación). *G,* actividad de fondo intensamente desorganizada, interrumpida por descargas repetidas "seudoperiódicas"; éstas consisten en grandes ondas "acuminadas" en todas las derivaciones de cerca de 1 por segundo. El patrón es característico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *H,* coma avanzado de origen hepático. La actividad normal en todos los electrodos se sustituyó por ondas lentas (cerca de dos por segundo). El registro demuestra las ondas trifásicas que a veces aparecen en este trastorno (canal 1). *I,* coma profundo después de paro cardiaco; se evidencia el "silencio" electrocerebral. Con amplificación máxima pueden verse los trazos electrocardiográficos de otros artefactos, de manera que el registro no es por completo "plano" o isoeléctrico; no obstante, no se identifican ritmos cerebrales. Obsérvese el ECG (canal 5). (Ilustraciones cortesía de la doctora Susan Chester.)

Tipos de registros anormales

Pueden observarse regiones localizadas de gran disminución o ausencia de ondas cerebrales cuando hay una zona muy grande de infarto, necrosis traumática o tumor, o cuando se encuentra un coágulo extenso entre la corteza cerebral y los electrodos. Con este dato, la localización EEG de la anomalía es hasta cierto punto precisa, pero desde luego la naturaleza de la lesión no se identifica. No obstante, gran parte de las lesiones de esta clase no alcanza el tamaño suficiente, en relación con la distribución del registro, para abolir las ondas cerebrales y en consecuencia el EEG puede registrar ondas anormales originadas en el funcionamiento de los bordes de la lesión a través del encéfalo lesionado.

Dos tipos de ondas anormales, mencionadas con anterioridad, son de menor frecuencia y mayor amplitud que las normales. Las ondas con amplitudes menores de 4 Hz y 50 a 350 μV se denominan ondas *delta* (fig. 2-3*G* y *H*); las que tienen una frecuencia de 4 a 7 Hz se conocen como ondas *theta*. La actividad rápida (*beta*) tiende a ser prominente a nivel frontal y suele reflejar los efectos de los fármacos sedantes o, si es focal, un defecto craneal justo subyacente (el hueso filtra la actividad rápida abundante normal de la corteza). Las *ondas en espiga* o *agudas* son ondas de alto voltaje

transitorias que tienen un pico más alto a velocidades convencionales del papel y una duración de 20 a 70 mseg (fig. 2-3*D*). Las espigas u ondas agudas que ocurren entre los ataques en los epilépticos o en los individuos con predisposición genética a las convulsiones se conocen como *descargas epileptiformes*.

Estas ondas rápidas y lentas anormales pueden combinarse, y cuando una serie de las mismas interrumpe los patrones EEG hasta cierto punto normales en una forma paroxística son muy sugerentes de epilepsia. Las relacionadas con *crisis de ausencia* son complejos de espigas y ondas con una frecuencia de tres por segundo que suelen aparecer al mismo tiempo en todas las derivaciones del EEG y desaparecen casi de manera repentina al final de la crisis convulsiva (fig. 2-3*E*). Esta observación condujo a la localización teórica de un marcapaso para las descargas convulsivas generalizadas primarias en el tálamo u otros elementos profundos de la sustancia gris ("convulsiones centroencefálicas"), pero la existencia de este centro aún no se verifica desde el punto de vista anatómico o fisiológico.

El hallazgo más patológico de todos es el reemplazo del patrón EEG normal por "silencio electrocerebral", lo que significa que la actividad eléctrica del manto cortical, medida en el cuero cabelludo, está ausente. Deben observarse fenómenos de artefacto de diversos tipos conforme las ganancias del amplificador se incrementan; si esto no ocurre es posible que las derivaciones no estén conectadas al aparato. La intoxicación aguda con concentraciones altas de fármacos, como los barbitúricos, puede producir esta clase de EEG isoeléctrico (fig. 2-3*I*). Empero, en ausencia de depresores del sistema nervioso central o de grados extremos de hipotermia, el registro que resulta "plano" (menos de 2 μV excepto para los fenómenos de artefacto) sobre todas las partes de la cabeza casi siempre es resultado de hipoxia o isquemia cerebral profunda o de trauma craneoencefálico y aumento de la presión intracraneal. Se dice que sufre "muerte cerebral" el paciente de esta clase que carece de actividad EEG, reflejos del tallo cerebral y actividad respiratoria muscular espontánea de cualquier clase durante 6 h o más. El cerebro de este paciente muestra necrosis extensa y no hay posibilidades de recuperación neurológica. El tópico de la muerte cerebral se discute más a fondo en el capítulo 17.

Trastornos neurológicos con electroencefalograma anormal

Epilepsia Todos los tipos de convulsiones epilépticas generalizadas (gran mal y ausencias típicas y atípicas, véase cap. 16) se acompañan de cierta anomalía del EEG, siempre que se registren en el momento de la crisis. Además, el EEG suele ser anormal durante los tipos más restringidos de actividad convulsiva. Son excepciones raras los estados convulsivos que se originan en focos temporales profundos, mediales o frontales orbitarios, desde los cuales la descarga no logra llegar al cuero cabelludo con la amplitud suficiente para verse contra la actividad normal de fondo del EEG, en particular si hay un ritmo alfa bien desarrollado. En estos casos, derivaciones extra en el cuero cabelludo a nivel de las regiones frontal anterior y temporal (que son las que están más libres de frecuencias alfa) pueden captar la descarga, en especial durante el sueño. En algunos de estos casos la única manera de registrar esta actividad profunda consiste en insertar un electrodo en la sustancia del encéfalo o colocar una rejilla de electrodos en el espacio subdural, pero este procedimiento sólo es aplicable en los relativamente escasos pacientes que se someten a craneotomía. En ocasiones no logra registrarse una anomalía EEG en el curso de alguno de los tipos de convulsión focal (sensitiva, jacksoniana, parcial compleja, epilepsia parcial continua) o en el polimioclono. Es posible que esto signifique que la descarga neuronal es demasiado profunda, definida, rápida o asincrónica para transmitirse mediante conducción de volumen a través del cráneo y registrarse con el electrodo de EEG, que está a unos 2 cm de la corteza. Con mayor frecuencia el EEG por completo normal durante una crisis convulsiva indica una "seudoconvulsión".

Las figuras 2-3*C, D* y *E* ilustran algunos de los diferentes tipos de patrón convulsivo. Los patrones de ausencia, mioclónicos y de gran mal se correlacionan en forma estrecha con el tipo clínico de actividad convulsiva y pueden encontrarse en la forma más leve del EEG interictal.

Un hecho de importancia consiste en que, entre las convulsiones, un solo registro EEG muestra un patrón normal hasta en 30% de los pacientes con crisis de ausencia y hasta en 50% de los que experimentan epilepsia de gran mal (este porcentaje es menor con los registros repetidos). El tratamiento anticonvulsivo tiende también a disminuir las anomalías del EEG interictal. Los registros de otro 30 a 40% de los pacientes epilépticos, aunque anormales entre convulsiones, no son específicos; por tanto el diagnóstico de epilepsia puede establecerse sólo mediante la interpretación correcta de los datos clínicos en relación con la anomalía EEG.

Tumor encefálico, absceso cerebral, hematoma subdural y encefalitis Las lesiones intracraneales que ocupan espacio se acompañan de anomalías características en el EEG, que dependen de su tipo y su localización, en cerca de 90% de los pacientes. Además de los cambios difusos, las anomalías clásicas consisten en actividad focal o localizada de ondas lentas (por lo general delta, como en la figura 2-3*F*) o, en ocasiones, actividad convulsiva y disminución de la amplitud y sincronización de los ritmos normales. Aunque el EEG puede tener utilidad diagnóstica en los casos de tumor o absceso encefálicos, en particular cuando se integra con otros datos de laboratorio y clínicos, ahora la confianza se deposita casi de manera exclusiva en la CT y la MRI.

Sin embargo, el EEG puede tener valor considerable para diagnosticar la encefalitis por herpes simple; las ondas agudas periódicas de alto voltaje y los complejos de ondas lentas a intervalos de dos a tres por segundo en las regiones temporales son característicos. Las otras encefalitis infecciosas suelen acompañarse de actividad aguda o en espigas, sobre todo si ocurrieron convulsiones. El muy característico patrón de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se muestra en la figura 2-3*G*.

Enfermedad cerebrovascular En la actualidad el EEG se utiliza poco en el diagnóstico diferencial de un accidente cerebrovascular. Su mayor utilidad en la práctica es la posibilidad de diferenciar entre una lesión aguda en la distribución de la carótida interna o de otra gran arteria cerebral que origina un área de lentificación en la región apropiada, y el infarto lagunar en un plano profundo del encéfalo o el tallo encefálico en que los trazos del EEG de superficie suelen ser normales a pesar de extraordinarias anormalidades clínicas. Después de tres a seis meses, en 50%, aproximadamente, de sujetos con infarto en el territorio de la arteria cerebral media, se advierte que los trazos EEG son normales. Quizá la mitad de estos pacientes tenga EEG normales incluso durante la semana uno o dos que siguen al accidente vascular cerebral. Las anomalías persistentes se acompañan de mal pronóstico para la recuperación ulterior. Las grandes lesiones del diencéfalo o el mesencéfalo producen ondas lentas sincrónicas bilaterales, pero las del puente anular y el bulbo raquídeo (es decir, por debajo del mesencéfalo) suelen acompañarse de un patrón EEG normal o casi normal a pesar de los cambios clínicos catastróficos.

Trauma cerebral Un episodio breve de conmoción cerebral en animales se acompaña de trastorno transitorio del EEG, pero en el ser humano esto no es evidente para el momento en que el registro puede efectuarse. Las grandes contusiones cerebrales producen cambios EEG semejantes a los descritos para el infarto cerebral. Los cambios difusos suelen abrir el camino a los focales, sobre todo si las lesiones se encuentran en las superficies lateral o superior del cerebro, y éstos, a su vez, por lo general desaparecen en un periodo de semanas o meses. En ocasiones se presentan ondas agudas o en espiga conforme la anomalía focal de ondas lentas se resuelve y pueden preceder la ocurrencia de epilepsia postraumática; en este caso los EEG seria-

dos pueden tener importancia en el pronóstico. También pueden ser útiles en la evaluación en busca de hematoma subdural, pero para tal finalidad las técnicas de imagenología cerebral han sustituido en gran medida al electroencefalograma.

Enfermedades que producen coma y estados de trastorno del conocimiento El EEG es anormal en casi todos los trastornos en los que el conocimiento se altera. Existe una correspondencia bastante estrecha entre la gravedad de la lesión anóxica aguda por paro cardiaco y el grado de enlentecimiento del electroencefalograma. Las formas más leves se relacionan con actividad theta generalizada, las formas intermedias se acompañan de ondas delta diseminadas y pérdida de la actividad normal de fondo, y las más graves, de "supresión de descargas", estado en el que el registro es casi isoeléctrico durante varios segundos, seguido por actividad delta aguda e irregular de alto voltaje. El trazo último suele evolucionar hasta la aparición de silencio electrocerebral, cuadro que ya se comentó en párrafos anteriores.

El término *coma alfa* denota un trazo EEG peculiar en que la actividad alfa se manifiesta en límites de 8 a 12 Hz, se distribuye con amplitud en los hemisferios y no en su sitio normal en sentido posterior. Si se analiza con cuidado, dicha actividad alfa manifiesta, a diferencia del trazo alfa monorrítmico normal, varía un poco en su frecuencia dentro de una banda angosta; por lo común, se trata de un trazo de transición después de anoxia global y con menor frecuencia el coma alfa aparece en grandes lesiones pontinas agudas. En caso de *hipotiroidismo grave* las ondas encefálicas obtienen configuración normal, aunque su frecuencia suele ser menor.

En los estados de alteración de la conciencia, mientras más profunda sea la depresión del estado de despierto, en general se presenta mayor anormalidad en el registro del EEG. En los estados de estupor profundo o coma las ondas lentas (delta) son bilaterales y de gran amplitud, y tienden a ser más definidas sobre las regiones frontales (fig. 2-3*H*). Esto se manifiesta en alteraciones tan distintas como meningitis aguda o encefalitis y trastornos que alteran de manera grave los gases sanguíneos, la glucosa, los electrólitos y el equilibrio de agua; la uremia; el coma diabético, y el trastorno del conocimiento que acompaña a las grandes lesiones cerebrales que se discutieron antes. En el *coma hepático* el grado de anomalía del EEG corresponde muy de cerca al grado de confusión, estupor o coma. Son característicos del coma hepático los paroxismos de grandes "ondas trifásicas" agudas sincrónicas de manera bilateral (fig. 2-3*H*), aunque estas ondas también pueden observarse en las encefalopatías relacionadas con insuficiencia renal o pulmonar y con hidrocefalia aguda.

El EEG puede ser útil para el diagnóstico del coma cuando no se cuenta con la historia pertinente. Quizá su mayor valor en esta situación resida en el descubrimiento de estado epiléptico, en ausencia de convulsiones francas ("estupor espiga-onda", estado de fuga epiléptica). Asimismo, puede señalar una causa por lo demás inesperada, como encefalopatía hepática, intoxicación con barbitúricos u otros fármacos sedantes hipnóticos, efectos de anoxia difusa e isquemia, o histeria (en cuyo caso el EEG es normal).

Enfermedades degenerativas difusas La enfermedad de Alzheimer y otras alteraciones degenerativas que causan una grave alteración en la función corticocerebral se acompañan de grados hasta cierto punto ligeros de anormalidad difusa de las ondas lentas en los límites theta (4 a 7 Hz); muchos registros son normales en las fases temprana e intermedia del trastorno. Las alteraciones que progresan con más rapidez —como la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, en menor grado, las lipidosis cerebrales— a menudo tienen por añadidura cambios EEG muy característicos y casi patognomónicos consistentes en descargas periódicas de ondas agudas de gran amplitud, por lo general bisincrónicas y simétricas, como ya se mencionó (fig. 2-3*G*). En sentido negativo, el EEG normal en un paciente profundamente apático es un punto en favor del diagnóstico de catatonia, un trastorno afectivo o esquizofrenia (véase abajo).

Otras enfermedades del cerebro Muchos trastornos encefálicos producen pocas alteraciones o ninguna en el electroencefalograma. La esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes son ejemplos, aunque hasta 50% de los casos avanzados tiene un registro anormal inespecífico (enlentecimiento focal o difuso). El *delirium tremens* y la enfermedad de Wernicke-Korsakoff, a pesar de la naturaleza impresionante de sus cuadros clínicos, producen pocos cambios en el EEG o ninguno. Los estados confusionales que algunos clínicos designan como delirio hipocinético (cap. 20) suelen acompañarse de cierto grado de enlentecimiento. Tiene interés que la neurosis, la psicosis (como trastornos maniaco-depresivos o esquizofrenia), la intoxicación con sustancias alucinógenas como LSD y la mayor parte de los casos de retraso mental no se relacionan con modificaciones del registro normal o sólo se vinculan con anomalías inespecíficas menores, a menos que ocurran convulsiones.

Importancia clínica de las anomalías EEG menores

Las anomalías EEG manifiestas que ya se describieron son por sí mismas anormales y cualquier formulación del estado clínico del paciente debe tratar de explicarlas. Estas anomalías consisten en descargas convulsivas, enlentecimiento generalizado y extremo enlentecimiento definido con asimetría clara o un foco, así como falta de ritmos normales. Los grados menores de estas anormalidades forman un área de continuidad entre lo que sin lugar a dudas es anormal y lo normal por completo, y tienen menos importancia. Trazos como los de espigas positivas de 14 y de 6 por segundo, las ondas agudas pequeñas, el enlentecimiento diseminado de 5 o 6 por segundo, las asimetrías del voltaje y la persistencia de la "desintegración" durante unos cuantos minutos después de la hiperventilación se interpretan como *limítrofes*. Las últimas anormalidades pueden ser significativas, pero sólo si se correlacionan con fenómenos clínicos particulares. En tanto que las desviaciones limítrofes en una persona por lo demás normal carecen de importancia clínica, los mismos datos EEG acompañados de signos clínicos y síntomas particulares —incluso si son también de gravedad mínima— adquieren relevancia. Ya se habló de la importancia del EEG normal o "negativo" en ciertos pacientes en los que se sospecha una lesión cerebral.

En conclusión, los resultados del EEG, como los del EMG y del ECG, son significativos sólo en relación con el estado clínico del paciente en el momento en que se efectúan los registros.

Potenciales evocados

La estimulación de los órganos de los sentidos o de nervios periféricos produce una reacción en las áreas receptoras corticales apropiadas y también en diversas estaciones subcorticales de relevo. Sin embargo, no puede colocarse un electrodo de registro cerca de las estaciones de relevo, ni es posible identificar potenciales minúsculos de sólo unos cuantos microvoltios entre la actividad de fondo de tamaño mucho mayor en el EEG o el EMG. El empleo de los métodos promedio, creados por Dawson en 1954, y el desarrollo subsecuente de técnicas computadorizadas brindan los medios para superar estos problemas. Al principio se puso énfasis en el estudio de las ondas tardías (mayores de 75 mseg después del estímulo) porque son de amplitud alta y fáciles de obtener. Sin embargo, se advierte mayor utilidad clínica en registrar las ondas mucho menores llamadas de "latencia corta" recibidas dentro de

cada núcleo de relevo en los principales sistemas sensitivos. Estas ondas se maximizan en la computadora hasta un punto en el que su latencia y su voltaje pueden medirse con facilidad. Una de las propiedades más notables de los potenciales evocados es su resistencia a la anestesia, los fármacos sedantes y, en comparación con la actividad EEG, incluso la lesión de los hemisferios cerebrales. Esto permite emplearlos para vigilar la integridad de las vías cerebrales en situaciones en las que el electroencefalograma es inútil. Los detalles de estas técnicas se revisan en la monografía publicada por Chiappa.

La interpretación de los potenciales evocados aferentes (visuales, auditivos y somatosensoriales) se basa en la prolongación de las latencias de las ondas posteriores al estímulo, las latencias entre ondas y las asimetrías en el tiempo. Se cuenta con normas establecidas, pero aún es aconsejable confirmarlas en cada laboratorio. De manera característica 2.5 a 3 desviaciones estándar (DE) por arriba de la latencia media en cualquier medición se consideran como definición de anormalidad (cuadro 2-4). Las amplitudes de las ondas son menos informativas.

Potenciales visuales evocados Desde hace muchos años se sabe que un estímulo luminoso centelleante sobre la retina a menudo inicia ondas discernibles sobre los lóbulos occipitales. En el EEG estas reacciones a las tasas rápidas de estimulación se conocen como *reacción impulsora occipital* (fig. 2-3*B* y *C*). En 1969, Regan y Heron observaron que podía producirse una reacción visual evocada mediante el cambio repentino del patrón del tablero de ajedrez que está a la vista. Las reacciones producidas de esta manera, mediante repetición rápida del patrón invertido, resultaron más fáciles de identificar y medir que las reacciones a los destellos, y más consistentes en las formas de las ondas de un individuo a otro. Se puso de manifiesto que este tipo de estímulo, aplicado primero a un ojo y a continuación al otro, podría demostrar retrasos en la conducción en las vías visuales de pacientes que sufrieron con anterioridad una enfermedad del nervio óptico, aunque en algunos casos no hubiera signos residuales de reducción de la agudeza visual, anomalías de los campos visibles, alteraciones de la cabeza del nervio óptico o cambios en los reflejos pupilares.

Este procedimiento, llamado *reacciones visuales evocadas de patrón cambiante* (RVEPC, o VER) o potenciales visuales evocados de patrón invertido, se adoptó con amplitud como una de las pruebas más delicadas de las lesiones del sistema visual. La figura 2-4 ilustra las RVEPC normales y dos tipos de reacciones retrasadas. Por lo general, las anomalías de la amplitud y la duración de las RVEPC acompañan a las latencias prolongadas de manera anormal, pero son difíciles de cuantificar. La latencia esperada para la polaridad positiva de las RVEPC es de casi 100 mseg (de aquí el término "P 100"); la latencia absoluta de cerca de 118 mseg o la diferencia en las latencias mayor de 9 mseg entre los ojos significa afección de un nervio óptico (cuadro 2-4). La prolongación bilateral de las latencias, demostrada por la estimulación separada de cada ojo, podría deberse a lesiones en ambos nervios ópticos, en el quiasma óptico o en las vías visuales posteriores al quiasma.

Cuadro 2-4
Latencias de los principales potenciales evocados sensitivos a partir del estímulo, milisegundos

TIPO DE POTENCIAL EVOCADO	MEDIA	LÍMITE SUPERIOR (MEDIA + 2.5 DE)
RVEPC *(tamaño de verificación de 70 min)*		
Latencia absoluta P100	104	118
Diferencia entre ojos	2	8
RAETC *(60 dBSL, estímulos monoaurales 10/seg)*		
Latencia entre ondas		
I a III	2.1	2.6
III a V	1.9	2.4
I a V	4.0	4.7
Diferencia entre lados para la mayor parte de las latencias	0.1	0.4
PES: nervio mediano *(estimulación de la muñeca)*		
Latencia absoluta		
Punto de Erb	9.7	12.0
P/N 13 (cervicobulbar)	13.5	16.3
N 19/P 21 (cortical)	19.0	22.1
Latencia entre ondas		
Erb-P/N 13	3.8	5.2
P/N 13-N 19	5.5	6.8
Diferencia entre lados		
P/N 13-N 19	0.3	1.1
PES: nervio tibial *(estimulación del tobillo; registro Fz-Cz; altura de 165 cm; las latencias absolutas son más cortas para la estimulación a nivel de la rodilla)*		
Latencia absoluta		
Punto lumbar (cola de caballo)	20	25
N/P 37 (corteza)	36	42.5
Latencia entre ondas		
Lumbar N/P 37	16.4	21.6
Diferencia entre lados		
Lumbar N/P 37	0.7	1.9

Las normas deben verificarse en cada laboratorio; en la mayor parte de los casos son sensibles a la técnica y al estímulo empleado, y a la altura en los casos de estimulación de las extremidades. RVEPC, respuesta visual evocada de patrón cambiante; RAETC, respuesta auditiva evocada del tallo cerebral; PES, potencial evocado somatosensorial.

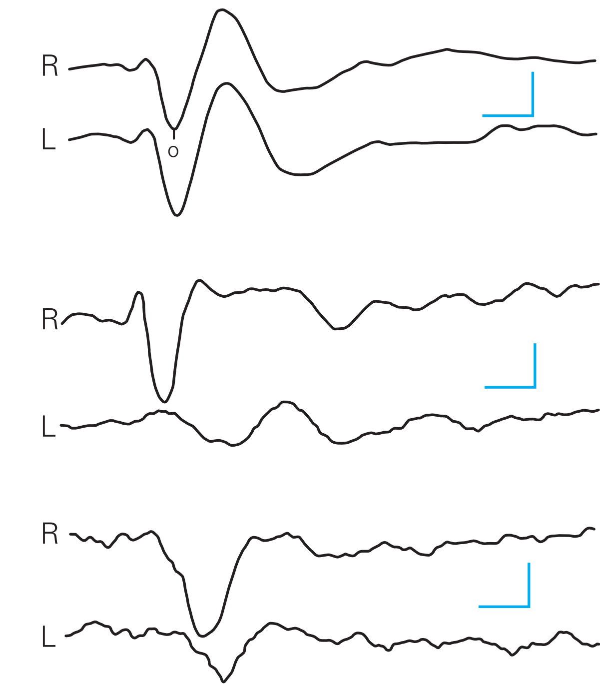


Figura 2-4. Reacciones visuales evocadas de patrón cambiante (RVEPC). Latencia medida del primer pico positivo principal (denominado "P 100" porque su latencia desde el estímulo es de aproximadamente 100 mseg). Dos registros superiores: éstos, de los ojos derecho e izquierdo, son normales. Registros medios: la RVEPC del ojo derecho es normal pero la latencia del ojo izquierdo es prolongada y su duración está aumentada. Trazos inferiores: RVEPC de ambos ojos que muestra latencias con una prolongación anormal, un poco mayor en el izquierdo que en el derecho. Calibración: 50 mseg, 2.5 μV. (Adaptada con autorización de Shahrokhi y colaboradores.)

Como ya se señaló, RVEPC es de especial utilidad para probar la existencia de enfermedad activa o residual del nervio óptico. La exploración de un gran número de personas que tenían neuritis retrobulbar (óptica) indica que sólo una proporción pequeña muestra periodos de latencia normales. Además, se detectan anormalidades de RVEPC semejantes en 33%, aproximadamente, de individuos con esclerosis múltiple sin el antecedente ni manifestaciones clínicas de ataque del nervio óptico. Ello asume importancia en cuanto a que la detección de RVEPC anormal en un individuo con una lesión clínicamente manifiesta en cualquier zona del SNC puede aceptarse como prueba de que existe esclerosis múltiple.

Una lesión compresiva de un nervio óptico tiene el mismo efecto que una desmielinizante. Muchas otras enfermedades de los nervios ópticos —como ambliopías tóxicas y nutricionales, neuropatía óptica isquémica y la neuropatía óptica hereditaria tipo Leber— muestran anomalías de las reacciones visuales evocadas de patrón cambiante. El glaucoma y otras alteraciones que afectan las estructuras anteriores a las células ganglionares de la retina también pueden producir latencias incrementadas. El trastorno de la agudeza visual tiene poco efecto sobre la latencia, pero se correlaciona bien con la amplitud de las reacciones visuales evocadas de patrón cambiante (una propiedad que se aprovecha en la prueba computadorizada de la agudeza visual). La presentación del estímulo de patrón cambiante a un hemicampo visual a veces permite aislar una lesión a una cintilla óptica, una radiación óptica o un lóbulo occipital, pero con menor precisión que la ofrecida por la prueba monocular usual.

Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral Los efectos de los estímulos auditivos pueden estudiarse de la misma manera que los visuales mediante un procedimiento que se conoce como *reacciones* o *potenciales auditivos evocados del tallo cerebral* (RAETC o PAETC). Entre 1 000 y 2 000 disparos, aplicados primero a un oído y a continuación al otro, se registran a través de electrodos del cuero cabelludo y se maximizan mediante un procesamiento de computadora. Una serie de siete ondas aparece a nivel del cuero cabelludo en un plazo de 10 mseg después de cada estímulo. Con base en los registros de la profundidad y el estudio de las lesiones producidas en gatos, así como los estudios patológicos del tallo cerebral en seres humanos, pudo determinarse que cada una de las cinco primeras ondas se genera en las estructuras del tallo cerebral que se ilustran en la figura 2-5. Los generadores de las ondas VI y VII son inciertos. Las interpretaciones clínicas de las RAETC se basan sobre todo en las mediciones de las latencias de las ondas I, III y V. Las más importantes son las latencias entre ondas I y III, y III y V (véase cuadro 2-4). La presencia de la onda I y su latencia absoluta tienen valor particular para someter a prueba la integridad del nervio auditivo.

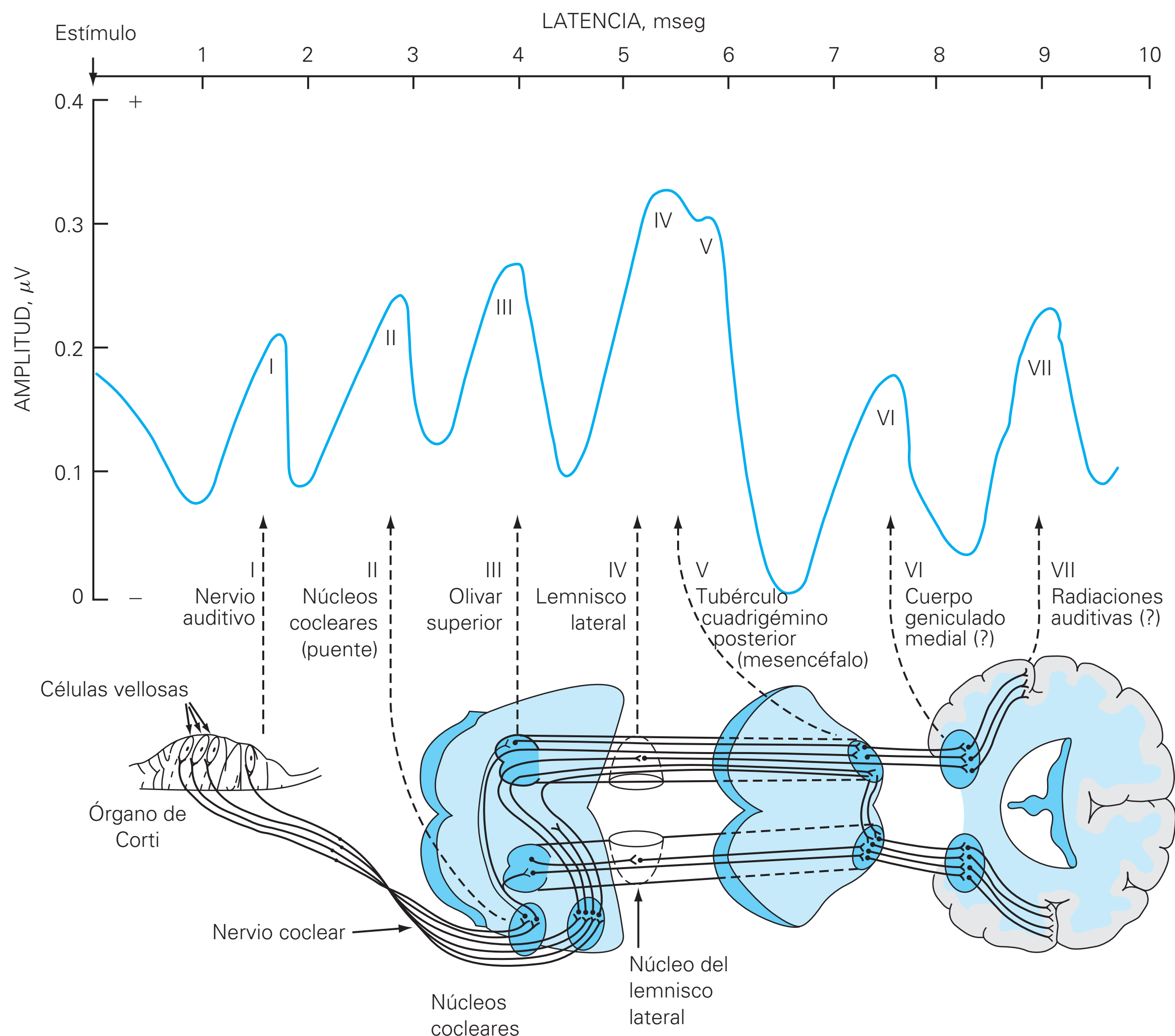


Figura 2-5. Respuestas auditivas evocadas del tallo cerebral (RAETC) de latencia corta. Diagrama de las correlaciones electrofisiologicoanatómicas propuestas en sujetos humanos. Las ondas I a V son las únicas que se miden en la práctica clínica.

La lesión que afecta una de las estaciones de relevo o sus conexiones inmediatas se manifiesta por sí misma como retraso en su aparición y ausencia o reducción de la amplitud de las ondas subsecuentes. Estos efectos son más pronunciados en el lado del oído estimulado que en el contrario. Esto es difícil de comprender porque la mayor parte de las fibras geniculadas cocleares superiores y olivares laterales del lemnisco medial se entrecruza hacia el lado opuesto. También resulta sorprendente que una lesión grave de una estación de relevo deje pasar algún impulso, aun de manera retrasada, para continuar su ascenso y ser registrable en la corteza cerebral.

Como ya se indicó, la prueba de la RAETC es un medio con sensibilidad particular para identificar lesiones del octavo nervio craneal (neuroma acústico y otros tumores del ángulo pontocerebeloso) y de las vías auditivas del tallo cerebral. Cerca de la mitad de los pacientes con esclerosis múltiple definida y un número menor con el diagnóstico posible o probable de esta enfermedad muestran anomalías de las RAETC (por lo general prolongación de las latencias entre ondas I a III o III a V), incluso en ausencia de síntomas y signos clínicos de enfermedad del tallo cerebral. Las RAETC también son útiles para valorar la audición en lactantes expuestos a fármacos ototóxicos, en niños pequeños incapaces de cooperar en la audiometría, y en pacientes con histeria que tienen sordera falsa.

Potenciales evocados somatosensoriales Los *potenciales evocados somatosensoriales* (PES) se emplean en la mayor parte de los laboratorios de neurofisiología clínica para confirmar las lesiones de los sistemas somatosensitivos. La técnica consiste en aplicar estímulos transcutáneos eléctricos indoloros con una frecuencia de cinco por segundo a los nervios mediano, peroneo y tibial, y en registrar los potenciales evocados (para la extremidad superior) sobre el punto de Erb —por arriba de la clavícula—, sobre la vértebra C-2 y sobre la corteza parietal opuesta, y (para la extremidad inferior) sobre las columnas lumbar y cervical, y la corteza parietal opuesta. Los impulsos generados en las grandes fibras del tacto por 500 o más estímulos y promediados por computadora pueden trazarse a través de los nervios periféricos, las raíces espinales y las columnas posteriores a los núcleos grácil y cuneiforme en la parte baja del bulbo raquídeo, a través del lemnisco medio a la parte contralateral del tálamo, y desde ahí a la corteza sensitiva de los lóbulos parietales. Los retrasos entre el sitio del estímulo y el punto de Erb o la columna lumbar indican enfermedad de nervio periférico; los retrasos a partir del punto de Erb (o la columna lumbar) hasta C-2 implican una anomalía en las raíces nerviosas correspondientes o, con más frecuencia, en las columnas posteriores; la presencia de lesiones en el lemnisco medial y en la vía talamoparietal puede inferirse a partir de retrasos de las ondas subsecuentes registradas desde la corteza cerebral (fig. 2-6). Las ondas normales se designan con el símbolo P (positivas) o N (negativas), con un número que indica el intervalo en milisegundos desde el estímulo hasta el registro (p. ej., N 11, N 13, P 13, P 22, etc.). Como abreviatura de la polaridad y de la latencia aproximada, la onda sumada que se registra a la altura de la unión cervicobulbar se denomina *N/P 13* y el potencial cortical proveniente de la estimulación del nervio mediano se observa en dos ondas contiguas de polaridad opuesta, que se denominan *N 19-P 22*. La onda cortical correspondiente después de la estimulación de los nervios tibial o peroneo se designa *N/P 37*.

Para los fines de la interpretación clínica se asume que los PES están enlazados en serie, de modo que las anomalías de la latencia entre ondas indican un defecto de la conducción entre los generadores de los dos trazos máximos participantes (Chiappa y Ropper). Los valores normales se presentan en el cuadro 2-4. En la monografía de Chiappa se encuentran registros verificados por medios patológicos con lesiones en estos niveles. Esta prueba tiene utilidad máxima para establecer la existencia de lesiones en las raíces espinales, las columnas posteriores y el tallo cerebral en trastornos como síndrome de Guillain-Barré, rotura de discos lumbares y cervicales, esclerosis múltiple y espondilosis cervical y lumbar, incluso cuando los datos clínicos son inciertos. La contraparte central también es pertinente, esto es que la obliteración de las ondas corticales (si se asume que las ondas precedentes no están alteradas) refleja lesión profunda de las vías somatosensitivas en el hemisferio o en la corteza misma. Como corolarios, la ausencia bilateral de ondas somatosensitivas corticales después de un paro cardiaco es un aspecto predictivo poderoso de deplorables resultados clínicos; la ausencia persistente de un potencial cortical después de accidente vascular cerebral suele indicar lesión tan profunda que sólo cabrá esperar una recuperación clínica limitada.

Las técnicas de potenciales evocados también se emplean en el estudio experimental de la sensibilidad olfatoria (véase cap. 12).

Estimulación transcraneal de la corteza motora

En la actualidad es posible, mediante estimulación magnética de alto voltaje en un solo pulso, activar en forma directa la corteza motora y los segmentos de la médula cervical e identificar retrasos o falta de conducción en las vías motoras descendentes. Esta técnica, que Marsden y colaboradores aplicaron por primera vez, estimula de manera indolora sólo las neuronas motoras más grandes (al parecer las células de Betz) y los axones de conducción más rápida. Se cree que la estimulación de la médula cervical activa las raíces anteriores. Las diferencias en tiempo entre la activación motora cortical y la activación motora cervical de los músculos de la mano o del antebrazo representan la velocidad de conducción de las neuronas motoras de la corteza y la médula cervical. Berardelli y colaboradores, quienes aplicaron la técnica a 20 pacientes hemipléjicos con lesiones vasculares cerebrales, observaron que en 15 no había influencia descendente en comparación con el lado normal. Aunque el grado de déficit funcional no se correlaciona con el grado de cambio electrofisiológico, cabe esperar que los refinamientos de esta técnica tengan utilidad para valorar el estado del sistema motor corticoespinal, así como otras funciones que la corteza cerebral desarrolla.

Potenciales evocados endógenos relacionados con sucesos

Entre los potenciales eléctricos cerebrales muy tardíos (latencia >100 mseg), que pueden extraerse de la actividad de fondo mediante métodos computadorizados, se encuentra un grupo de reacciones que no pueden clasificarse como sensitivas o motoras sino más bien como psicofísicas a los estímulos ambientales. Estas últimas reacciones son de voltaje muy bajo, a menudo efímeras e inconsistentes, y su origen anatómico se desconoce. Los tipos más estudiados se producen cerca de 300 mseg (P 300) después que un sujeto atento identifica un estímulo inesperado o nuevo que se insertó en una cadena ordinaria de estímulos. Casi cualquier modalidad puede emplearse y el potencial se produce incluso cuando se omite un estímulo de un patrón regular. La amplitud de la relación depende de la dificultad de la tarea y establece una relación inversa con la frecuencia del suceso inesperado o "extraño"; la latencia depende de la dificultad de la tarea y de otros aspectos de la prueba. Por tanto, no hay un solo P 300 sino más bien numerosos componentes que dependen del paradigma experimental. Una prolongación de la latencia se encuentra con el envejecimiento y en la demencia, así como en las alteraciones degenerativas como la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva y la corea de Huntington; la amplitud se deprime en caso de esquizofrenia y depresión. Algunos investigadores interpretan el potencial como reflejo de la conducta de orientación o de la atención del sujeto y otros, entre ellos Donchin, quien descubrió el fenómeno, como relacionado con la actualización de la representación cerebral del ambiente. El P 300

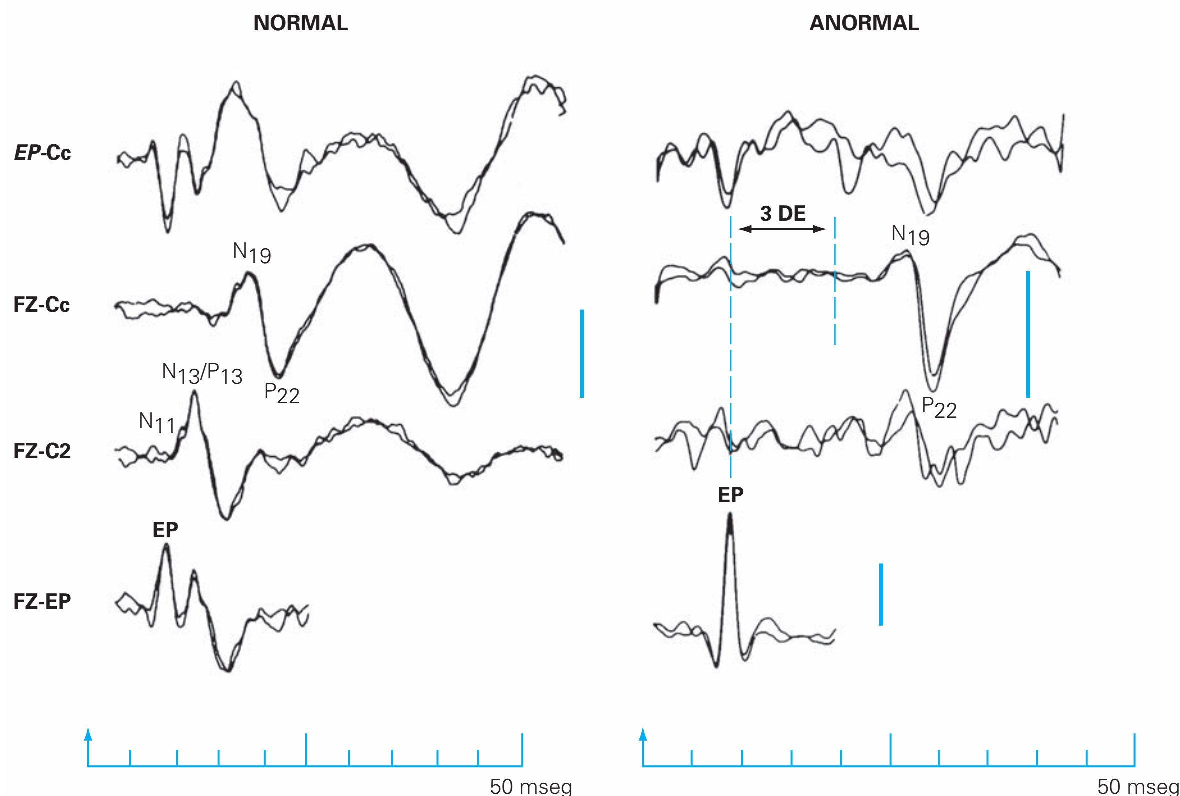


Figura 2-6. Potenciales evocados somatosensoriales producidos por estimulación del **nervio mediano** a la altura de la muñeca. El grupo de reacciones que se ilustra a la izquierda es de un sujeto normal; el grupo de la derecha se obtuvo de un paciente con esclerosis múltiple que no tenía síntomas o signos sensitivos. Obsérvese en el paciente la preservación del componente del plexo braquial (EP), la ausencia de componentes medular cervical (N 11) y bulbar bajo (N 13/P 13) y la latencia de los componentes talamocorticales (N 19 y P 22), prolongados de manera notable por arriba de la media normal + 3 DE para la separación del plexo braquial. Ocurrió estimulación unilateral a una frecuencia de 5 por segundo. Cada trazo es la reacción promediada a 1 024 estímulos; el trazo sobrepuesto representa una repetición para demostrar la consistencia de la forma de las ondas. Las localizaciones del registro del electrodo son las siguientes: FZ indica frontal medio; EP, el punto de Erb (hombro); C2, la parte media del cuello sobre la vértebra cervical C2, y Cc, el cuero cabelludo sobrepuesto a la corteza sensitiva parietal contralateral a la extremidad estimulada.

La negatividad relativa en el segundo electrodo produjo una deflexión del trazo hacia arriba. Las marcas de calibración de la amplitud denotan 2 μV. (Reproducida con autorización de Chiappa y Ropper.)

persiste como curiosidad para el neurólogo clínico porque sólo se identifican anomalías cuando se comparan grandes grupos con sujetos normales y la técnica aún no se encuentra tan estandarizada como los potenciales evocados convencionales. Puede encontrarse una revisión del tema en las secciones de Altenmüller y Gerloff, y de Polich en el texto de electroencefalografía de Niedermeyer y Lopes DaSilva.

Electromiografía y estudios de la conducción nerviosa

Estos aspectos se discuten en el capítulo 45.

Psicometría, perimetría, audiometría y pruebas de la función laberíntica

Estos métodos se emplean para cuantificar y definir la naturaleza de los déficit psicológicos o sensitivos producidos por enfermedades del sistema nervioso. Se practican más a menudo para confirmar trastornos de la función en zonas particulares del sistema nervioso o para cuantificación en el caso de exploraciones ulteriores de la evolución de alguna enfermedad primaria. Los métodos mencionados y su uso en humanos se describen en los capítulos que tratan de la función encefálica (cap. 22), trastornos propios del desarrollo del encéfalo (cap. 28), demencia senil (cap. 21) y alteraciones de la visión (cap. 13) y de la audición y el equilibrio (cap. 15).

Estudios genéticos

El clínico cuenta ahora con innumerables marcadores genéticos de enfermedades heredofamiliares y se han hecho grandes adelantos en el diagnóstico y definición de causas patológicas hasta el momento poco precisas. Los ejemplos principales son los análisis de DNA extraídos de células sanguíneas o de otro tipo para identificar mutaciones (como distrofia muscular, atrofias espinocerebelosas y polineuropatías de origen genético), así como la cuantificación de repeticiones anormalmente largas de algunas secuencias de trinucleótidos muy a menudo usadas en el diagnóstico de la corea de Huntington.

Biopsia de músculo, nervio, piel, arteria temporal, encéfalo y otros tejidos

La aplicación de la microscopia de luz, de fases y electrónica al estudio de estos tejidos puede proporcionar mucha información. Los hallazgos se discuten en los capítulos 45 (músculos), 46 (nervios) y 37 (piel y tejido conjuntivo en el diagnóstico de las enfermedades del almacenamiento). La biopsia de la arteria temporal está indicada cuando se sospecha arteritis de células gigantes. La biopsia cerebral, además de obtener una muestra de tejido que se sospecha neoplásico, suele ser diagnóstica en los casos de angitis granulomatosa, algunas formas de encefalitis, encefalopatía espongiforme subaguda (la biopsia se efectúa con poca frecuencia por el riesgo de transmitir el agente infeccioso) y otras enfermedades raras diversas. Un progreso importante en los últimos años es el empleo de la biopsia estereotáxica guiada por CT, que es valiosa en particular para el diagnóstico de los tumores y expone al paciente a menos riesgo que la craneotomía y la biopsia abierta. El aspecto de importancia principal para decidir la realización de una biopsia en cualesquiera de estas situaciones clínicas es la probabilidad de establecer un diagnóstico definitivo, uno que permita instituir el tratamiento con buenos resultados o que mejore la terapéutica de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

Altenmüller EO, Gerloff C: Psychophysiology and the EEG, in Niedermeyer E, Lopes DaSilva F (eds): *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, pp 637–665.

American Electroencephalographic Society: Guidelines in electroencephalography, evoked potentials, and polysomnography. *J Clin Neurophysiol* 11:1–147, 1994.

Barnett GH, Ropper AH, Johnson KA: Physiological support and monitoring of critically ill patients during magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 68:246, 1988.

Barrows LJ, Hunter FT, Banker BQ: The nature and clinical significance of pigments in the cerebrospinal fluid. *Brain* 78:59, 1955.

Berardelli A, Inghilleri M, Manfredi M, et al: Cortical and cervical stimulation after hemispheric infarctions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:861, 1987.

Bigner SH: Cerebrospinal fluid (CSF) cytology: Current status and diagnostic applications. *J Neuropathol Exp Neurol* 51:235, 1992.

Blume WT: *Atlas of Pediatric Electroencephalography*. New York, Raven Press, 1982.

Chiappa KH (ed): *Evoked Potentials in Clinical Medicine*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.

Chiappa KH, Ropper AH: Evoked potentials in clinical medicine. *N Engl J Med* 306:1140, 1205, 1982.

Chimowitz MI, Logigian EL, Caplan LR: The accuracy of bedside neurological diagnoses. *Ann Neurol* 28:78, 1990.

Daly DD, Pedley TA (eds): *Current Practice of Clinical EEG*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1990.

Dawson GD: A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 6:65, 1954.

Den Hartog-Jager WA: *Color Atlas of CSF Cytopathology*. New York, Elsevier-North Holland, 1980.

DeWeerd AW: *Atlas of EEG in the First Months of Life*. New York, Elsevier, 1995.

Dufresne JJ: *Cytopathologie de CSF*. Basel, Ciba Foundation, 1973.

Filler AG, Kliot M, Howe FA, et al: Application of magnetic resonance in the evaluation of patients with peripheral nerve pathology. *J Neurosurg* 85:299, 1996.

Fishman RA: *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992.

Gilman S: Imaging of the brain. *N Engl J Med* 338:812, 889, 1998.

Goldenshohn ES, Wolf S, Koszer S, Legatt A (eds): *EEG Interpretation*, 2nd ed. New York, Futura, 1998.

Greenberg JO (ed): *Neuroimaging: A Companion to Adams and Victor's Principles of Neurology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1999.

Hahn JS, Tharp BR: Neonatal and pediatric electroencephalography, in Aminoff MJ (ed): *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1999, pp 81–128.

Horowitz AL: *MRI Physics for Radiologists*, 2nd ed. New York, Springer, 1992.

Hughes JR: *EEG in Clinical Practice*, 2nd ed. Woburn, MA, Butterworth, 1994.

Huk WN, Gademann G, Friedman G: *MRI of Central Nervous System Diseases*. Berlin, Springer-Verlag, 1990.

Kanal E, Gillen J, Evans JA, et al: Survey of reproductive health among female MR workers. *Radiology* 187:395, 1993.

Latchaw RE (ed): *MRI and CT Imaging of the Head, Neck, and Spine*, 2nd ed. St. Louis, Mosby–Year Book, 1991.

Marsden CD, Merton PA, Morton HB: Direct electrical stimulation of corticospinal pathways through the intact scalp and in human subjects. *Adv Neurol* 39:387, 1983.

Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, et al: *Magnetic Resonance Imaging of the Spine*, 2nd ed. St. Louis, Mosby–Year Book, 1994.

Polich J: P300 in clinical applications, in Niedermeyer E, Lopes DaSilva F (eds): *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, pp 1073–1091.

Regan D, Heron JR: Clinical investigation of lesions of the visual pathway: A new objective technique. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32:479, 1969.

Scher MS, Painter MJ: Electroencephalographic diagnosis of neonatal seizures, in Wasterlain CG, Vert P (eds): *Neonatal Seizures*. New York, Raven Press, 1990.

Shellock FG: *Reference Manual for Magnetic Safety*. Amersys 2002.

Stockard-Pope JE, Werner SS, Bickford RG: *Atlas of Neonatal Electroencephalography*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992.

Strupp M, Schueler O, Straube A, et al: "Atraumatic" Sprotte needle reduces the incidence of post-lumbar puncture headache. *Neurology* 57: 2310, 2001.

Thompson EJ: Cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 349, 1995.

PARTE 2

MANIFESTACIONES CARDINALES DE LA ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

SECCIÓN 1

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD

El control de la función motora, para el que la mayor parte del sistema nervioso humano está programada, se efectúa gracias a la acción integrada de una gran variedad de motoneuronas segmentarias y suprasegmentarias. Como lo concibió primero Hughlings Jackson en 1858 con base sólo en las observaciones clínicas, el sistema motor está organizado de manera jerárquica en tres niveles y cada nivel superior controla el que se halla debajo. Jackson tenía el concepto de que las neuronas espinales y del tallo cerebral representan los centros motores más bajos, más sencillos y organizados de manera más estrecha; que las neuronas motoras de la región frontal posterior constituyen el segundo centro motor más complejo y menos estrechamente organizado y, por último, que las partes frontales anteriores del cerebro conforman el tercer centro motor y el más elevado. Este esquema aún se considera en esencia correcto, aunque Jackson no reconoció la importancia del lóbulo parietal y los núcleos basales en el control motor.

A partir de Jackson los fisiólogos analizaron en forma repetida estos tres niveles de organización motora y encontraron que sus relaciones son en extremo complejas. Los sistemas motor y sensitivo, aunque separados con fines clínicos prácticos, no son entidades independientes sino integradas de modo estrecho. El control motor es ineficaz sin retroalimentación sensitiva. Además, a los niveles corticales más elevados del control motor, la motivación, la planeación y las restantes actividades del lóbulo frontal destinadas a los movimientos voluntarios están precedidas y moduladas siempre por actividad en la corteza sensitiva parietal.

Las actividades motoras incluyen no sólo las que alteran la posición de una extremidad u otra parte del cuerpo (contracción isotónica), sino también las que estabilizan la postura (contracción isométrica). Los movimientos que se efectúan con lentitud se denominan *movimientos de avance*. Los muy rápidos, demasiado para el control sensitivo, se denominan *balísticos*. Otra clasificación de los movimientos, en la que Hughlings Jackson insistió, es en términos de su automaticidad: los movimientos reflejos son los más automáticos y los movimientos voluntarios los que menos lo son. Los estudios fisiológicos, considerados en sus términos más sencillos, indican que las siguientes partes del sistema nervioso central participan en forma primordial en el control del movimiento y producen un número de trastornos característicos durante la evolución de las enfermedades del sistema nervioso.

1. *Las grandes motoneuronas de las astas anteriores de la médula espinal y los núcleos motores del tallo cerebral*. Los axones de estas células nerviosas constituyen las raíces raquídeas o espinales anteriores, los nervios raquídeos y los nervios craneales, e inervan los músculos esqueléticos. Estas células nerviosas y sus axones conforman las motoneuronas primarias, o inferiores, cuya lesión ocasiona pérdida de los movimientos voluntarios, automáticos, posturales y reflejos. Las motoneuronas inferiores son la *vía final común* por la que todos los impulsos nerviosos se transmiten al músculo.
2. *Las motoneuronas de la corteza frontal adyacente a la fisura rolándica* se conectan con las motoneuronas espinales por un sistema de fibras que se conoce como *fascículo* o *vía piramidal*, por su forma colectiva en los cortes transversales a través del bulbo raquídeo. Puesto que las fibras motoras que se extienden desde la corteza cerebral hasta la médula espinal no se confinan a la vía piramidal se designan con propiedad como *fascículo corticoespinal* o, de manera alternativa, como *motoneuronas superiores* para distinguirlas de las motoneuronas inferiores.
3. *Varios núcleos del tallo cerebral que se proyectan hacia la médula espinal, sobre todo los núcleos reticulares pontinos y bulbares, los núcleos vestibulares y los núcleos rojos*. Estos núcleos y sus fibras descendentes se encargan de los mecanismos neurales de la postura y el movimiento, en particular cuando este último es muy automatizado y repetitivo. Algunos de estos núcleos del tallo cerebral reciben influencia de regiones motoras o premotoras de la corteza, por ejemplo, por relevos corticorreticuloespinales.
4. *Dos sistemas subcorticales, los núcleos basales (cuerpo estriado, globo pálido y estructuras relacionadas, incluso sustancia negra y núcleo subtalámico) y el cerebelo*. Cada sistema desempeña una función importante en el control del tono muscular, la

postura y la coordinación de los movimientos en virtud de sus conexiones, a través de fibras talamocorticales, con el sistema corticoespinal y otras vías corticales descendentes.

5. *Otras diversas partes de la corteza cerebral, en particular las cortezas premotora y motora complementaria*. Estas estructuras participan en la programación (es decir, la organización sucesiva y la modulación) de los movimientos voluntarios.
6. *La corteza frontal anterior. Estas partes intervienen en la planeación y la iniciación de los movimientos voluntarios*. Las fibras de la corteza frontal anterior se proyectan hacia las cortezas complementaria y premotora, y producen las señales motoras hacia estas áreas más estrictamente motoras. De manera semejante, ciertas *áreas corticales parietales (lóbulo parietal superior)* brindan la información sensitiva somática que activa las cortezas premotora y motora complementaria y produce movimientos dirigidos. Asimismo, otras partes del sistema nervioso relacionadas con la sensibilidad táctil, visual y auditiva se conectan con la corteza motora a través de diferentes fascículos. Estas vías de asociación consiguen su propia regulación sensorial de la función motora.

Los trastornos de la función motora que son resultado de lesiones en estas diversas partes del sistema nervioso pueden subdividirse en: 1) parálisis (o paresia) causada por afección de las motoneuronas inferiores; 2) parálisis ocasionada por afección de las motoneuronas superiores (corticoespinales); 3) trastornos aprácticos o no paralíticos de los movimientos que tienen una finalidad por afección de las vías de asociación en el cerebro; 4) movimientos involuntarios y anomalías de la postura que se deben a enfermedad de los núcleos basales, y 5) anomalías de la coordinación (ataxia) a causa de lesiones del cerebelo. En el capítulo 3 se describen los dos primeros tipos de trastorno motor y los trastornos apráxicos de los movimientos; en el capítulo 4 se estudian las anomalías motoras "extrapiramidales" y en el capítulo 5 los trastornos de la coordinación. Un grupo diverso de trastornos de los movimientos —temblor, mioclono, espasmos y tics— y trastornos de la bipedación y la marcha se considera en los capítulos 6 y 7. La alteración o pérdida de la función motora por una enfermedad primaria de los nervios periféricos y los músculos estriados o por falla de la transmisión neuromuscular constituye el objeto de estudio de los capítulos 46 a 55.

CAPÍTULO 3

PARÁLISIS MOTORA

Definiciones

El término *parálisis* se deriva de las palabras griegas *para*, "junto, al lado, fuera de sitio", y *lisis*, "aflojamiento" o "desintegración". En medicina se refiere a la abolición de la función, ya sea sensitiva o motora. Cuando se aplica a la función motora la palabra *parálisis* significa pérdida de los movimientos voluntarios a causa de interrupción de una de las vías motoras en cualquier punto desde el cerebro hasta la fibra muscular. El grado menor de parálisis suele designarse como *paresia*, pero en el lenguaje médico cotidiano *parálisis* puede indicar tanto pérdida parcial como pérdida completa de la función. El término *plejía* proviene de una palabra griega que significa "golpear" y la palabra *palsy* de una vieja palabra francesa que tiene el mismo significado que parálisis. Todas estas palabras pueden intercambiarse, aunque por lo general se usa *parálisis* o *plejía* para la pérdida grave o completa de la función motora y *paresia* para la pérdida parcial.

MOTONEURONA INFERIOR

Consideraciones anatómicas y fisiológicas

Cada célula nerviosa motora raquídea y craneal, por arborización extensa de la parte terminal de su fibra eferente, entra en contacto con apenas unas cuantas o hasta más de mil fibras musculares; en conjunto constituyen la *unidad motora*. Todas las variaciones de fuerza, límite y tipo de movimientos dependen del número y el tamaño de las unidades motoras que entran en acción, y de la frecuencia y la secuencia del disparo de cada unidad motora. Los movimientos leves abarcan relativamente pocas unidades motoras pequeñas; los movimientos poderosos reclutan muchas más unidades de tamaño creciente.

En los primeros días posteriores a la interrupción de un nervio motor, el músculo individual desnervado comienza a contraerse en forma espontánea. Esta actividad aislada de las fibras musculares individuales se llama *fibrilación*. La explicación más probable es la incapacidad de la fibra aislada para mantener un potencial de membrana estable. La fibrilación es tan fina que no puede verse a través de la piel intacta, pero es posible registrarla como un pequeño potencial repetitivo, de corta duración en el electromiograma (EMG) (cap. 45). Cuando una motoneurona se enferma, como en la atrofia muscular espinal progresiva, puede manifestar aumento de la excitabilidad, es decir, el axón es inestable y capaz de generar impulsos de manera ectópica, y todas las fibras musculares que controla pueden descargar en forma esporádica e independiente de las otras unidades. El resultado de la contracción de una o varias de estas unidades es una *fasciculación visible*, que se reconoce en el EMG como un potencial de acción muscular espontáneo de gran tamaño. Las contracciones espontáneas simultáneas o secuenciales de múltiples unidades motoras producen calambres o espasmos del músculo, trastorno que se conoce como *miocimia*. Si la unidad motora se destruye, todas las fibras musculares que inerva experimentan atrofia profunda, es decir, *atrofia por desnervación*.

Las fibras nerviosas motoras de cada raíz ventral se entretejen con las de las raíces vecinas para formar plexos y aunque los músculos están inervados de modo burdo según el segmento de la médula espinal, cada gran músculo está inervado por dos o más raíces. En contraste, por lo general, un solo nervio periférico provee la inervación motora completa de un músculo o un grupo de músculos. Por este motivo la parálisis causada por enfermedad de las células del asta anterior o de las raíces anteriores suele tener un patrón distinto al de la parálisis que ocurre después de la interrupción de un nervio periférico. Las características comentadas siguen la distribución que se señala en el cuadro 46-1, página 1118. Por ejemplo, la sección de la raíz motora L5 origina parálisis de los extensores del pie y pie péndulo, en tanto que la lesión del nervio peroneo produce el mismo efecto pero no altera los inversores del pie inervados por L5, pero a través del nervio tibial.

Toda actividad motora, incluso la de tipo reflejo más elemental, requiere la actividad sincrónica de muchos músculos. El análisis de un movimiento hasta cierto punto simple, como empuñar la mano, ofrece cierta idea de la complejidad de la distribución neuromuscular subyacente. En este acto el movimiento primario es una contracción de los músculos flexores de los dedos, los músculos flexores superficial y profundo de los dedos, los músculos flexores largo y corto del pulgar, y el músculo abductor corto del pulgar. En la terminología de Beevor estos músculos actúan como *agonistas* o *motores primarios*. Para que la flexión sea suave y fuerte los músculos extensores (*antagonistas*) deben relajarse al mismo ritmo que los flexores se contraen (inervación recíproca o ley de Sherrington). Los músculos que flexionan los dedos de la mano tienen la misma acción en el carpo o muñeca; por lo regular la persona intenta flexionar sólo los dedos mencionados y por esa razón se necesita que actúen los extensores del carpo para evitar que el carpo resulte flexionado; por eso son *músculos sinergistas* de los primeros. Por último, durante esta acción de la mano, los músculos flexores y extensores apropiados estabilizan la muñeca, el codo y el hombro; los músculos que se encargan de estas acciones sirven como *fijadores*. La coordinación de agonistas, antagonistas, sinergistas y fijadores la efectúan sobre todo los reflejos raquídeos segmentarios bajo la orientación de estímulos sensitivos propioceptivos. En general, cuanto más delicado es el movimiento, más precisa debe ser la coordinación entre los músculos agonistas y los antagonistas.

Todos los movimientos balísticos (fásicos) voluntarios hacia un blanco se deben a la activación de las motoneuronas; las más grandes inervan grandes unidades motoras y las más pequeñas, unidades motoras pequeñas. Estas últimas se activan de manera más eficiente por las aferentes sensitivas provenientes de los husos musculares, tienen más actividad tónica y se reclutan con mayor facilidad en las actividades reflejas, el mantenimiento de la postura, la marcha y la carrera. Las grandes unidades motoras participan de manera primordial en los movimientos fásicos, que se caracterizan por una descarga inicial de actividad en los músculos agonistas, luego por una descarga en los antagonistas y por último por una tercera descarga en los agonistas. La velocidad y la distancia del movimiento dependen de la fuerza de la descarga agonista inicial, pero siempre se observa el mismo patrón trifásico de actividad agonista, antagonista y agonista (Hallett y colaboradores). Los núcleos basales y el cerebelo establecen el patrón y el tiempo de la acción muscular en cualquier ejecución motora proyectada. En los capítulos 4 y 5 se discuten estos aspectos con mayor profundidad.

A diferencia de los movimientos fásicos, ciertas actividades motoras básicas no se caracterizan por inervación recíproca. Agonistas y antagonistas se contraen de manera simultánea en el apoyo del cuerpo en la postura erguida (bipedación), en que las piernas deben actuar como pilares rígidos, y en los escalofríos. La locomoción requiere que el patrón extensor de la bipedación refleja se inhiba y se sustituya por el patrón coordinado de los movimientos alternados que caracteriza a los pasos; esto último se logra gracias a los reflejos raquídeos y del tallo cerebral multisegmentarios, los llamados centros locomotores. El

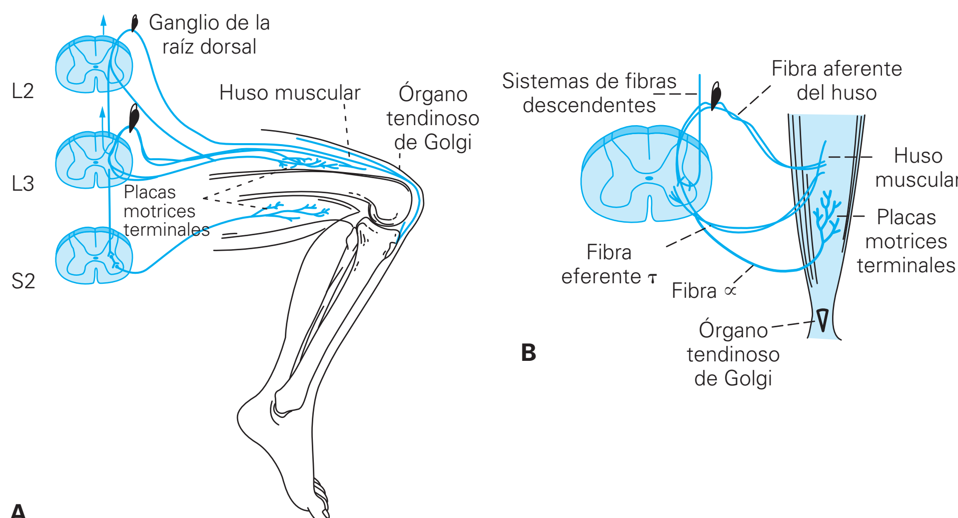


Figura 3-1. *A*, reflejo tendinoso rotuliano. Fibras sensitivas del nervio ciático mayor (segmentos raquídeos L2 y L3) median este reflejo miotático. Los receptores principales son los husos musculares, que reaccionan al estiramiento repentino del músculo al golpear el tendón rotuliano. Se muestra que las fibras aferentes provenientes de los husos musculares entran sólo en el segmento raquídeo L3, en tanto que las fibras aferentes del órgano tendinoso de Golgi entran sólo en el segmento raquídeo L2. En este reflejo monosináptico las fibras aferentes que entran en los segmentos espinales L2 y L3, y las fibras eferentes que provienen de las células del asta anterior de estos niveles y los inferiores completan el arco reflejo. Las fibras motoras que dejan el segmento raquídeo S2 y pasan hacia los músculos tensores de la corva demuestran la vía disináptica mediante la cual se ejercen las influencias inhibitorias sobre el grupo muscular antagonista durante el reflejo.

B, se ilustra el asa gamma. Las fibras eferentes gamma pasan hacia las porciones polares del huso muscular. Las contracciones de las fibras intrafusales en las partes polares del huso estiran la región de la bolsa nuclear y, por tanto, producen un impulso aferente que se conduce en sentido central. Las fibras aferentes que provienen del huso establecen sinapsis con muchas motoneuronas alfa; dado que estas últimas se distribuyen en las fibras musculares extrafusales, la excitación de las motoneuronas mencionadas por estímulos aferentes del huso origina contracción compartida del músculo. De esta forma las fibras gamma y alfa simultáneamente activan la contracción muscular. Las motoneuronas tanto alfa como gamma están influidas por los sistemas de fibras descendentes provenientes de niveles supraespinales. (Adaptada con autorización de Carpenter MB, Sutin J: *Human Neuroanatomy*, 8a ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983.)

control suprasegmentario de la musculatura axil y proximal de las extremidades (mecanismos posturales contra la gravedad) está mediado sobre todo por los fascículos reticuloespinal y vestibuloespinal, y los movimientos de manipulación de los músculos distales de las extremidades lo están por los fascículos rubroespinal y corticoespinal. Estos aspectos de la función motora también se desarrollan más adelante.

La actividad tendinosa refleja y el tono muscular dependen del estado de las grandes motoneuronas del asta anterior (llamadas *motoneuronas alfa*), los husos musculares y sus fibras aferentes, y las células pequeñas del asta anterior (*neuronas gamma*) cuyos axones terminan en las fibras musculares intrafusales pequeñas dentro de los husos. La superficie de la membrana de cada célula del asta anterior tiene unas 10 000 terminaciones sinápticas (botones). Algunas de estas terminaciones son excitatorias y otras inhibitorias; en combinación determinan la actividad de la neurona. Las *motoneuronas beta* efectúan la contracción tanto del huso como de las fibras extrafusales, pero la importancia de este fenómeno fisiológico aún no se dilucida. Algunas de las neuronas gamma presentan actividad tónica en reposo y conservan las fibras musculares intrafusales (cadena nuclear) tensas y sensibles a los cambios activos y pasivos de la longitud muscular.

El golpe sobre un tendón estira o tal vez causa una vibración del huso y activa sus fibras de la bolsa nuclear. Las proyecciones aferentes de estas fibras hacen sinapsis con motoneuronas alfa en los mismos segmentos raquídeos y los adyacentes; a su vez estas neuronas envían impulsos hacia las fibras de músculo esquelético, lo que da por resultado la conocida contracción muscular monosináptica o reflejo de estiramiento monofásico (miotático), comúnmente conocido como reflejo tendinoso o “espasmo tendinoso” (fig. 3-1). Todo esto ocurre en un plazo de 25 mseg del estiramiento súbito. Las neuronas alfa de los músculos antagonistas se inhiben de manera simultánea pero por conexiones disinápticas más que monosinápticas. Lo anterior se logra en parte por las neuronas internunciales inhibitorias (*inhibición recíproca*), que también reciben impulsos de entrada, de vías descendentes. Las células de Renshaw participan también al generar retroalimentación negativa por medio de sinapsis inhibitoria de las motoneuronas alfa (*inhibición recurrente*).

Por tanto, la distribución de las fibras del huso y el estado de excitabilidad de las neuronas alfa y gamma (influido en gran medida por los sistemas de fibras descendentes) determinan el grado de actividad de los reflejos tendinosos y el tono muscular (la capacidad de respuesta del músculo al estiramiento). Otros mecanismos, de naturaleza inhibitoria, abarcan los órganos tendinosos de Golgi, en los que el estímulo se produce por tensión a causa de la contracción activa del músculo. Estos receptores encapsulados, que se encuentran en las inserciones tendinosas y aponeuróticas del músculo, activan fibras aferentes que terminan en células internunciales, que a su vez se proyectan hacia las motoneuronas alfa y, por tanto, forman un arco reflejo disináptico. Los receptores tendinosos de Golgi se hallan inactivos en el músculo relajado y durante el estiramiento pasivo; sirven, junto con los husos musculares, para vigilar o calibrar la fuerza de la contracción muscular en diferentes situaciones. También desempeñan una función en los movimientos de las extremidades que ocurren de manera natural, en particular en la locomoción.

Las neuronas alfa de las partes mediales del asta anterior inervan los músculos del tronco o axiles, y las neuronas de las partes laterales inervan los músculos apendiculares. Las neuronas de mayor tamaño que están en la capa Rexed IX (fig. 8-1*B*) envían fibras a grandes músculos con grandes unidades motoras. Las neuronas de menor tamaño en el asta anterior inervan músculos de menor volumen y controlan movimientos más delicados, en particular de dedos de la mano y la mano. Ambos grupos de neuronas alfa reciben proyecciones de neuronas de las capas intermedias de Rexed (V a VIII) y de neuronas propioespinales en los fascículos propios de los segmentos espinales o raquídeos adyacentes (fig. 8-1*B*). Todas las influencias facilitadoras e inhibidoras que las neuronas cutáneas y propioceptivas aferentes y suprasegmentarias descendentes ejercen están coordinadas por sistemas interneuronales secundarios en actividades como reflejos fásicos y tónicos, reflejos flexor de retirada y extensor cruzado, apoyo postural, reflejos tónicos del cuello y lumbares, y sinergias más complejas como la marcha rítmica (p. ej., los pasos reflejos que dan los neonatos). Consúltense a Burke y Lance, y también a Davidoff (1992) para encontrar más detalles.

Se ha acumulado abundante información sobre mediadores farmacológicos de las motoneuronas. Las grandes neuronas del asta anterior de la médula espinal contienen elevadas concentraciones de acetiltransferasa de colina y utilizan a la acetilcolina como transmisor en la unión neuromuscular. Los ácidos aspártico (aspartato) y glutámico (glutamato) son los principales neurotransmisores de los haces (tractos) corticoespinales descendentes hasta donde se ha podido saber en los seres humanos. La glicina es el neurotransmisor

liberado por las células de Renshaw, que se encargan de la inhibición recurrente, y por las interneuronas que median la inhibición recíproca durante la acción refleja. El ácido aminobutírico gamma (GABA) sirve como neurotransmisor inhibitorio de las interneuronas del asta posterior. El L-glutamato y el L-aspartato se descargan desde terminaciones aferentes primarias e interneuronas, y actúan de modo específico sobre receptores de aminoácidos excitatorios. También hay axones descendentes colinérgicos, adrenérgicos y dopaminérgicos que participan de manera menos definida en las funciones reflejas.

Parálisis causada por lesiones de las motoneuronas inferiores

Si todas o casi todas las fibras motoras periféricas que inervan un músculo se interrumpen, todos los movimientos voluntarios, posturales y reflejos de ese músculo desaparecen. El músculo se torna laxo y blando, y no resiste el estiramiento pasivo, un trastorno que se conoce como *flacidez*. El tono muscular —la resistencia ligera que el músculo relajado normal ofrece al movimiento pasivo— se reduce (*hipotonía* o *atonía*). El músculo desnervado experimenta atrofia extrema y se reduce hasta 20 a 30% de su tamaño original en un plazo de tres a cuatro meses. La reacción del músculo al estiramiento repentino se pierde, como sucede cuando se golpea su tendón (*arreflexia*). La afección de sólo una parte de las fibras motoras que inervan el músculo da por resultado parálisis parcial, o *paresia*, y disminución proporcional de la rapidez de la contracción. En este caso la atrofia es menor y el reflejo tendinoso se reduce, pero no se pierde. El electrodiagnóstico de la desnervación depende del hallazgo de fibrilaciones, fasciculaciones y otras anomalías durante la exploración con la aguja electrodo. Sin embargo, algunas de las anormalidades comentadas aparecen días o una o dos semanas después de la lesión del nervio (cap. 45).

La parálisis de las motoneuronas inferiores es resultado directo de pérdida del funcionamiento o destrucción de las células del asta anterior, o de sus axones en las raíces y los nervios anteriores. Los signos y síntomas varían según la localización de la lesión. En cualquier caso individual lo más importante desde el punto de vista clínico es saber si estos problemas coexisten con cambios de la sensibilidad. La combinación de parálisis flácida arrefléxica y cambios sensitivos suele indicar afección de nervios motores y sensitivos mixtos de las raíces tanto anteriores como posteriores. Si los cambios sensitivos están ausentes, la lesión debe situarse en la sustancia gris anterior de la médula espinal, en las raíces anteriores, en una rama puramente motora de un nervio periférico o sólo en los axones motores (o en el músculo en sí). En ocasiones resulta imposible distinguir entre las lesiones nucleares (espinales) y de la raíz anterior (radiculares).

Los reflejos tendinosos preservados y a menudo más intensos y la espasticidad de los músculos debilitados por las lesiones de los sistemas corticoespinales atestiguan la integridad de los segmentos espinales o raquídeos por debajo del nivel de la lesión. Sin embargo, las lesiones agudas y profundas de la médula espinal, y en menor grado las lesiones corticoespinales del tallo cerebral y del cerebro, eliminan de manera temporal los reflejos miotáticos espinales (“choque espinal o medular”; cap. 44). Esto se debe a interrupción de los impulsos excitatorios tónicos descendentes, que en condiciones normales conservan un grado suficiente de excitación en las motoneuronas espirales para permitir la activación periférica de los reflejos segmentarios.

MOTONEURONAS SUPERIORES

Consideraciones anatómicas y fisiológicas

Los términos *piramidal, corticoespinal* y *motoneurona superior* a menudo se emplean de manera indistinta, aunque en sí no son sinónimos. En el sentido estricto de la palabra se designa con el término haz o fascículo piramidal sólo a las fibras que corren en sentido longitudinal por la pirámide del bulbo raquídeo. De todos los fascículos de fibras del encéfalo el fascículo piramidal es el que se conoce desde hace más tiempo, pues su primera descripción la realizó Turck en 1851. Desciende desde la corteza cerebral, atraviesa la sustancia blanca subcortical (corona radiada), la cápsula interna, el pedúnculo cerebral, la porción basilar del puente y la pirámide de la parte alta del bulbo raquídeo; se entrecruza (decusa) con el fascículo del lado contrario en la parte baja del bulbo raquídeo y prosigue en su trayectoria caudal por el cordón lateral correspondiente de la médula espinal, de aquí el nombre alternativo de *fascículo corticoespinal*. Ésta es la única conexión de fibras largas *directa* entre la corteza cerebral y la médula espinal (fig. 3-2). Las vías *indirectas*, mediante las cuales la corteza influye en las motoneuronas espinales o raquídeas, son las vías o fascículos corticorrubroespinal, corticorreticuloespinal, corticovestibuloespinal y corticotectoespinal; estos fascículos no transcurren por la pirámide. Todas estas vías, tanto directas como indirectas, se abarcan con el término *motoneurona superior.*

Una fuente de gran confusión respecto a la vía piramidal surge del criterio tradicional, formulado a principios del siglo XX, de que se origina por completo en las grandes células motoras de Betz, en la quinta capa de la circunvolución precentral (la corteza motora primaria o área 4 de Brodmann) (figs. 3-3 y 22-1). Sin embargo, sólo hay 25 000 a 35 000 células de Betz, en tanto que la pirámide bulbar contiene cerca de un millón de axones (Lassek). En consecuencia, el fascículo piramidal contiene muchas fibras que se originan de otras neuronas corticales además de las células de Betz, en particular en las áreas 4 y 6 de Brodmann (corteza frontal justo rostral al área 4, incluso la porción posterior de la circunvolución frontal superior, es decir, el área motora complementaria), en la corteza sensitiva somática primaria (áreas de Brodmann 3, 1 y 2) y en la parte superior del lóbulo parietal (áreas 5 y 7). Los datos relacionados con el origen de la vía piramidal en el ser humano son escasos, pero en el mono, mediante recuento de los axones piramidales residuales después de resecciones corticales y periodos prolongados de supervivencia, Russell y DeMyer encontraron que 40% de los axones descendentes se originaba en el lóbulo parietal, 31% en el área 4 y el restante 29% en el área 6. Estudios del transporte retrógrado de una sustancia rastreada en el mono confirmaron estas observaciones.

Las fibras provenientes de las cortezas motora y premotora (áreas de Brodmann 4 y 6, fig. 22-1), la corteza motora complementaria y ciertas porciones de la corteza parietal (áreas 1, 3, 5 y 7) convergen en la corona radiada y descienden por la rama posterior de la cápsula interna, la parte basal de los pedúnculos cerebrales, la porción basilar del puente y el bulbo raquídeo. Conforme los fascículos corticoespinales descienden por el cerebro y el tallo cerebral envían colaterales al cuerpo estriado, el tálamo, el núcleo rojo, el cerebelo y la formación reticular. Los fascículos corticobulbares, que se distribuyen en los núcleos motores de los nervios craneales, ipsolateral y contralateralmente (fig. 3-2), acompañan a los fascículos corticoespinales en el tallo cerebral. Ha sido posible rastrear la proyección directa de los axones de las neuronas corticales hacia los núcleos trigémino, facial, ambiguo e hipogloso (Iwatsubo y col.). No se observaron axones que terminaran de manera directa en los núcleos motor ocular común, patético, motor ocular externo o vago. Puesto que las fibras corticobulbares y corticoespinales tienen un origen semejante y ya que los núcleos motores del tallo cerebral son los homólogos de las motoneuronas de la médula espinal, el término *motoneuronas superiores* puede aplicarse con propiedad a ambos sistemas de fibras.

Los fascículos corticoespinales se *decusan* en la parte baja del bulbo raquídeo, aunque algunas de sus fibras pueden entrecruzarse por arriba de este nivel. La proporción de fibras cruzadas y directas varía en cierto grado de una persona a otra. La mayor parte de las obras de texto señala que 75 a 80% de las fibras se entrecruza y que las restantes descienden de manera ipsolateral, sobre todo en el fascículo corticoespinal ventral directo. En casos excepcionales estos fascículos se entrecruzan por completo; con la misma rareza

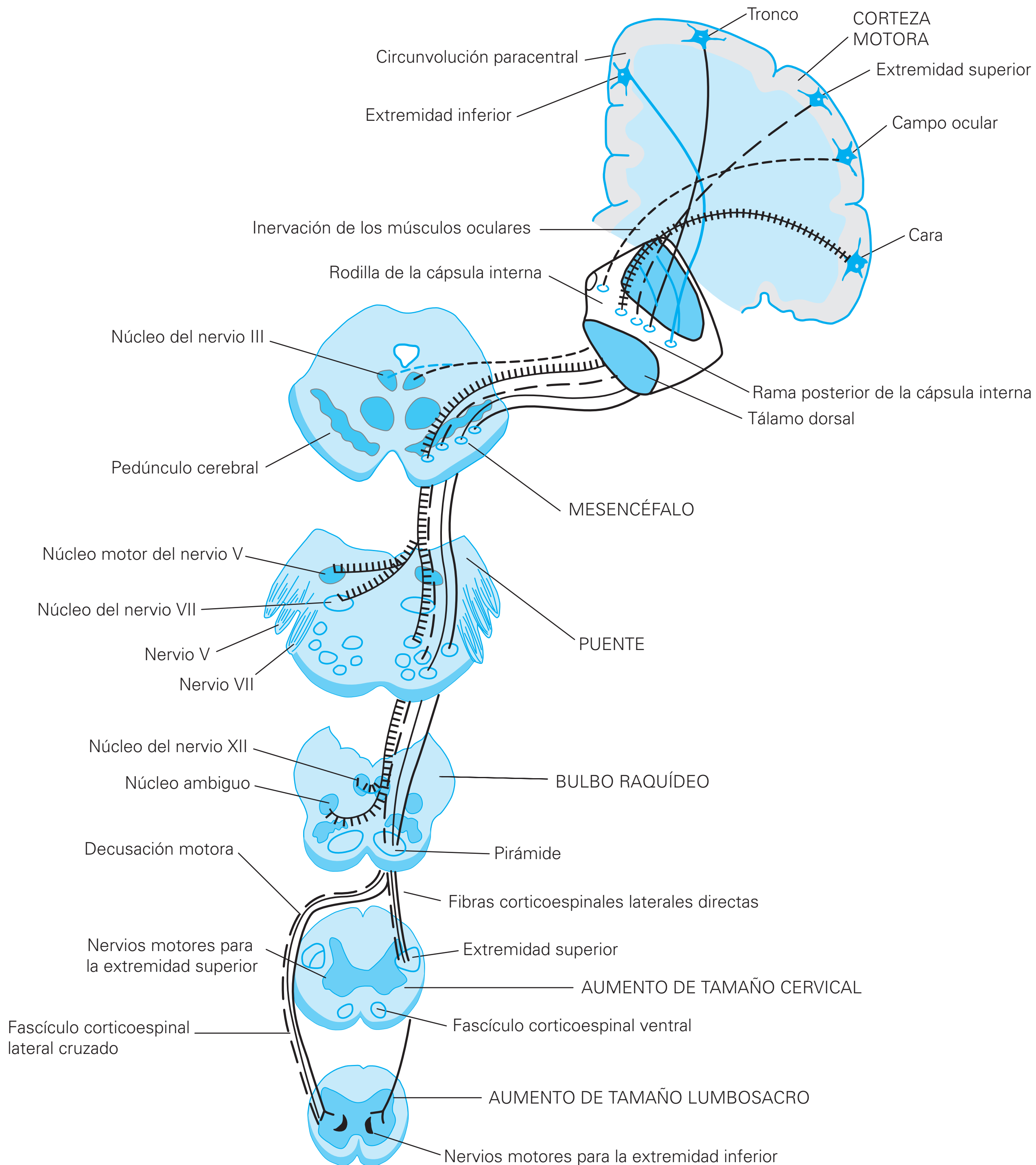


Figura 3-2. Fascículos corticoespinal y corticobulbar. Las líneas interrumpidas indican las trayectorias de estas vías, desde su origen en sitios particulares de la corteza cerebral hasta sus núcleos de terminación.

se conservan sin cruzarse. Estas variaciones tal vez tengan importancia funcional para determinar el grado de déficit neurológico resultante de una lesión unilateral como un infarto capsular.

Tras su decusación, las vías corticoespinales descienden como fascículos bien definidos en las columnas anterior y posterolateral de la sustancia blanca (funículos o cordones) de la médula espinal (fig. 3-2). Nathan y colaboradores demostraron el curso de las vías motoras no corticoespinales (vestibuloespinal, reticuloespinal y propioespinal descendente) en el ser humano. El fascículo vestibuloespinal lateral yace en la periferia de la médula espinal, donde ocupa la porción más anterolateral del cordón anterior. Las fibras vestibuloespinales mediales se mezclan con las del fascículo longitudinal medial. Las fibras reticuloespinales son menos compactas, descienden en forma bilateral y la mayor parte se encuentra justo por delante del fascículo corticoespinal lateral. La vía propioespinal descendente consiste en una serie de fibras cortas (de uno o dos segmentos de longitud) localizadas cerca de la sustancia gris.

La *organización somatotópica* del sistema corticoespinal tiene importancia en el trabajo clínico, sobre todo en relación con cier-

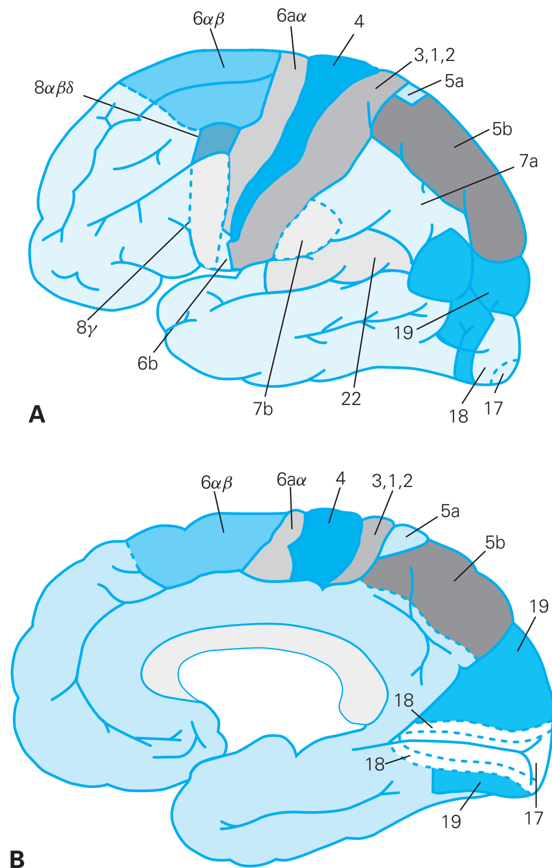


Figura 3-3. Superficies lateral (*A*) y medial (*B*) de los hemisferios cerebrales humanos que muestran las áreas excitables de la corteza; es decir, las áreas, numeradas según el esquema de Brodmann, desde las cuales pueden producirse movimientos mediante estimulación eléctrica. (Reimpresa con autorización de House EL, Pansky B: *A Functional Approach to Neuroanatomy*, 2a ed. New York, McGraw-Hill, 1967). Véase también la figura 22-1.

tos síndromes vasculares. Conforme los axones descendentes que permiten los movimientos de la extremidad y la cara emergen de la franja cortical motora, mantienen la especificidad anatómica de la corteza suprayacente; por tanto una discreta lesión cortical-subcortical causa una debilidad restringida de la mano y el brazo o del pie y la pierna. En un punto más caudal las fibras motoras descendentes convergen y se reúnen en el brazo posterior de la cápsula interna, por lo que una pequeña lesión en este lugar puede ocasionar una "hemiplejía motora pura", en la que la cara, el brazo, la mano, la pierna y el pie se afectan en más o menos el mismo grado (pág. 682). Los axones que sirven para el movimiento facial se sitúan en la parte rostral del brazo posterior de la cápsula; los de la mano y el brazo, en la parte central, y aquéllos para el pie y pierna, en la región caudal (véase Brodal).

Esta distribución topográfica se mantiene más o menos igual en el pedúnculo cerebral, donde las fibras corticoespinales ocupan cerca de la mitad de esta estructura; las fibras destinadas a la inervación de los núcleos faciales yacen en la parte más medial. Más abajo, en la porción basilar del puente, los fascículos motores descendentes se separan en fascículos que se entremezclan con masas de neuronas pontocerebelosas y sus fibras cerebelopetales. En este lugar también se reconoce algún grado de organización somatotópica, ejemplificada por la debilidad selectiva de la cara y la mano con disartria, o de la pierna, que puede ocurrir en los infartos lacunares pontinos. Los estudios anatómicos en primates no humanos indican que la distribución brazo-pierna de las fibras en la región rostral del puente es muy similar a la que se encuentra en la base de los pedúnculos; esta distinción es menos definida en la parte caudal del puente. La falta de un estudio sistemático mantiene incierta la organización somatotópica precisa de las fibras corticoespinales en el ser humano.

Un aspecto en el que subsiste alguna incertidumbre ha sido el trayecto de las fibras que descienden por la porción inferior del puente y superior del bulbo para ascender de nuevo y distribuirse en el núcleo motor del facial en el lado contrario. Con toda probabilidad dicha conexión existe porque explicaría los casos ocasionales de parálisis facial por lesiones del tallo encefálico caudales a la zona media del puente. En la publicación de Terao y colaboradores se incluye un comentario de varios de los supuestos sitios de tal vía, que incluye un haz recurrente denominado haz de Pick. Los autores concluyen, con base en datos de estudios imagenológicos, que las fibras corticobulbares destinadas al núcleo del facial descienden por la porción ventromedial del puente hasta alcanzar el extremo superior del bulbo, punto en que muestran decusación para ascender de nuevo; sin embargo, en dicha configuración se observa enorme variabilidad de una persona a otra.

Los fascículos pontinos descendentes, una vez desprovistos de las fibras corticopontinas, se reúnen para formar la pirámide del bulbo raquídeo. El patrón braquial-crural puede persistir en las pirámides y de hecho se reconstituye en las columnas laterales de la médula espinal (fig. 8-3), pero debe destacarse que la separación topográfica de las fibras motoras en los segmentos cervical, torácico, lumbar y sacro no es tan marcada como suele mostrarse en los esquemas de la médula espinal.

Los fascículos corticoespinales y otras motoneuronas superiores terminan sobre todo en relación con las células nerviosas de la zona intermedia de la sustancia gris espinal (neuronas internunciales), desde las cuales se transmiten luego los impulsos nerviosos hacia las células del asta anterior. Sólo 10 a 20% de las fibras corticoespinales (al parecer los axones gruesos y de conducción rápida derivados de las células de Betz) establece conexiones sinápticas directas con las grandes motoneuronas de las astas anteriores.

Corteza motora, premotora y motora complementaria, y control cerebral de los movimientos

Desde el punto de vista fisiológico, el *área motora de la corteza cerebral* se define como la región de la corteza eléctricamente excitable desde la cual pueden provocarse movimientos aislados mediante estímulos de intensidad mínima (fig. 3-3). Los grupos musculares contralaterales de cara, brazo, tronco y pierna están representados en la corteza motora primaria (área 4), los de la cara lo están en la porción más inferior de la circunvolución precentral, sobre la superficie lateral del hemisferio cerebral, en tanto que los de la pierna se encuentran en el lóbulo paracentral, sobre la superficie medial del hemisferio cerebral. Las partes del cuerpo capaces de realizar los movimientos más delicados en general tienen la representación cortical de mayor tamaño, como se ilustra en el diagrama del homúnculo motor de la figura 3-4.

También el *área 6, área premotora*, es en general excitable por electricidad pero se requieren estímulos más intensos que en el área 4 para desencadenar movimientos. La estimulación de su porción caudal (área 6aα) produce reacciones semejantes a las que se desencadenan desde el área 4. Es probable que estas reacciones se deban a la transmisión de impulsos del área 6a al área 4. La estimulación del área premotora rostral (área 6aβ) desencadena patrones de movimientos más generalizados, sobre todo de la musculatura proximal de las extremidades. Los últimos movimientos se efectúan por vías distintas a las que se derivan del área 4 (es decir, son "extrapiramidales"). Los estímulos muy intensos desencadenan movimientos de una zona muy amplia de las cortezas frontal premotora y parietal, y los mismos movimientos pueden obtenerse

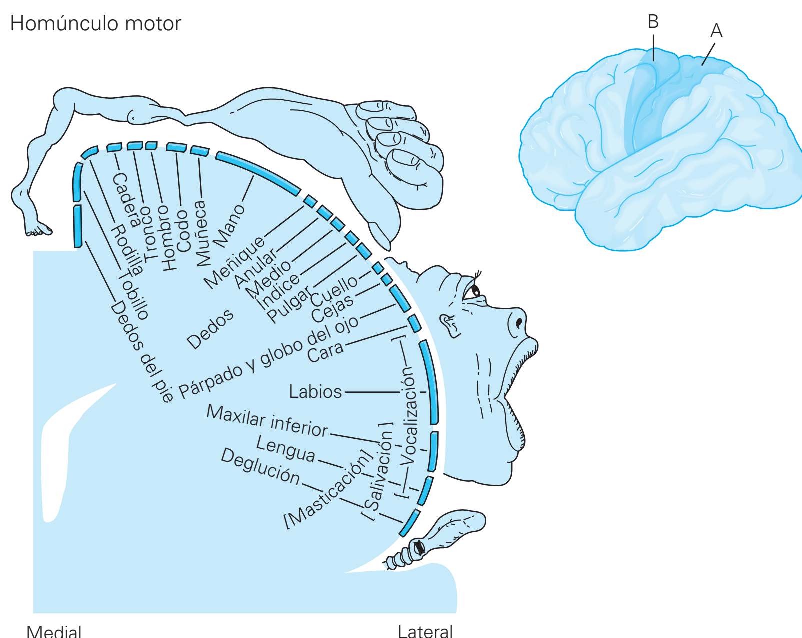


Figura 3-4. La representación de partes corporales en la corteza motora, esquema llamado también el "*homúnculo motor*". Se advierte que la mayor representación se localiza en una gran zona de la corteza que se encarga del control motor de manos, labios y cara. *B*, el esquema de menor tamaño señala la corteza motora; A, es la corteza sensitiva.

de varios puntos muy distantes entre sí. Por lo anterior cabe asumir, como señalan Ash y Georgopoulus, que la corteza premotora incluye varias subregiones distintas desde el punto de vista anatómico, con diferentes conexiones aferentes y eferentes. En general puede afirmarse que el conjunto de cortezas motora y premotora es capaz de sintetizar acciones agonistas en una variedad infinita de patrones de graduación fina y muy diferenciados. Se encuentran bajo la dirección de la información sensitiva visual (área 7) y táctil (área 5), y reciben el apoyo de mecanismos posturales apropiados.

El *área motora complementaria* es la porción más anterior del área 6 sobre la superficie medial del hemisferio cerebral. La estimulación de esta área puede inducir movimientos homolaterales o contralaterales hasta cierto punto burdos, contracciones tónicas bilaterales de las extremidades, movimientos contraversivos de la cabeza y los ojos con contracción tónica del brazo contralateral y, en ocasiones, inhibición de la actividad motora voluntaria y detención de las cuerdas vocales.

La forma en que la corteza motora controla los movimientos aún es motivo de controversia. El criterio tradicional, basado en las interpretaciones de Hughlings Jackson y Sherrington, consiste en que la corteza motora está organizada no en términos de músculos individuales sino de movimientos, es decir, la contracción coordinada de grupos de músculos. Jackson visualizó una representación muy sobrepuesta de grupos musculares en la corteza cerebral, con base en su observación de que un paciente podría recuperar el uso de una extremidad después de la destrucción del área límbica a juzgar por la estimulación cortical. Este criterio recibió apoyo de las observaciones de Sherrington de que la estimulación de la superficie cortical no activaba músculos solitarios sino una combinación de éstos y siempre de manera recíproca; es decir, de un modo que conservaba las relaciones esperadas entre los agonistas y los antagonistas. Asimismo observó la inconstancia de los efectos estimulantes; la estimulación de un punto cortical determinado que iniciaba la flexión de una parte en una ocasión podría iniciar la extensión en otra.

Estas interpretaciones deben considerarse con circunspección, como todas las observaciones que se basan en la estimulación eléctrica de la superficie de la corteza. Está demostrado que, para estimular las células motoras desde la superficie, la corriente eléctrica tiene que penetrar por la corteza hasta la capa V, donde se localizan estas neuronas, y activar de manera inevitable un gran número de otras neuronas corticales. Los experimentos de gran calidad de Asanuma y Evarts y colaboradores, quienes estimularon las profundidades de la corteza con microelectrodos, demostraron la existencia de zonas discretas de neuronas eferentes que controlan la contracción de músculos individuales; más aún, la estimulación sostenida de una zona eferente específica a menudo facilitó, en vez de inhibir, la contracción de los antagonistas. Estos investigadores mostraron también que las células de la zona eferente reciben impulsos aferentes desde el músculo particular al que las neuronas eferentes se proyectan. Cuando los efectos de muchas estimulaciones a diversas profundidades se correlacionaron con los sitios precisos de cada penetración, se encontró que las células que se proyectaban hacia un grupo particular de motoneuronas espinales o raquídeas se distribuían en columnas alineadas de manera radial de cerca de 1 mm de diámetro. La distribución columnar de la corteza sensitivomotora se conoce desde hace muchos años; la riqueza de las interconexiones radiales entre las células de esas columnas condujo a Lorente de Nó a sugerir que estas "cadenas verticales" de células eran las unidades funcionales elementales de la corteza. En el lado sensitivo esta noción recibió apoyo firme de las observaciones de Mountcastle, de que todas las neuronas de una columna somatosensitiva reciben impulsos de la misma modalidad sensitiva, desde la misma parte del cuerpo. Con respecto a la organización funcional de las columnas de neuronas motoras todavía no se aclara si contribuyen al movimiento como unidades o si células individuales dentro de muchas columnas se activan de manera selectiva para producir un movimiento. Henneman y Asanuma resumieron las evidencias de estas opiniones dispares.

Evarts y colaboradores esclarecieron la función de las motoneuronas corticocerebrales en los movimientos sensitivos provocados o planeados. Mediante técnicas de registro de una célula demostraron que las células piramidales disparan cerca de 60 mseg antes del inicio de un movimiento en una secuencia determinada por el patrón y la fuerza que el movimiento requiere. Pero observaron también otras propiedades más complejas de las células piramidales. Algunas de ellas recibían estimulación sensitivosomática por vía transcortical desde el lóbulo parietal (áreas 3, 1 y 2), que podía activarse y desactivarse o saltarse según el movimiento a controlar, es decir, guiada por el impulso sensitivo. Muchas neuronas de las partes complementaria y premotora del área cortical motora se activaron en una "descarga de grupo" que precedió (anticipó) a un movimiento planeado. Por tanto las motoneuronas piramidales (área 4) estaban preparadas para la activación que les iba a llegar; es decir, se activaron tras un número de impulsos transcorticales provenientes de las áreas parietal, prefrontal, premotora, y auditiva y visual de la corteza. Esta señal desencadenante podría ocurrir en ausencia de cualquier actividad segmentaria en la médula espinal y los músculos. El origen de esta señal se encontró en particular en la corteza motora complementaria, que al parecer se halla bajo la influencia directa de los estímulos para la presteza (potencial *Bereitschaft*) provenientes de las áreas frontales anteriores (para los movimientos planeados) y la corteza parietal posterior (para las actividades motoras iniciadas por percepciones visuales, táctiles y auditivas). Existen también fibras que alcanzan el área motora desde el sistema límbico y que tal vez se encarguen de la motivación y la atención. El flujo sanguíneo para cada una de las zonas motoras corticales se incrementa conforme su actividad sináptica aumenta y la medición del flujo sanguíneo se utiliza para seguir estos acontecimientos neurales (Roland).

Por tanto, las cortezas frontal anterior, motora complementaria, premotora y motora son las que responden a los diversos estímulos aferentes, y participan en las descargas antes de un movimiento complejo y de manera coordinada con el mismo. Además, como se destaca más adelante, el complejo estriado-pálido y el cerebelo, que se proyectan hacia estas áreas corticales, se activan también antes de la descarga de las neuronas corticoespinales o junto con ésta (véase Thach y Montgomery para encontrar una revisión crítica de los datos fisiológicos).

Terminación de los fascículos corticoespinales y otros fascículos motores descendentes

Éstos se estudiaron en el mono mediante interrupción de las vías motoras descendentes en el bulbo raquídeo y las partes más rostrales del tallo cerebral, y por rastreo de la distribución de los elementos degenerativos en la sustancia gris espinal. Con base en estos experimentos y otros datos fisiológicos, Lawrence y Kuypers propusieron que la organización funcional de las vías corticales y subcorticales descendentes depende más de sus patrones de terminación y de las capacidades motoras de las neuronas internunciales sobre las que terminan que de la localización de sus células de origen. Tres grupos de fibras motoras se distinguieron según su distribución terminal diferencial: 1) Los fascículos (haces) corticoespinal y corticobulbar, que se proyectan en todos los niveles de la médula espinal y el tallo encefálico, terminan de manera difusa en todo el núcleo propio del asta dorsal y la zona intermedia. Parte de ellos establece conexión directa con las grandes motoneuronas que se distribuyen en los músculos de los dedos de la mano, la cara y la lengua; el sistema en cuestión permite que la "subdivisión" o especialización de movimiento se haga en grado extraordinario, tal como lo ejemplifican los movimientos digitales independientes. Como se explica en párrafos previos, una gran fracción de las fibras en el haz corticoespinal nace de la corteza sensitiva y al parecer actúa en la modulación del movimiento por parte de neuronas aferentes. 2) *Vía ventromedial,* que nace en el techo (*haz tectoespinal*), núcleos vestibulares (*haz vestibuloespinal*) y las neuronas reticulares de puente y bulbo (*haz reticuloespinal*) y termina en especial en las neuronas internunciales de la porción ventromedial de la sustancia gris medular. Este sistema se relaciona sobre todo con los movimientos axiles: mantenimiento de la postura (bipedación), movimientos integrados del cuerpo y las extremidades, y movimientos totales de las extremidades. 3) Una *vía lateral*, que se deriva en especial de la parte magnocelular del núcleo rojo y termina en las partes dorsal y lateral de la zona internuncial. Esta vía añade la capacidad para el empleo independiente de las extremidades, en particular de las manos.

Ya se hizo referencia a los sistemas de fibras corticomesencefálicas, corticopontinas y corticobulbares que se proyectan a los núcleos reticuloespinal, vestibuloespinal, rubroespinal y tectoespinal. Éstos se encargan de controlar la estabilidad de la cabeza (vías reflejas laberínticas) y del cuello y el cuerpo en relación con la cabeza (reflejos tónicos del cuello), así como las posturas del cuerpo en relación con los movimientos de las extremidades. Las lesiones de estos sistemas no están definidas con tanta claridad como las del sistema corticoespinal. No producen parálisis de los músculos, pero ocasionan la liberación de posturas inusuales (p. ej., distonía hemipléjica), reflejos tónicos del cuello y laberíntico intensificados, y rigidez de descerebración. En sentido estricto, todos estos fascículos son "extrapiramidales", como se expone con mayor amplitud en los dos capítulos siguientes.

Parálisis causadas por lesiones de las motoneuronas superiores

La vía corticoespinal puede interrumpirse a causa de una lesión en cualquier punto de su trayectoria: en la corteza cerebral, sustancia blanca subcortical, cápsula interna, tallo cerebral o médula espinal. La vía corticoespinal directa suele estar mucho más afectada que la larga cuando la hemiplejía es grave y permanente como consecuencia de alguna enfermedad. Las fibras corticoespinales se entremezclan con fibras corticoestriadas, corticotalámicas, corticorúbicas, corticopontinas, corticoolivares y corticorreticulares en la sustancia blanca cerebral (corona radiada) y la cápsula interna. Es notable que las fibras talamocorticales, que constituyen un enlace vital en un sistema de fibras ascendentes que provienen de los núcleos basales y el cerebelo, pasan también por la cápsula interna de la sustancia blanca cerebral. Por ello las lesiones en estas regiones afectan al mismo tiempo los sistemas tanto corticoespinal como extrapiramidal. En consecuencia, no es del todo correcto atribuir la hemiplejía capsular a una lesión de la vía corticoespinal o piramidal. Es más adecuado el término *parálisis de la motoneurona superior*, que reconoce la afección de varios sistemas de fibras descendentes que influyen en la motoneurona inferior y la modifican.

Las lesiones que se limitan al área 4 de Brodmann, la corteza motora, sólo producen hipotonía y debilidad de los músculos distales de las extremidades en los primates. Las lesiones de la corteza premotora (área 6) ocasionan debilidad, espasticidad y aumento de los reflejos de estiramiento (Fulton). Las lesiones de la corteza motora complementaria causan prensión involuntaria. La resección de las áreas corticales 4 y 6 y de la sustancia blanca subcortical produce parálisis completa y permanente así como espasticidad (Laplane y colaboradores). Estos efectos clínicos aún no se definen con tanta claridad en el ser humano como en el mono.

El sitio en que las fibras corticoespinales se aíslan en su totalidad es el fascículo piramidal en el bulbo. Se conocen unos cuantos casos documentados de lesión más o menos confinada a esta localización en seres humanos. El resultado de tales lesiones fue hemiplejía flácida inicial (que no afectó la cara), cuya recuperación es considerable. De manera similar a lo que ocurre en el mono —como lo demostraron Tower en 1940 y después Lawrence y Kuypers, y Gilman y Marco— la interrupción de ambos fascículos piramidales da por resultado parálisis hipotónica; por último, estos animales recuperan gran variedad de movimientos, aunque la lentitud de todos ellos y la pérdida de los movimientos individuales de los dedos persisten como déficit permanentes. Asimismo, el pedúnculo cerebral se seccionó en algunos pacientes con la finalidad de abolir los movimientos involuntarios (Bucy y colaboradores); en algunos de estos individuos se produjo sólo un grado ligero de debilidad o signo de Babinski, pero no se desarrolló espasticidad. Estas observaciones y las efectuadas en monos indican que la lesión pura de las vías piramidales no causa espasticidad y que el control de gran variedad de movimientos voluntarios depende al menos en parte de vías motoras no piramidales. Los experimentos en animales sugieren que las vías corticorreticuloespinales tienen particular importancia a este respecto, puesto que sus fibras se distribuyen de manera somatotópica y son capaces de influir en los reflejos de estiramiento. Se requieren estudios ulteriores en el ser humano para esclarecer los problemas relacionados con los movimientos voluntarios y la espasticidad. La organización motora del gato e incluso la del mono es muy diferente de la del ser humano y la amplitud de la actividad volitiva y de las actividades motoras en los animales es a tal grado menor que no se justifica establecer comparaciones directas.

La distribución de las parálisis causadas por lesiones de la motoneurona superior varía según el sitio de la lesión, pero ciertas características son comunes a todas ellas. Siempre se afecta un grupo de músculos, nunca músculos individuales y, si cualquier movimiento es posible, las relaciones apropiadas entre agonistas, antagonistas, sinergistas y fijadores se preservan. A la inspección cuidadosa, la parálisis nunca abarca todos los músculos de un lado del cuerpo, incluso en las formas más graves de hemiplejía. Los movimientos que son invariablemente bilaterales —como los de ojos, maxilares, faringe, laringe, cuello, tórax, diafragma, y abdomen—

se afectan poco o permanecen indemnes. Esto tiene importancia porque los músculos que participan en los movimientos de ambos lados están inervados de manera bilateral; es decir, la estimulación de la corteza motora derecha o izquierda resulta en contracción de estos músculos en ambos lados del cuerpo. Rara vez la parálisis de la motoneurona superior es completa durante un periodo prolongado; en esto difiere de la parálisis absoluta causada por destrucción de las células del asta anterior o por interrupción de sus axones.

Las lesiones de la motoneurona superior se caracterizan aún más por ciertas peculiaridades de los movimientos residuales. El impulso voluntario sobre las motoneuronas espinales disminuye (pueden reclutarse menos unidades motoras y sus tasas de disparo son más lentas). Existe un grado incrementado de cocontracción de los músculos antagonistas, que se refleja en una tasa disminuida de movimientos alternantes rápidos. Estas anomalías tal vez expliquen el mayor sentido de esfuerzo y la fatiga fácil manifiesta cuando se efectúan movimientos voluntarios de los músculos debilitados. Otro fenómeno es la activación de los músculos paralizados como partes de ciertos automatismos (sincinesia). El brazo paralizado puede moverse en forma repetida durante los bostezos y el estiramiento. Los intentos de un paciente por mover las extremidades hemipléjicas pueden producir diversos movimientos acompañantes. De esta manera, la flexión del brazo puede causar pronación y flexión involuntaria de la pierna, dorsiflexión y eversión del pie. Además, los movimientos volitivos de la extremidad parética pueden causar acciones de imitación (en espejo) del lado normal o viceversa. Algunos pacientes, conforme se recuperan de la hemiplejía, experimentan anomalías diversas de los movimientos como temblor, ataxia, atetosis y corea en el lado afectado. Éstas son expresiones de lesión de las estructuras nucleares basales y talámicas, y se estudian en el capítulo 4.

Si las motoneuronas superiores se interrumpen por arriba del plano del núcleo facial en el puente, los músculos de la mano y el brazo se afectan de manera más grave y los músculos de la pierna menos; de la musculatura craneal sólo los músculos de la lengua y la parte baja de la cara se afectan en grado importante. Como Broadbent fue el primero en llamar la atención en la distribución de la parálisis, ésta a veces se refiere como "ley de Broadbent". No hay certidumbre en cuanto al trayecto exacto que siguen las fibras que inervan el núcleo del facial, tal como se señala en el apartado de "Consideraciones anatómicas y fisiológicas"; sin embargo, lo que se sabe es que algunas descienden a la mitad superior del bulbo para ascender de manera recurrente hasta el puente o protuberancia; ello explicaría la debilidad facial leve que aparece cuando hay lesiones de la mitad inferior del puente y mitad superior del bulbo raquídeo.

En sitios más caudales, como la médula cervical, las lesiones agudas completas de las motoneuronas superiores no sólo producen parálisis de los movimientos voluntarios, sino también abolición temporal de los reflejos espinales que están a cargo de segmentos inferiores a la lesión. Este es un trastorno al que ya se hizo referencia como *choque espinal*, un estado de parálisis flácida aguda que luego se sustituye por *espasticidad*. Un estado de choque comparable puede ocurrir con lesiones cerebrales agudas, pero se define con menos claridad que el estado espinal. Con ciertas lesiones cerebrales agudas la espasticidad y la parálisis se desarrollan juntas; en otras, sobre todo lesiones parietales, las extremidades se conservan flácidas pero conservan los reflejos.

Espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinski Una predilección para afectar ciertos grupos musculares, un patrón específico de reacción de los músculos al estiramiento pasivo (donde la resistencia se incrementa en forma lineal en relación con la velocidad del estiramiento) y una exageración manifiesta de los reflejos tendinosos son las características de identificación de la *espasticidad*. Los músculos que actúan contra la gravedad —los flexores de los brazos y los extensores de las piernas— son los que se afectan de manera predominante. El brazo tiende a adoptar una posición en flexión y pronación, y la pierna una postura extendida y en aducción, lo que indica que ciertas neuronas espinales tienen mayor actividad refleja que otras. En reposo, con los músculos acortados hasta la posición media, éstos son flácidos a la palpación y silenciosos desde el punto de vista electromiográfico. Puede haber pocos cambios o ninguno en el tono muscular si se extiende el brazo o se flexiona la pierna con mucha lentitud. En contraste, cuando los músculos se estiran de manera repentina, la extremidad se mueve con libertad por una distancia muy corta (intervalo libre), después de la cual ocurre una detención repentina y luego resistencia muscular cada vez mayor hasta un punto; a continuación, conforme la extensión pasiva del brazo o la extensión pasiva de la pierna prosigue, la resistencia se disipa. Esta secuencia constituye el fenómeno clásico llamado "navaja de muelle". Con la extremidad en la posición de extensión o flexión, un nuevo movimiento pasivo podría no encontrar la misma secuencia; este patrón completo de reacción constituye la reacción de alargamiento y acortamiento. Por tanto, el aspecto esencial de la espasticidad es un aumento que depende de la velocidad en la resistencia de los músculos a un estímulo de estiramiento pasivo.

Aunque la relajación en navaja de muelle que sigue a la resistencia máxima es muy característica de la hemiplejía cerebral, de ninguna manera se considera consistente. En algunos casos los flexores de los brazos y los extensores de las piernas están espásticos, en tanto que los músculos antagonistas muestran una resistencia uniforme a todos los límites de la movilidad pasiva, es decir, hay rigidez (cap. 4); o bien la rigidez puede ser más acentuada que la espasticidad en todos los músculos. Según Denny-Brown, esta resistencia plástica es la forma leve o precursora de la postura o la actitud alterada que se denomina *distónica* y se considera característica de la espasticidad hemipléjica. Tampoco se observa una relación constante entre la espasticidad y la debilidad. En algunos casos la debilidad grave se acompaña sólo de los signos más leves de espasticidad, identificables como "contracción" de los pronadores a la supinación pasiva del antebrazo y de los flexores de la mano a la extensión de la muñeca. En contraste, los grados más extremos de espasticidad, vistos en ciertos pacientes con enfermedad de la médula espinal cervical, pueden exceder tanto la paresia de los movimientos voluntarios que ello sugiere que estos dos estados dependen de mecanismos distintos. Asimismo, se dice que el bloqueo selectivo de las pequeñas neuronas gamma suprime la espasticidad y los reflejos tendinosos segmentarios hiperactivos, pero el desempeño motor se mantiene sin cambios.

Hasta hace poco se pensaba que el incremento del reflejo miotático o de estiramiento ("sacudidas tendinosas") del estado espástico era un fenómeno de "liberación" —el resultado de la interrupción de vías inhibitorias descendentes. Lo anterior parece ser sólo una explicación parcial. Experimentos en animales demostraron que este aspecto del estado espástico también está mediado a través de los aferentes de los husos (incremento de la actividad tónica de las motoneuronas gamma) y a nivel central, a través de las vías reticuloespinal y vestibuloespinal, que actúan sobre las motoneuronas alfa. El fenómeno de navaja de muelle parece derivar al menos en parte de una lesión (o quizá de un cambio del control central) de una porción específica del sistema reticuloespinal.

En un análisis de la fisiopatología de la espasticidad, P. Brown destacó la importancia de dos sistemas de fibras: 1) el fascículo reticuloespinal dorsal, que tiene efectos inhibitorios sobre el reflejo de estiramiento, y 2) los fascículos reticuloespinal medial y vestibuloespinal, que en conjunto facilitan el tono extensor. Este autor postula que la inhibición cortical se debilita en las lesiones cerebrales y capsulares, lo que causa hemiplejía espástica. En las lesiones de la médula espinal que incluyen el fascículo corticoespinal también suele estar afectado el fascículo reticuloespinal dorsal. Si este último fascículo se respeta, sólo ocurre paresia, pérdida de los reflejos de sostén y tal vez la liberación de los reflejos flexores (fenómeno de Babinski). Pantano y colegas sugieren que la afección primaria del núcleo lentiforme y el tálamo es la característica que determina la persistencia de flacidez después del accidente vascular cerebral, pero la evidencia anatómica y fisiológica para este enfoque es incierta.

El signo clásico y más sensible de que se ha producido una lesión de motoneurona superior es el que Babinski describió en 1896. En torno a él se han escrito innumerables monografías y artículos entre los que destacan una muy completa de van Gijn, y otra clásica pero más anterior, de Fulton y Keller. En los recién nacidos normales aparece un movimiento que recuerda al signo de Babinski, pero su persistencia neta o su aparición a finales de la lactancia y la niñez o en etapas ulteriores de la vida es un indicador invariable de que ha surgido alguna lesión en algún nivel del fascículo corticoespinal. En su forma esencial dicho signo consiste en la extensión del primer dedo y extensión y separación de los demás dedos del pie (hacia los lados) durante la maniobra de frotar o percutir el borde externo de la superficie plantar. El operador aplica el estímulo en el dorso del pie desde la porción lateral del talón y lo dirige en sentido superior, hasta llegar al antepié. El estímulo debe ser firme pero no doloroso. Desde hace años se han descrito docenas de respuestas "indirectas" (con diversos epónimos) y muchas de ellas utilizan otros sitios y otros tipos de estímulos, pero todas poseen la misma importancia que la respuesta clásica. Las observaciones clínicas y electrofisiológicas indican que el movimiento de extensión del primer dedo es componente de la flexión sinérgica de mayor magnitud o el reflejo de acortamiento de la pierna, es decir, la extensión del primer dedo cuando se le considera desde la perspectiva fisiológica es una respuesta flexora protectora (nocifensiva).

Los *reflejos nociceptivos espinales de flexión*, de los que el signo de Babinski es una parte, no son componentes esenciales de la espasticidad. También están intensificados a causa de desinhibición o descarga en los casos de paraparesia o paraplejía de origen espinal. Características importantes de estas reacciones son su capacidad para inducirse mediante estímulos superficiales débiles (como una serie de pinchazos de alfiler) y su tendencia a persistir después que la estimulación cesa. En su forma más completa ocurre una sinergia flexora nocifensiva, que abarca flexión de la rodilla y la cadera, y dorsiflexión del pie y del dedo gordo (*reacción de triple flexión*). Con lesiones suprasegmentarias incompletas la reacción puede fraccionarse; por ejemplo, la cadera y la rodilla se flexionan pero tal vez el pie no efectúe dorsiflexión, o viceversa. En las etapas más crónicas de la hemiplejía es característico que la extremidad superior se mantenga rígida en flexión parcial.

El estado hiperrefléxico que caracteriza la espasticidad suele tomar la forma de *clono*, que consiste en una serie de contracciones musculares involuntarias rítmicas con una frecuencia de 5 a 7 Hz como reacción a los estímulos de estiramiento aplicados de manera repentina y sostenida. Suele designarse en términos de la parte de la extremidad en la que es aplicado el estímulo (p. ej., rótula, tobillo). La frecuencia se mantiene constante dentro de los límites de 1 Hz y no se modifica de modo apreciable al alterar las actividades del sistema nervioso periférico o central. El desencadenamiento del clono depende de un grado apropiado de relajación muscular, de integridad de los mecanismos reflejos espinales del estiramiento, de la hiperexcitabilidad sostenida de las motoneuronas alfa y gamma (efectos suprasegmentarios), y de la sincronización del ciclo de contracción y relajación de los husos musculares. Los reflejos cutaneomusculares abdominal y cremasteriano suelen estar abolidos en estas circunstancias y el signo de Babinski por lo general está presente, aunque no siempre.

La *irradiación* o *diseminación de los reflejos* se relaciona de manera regular con espasticidad, aunque el fenómeno anterior puede observarse en personas normales con reflejos tendinosos vivos. Golpear el periostio radial, por ejemplo, puede desencadenar una contracción refleja no sólo del músculo supinador largo sino también del bíceps, el tríceps o los flexores de los dedos. Es probable que esta extensión de la actividad refleja se deba no a irradiación de los impulsos hacia la médula espinal, como suele enseñarse, sino a la propagación de la onda de vibración desde el hueso hacia el músculo, que estimula los husos musculares excitables en su camino (Lance). El mismo mecanismo tal vez opere en otras manifestaciones del estado hiperrefléxico, como el signo de Hoffmann y el del reflejo aductor cruzado de los músculos del muslo. Asimismo, los reflejos pueden estar "invertidos", como en el caso de una lesión de los segmentos cervicales quinto o sexto; por ello los reflejos bicipital y braquiorradial quedan abolidos y sólo el tricipital y el de los flexores digitales, cuyos arcos reflejos están intactos, responden al golpeteo sobre la porción distal del radio.

Además de los *reflejos miotáticos fásicos* hiperactivos ("reflejos tendinosos"), ciertas lesiones, en particular de los segmentos cervicales de la médula espinal, pueden ocasionar intensificación notable de los *reflejos miotáticos tónicos*. Éstos son reflejos de estiramiento en los que un estímulo produce una descarga asincrónica prolongada de las motoneuronas, que ocasiona contracción muscular sostenida. Conforme el paciente se pone de pie o intenta un movimiento voluntario, toda la extremidad puede participar en un espasmo muscular intenso que a veces dura varios minutos. Durante este periodo la extremidad es bastante inútil. Al parecer ocurre tanto interrupción de las influencias inhibitorias reticuloespinales laterales sobre las células del asta anterior, como descarga de los efectos reticuloespinales mediales facilitatorios necesarios para el sostén contra la gravedad (Henneman).

Con lesiones cerebrales bilaterales pueden desencadenarse reflejos de estiramiento exagerados tanto en los músculos craneales como en las extremidades y el tronco a causa de la interrupción de las vías corticobulbares. Esto se observa como contracciones del masetero que se desencadenan con facilidad en respuesta al golpe repentino hacia abajo sobre la barbilla (reflejo mandibular) y contracciones vivas del músculo orbicular de los labios como reacción al golpecito sobre el filtro o los ángulos de la boca. En los casos avanzados se añade debilidad o parálisis de los movimientos voluntarios de cara, lengua, laringe y faringe (parálisis bulbar espástica o "seudobulbar"; véanse págs. 426 y 445).

Se conocen muchas investigaciones de los cambios bioquímicos subyacentes a la espasticidad y los mecanismos de acción de los fármacos antiespásticos. Davidoff revisó estas investigaciones. Puesto que el ácido glutámico es el neurotransmisor de los fascículos corticoespinales, cabría esperar que su acción sobre las interneuronas inhibitorias se perdiera. Como se mencionó en líneas anteriores, el ácido aminobutírico gamma (GABA) y la glicina son los principales transmisores inhibitorios en la médula espinal; el GABA funciona como inhibidor presináptico al suprimir las señales sensitivas desde el músculo y los receptores cutáneos. El baclofeno, agente derivado del GABA, lo mismo que el diacepam y la progabida, parece reducir la descarga de transmisor excitatorio desde las terminaciones presinápticas de las terminaciones aferentes primarias. En realidad ninguno de estos agentes posee eficacia particular para tratar la espasticidad cuando se administra por vía oral; la aplicación intratecal de baclofeno puede tener un efecto benéfico. La glicina es el transmisor que las interneuronas inhibitorias liberan y, según las mediciones, su cantidad, su captación y su recambio están reducidos en el animal espástico. Existen evidencias de que la administración oral de glicina reduce la espasticidad inducida de manera experimental, pero su valor en los pacientes no está claro. Sin duda, la interrupción de las fibras noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas descendentes participa en la génesis de la espasticidad, aunque aún falta definir el modo preciso de acción de estos neurotransmisores sobre los diversos componentes de los arcos reflejos espinales.

El cuadro 3-1 resume los principales atributos de las lesiones de la motoneurona superior y los compara con los de la motoneurona inferior.

Trastornos motores causados por lesiones del lóbulo parietal

Como se indicó antes en esta sección, una parte importante de los fascículos piramidales se origina en neuronas de la corteza parietal. Además, los lóbulos parietales son fuente importante de la infor-

Cuadro 3-1
Diferencias entre las parálisis de las motoneuronas superior e inferior

PARÁLISIS DE LA MOTONEURONA SUPERIOR O SUPRANUCLEAR	PARÁLISIS DE LA MOTONEURONA INFERIOR O NUCLEAR-INFRANUCLEAR
Afecta músculos por grupos, nunca músculos individuales	Puede afectar músculos individuales
Atrofia ligera y causada por desuso	Atrofia pronunciada, hasta 70% del total
Espasticidad con hiperactividad de los reflejos tendinosos y reflejo plantar extensor (signo de Babinski)	Flacidez e hipotonía de los músculos afectados con pérdida de los reflejos tendinosos. El reflejo plantar, si lo hay, es del tipo flexor normal
Ausencia de fasciculaciones	Pueden presentarse fasciculaciones
Estudios de la conducción nerviosa normales; no hay potenciales de desnervación en el EMG	Los estudios de la conducción nerviosa son anormales; se observan potenciales de desnervación (fibrilaciones, fasciculaciones, ondas agudas positivas) en el EMG

mación visual y táctil necesaria para el control de los movimientos. Pause y colaboradores describieron los trastornos motores causados por lesiones de la corteza parietal. El paciente es incapaz de conservar posturas estables con la mano estirada cuando cierra los ojos y no puede ejercer una contracción sostenida. Los movimientos exploratorios y la manipulación de objetos pequeños están trastornados, y la rapidez del golpeteo ligero disminuye. Las lesiones parietales posteriores (que afectan las áreas 5 y 7) son más dañinas a este respecto que las anteriores (áreas 1, 3 y 5), pero en pacientes con déficit más grave ambas regiones se afectan.

APRAXIA Y OTROS TRASTORNOS NO PARALÍTICOS DE LA FUNCIÓN MOTORA

Todo lo que se ha dicho acerca del control cortical y espinal del sistema motor ofrece sólo una idea limitada de la motilidad humana. Si se observa desde un punto de vista objetivo, el organismo humano consciente y sensitivo está en actividad continua: agitación, ajuste de la postura y la posición, posición sedente, bipedación, marcha, carrera, habla, manipulación de herramientas o ejecución de secuencias intrincadas de los movimientos necesarios para las habilidades deportivas o musicales. Algunas de estas actividades son hasta cierto punto sencillas, automáticas y estereotipadas. Otras se aprendieron y dominaron mediante un esfuerzo consciente intenso y, gracias a la práctica prolongada, se volvieron habituales, es decir, se redujeron a un nivel automático, proceso que aún no se comprende del todo desde el punto de vista fisiológico. Otras más son complejas y voluntarias, partes de un plan formulado con cuidado, y demandan atención y pensamiento sostenidos. Lo más notable es que el individuo puede ocuparse en varias de estas actividades variablemente conscientes y habituales de manera simultánea, como conducir un automóvil en medio de un tránsito intenso mientras marca un número desde el teléfono celular y participa en una conversación animada. Más aún, cuando un obstáculo impide una secuencia particular de movimientos para lograr una finalidad, una nueva secuencia para el mismo objetivo puede activarse en forma automática. Como se señaló con anterioridad, estas actividades representan el tercero y más alto nivel de la función motora en el esquema de Hughlings Jackson.

¿Cómo es posible todo esto? Con base en el estudio de grandes números de pacientes con lesiones en diferentes partes del cerebro, los neuropsicólogos creen que los lóbulos frontales guían y dirigen la planeación de las actividades complejas, la conceptualización de su finalidad y la modificación sostenida de los componentes individuales de una secuencia motora hasta que el objetivo se logra. Las lesiones de los lóbulos frontales tienen el efecto de reducir el impulso para pensar, hablar y actuar (es decir, abulia o "tono cortical" reducido, si se emplea la expresión de Luria), y una actividad compleja no se inicia o sostiene el tiempo suficiente para terminarla.

El término *apraxia* se aplica a un estado en el que el paciente con la mente clara que no experimenta debilidad, ataxia u otros trastornos extrapiramidales y ningún defecto de los modos primarios de la sensación pierde la capacidad para ejecutar tareas y gestos muy complejos aprendidos antes. Este fue el significado que Liepmann, quien introdujo el término en 1900, dio a la *apraxia*. En su opinión, con base en los estudios subsecuentes de casos, la apraxia podría subdividirse en tres tipos: ideatoria, ideomotora y cinética. Sus datos anatómicos indicaron que en condiciones normales la acción planeada o bajo comando se desarrolla no en el lóbulo frontal, donde surgen los impulsos de acción, sino en el lóbulo parietal del hemisferio dominante, en el que se integra la información visual, auditiva y somestésica. Es probable que la formación de engramas de los movimientos de mucha habilidad dependa de la integridad de esta parte del encéfalo; si está dañada, los engramas no pueden activarse o los movimientos son vacilantes e inapropiados. Liepmann denominó *apraxia ideativa* a la incapacidad para concebir o formular una acción ya sea de manera espontánea o por comando. Las conexiones afectadas incluyen las de áreas sensitivas 5 y 7 en el lóbulo parietal dominante y las cortezas complementaria y premotora de ambos hemisferios cerebrales en que residen los mecanismos de inervación del movimiento organizado; por otro lado, el paciente puede saber y recordar la acción planeada, pero por la interrupción de las áreas mencionadas o sus conexiones no la ejecuta con una u otra mano; ésta es la base del concepto de *apraxia ideomotora* de Liepmann. Se ha dicho que algunas "tareas" diferencian la apraxia ideomotora de la ideatoria, como se expone más adelante, pero la diferenciación es tan sutil en ocasiones que casi no tiene utilidad práctica. El tercer trastorno, la *apraxia cinética de extremidades* comprende la torpeza y falta de tino de una extremidad, por lo común la mano derecha o dominante, al realizar un acto en el que se tiene destreza, y que no puede ser explicado por situaciones como paresia, ataxia o pérdida sensitiva (cap. 22). Es un signo que suele ser "disimulado" por la parálisis del mismo lado. Faglioni y Basso han hecho una perspectiva histórica que define la adopción y la evolución de tales conceptos. Estas anomalías de alto orden de los patrones de movimientos aprendidos tienen varios aspectos únicos. Rara vez son evidentes para el propio paciente o si los percibe tiene dificultades para describir el problema, salvo en términos estrechos de la actividad que está trastornada, como utilizar el teléfono o vestirse. Por este motivo a menudo pasan inadvertidas para el médico examinador. Hacerlos evidentes requiere tipos especiales de pruebas que pueden ser difíciles de llevar a cabo por la presencia de otros déficit neurológicos. Es obvio que si el individuo se halla confundido o afásico no comprenderá las órdenes habladas o escritas para que efectúe un acto y deben buscarse formas para persuadirlo de que imite los movimientos del examinador. Más aún, el paciente debe ser capaz de reconocer y nombrar los artículos que intenta manipular, es decir, no debe experimentar agnosia.

En términos prácticos, la lesión que origina la *apraxia ideomotora que afecta ambas extremidades* por lo común se localiza en la región parietal izquierda. Kertesz y colaboradores han aportado pruebas de que las lesiones que originan la afasia y la apraxia son diferentes, aunque los dos trastornos suelen surgir juntos porque se originan en el hemisferio izquierdo. Aún es incierta la localización precisa de la lesión parietal, ya sea en la circunvolución supramarginal o en la parte superior del lóbulo parietal (áreas 5 y 7), y sub-

cortical o corneal. Geschwind aceptó la propuesta de Liepmann de que la lesión de un fascículo subcortical (al parecer el fascículo arqueado) desconecta la corteza parietal de la frontal izquierda, lo que explica la apraxia ideomotora de las extremidades derechas y que la apraxia de la extremidad izquierda se deba a desconexión callosa entre las cortezas premotoras de asociación izquierda y derecha.

Sin embargo, en una persona diestra (que usa predominantemente la mano derecha) también surge la situación de una apraxia de la extremidad izquierda por lesión en el lóbulo frontal izquierdo que incluye el área de Broca, la corteza motora izquierda y la sustancia blanca profunda. En el cuadro clínico se advierten trastornos motores del habla, hemiparesia derecha y el tipo de apraxia de la mano no paralizada (indemne) que ha sido llamado *apraxia por simpatía*. Si la lesión en la sustancia blanca profunda separa las áreas del lenguaje de la corteza motora derecha pero no de la izquierda, el paciente puede escribir con la mano derecha pero no con la izquierda o escribe de modo correcto con la derecha y es afásico con la izquierda. Es dudoso que este síndrome pueda atribuirse a interrupción de las vías que atraviesan la rodilla del cuerpo calloso, según lo indica Geschwind, porque no se observa apraxia simpática en pacientes con lesiones (o cortes quirúrgicos) que se confinan al tercio anterior del cuerpo calloso (véase pág. 395). Los síndromes de desconexión se estudian con mayor amplitud en los capítulos 22 y 23. Un dato que quizá resulte sorprendente es que se han identificado pocos casos de apraxia de cualquier tipo que acompañen a lesiones prefrontales probadas.

De índole algo diferente es la *apraxia facial-oral,* que quizá sea la más frecuente de todas en la práctica. Puede aparecer con lesiones que "socavan" la circunvolución supramarginal izquierda o la corteza de asociación motora izquierda y puede acompañarse o no de la apraxia de las extremidades, descrita en párrafos anteriores. Estos pacientes son incapaces de efectuar movimientos faciales cuando se les ordena (chasquear los labios, soplar un fósforo encendido, etc.), aunque pueden hacerlo mejor cuando se les pide que imiten al examinador o que sostengan un fósforo encendido. Con lesiones restringidas al área facial de la corteza motora izquierda, la apraxia se limita a la musculatura facial y puede acompañarse de apraxia verbal o de disartria cortical (pág. 418). En el capítulo 7 se discute la llamada apraxia de la marcha. Los términos *apraxia del vestido* y *apraxia constructiva* se emplean en ocasiones para describir ciertas manifestaciones de enfermedad del lóbulo parietal. Estas anormalidades no son apraxias en el sentido estricto en el que ya se definieron, pero son síntomas de extinción o negación contralateral del cuerpo y el espacio extracorporal (anosognosia, pág. 401).

Las pruebas para la apraxia se efectúan de diversas maneras. En primer lugar se observan las acciones del paciente conforme se enfrasca en tareas como vestirse, afeitarse y emplear los utensilios para comer. Segundo, se solicita al individuo que realice actos simbólicos familiares: despedirse, mover el puño como si estuviera enojado, saludar o mandar un beso. Si falla, se le pide que imite los actos del explorador. Por último se le pide que muestre cómo golpearía con un martillo un clavo, que se cepille los dientes, se peine el pelo, se abrace a sí mismo y otros actos por el estilo o que ejecute maniobras más complejas, como encender un cigarrillo y fumarlo o abrir una botella de refresco, verter una parte en un vaso y beberlo. Se dice que estas últimas acciones, que comprenden secuencias más complejas, son pruebas para la apraxia ideatoria y los actos más simples para la ideomotora. Efectuar estas tareas en ausencia de un instrumento o un utensilio es siempre más demandante porque el paciente debe formular en la mente un plan de acción, más que enfrascarse en una secuencia motora habitual. El individuo puede fallar para obedecer las órdenes o las sugerencias de efectuar una actividad (p. ej., sacar una pipa de su bolsillo) y algunos minutos más tarde efectuar la misma secuencia motora de manera automática. Cabría pensar que este déficit ideomotor es, si puede simplificarse (no hay confusión o defecto en la comprensión), una clase de amnesia para ciertos patrones de movimientos aprendidos, análoga a la amnesia para las palabras en caso de afasia.

Los niños con enfermedades cerebrales que retrasan el desarrollo mental a menudo son incapaces de aprender las secuencias de movimientos necesarios para dar saltitos, brincar un obstáculo, golpear o patear una pelota, o bailar. Sufren apraxia motora del desarrollo. Ciertas pruebas cuantifican la falla en estas capacidades motoras relacionadas con la edad (cap. 28).

En la opinión de los autores la división que prevalece a través del tiempo de la apraxia en ideatoria, ideomotora (ideocinética) y los tipos cinéticos es insatisfactoria. Es mucho más útil pensar en las apraxias en un sentido anatómico, como trastornos de la asociación entre las diferentes partes de la corteza cerebral, según se describió antes. Los autores no han podido separar con confianza la apraxia ideomotora de la ideatoria. Casi siempre la persona con una grave apraxia ideomotora tiene dificultades en el nivel ideatorio y, en ambos casos, las lesiones parietales izquierdas, de situación similar, originan los dos tipos en cuestión. Más aún, en vista de la complejidad del sistema motor, con frecuencia no es posible afirmar si la torpeza o la ineptitud de una mano para efectuar una tarea motora representa apraxia cinética o alguna otra deficiencia de la organización intrínseca del control de la mano.

Un trastorno del movimiento relacionado pero poco comprendido se conoce con el término *mano ajena*. En ausencia de movimientos volitivos, la mano y el brazo realizan movimientos complejos y semejantes a los propositivos, como meter la mano al bolsillo o a una cartera, colocarla detrás de la cabeza, estirarse la mano opuesta y otras partes del cuerpo, y estas actividades pueden ocurrir durante el sueño. El sujeto es consciente de los movimientos, pero tiene la sensación de que las acciones están más allá de su control y a menudo existe la impresión de que la mano es extraña, como si la controlara un agente externo (aunque la extremidad se reconoce como propia, no hay anosognosia); por lo general se agregan un reflejo de prensión y la tendencia a movilizar la mano. La mayor parte de los casos es resultado de un infarto en el territorio de la arteria cerebral anterior opuesta, incluido el cuerpo calloso; cuando esta última estructura se afecta, Feinberg y colegas encontraron que suele aparecer un conflicto entre las acciones de las manos, la normal contiene a la ajena. El daño en el área motora complementaria izquierda así como en la degeneración nuclear corticobasal (pág. 928) se relaciona con un síndrome de mano extraña similar. Ay y colaboradores también han observado una forma que es consecuencia del accidente tromboembólico del territorio de la arteria cerebral posterior y que se acompaña de pérdida sensitiva.

Por último debe insistirse en que la complejidad de la actividad motora sale casi por completo de la imaginación. Ya se hizo referencia a la inervación recíproca que participa en un acto tan simple como empuñar una mano. Se ha estimado que para rascarse un hombro se reclutan unos 75 músculos. Pero, ¿qué es lo que debe participar cuando se toca un concierto de piano? Hace casi un siglo Hughlings Jackson comentó: "Hay, podría decirse, cerca de 30 músculos en la mano; éstos se representan en los centros nerviosos en miles de combinaciones diferentes, esto es, en muchísimos movimientos; es justo el mismo número de notas, expresiones musicales y tonos que pueden producirse a partir de unas cuantas cuerdas." La ejecución de estos movimientos complejos, muchos de ellos aprendidos y habituales, es posible gracias a las actividades cooperadoras de los núcleos basales, el cerebelo y la formación reticular del tallo cerebral. Todos estos elementos se integran y controlan de manera continua mediante mecanismos de retroalimentación desde las motoneuronas sensitivas y espinales. Incluso el reflejo espinal de estiramiento tiene conexiones con la corteza

motora. Estos puntos, mencionados al principio en este capítulo, se desarrollan en los tres capítulos que siguen.

PATRONES DE LA PARÁLISIS Y SU DIAGNÓSTICO

Las consideraciones diagnósticas en caso de parálisis pueden simplificarse si se utiliza la siguiente subdivisión, que se basa en la localización y la distribución de la debilidad muscular.

1. *Monoplejía* se refiere a debilidad o parálisis de todos los músculos de una pierna o un brazo. Este término no debe aplicarse a la parálisis de músculos o grupos musculares aislados inervados por un solo nervio o una sola raíz motora.
2. *Hemiplejía*, la forma más común de parálisis, incluye el brazo, la pierna y algunas veces la cara de un lado del cuerpo. Con excepciones raras, que se mencionan más adelante, la hemiplejía es atribuible a una lesión del sistema corticoespinal en el lado opuesto a la parálisis.
3. *Paraplejía* indica debilidad o parálisis de ambas piernas. Más a menudo es resultado de enfermedad o lesión traumática de la médula espinal, la cauda equina o los nervios periféricos y, rara vez, de ambas cortezas motoras frontales mediales.
4. *Cuadriplejía (tetraplejía)* denota debilidad o parálisis de las cuatro extremidades. Puede deberse a enfermedad de nervios periféricos, músculos o uniones neuromusculares, sustancia gris de la médula espinal o motoneuronas superiores en ambos lados de la médula espinal cervical, el tallo cerebral o el cerebro. *Diplejía* se refiere a una forma especial de cuadriplejía en la que las piernas están más afectadas que los brazos. La *triplejía* ocurre más a menudo como trastorno de transición durante el desarrollo de o la recuperación parcial de la tetraplejía.
5. Parálisis aislada de uno o más grupos musculares.
6. Trastornos no paralíticos de los movimientos (apraxia, ataxia, etc.).
7. Parálisis muscular sin cambios visibles en motoneuronas, raíces o nervios.
8. Parálisis histérica.

Monoplejía

La exploración de los pacientes que se quejan de debilidad de una extremidad suele descubrir debilidad asintomática en otra y en realidad el trastorno es una hemiparesia o una paraparesia. En otros casos en vez de la debilidad de todos los músculos de una extremidad sólo se encuentran afectados grupos aislados. Ataxia, trastornos sensitivos o resistencia a mover una extremidad a causa de dolor no deben interpretarse como debilidad. La presencia de parkinsonismo puede originar el mismo error y sucede algo similar con la rigidez o la bradicinesia de otras causas, o con la limitación mecánica por artritis y bursitis. La presencia o la ausencia de atrofia de los músculos en una extremidad monopléjica tienen utilidad diagnóstica particular, como se indica más adelante.

Monoplejía sin atrofia muscular Más a menudo se debe a una lesión de la corteza cerebral. Sólo en pocas ocasiones es resultado de una lesión subcortical que interrumpe las vías motoras. La causa más frecuente es una lesión vascular cerebral (infarto trombótico o embólico); es posible que un tumor o un absceso circunscritos produzcan el mismo efecto. Una pequeña lesión cortical puede paralizar la mitad de la mano o incluso sólo el pulgar. La esclerosis múltiple y los tumores de la médula espinal pueden producir debilidad de una extremidad, por lo general una pierna, muy al principio de su evolución. La monoplejía ocasionada por una lesión de la motoneurona superior suele acompañarse de espasticidad, aumento de los reflejos y reflejo plantar extensor (signo de Babinski); en casos excepcionales una lesión pequeña de la corteza motora no da por resultado espasticidad. Los estudios de la conducción nerviosa son normales en cualquiera de los casos. En las enfermedades agudas de las motoneuronas inferiores los reflejos tendinosos están reducidos o abolidos, pero la atrofia quizá no aparezca durante varias semanas. Por tanto, antes de llegar a un diagnóstico anatómico, debe tomarse en consideración el modo de inicio y la duración de la enfermedad.

Monoplejía con atrofia muscular Ésta es más frecuente que la variante sin atrofia muscular. El desuso sostenido prolongado de una extremidad puede producir atrofia, pero suele ser de menor grado que la causada por enfermedad de la motoneurona inferior (atrofia por desnervación). En la atrofia por desuso los reflejos tendinosos se conservan y los estudios de la conducción nerviosa son normales. En casos de desnervación de los músculos puede haber fasciculaciones visibles y reflejos tendinosos reducidos o abolidos, además de parálisis. Si la extremidad está desnervada en parte, el electromiograma muestra números reducidos de potenciales de unidad motora (a menudo de gran tamaño), así como fasciculaciones y fibrilaciones. Por lo general, la localización de la lesión (nervios, raíces raquídeas o médula espinal) puede determinarse mediante el patrón de la debilidad, los síntomas y signos neurológicos acompañantes y pruebas especiales: imagenología de resonancia magnética (MRI) de la columna vertebral, examen del líquido cerebroespinal (CSF) y estudios eléctricos de nervios y músculos.

Una *monoplejía braquial atrófica completa* es rara; con más frecuencia se afectan sólo partes de una extremidad. Su presencia en un lactante sugiere trauma del plexo braquial al nacimiento; en el niño mayor debe considerarse poliomielitis u otras infecciones víricas de la médula espinal, y en el sujeto adulto se piensa en poliomielitis, siringomielia, esclerosis lateral amiotrófica o lesión del plexo braquial. La *monoplejía crural* (de la pierna) es más frecuente que la monoplejía braquial y puede ser causada por cualquier lesión de la médula espinal torácica o lumbar, es decir, trauma, tumor, mielitis, esclerosis múltiple, atrofia muscular progresiva, efecto tardío de las radiaciones, etc. Estos trastornos rara vez producen atrofia grave; lo mismo sucede con el infarto en el territorio de la arteria cerebral anterior. El prolapso de disco intervertebral y las diversas variedades de mononeuropatía casi nunca paralizan todos o casi todos los músculos de una extremidad. Los efectos de un disco con prolapso central u otra lesión compresiva de la cauda equina rara vez se confinan a una pierna. Sin embargo, un tumor o un hematoma retroperitoneal unilateral pueden paralizar la pierna al comprimir el plexo lumbosacro. Es posible distinguir entre estas enfermedades por su modo de inicio y su curso temporal.

Hemiplejía

Es la forma más frecuente de parálisis. Con pocas excepciones (unos cuantos casos raros de poliomielitis o enfermedad del sistema motor), este patrón de parálisis se debe a la afección de las vías corticoespinales.

El sitio o el nivel de la lesión —es decir, corteza cerebral, corona radiada, cápsula, tallo cerebral o médula espinal— casi siempre puede deducirse mediante los hallazgos neurológicos relacionados. Las enfermedades que se localizan en la corteza cerebral, la sustancia blanca cerebral (corona radiada) y la cápsula interna suelen manifestarse por sí mismas como debilidad o parálisis de pierna, brazo y parte baja de la cara del lado opuesto. La ocurrencia de convulsiones o la presencia de un trastorno del lenguaje (afasia), una pérdida de la sensación discriminativa (astereognosia, trastorno de la localización táctil, etc.), anosognosia o defecto homónimo del campo visual sugiere localización cortical contralateral o subcortical.

La lesión de los fascículos corticoespinales y corticobulbares en la porción superior del tallo cerebral también causa parálisis de

cara, brazo y pierna del lado opuesto (fig. 3-2). En estos casos, en ciertos pacientes, la lesión puede localizarse por la presencia de parálisis del tercer nervio (síndrome de Weber) u otra anomalía segmentaria del mismo lado que la lesión (lo opuesto a la hemiplejía). Con lesiones pontinas bajas la parálisis ipsolateral del nervio motor ocular externo o del nervio facial se combina con debilidad o parálisis contralateral del brazo y la pierna (síndrome de Millard-Gubler). Las lesiones del bulbo raquídeo afectan la lengua y a veces la faringe y la laringe en un lado, y el brazo y la pierna en el otro. En el capítulo 34 se describen con mayor amplitud estas "parálisis cruzadas", tan características de las lesiones del tallo cerebral.

Incluso a un nivel más bajo en el bulbo raquídeo, el infarto unilateral de la pirámide produce parálisis flácida seguida por espasticidad ligera del brazo y la pierna contralaterales, con cara y lengua hasta cierto punto indemnes. Cierta función motora puede preservarse, como en el caso descrito por Ropper y colaboradores; tiene interés que en dicho caso, y en otros tres que se informaron antes, la fuerza voluntaria se recuperó de manera considerable aunque la pirámide estuviera casi por completo destruida.

Rara vez una hemiplejía ipsolateral se debe a una lesión de la columna lateral de la médula espinal cervical. Sin embargo, en esta localización el proceso patológico induce más a menudo signos bilaterales, con cuadriparesia o cuadriplejía resultantes. La parálisis homolateral que deja indemne la cara indica enfermedad de un lado de la médula espinal (*síndrome de Brown-Séquard*) si se combina con pérdida de los sentidos vibratorios y de posición en el mismo lado, y pérdida contralateral de los sentidos de dolor y temperatura, como se expone en el capítulo 44.

Como ya se indicó, la atrofia muscular que sobreviene después de lesiones de la motoneurona superior nunca alcanza las proporciones que se observan en las enfermedades de la motoneurona inferior. En los primeros casos la atrofia se debe a desuso. Tanto el desarrollo normal de los músculos como el del sistema esquelético en las extremidades afectadas se retrasan cuando la corteza motora y las partes adyacentes del lóbulo parietal se lesionan durante la lactancia o infancia. Las extremidades e incluso el tronco son más pequeños en un lado que en el otro. Esto no ocurre si la parálisis se produce después de la pubertad, época en la que la mayor parte del crecimiento del esqueleto ya se logró. En la hemiplejía causada por lesiones de la médula espinal los músculos a nivel de la lesión pueden atrofiarse como resultado de lesión de las células del asta anterior o de las raíces ventrales.

Las enfermedades hemorrágicas y vasculares isquémicas del cerebro y del tallo cerebral exceden en frecuencia a todas las demás como orígenes de la hemiplejía. El segundo lugar lo ocupan los traumas (contusión cerebral, hemorragias epidural y subdural). Otras causas importantes de inicio menos agudo son, en orden de frecuencia, tumor cerebral, absceso cerebral, enfermedades desmielinizantes y complicaciones vasculares de meningitis y encefalitis. La mayor parte de estas enfermedades puede reconocerse por su modo de evolución y sus datos clínicos y de laboratorio característicos, que se presentan en los capítulos referentes a enfermedades neurológicas. La hemiparesia transitoria alternante puede deberse a un tipo especial de migraña (véase la descripción en el cap. 10). En ocasiones se advierte que la histeria es la causa de una hemiplejía, como se expone más adelante.

Paraplejía

La parálisis de ambas extremidades inferiores puede ocurrir en las enfermedades de la médula espinal, las raíces nerviosas o, con menos frecuencia, de los nervios periféricos. Si el inicio es agudo puede ser difícil distinguir entre parálisis espinal y neuropática a causa del elemento del choque espinal, que resulta en abolición de los reflejos y flacidez. La parálisis o la debilidad afecta todos los músculos debajo de un nivel determinado en las enfermedades espinales agudas que comprometen los fascículos corticoespinales; si la sustancia blanca se daña de manera extensa, por lo general la pérdida sensorial debajo de un nivel particular es conjunta (pérdida de la percepción del dolor y la temperatura a causa de daño del fascículo espinotalámico, y pérdida de la sensibilidad vibratoria y la posición por afección del cordón posterior). Además, en la enfermedad bilateral de la médula espinal suelen estar afectados la vejiga y el intestino con sus respectivos esfínteres. Es posible que estas anormalidades se deban a una lesión intrínseca de la médula espinal o a una masa extrínseca que estrecha el conducto vertebral; ambos tipos de lesión son evidentes en la MRI.

En las enfermedades de los nervios periféricos la pérdida motora tiende a afectar los músculos distales de las piernas más que los proximales (ciertas variedades del síndrome de Guillain-Barré y la neuropatía diabética son excepciones) y la función de esfínteres suele estar indemne o trastornarse sólo de manera transitoria. La pérdida de la sensibilidad, si se presenta, también es más acentuada en los segmentos distales de las extremidades y el grado de pérdida a menudo es más de una modalidad que de otra.

Para las finalidades clínicas resulta útil separar las paraplejías agudas de las crónicas y clasificar las últimas en dos grupos: las que se inician en la edad adulta y las que ocurren durante la lactancia.

La causa más frecuente de *paraplejía aguda* (o cuadriplejía, si la médula cervical está afectada) es el trauma de la médula espinal, que suele acompañarse de fractura y luxación de la columna vertebral. Entre las causas menos comunes están la hematomielia, que se debe a una malformación vascular, una malformación arteriovenosa de la médula espinal que causa isquemia por un mecanismo desconocido o infarto de la médula espinal por oclusión de la arteria espinal anterior o, más a menudo, oclusión de las ramas segmentarias de la aorta (a causa de un aneurisma disecante o ateroma, vasculitis y embolia del núcleo pulposo).

La paraplejía y la cuadriplejía causadas por mielitis posinfecciosa, mielopatía desmielinizante o necrosante y absceso o tumor epidurales con compresión de la médula espinal tienden a desarrollarse con un poco más de lentitud, durante un periodo de horas o días, o más tiempo. Las hemorragias epidural o subdural por enfermedades hemorrágicas o tratamiento con warfarina producen paraplejía aguda o subaguda; en unos cuantos casos la hemorragia ocurrió después de punción lumbar. La poliomielitis paralítica y la polineuritis aguda (Guillain-Barré) —la primera (ahora rara) un trastorno puramente motor con meningitis leve y la segunda con predominio motor pero a menudo con trastornos de la sensibilidad— deben distinguirse de las mielopatías aguda y subaguda y entre sí.

En la vida adulta la esclerosis múltiple y los tumores explican la mayor parte de los casos de *paraplejía espinal subaguda y crónica*, pero una gran variedad de procesos intrínsecos puede producir el mismo efecto: protrusión de un disco cervical y espondilosis cervical (a menudo con estrechamiento congénito del conducto), absceso epidural y otras infecciones (tuberculosa, micótica y otras enfermedades granulomatosas), meningomielitis sifilítica, enfermedad del sistema motor, degeneración combinada subaguda (deficiencia de vitamina B_{12}), siringomielia y enfermedad degenerativa de las columnas laterales y posteriores de causa desconocida. (Véase cap. 44 para encontrar una descripción de estas enfermedades de la médula espinal.)

El retraso para empezar a caminar y las dificultades para andar son problemas frecuentes en la *práctica pediátrica*. Estos trastornos pueden indicar una enfermedad generalizada (como raquitismo), deficiencia mental o, más a menudo, algún tipo de enfermedad muscular o neurológica. La enfermedad cerebral congénita por leucomalacia periventricular constituye la mayor parte de los casos de diplejía infantil (debilidad predominante de las piernas con afección mínima de los brazos). Presente al nacer, se manifiesta en los primeros meses de la vida y puede dar la impresión de que progresa, pero en realidad la enfermedad es estacionaria y el progreso sólo es aparente, se expone conforme el sistema motor se desarrolla; más tarde puede parecer que hay mejoría lenta como resultado del proceso de maduración normal de la infancia. Estos trastornos corresponden al tema de la parálisis cerebral, que se expone en el capítulo 38. Otras

posibilidades son la malformación congénita de la médula espinal y la lesión de ésta al nacimiento. La ataxia de Friedreich y la paraplejía familiar, la distrofia muscular, los tumores y las variedades crónicas de polineuropatía tienden a aparecer más tardíamente, durante la infancia y la adolescencia, y su progresión es lenta. La mielitis transversa (desmielinizante) es causa de paraplejía aguda en niños.

Cuadriplejía (tetraplejía)

Todos los datos que se han señalado respecto a las causas espinales de la paraplejía son válidos para la cuadriplejía; la lesión está más bien en el segmento cervical de la médula y no en el torácico o el lumbar. Si la lesión se localiza en los segmentos bajos cervicales y abarca la mitad anterior de la médula surge un síndrome como el que se observa en la oclusión de la arteria espinal anterior (pero que también aparece en algunos casos de mielitis y fractura-luxación de la columna cervical). En todos los cuadros mencionados la parálisis de las extremidades superiores puede ser flácida y arrefléxica, y el de las inferiores, espástica. Por lo regular la persona siente dolor en el cuello y los hombros e insensibilidad de las manos; la paraparesia se acompaña de elementos de ataxia propios de las lesiones de la columna posterior. La compresión de los segmentos C1 y C2 medulares es causada por luxación de la apófisis odontoides. Entre los cuadros destacables que causan el problema mencionado están la artritis reumatoide y la enfermedad de Morquio; en esta última se advierte engrosamiento extraordinario de la duramadre.

Un síndrome progresivo de monoparesia, diparesia y a continuación triparesia es causado por tumores y otras diversas lesiones compresivas en la región del agujero magno y la parte alta de la médula cervical. El infarto bilateral de las pirámides bulbares por oclusión de las arterias vertebrales o sus ramas espinales anteriores es una causa muy rara de cuadriplejía. Los accidentes vasculares cerebrales repetidos pueden producir hemiplejía bilateral, que suele acompañarse de parálisis seudobulbar (págs. 426 y 445). En lactantes y niños pequeños, además de las anomalías del desarrollo y de la anoxia del nacimiento, ciertas enfermedades cerebrales metabólicas (leucoencefalopatía metacromática y de otras formas, enfermedades del almacenamiento de los lípidos) pueden ser las causas de cuadriparesia o cuadriplejía, pero siempre con retraso psicomotor grave. Las formas congénitas de distrofia muscular y atrofia muscular (enfermedad de Werdnig-Hoffmann) se reconocen poco después del nacimiento o más tarde y progresan en forma lenta.

Triplejía La parálisis que se confina a tres extremidades se observa sólo rara vez; más a menudo la cuarta extremidad es débil o hiperrefléxica y en realidad el síndrome es tetraplejía incompleta. Además, como ya se indicó, este patrón de afección es importante porque puede significar el desarrollo de una lesión cervical superior de la médula espinal o en la unión de la médula espinal cervical con el bulbo raquídeo. Por ejemplo, es posible que un meningioma del agujero magno inicie con debilidad espástica de una extremidad, seguida por afección secuencial de las otras extremidades en un patrón como el de “las manecillas del reloj”. Muy al principio del proceso suele haber signos de Babinski bilaterales, pero quizá los datos de la sensibilidad sean escasos. Los autores también han visto este patrón en pacientes con esclerosis múltiple y otras lesiones inflamatorias intrínsecas y neoplásicas. Estas mismas enfermedades pueden producir triplejía (o triparesia) mediante una combinación de paraplejía a causa de la lesión de la médula espinal torácica y una lesión unilateral separada en la columna cervical o más arriba que resulta en hemiparesia.

Parálisis de grupos musculares aislados

Este trastorno suele indicar una lesión de uno o más nervios periféricos o de varias raíces espinales adyacentes. El diagnóstico de lesión de un nervio periférico individual se establece con base en la debilidad o parálisis de un músculo o un grupo de músculos en particular y de trastorno o pérdida de la sensibilidad en la distribución del nervio. La interrupción completa o extensa de un nervio periférico se sigue de atrofia de los músculos que inerva y pérdida de los reflejos tendinosos de los músculos afectados; anormalidades de las funciones vasomotora y sudomotora, así como cambios tróficos en piel, uñas y tejido subcutáneo.

Se necesitan conocimientos de la inervación motora y sensitiva del nervio periférico en cuestión para que el diagnóstico sea satisfactorio. No resulta práctico memorizar la distribución sensoriomotriz precisa de cada nervio periférico y pueden consultarse manuales como el *Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System* (véase también cuadro 46-1). Además es importante decidir si la lesión es sólo temporal de la conducción o si ocurrió una interrupción estructural de las fibras nerviosas, que requiere la regeneración del nervio o un procedimiento quirúrgico correctivo para la recuperación. La electromiografía y los estudios de la conducción nerviosa son de gran utilidad en estos casos.

Si no se observan evidencias de enfermedad de las motoneuronas superior o inferior pero aun así ciertos movimientos se efectúan de manera imperfecta, debe buscarse un trastorno del sentido de posición o de la coordinación cerebelosa, o bien rigidez con anomalías de la postura y los movimientos a causa de enfermedad de los núcleos basales (cap. 4). En ausencia de estos trastornos se investiga la posibilidad de un trastorno apráxico mediante los métodos que se señalaron al principio.

Parálisis histérica

La parálisis histérica puede afectar un brazo o una pierna, ambas piernas o todo un lado del cuerpo. Los reflejos tendinosos se conservan y no hay atrofia grave en caso de parálisis histérica, características que distinguen esta forma de la enfermedad crónica de la motoneurona inferior. Sólo ciertos casos agudos de enfermedad de la motoneurona superior que carecen de los cambios ordinarios en los reflejos y el tono muscular originan dificultades diagnósticas. Con frecuencia la marcha histérica es diagnóstica (pág. 107). En ocasiones la sensibilidad de las partes paralizadas está perdida lo mismo que la visión, la audición y el olfato en el lado paralizado, un patrón de cambios sensitivos que nunca se observa en caso de enfermedad orgánica del sistema nervioso. Cuando se pide al paciente histérico que mueva las extremidades afectadas sus movimientos tienden a ser lentos, vacilantes y a sacudidas, a menudo con contracción de los músculos agonistas y antagonistas de manera simultánea e intermitente (debilidad por “cedencia”). Por lo general la ausencia de esfuerzo es evidente a pesar de que las expresiones facial y de otro tipo muestren lo contrario. La fuerza de la contracción se incrementa con los ánimos que se dan al paciente. La debilidad no es sostenida; algunos movimientos se realizan en forma tentativa y momentos más tarde se efectúa de manera natural otro movimiento que incluye los mismos músculos. Los signos de Hoover y de Babinski de tronco y muslo son útiles para distinguir entre la hemiplejía histérica y la orgánica. Para desencadenar el signo de Hoover el examinador coloca ambas manos bajo los talones del paciente colocado en decúbito dorsal y le pide que haga presión forzada hacia abajo con los talones. La pierna no paralizada ejerce la presión por completo o casi por completo en caso de hemiplejía orgánica. Luego el examinador retira la mano de la parte baja de la pierna sana, la coloca sobre la parte alta del pie sano y pide al paciente que eleve esta pierna. En caso de hemiplejía verdadera no se percibe presión añadida sobre la mano que quedó por debajo del talón de la pierna paralizada. En caso de histeria el talón de la pierna supuestamente paralizada presiona hacia abajo de la mano del explorador. En la experiencia de los autores ha sido más útil que la extremidad inferior normal no muestra presión descendente cuando se le pide al histérico elevar la extremidad supuestamente paralizada, lo cual indica ausencia de esfuerzo voluntario. Para efectuar la prueba de Babinski de tronco y muslo el examinador

pide al paciente colocado en decúbito dorsal que se siente mientras conserva los brazos cruzados al frente del tórax. En el paciente con hemiplejía orgánica hay una flexión involuntaria de la extremidad inferior parética; en caso de paraplejía, ambas extremidades se flexionan conforme lo hace el tronco; en la hemiplejía histérica sólo puede flexionarse la pierna anormal, y en caso de paraplejía histérica ninguna de las piernas se flexiona.

Parálisis muscular y espasmo no acompañados por cambios visibles en nervios o músculos

Ninguna descripción de la parálisis motora sería completa sin hacer alguna referencia a un grupo de enfermedades en las que la debilidad muscular puede ser profunda, pero no ocurren cambios estructurales manifiestos en las células nerviosas o las fibras nerviosas motoras. La combinación mencionada puede originarse por cualquier enfermedad de la unión neuromuscular y muchos trastornos de músculos. El grupo comprende la miastenia grave, las miopatías inflamatorias, las distrofias musculares y la miotonía congénita (enfermedad de Thomsen); la parálisis periódica familiar; trastornos del metabolismo de potasio, sodio, calcio y magnesio; tetania, tétanos, intoxicación por *Clostridium botulinum*; picadura de la araña viuda negra y miopatías de origen tiroideo y endocrino de otros tipos. En estas enfermedades, cada una de las cuales posee un cuadro clínico bastante distintivo, la anomalía es bioquímica en esencia y su investigación requiere pruebas bioquímicas e histoquímicas especiales, así como estudio de microscopia electrónica. Estos temas se tratan en las secciones referentes a enfermedades musculares más adelante en este libro.

BIBLIOGRAFÍA

Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System. London, Ballière Tindall/Saunders, 1986.

Asanuma H: Cerebral cortical control of movement. *Physiologist* 16:143, 1973.

Asanuma H: The pyramidal tract, in Brooks VB (ed): *Handbook of Physiology*. Sec 1: *The Nervous System*. Vol 2: *Motor Control*, Part 2. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1981, pp 702–733.

Ash J, Georgopoulos AP: Mechanisms of motor control, in Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, et al (eds): *Diseases of the Nervous System*, 3rd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 2002, chap 31, pp 447–460.

Ay H, Buonanno FS, Price BH, et al: Sensory alien hand syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:366, 1998.

Brodal P: *The Central Nervous System: Structure and Function,* 5th ed. New York, Oxford University Press, 1992.

Brown P: Pathophysiology of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:773, 1994.

Bucy PC, Keplinger JE, Siqueira EB: Destruction of the pyramidal tract in man. *J Neurosurg* 21:385, 1964.

Burke D, Lance JW: Myotatic unit and its disorders, in Asbury AK, Mc Khann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System: Clinical Neurobiology*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, chap 20, pp 270–284.

Davidoff RA: Antispasticity drugs: Mechanisms of action. *Ann Neurol* 17:107, 1985.

Davidoff RA: Skeletal muscle tone and the misunderstood stretch reflex. *Neurology* 42:951, 1992.

Denny-Brown D: *The Cerebral Control of Movement*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1966.

Denny-Brown D: The nature of apraxia. *J Nerv Ment Dis* 12:9, 1958.

Evarts EV, Shinoda Y, Wise SP: *Neurophysiological Approaches to Higher Brain Functions*. New York, Wiley, 1984.

Faglioni PR, Basso A: Historical perspectives on neuroanatomical correlates of limb apraxia, in Roy EA (ed): *Neuropsychological Studies of Apraxia and Related Disorders*. Amsterdam, North Holland, 1985, pp 3–44.

Feinberg TE, Schindler RJ, Flanagan NG, Haber LD: Two alien hand syndromes. *Neurology* 42:19, 1992.

Fulton JF: *Physiology of the Nervous System*. New York, Oxford University Press, 1938, chap 20.

Fulton JF, Keller AD: *The Sign of Babinski*. *A Study in the Evolution of Cortical Dominance in Primates*. Charles C. Thomas, Springfield, 1932.

Geschwind N: The apraxias: Neural mechanisms of disorders of learned movement. *Am Sci* 63:188, 1975.

Gilman S, Marco LA: Effects of medullary pyramidotomy in the monkey. *Brain* 94:495, 515, 1971.

Hallett M, Shahani BT, Young RR: EMG analysis of stereotyped voluntary movements in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38:1154, 1975.

Henneman E: Organization of the spinal cord and its reflexes, in Mountcastle VB (ed): *Medical Physiology*, 14th ed. Vol 1. St Louis, Mosby, 1980, pp 762–786.

Iwatsubo T, Kuzuhara S, Kanemitsu A, et al: Corticofugal projections to the motor nuclei of the brain stem and spinal cord in humans. *Neurology* 40:309, 1990.

Kertesz A, Ferro JM, Shewan CM: Apraxia and aphasia: The functional anatomical basis for their dissociation. *Neurology* 34:40, 1984.

Lance JW: The control of muscle tone, reflexes and movement: Robert Wartenburg Lecture. *Neurology* 30:1303, 1980.

Laplane D, Talairach J, Meininger V, et al: Motor consequences of motor area ablations in man. *J Neurol Sci* 31:29, 1977.

Lassek AM: *The Pyramidal Tract*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1954.

Lawrence DG, Kuypers HGJM: The functional organization of the motor system in the monkey. *Brain* 91:1, 15, 1968.

Liepmann H: Das Krankheitsbild der Apraxie (motorische Asymbolie auf Grund eines Falles von einseitiger Apraxie). *Monatsschr Psychiatry Neurol* 8:15, 102, 182, 1900.

Lorente de Nó R: Cerebral cortex: Architecture, intracortical connections, motor projections, in Fulton JF (ed): *Physiology of the Nervous System*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1949, pp 288–330.

Luria AR: *The Working Brain: An Introduction to Neuropsychology*. New York, Basic Books, 1973.

Mountcastle VB: Central nervous mechanisms in sensation, in Mountcastle VB (ed): *Medical Physiology*, 14th ed. Vol 1: Part 5. St Louis, Mosby, 1980, chaps 11–19, pp 327–605.

Nathan PW, Smith M, Deacon P: Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibers in man. *Brain* 119:1809, 1996.

Nyberg-Hansen R, Rinvik E: Some comments on the pyramidal tract with special reference to its individual variations in man. *Acta Neurol Scand* 39:1, 1963.

Pantano P, Formisano R, Ricci M, et al: Prolonged muscular flaccidity after stroke. Morphological and functional brain alterations. *Brain* 118:1329, 1995.

Pause M, Kunesch F, Binkofski F, Freund H-J: Sensorimotor disturbances in patients with lesions of the parietal cortex. *Brain* 112:1599, 1989.

ROLAND PE: Organization of motor control by the normal human brain. *Hum Neurobiol* 2:205, 1984.

ROPPER AH, FISHER CM, KLEINMAN GM: Pyramidal infarction in the medulla: A cause of pure motor hemiplegia sparing the face. *Neurology* 29:91, 1979.

RUSSELL JR, DEMYER W: The quantitative cortical origin of pyramidal axons of Macaca rhesus, with some remarks on the slow rate of axolysis. *Neurology* 11:96, 1961.

TERAO S, MIURA N, TAKEDA A, et al: Course and distribution of facial corticobulbar tract fibers in the lower brainstem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:262, 2000.

THACH WT JR, MONTGOMERY EB JR: Motor system, in Pearlman AL, Collins RC (eds): *Neurobiology of Disease*. New York, Oxford University Press, 1990, pp 168–196.

TOWER SS: Pyramidal lesion in the monkey. *Brain* 63:36, 1940.

VAN GIJN J: *The Babinski Sign. A Centenarary*. Universitiet Utrecht, 1996.

CAPÍTULO 4

ANORMALIDADES DEL MOVIMIENTO Y LA POSTURA CAUSADAS POR ENFERMEDAD DE LOS NÚCLEOS BASALES

En este capítulo se estudian trastornos del automatismo, estática, postura y otras actividades motoras menos modificables del sistema nervioso. Con base en evidencia confiable se piensa que en realidad son una expresión del sistema motor *extrapiramidal*, término que se refiere, según S. A. K. Wilson, quien lo acuñó, a las estructuras motoras de los núcleos de la base y ciertos núcleos relacionados del tálamo y el tallo cerebral.

En el estado de salud, las actividades de los núcleos basales y cerebelosos se mezclan y modulan los sistemas corticoespinal y de la corteza-tallo cerebral. Las actividades posturales estáticas del primero son indispensables para los movimientos voluntarios del segundo. La estrecha relación de estos dos sistemas también se puede comprobar en el curso de enfermedades neurológicas. El resultado predominante de las lesiones cerebrales que afectan los fascículos corticoespinales no sólo es una parálisis de los movimientos voluntarios contralaterales, sino también una postura o actitud fijas en las cuales el brazo está en flexión y la pierna en extensión (tipo de predilección de la distonía de Wernicke-Mann o de la distonía hemipléjica de Denny-Brown). Como se hizo notar en el capítulo 3, la interrupción de las proyecciones de las vías motoras por una lesión del puente o la parte alta del mesencéfalo puede dar lugar a otra postura en la cual las cuatro extremidades o el brazo y la pierna de un lado se encuentran en extensión y las porciones cervical y toracolumbar de la columna en hiperextensión (*rigidez de descerebración*). En estos patrones motores liberados existe evidencia de reflejos laberínticos y tónicos del cuello y otros reflejos posturales mediados a través de sistemas descendentes bulboespinales no piramidales y otros sistemas motores del tallo cerebral. Observaciones de este tipo y los datos anatómicos presentados en el capítulo 3 generan confusión para distinguir los sistemas motores piramidal y extrapiramidal típicos. No obstante, esta división aún es útil o tal vez sea un concepto indispensable en el trabajo clínico puesto que obliga a diferenciar entre sí varios síndromes motores, uno caracterizado por pérdida de los movimientos voluntarios y espasticidad, otro por acinesia, rigidez y temblor sin pérdida del movimiento voluntario, un tercero por movimientos involuntarios (coreoatetosis y distonía) e incluso otro más por incoordinación (ataxia). Las diferencias clínicas entre los síndromes corticoespinal y extrapiramidal se presentan en el cuadro 4-1.

Las críticas al concepto piramidal-extrapiramidal se derivan de los propios términos. La ambigüedad relacionada con el término *piramidal* se analizó en el capítulo 3, donde se puntualizó que las lesiones piramidales puras no causan parálisis total; cuando esta última existe siempre están afectadas también otras vías descendentes. El término *extrapiramidal* es igual de impreciso. En apego a una interpretación estricta, se refiere a todas las vías motoras, excepto la piramidal, lo que hace a este término tan incluyente que prácticamente pierde su significado. El concepto del sistema motor extrapiramidal puede adquirir mayor significado si se subdivide en dos partes: a) el sistema estriadopalidonigral (núcleos basales) y b) el cerebelo. La función de estas partes en el control del movimiento y la postura es muy diferente y la enfermedad aislada de cada una de ellas arroja como resultado alteraciones del movimiento y la postura sin parálisis. En las páginas siguientes se describen las afecciones de los núcleos basales y los síntomas que producen. Los trastornos del movimiento y la postura secundarios a anomalías del cerebelo se describen en el capítulo 5.

SISTEMA ESTRIADOPALIDONIGRAL (NÚCLEOS BASALES)

Consideraciones anatómicas

Como entidad anatómica, los núcleos basales carecen de una definición precisa. Incluyen principalmente los núcleos caudado y lentiforme con sus dos subdivisiones, el putamen y el globo pálido. Puesto que el núcleo caudado y el putamen son en realidad una estructura continua (sólo separados de manera incompleta por fibras de la cápsula interna) y, desde los puntos de vista citológico y funcional, son distintos del globo pálido, tiene mayor significado dividir estas masas nucleares en una parte estriada (o neostriada), que comprende el núcleo caudado y el putamen, y una parte paleostriada o pálido, que contiene un segmento medial (interno) y uno lateral (externo). El putamen y el pálido se sitúan sobre la cara lateral de la cápsula interna, que los separa del núcleo caudado, tálamo, núcleo subtalámico y sustancia negra sobre su lado medial (figs. 4-1 y 4-2). En virtud de sus estrechas conexiones con los nú-

Cuadro 4-1
Diferencias clínicas entre los síndromes corticoespinal y extrapiramidal

	CORTICOESPINAL	EXTRAPIRAMIDAL
Carácter de la alteración del tono muscular	Efecto del cierre de navaja (espasticidad)	Plástico, igual a través del movimiento pasivo (rigidez), o intermitente (rigidez en rueda dentada)
Distribución del hipertono	Flexores de los brazos, extensores de las piernas	Generalizada, pero con predominio en los flexores de las extremidades y del tronco
Movimientos involuntarios	Ausentes	Presencia de temblor, corea, atetosis, distonía
Reflejos tendinosos	Incrementados	Normales o ligeramente incrementados
Signo de Babinski	Presente	Ausente
Parálisis de movimientos voluntarios	Presente	Ausente o leve

cleos caudado y lenticular, el núcleo subtalámico (núcleo de Luys) y la sustancia negra suelen considerarse como parte de los núcleos basales. En general, se excluye el claustrum y el complejo nuclear amigdalino debido a sus conexiones y funciones esencialmente diversas.

Por las otras razones indicadas, algunos fisiólogos ampliaron la lista de las estructuras nucleares basales para incluir el núcleo rojo, los núcleos talámicos intralaminares y la formación reticular de la parte alta del tallo cerebral. Estas estructuras adicionales reciben proyecciones corticales directas y dan lugar a los fascículos rubroespinal y reticuloespinal que discurren paralelos a los corticoespinales (piramidales); por lo tanto, se los conoce como *extrapiramidales*. No obstante, estas relaciones no piramidales son estructuralmente independientes del circuito mayor no piramidal que incluye al estriado, pálido y tálamo y las cortezas motoras premotora y complementaria. En cuanto a los eslabones finales de este circuito (las cortezas motoras premotora y complementaria), que se proyectan en último término sobre la corteza motora, este circuito se refiere de manera más correcta como *prepiramidal* (Thach y Montgomery).

En las primeras descripciones de la organización de los núcleos basales se recalcó la conectividad en serie de las estructuras nucleares basales y la convergencia de las proyecciones eferentes hacia el tálamo ventrolateral y, por tanto, a la corteza motora (fig. 4-3). Este concepto se basó sobre todo en los trabajos experimentales de Whittier y Mettler y de Carpenter, a fines del decenio de 1940. Estos investigadores demostraron, en monos, que un trastorno característico del movimiento, al cual denominaron *discinesia coreiforme*, puede producirse de manera consistente en los miembros de un lado del cuerpo a causa de una lesión localizada en el núcleo subtalámico opuesto. También demostraron que en una lesión que provocara discinesia debían preservarse el pálido y las fibras palidofugales adyacentes; además, una lesión secundaria —situada en el segmento medial del pálido, fascículo lenticular o grupo talámico nuclear ventrolateral— podía suprimir la discinesia. Esta hipercinesia experimental se podía anular de manera permanente si se interrumpía el fascículo corticoespinal lateral, pero

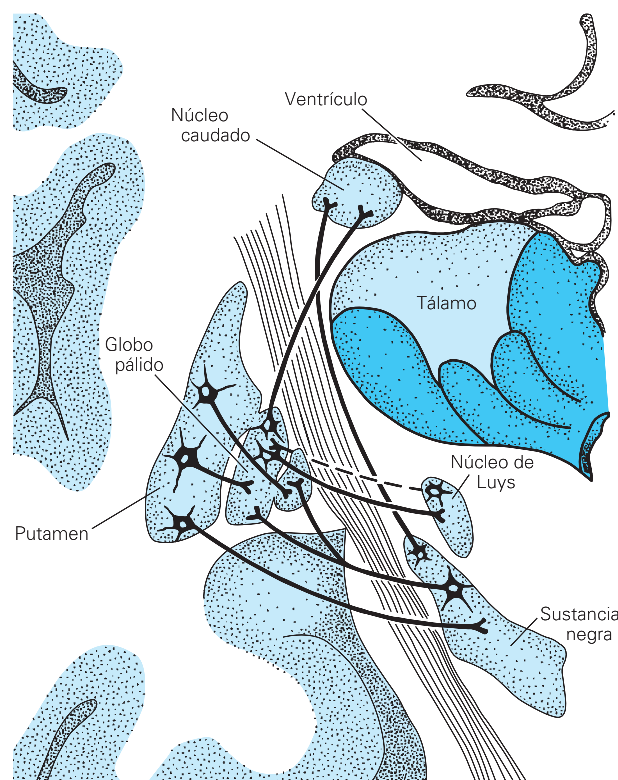


Figura 4-2. Diagrama de los núcleos basales en el plano coronal que ilustra las principales interconexiones (véanse los detalles en el texto). Las conexiones palidotalámicas se representan en la figura 4-3.

no las otras vías motoras o sensoriales en la médula espinal. Se interpretó que tales observaciones implicaban que el núcleo subtalámico ejercía en condiciones normales una influencia inhibidora o reguladora sobre el globo pálido y el tálamo ventral. La eliminación de esta influencia mediante destrucción selectiva del núcleo subtalámico se expresa en el terreno fisiológico por descargas de actividad coreiforme irregular, originadas presuntamente desde el pálido intacto y trasladadas por fibras hacia los núcleos talámicos ventrolaterales, enseguida por fibras talamocorticales hacia la corteza premotora ipsolateral y desde allí mediante fibras cortas de asociación a la corteza motora, todo de manera secuencial. Observaciones recientes han permitido observar que en vez de ello hay varios circuitos en paralelo. En último término, el movimiento anormal se expresa por medio del fascículo corticoespinal lateral, que en este caso actúa como la vía ejecutora final.

Un principio general que surgió de estas observaciones fue el papel central de los núcleos ventrolateral y ventroanterior del

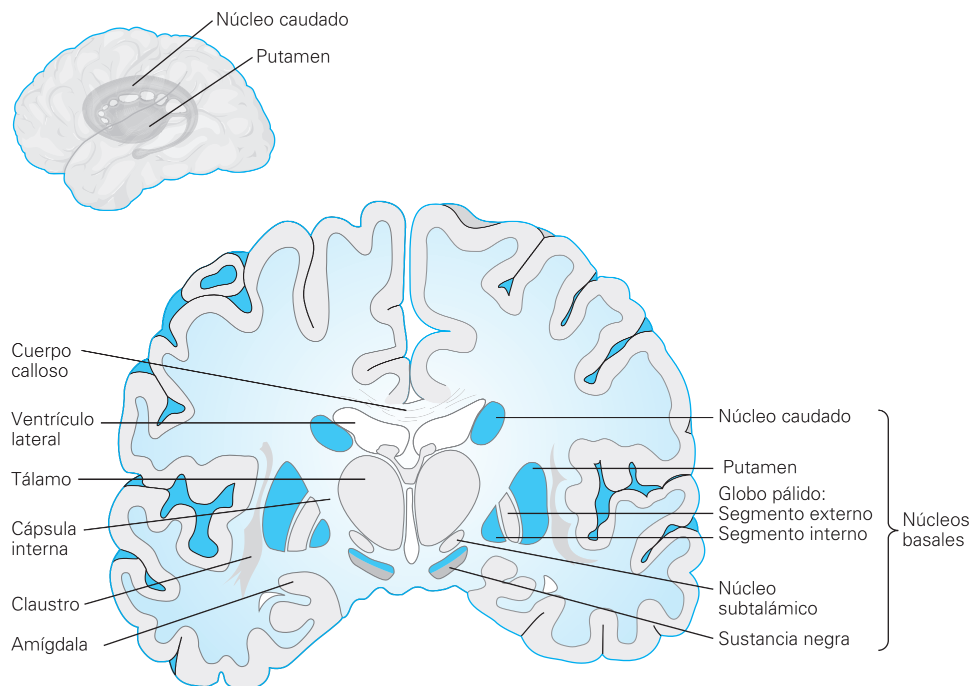


Figura 4-1. Esquema general de los componentes de los núcleos basales, en la proyección coronal. Los principales núcleos se representan en color azul, como se señala a la derecha. (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.)

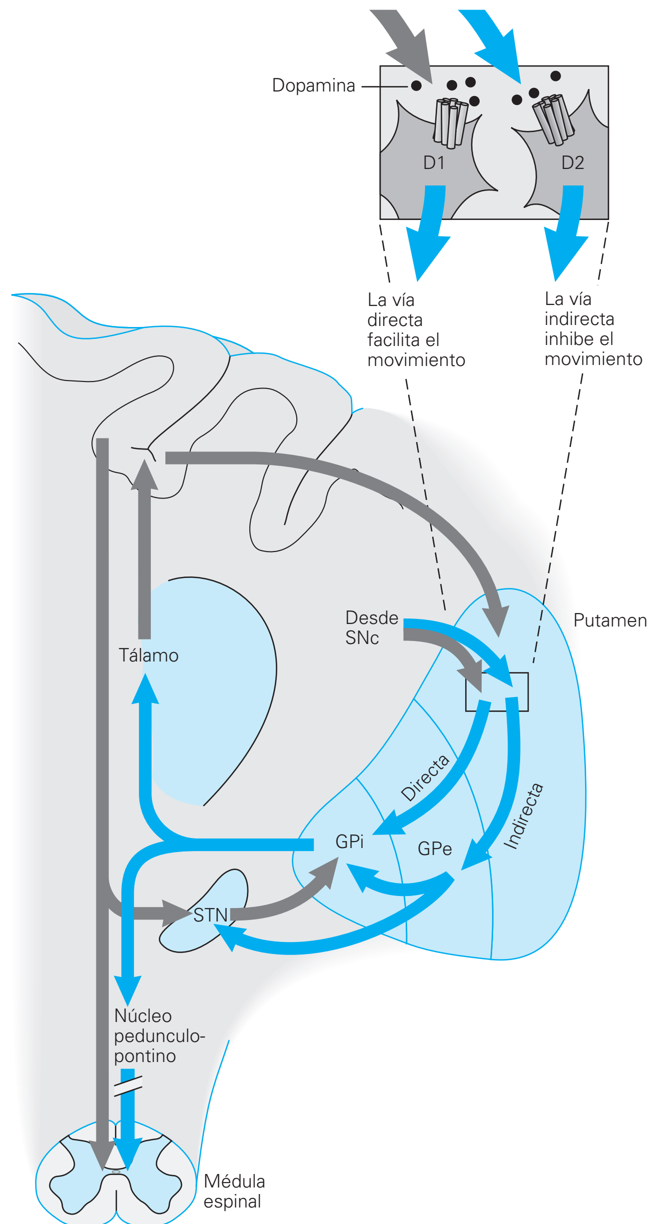


Figura 4-3. Esquema de las principales conexiones eferentes y aferentes de los núcleos basales (consultar el texto en busca de detalles, y la fig. 4-2). (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.)
GPi = globo pálido, porción interna
SNc = sustancia negra, parte compacta
GPe = globo pálido, porción externa

tálamo. En conjunto forman un eslabón vital en un sistema de fibras ascendentes, no sólo desde los núcleos basales sino también desde el cerebelo, hacia las cortezas motora y premotora. En consecuencia, las influencias nucleares basales y cerebelosas se reúnen, por medio de fibras talamocorticales, sobre el sistema corticoespinal y sobre otras vías descendentes de la corteza. Las vías descendentes directas desde los núcleos basales hacia la médula espinal son relativamente insignificantes.

El esquema original de la organización de los núcleos basales se ha ampliado de manera considerable como resultado de nuevos datos anatómicos, fisiológicos y farmacológicos (véanse en particular las revisiones de Gombart, Crutcher, DeLong, y Penney y Young). Aunque el concepto anterior subrayó la conectividad en serie de las estructuras nucleares basales y la convergencia de las proyecciones eferentes hacia el tálamo ventrolateral, y luego a la corteza motora, la evidencia actual indica una organización en varios circuitos paralelos nucleares basales-corticales. Si bien estos circuitos discurren paralelos hacia la vía premotora o prepiramidal, se conservan separados de ésta desde los puntos de vista anatómico y fisiológico. Se han descrito al menos cinco circuitos, cada uno enfocado en una porción diferente del lóbulo frontal: 1) el circuito motor prototípico que converge en la corteza premotora; 2) el circuito oculomotor en los campos frontales de los ojos; dos circuitos prefrontales; 3) uno en la corteza prefrontal dorsolateral y 4) otro en la corteza orbitofrontal lateral, y 5) un circuito límbico que envía proyecciones a la corteza anterior del cíngulo y la orbitofrontal medial.

Una característica más esencial de la estructura de núcleos basales identificada apenas en fecha reciente es la falta de equivalencia de todas las partes del cuerpo estriado. Al parecer, tipos celulares y zonas de células particulares dentro de tal estructura median aspectos diferentes del control motor y utilizan neurotransmisores específicos, como se describe más adelante en el apartado de "Consideraciones farmacológicas" (Albin y colaboradores y DeLong). La especialización mencionada ha adquirido mayor importancia al observar que un tipo celular u otro son destruidos con cierta preferencia en enfermedades degenerativas como la corea de Huntington.

En las figuras 4-1 a 4-3 se indican las conexiones y circuitos más importantes de los núcleos basales. Por convención, se enseña que el núcleo estriado, sobre todo el putamen, es la *parte receptora* de los núcleos basales que recibe fibras topográficamente organizadas procedentes de todas las partes de la corteza cerebral y de la parte compacta (neuronas pigmentadas) de la sustancia negra, y que los núcleos *eferentes* de los núcleos basales constan de la porción medial (interna) del globo pálido y la parte reticulada (parte no pigmentada) de la sustancia negra (fig. 4-3).

Se ha propuesto —a partir de estudios fisiológicos, de lesiones y farmacológicos— que existen dos principales proyecciones eferentes del putamen, pero estos modelos son muy incompletos y deben considerarse como provisionales. No obstante, existen razones para conceptualizar un sistema eferente *directo* desde el putamen sobre la parte medial (interna) del globo pálido y después sobre la sustancia negra, en particular las células no pigmentadas (parte reticulada), y un sistema *indirecto* que atraviesa el globo pálido lateral (externo) y continúa sobre el núcleo subtalámico, con el cual establece fuertes conexiones bidireccionales. En la mayoría de los sentidos, el núcleo subtalámico y el globo pálido lateral operan como una unidad funcional sencilla (al menos en términos de los efectos de lesiones en aquellos sitios que inducen síntomas parkinsonianos y los neurotransmisores participantes; véase más adelante). El pálido medial y la parte reticular de la sustancia negra pueden considerarse de una manera unitaria similar y comparten los mismos patrones de impulsos aferentes y eferentes. Dentro de la vía indirecta se forma un circuito interno con proyecciones del núcleo subtalámico hacia el segmento medial del pálido y la parte reticulada. Un segundo ramal recién descubierto de la vía indirecta contiene proyecciones del pálido lateral a los núcleos mediales eferentes palidonigrales. Los conceptos anatómicos y fisiológicos anteriores han sido objeto de revisión continua, con base en las observaciones clínicas y neuroquímicas. Como se aclaró, no se intentará la descripción completa de esta red intrincada de conexiones; empero, los puntos esenciales que se presentan en este párrafo al parecer han sido aceptados. La experiencia reciente modificó la importancia relativa de las vías directas e indirectas, como se expone más adelante.

Desde el pálido interno, dos haces de fibras alcanzan el *tálamo*: el asa y el fascículo lenticulares. El asa se extiende alrededor

de la cápsula interna; el fascículo atraviesa la cápsula interna y forma algunos pequeños haces y luego continúa en dirección medial y caudal para unirse con el asa en el área prerrúbrica. Estos dos haces de fibras se unen al fascículo talámico, el cual contiene por tanto no sólo las proyecciones palidotalámicas sino también las mesotalámicas, rubrotalámicas y dentadotalámicas. Tales proyecciones se dirigen a puntos separados en el núcleo ventrolateral del tálamo y, en menor extensión, a los núcleos ventral anterior y talámico intralaminar. El núcleo centromediano del grupo intralaminar se proyecta en sentido retrógrado hacia el putamen y, por la vía del núcleo parafascicular, al caudado. Una proyección mayor de los núcleos talámicos ventrales hacia la corteza premotora del mismo lado completa la extensa asa motora de *corteza-estriado-pálido-tálamo-corteza* (el circuito prepiramidal mencionado con anterioridad), que conserva la disposición somatotópica de las fibras motoras, lo cual pone de relieve una vez más el nexo en los núcleos talámicos.

Consideraciones fisiológicas

Existe evidencia fisiológica de que una estructura funcional equilibrada, excitadora e inhibidora, actúa en los circuitos individuales. Las proyecciones *glutaminérgicas* de la corteza sensoriomotora y las *dopaminérgicas* nigrales (parte compacta)-estriadas activan la vía *directa* estriadomedial-palidonigral. La activación de esta vía directa inhibe al pálido medial que, por su parte, desinhibe a los núcleos ventrolateral y ventroanterior del tálamo. Como consecuencia, el estímulo talamocortical se incrementa y los movimientos iniciados en la corteza se facilitan. El circuito *indirecto* se origina en las neuronas del putamen que contienen *ácido gammaaminobutírico* (GABA) y cantidades más pequeñas de encefalina. Estas proyecciones del estriado poseen un efecto supresor sobre el pálido lateral que, a su vez, desinhibe al núcleo subtalámico mediante liberación de GABA, con lo que suministra estímulo subtalámico en exceso al pálido medial y la parte reticulada de la sustancia negra. El efecto neto es la inhibición talámica, que disminuye la entrada de impulsos talamocorticales a los campos motores precentrales y entorpece o anula los movimientos voluntarios. Estos complejos que muestran relaciones anatómicas y fisiológicas aún parcialmente teóricas han sido resumidas en diversos esquemas semejantes a los de la figura 4-4 y los señalados por Lang y Lozano y Standaert y Young (consúltense las bibliografías).

En otras palabras, la mayor conducción a través de la vía indirecta produce hipocinesia (por aumento de la inhibición palidotalámica), en tanto que el incremento de la conducción a través de la vía directa tiene como efecto hipercinesia (por reducción de la inhibición palidotalámica). Marsden y Obeso conciben la vía directa como facilitadora de los movimientos iniciados en la corteza y la vía indirecta como supresora de patrones motores potencialmente conflictivos e indeseados. Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, la anulación de los impulsos dopaminérgicos que llegan de la sustancia negra disminuye la actividad en la vía directa y la aumenta en la indirecta; el efecto neto es intensificar la inhibición de los núcleos talámicos y aminorar la excitación del sistema motor cortical.

Conocimientos nuevos de la enfermedad de Parkinson se han obtenido del descubrimiento de que es un cuadro que la toxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) puede reproducir con fidelidad en humanos y primates. La toxina anterior se identificó de manera accidental en drogadictos que se autoadministraban un análogo de la meperidina. Dicha sustancia se liga con enorme afinidad a la monoaminooxidasa (MAO), enzima extraneural que la transforma en un metabolito tóxico, piridinio. La melanina liga este último en las neuronas dopaminérgicas nigrales en cantidades suficientes para destruirlas, quizá al interferir en la función mitocondrial. En los monos a quienes se provoca un cuadro de parkinsonismo por la administración de MPTP, los estudios electrofisiológicos señalan mayor actividad en la porción medial del globo pálido y disminución de ella en la porción lateral de dicha estructura, como se pudo anticipar con base en modelos descritos previamente; tal situación surge por la pérdida diferencial de actividad de las neuronas dopaminérgicas estriatales que envían proyecciones a cada una de las partes mencionadas del globo pálido. El resultado final es una mayor inhibición de las neuronas talamocorticales. Sin embargo, es difícil explicar por qué las lesiones de la porción medial del globo pálido no originan "con regularidad" el parkinsonismo, como han destacado Bhatia y Marsden. Es posible que ello se deba a que no se reproduce el sutil desequilibrio entre los circuitos de las porciones medial y lateral del globo pálido, tal como se observa en la enfermedad de Parkinson. Tal sutileza también pudiera explicar por qué lesiones de gran magnitud como infartos, hemorragias y tumores rara vez producen el síndrome completo de parkinsonismo, que incluye temblor, bradicinesia y rigidez sin parálisis ni cambios reflejos. Por lo expuesto, se obtiene mejoría notable en los síntomas parkinsonianos al producir lesiones en la porción medial del globo pálido (palidotomía), como se expone en la página 924.

Sin embargo, se advierten deficiencias en todos los modelos actuales, en particular en la relación que guardan con la enfermedad de Parkinson y su tratamiento. Por ejemplo, la anulación de las discinesias farmacoinducidas por una lesión en el núcleo subtalámico es una anomalía, y no es fácil explicar los efectos de las lesiones talámicas (cap. 39). Es posible que el modelo estático de vías inhibitorias y excitatorias y la diferenciación de una vía directa y otra indirecta, con su utilidad nemotécnica, no expliquen las actividades dinámicas de los núcleos basales. En particular, la actividad de las neuronas en dichos sistemas "oscila" e influye en la frecuencia de oscilaciones en otras partes del mismo como hacer que las neuronas individuales estén a punto de enviar impulsos. Se ha destacado que los modelos actuales no explican el temblor de la enfermedad de Parkinson. Además, los subtipos de receptores dopamínicos actúan con carácter excitatorio o inhibitorio en circunstancias diferentes, según el sitio en que están. Apenas si se puede explicar, con base en los modelos simplificados que se mencionan, la complejidad de las interacciones de los núcleos basales, pero se mantienen siendo prototipos razonables para entender los movimientos hipercinéticos e hipocinéticos anormales.

En términos fisiológicos más convencionales pero aún no obsoletos, Denny-Brown y Yanagisawa, quienes estudiaron los efectos de la ablación de estructuras extrapiramidales individuales en monos, llegaron a la conclusión de que la función de los núcleos basales es una especie de control central en el que un conjunto de actividades se facilita y todas las otras innecesarias se suprimen cuando se intenta o proyecta un movimiento. Utilizaron la analogía de los núcleos basales que actuarían a manera de un "freno" o interruptor en el cual la acción inhibitoria tónica (freno) de los núcleos basales evitaría que las estructuras "destinatarias" generaran actividad motora no deseada y la función de "interruptor" denotaría la capacidad de los núcleos basales para escoger cuál de los diversos programas motores con que cuentan se activará en un momento particular. Otras teorías más se enfocan en el papel de los núcleos basales en el inicio, secuencia y modulación de la actividad motora ("programación motora"). Además, los núcleos basales participan al parecer en la constante preparación del sistema motor, que permite la ejecución rápida de actos motores sin premeditación, por ejemplo, batear una pelota de béisbol. Estos conceptos confirman, de muchas maneras, las mismas nociones de equilibrio y selectividad impartidas a todas las acciones motoras por los núcleos basales. Más adelante, bajo el título de "Síntomas de la enfermedad de los núcleos basales", se estudia de qué manera el exceso o la reducción de la actividad de diferentes componentes de los núcleos basales producen trastornos hipocinéticos e hipercinéticos del movimiento.

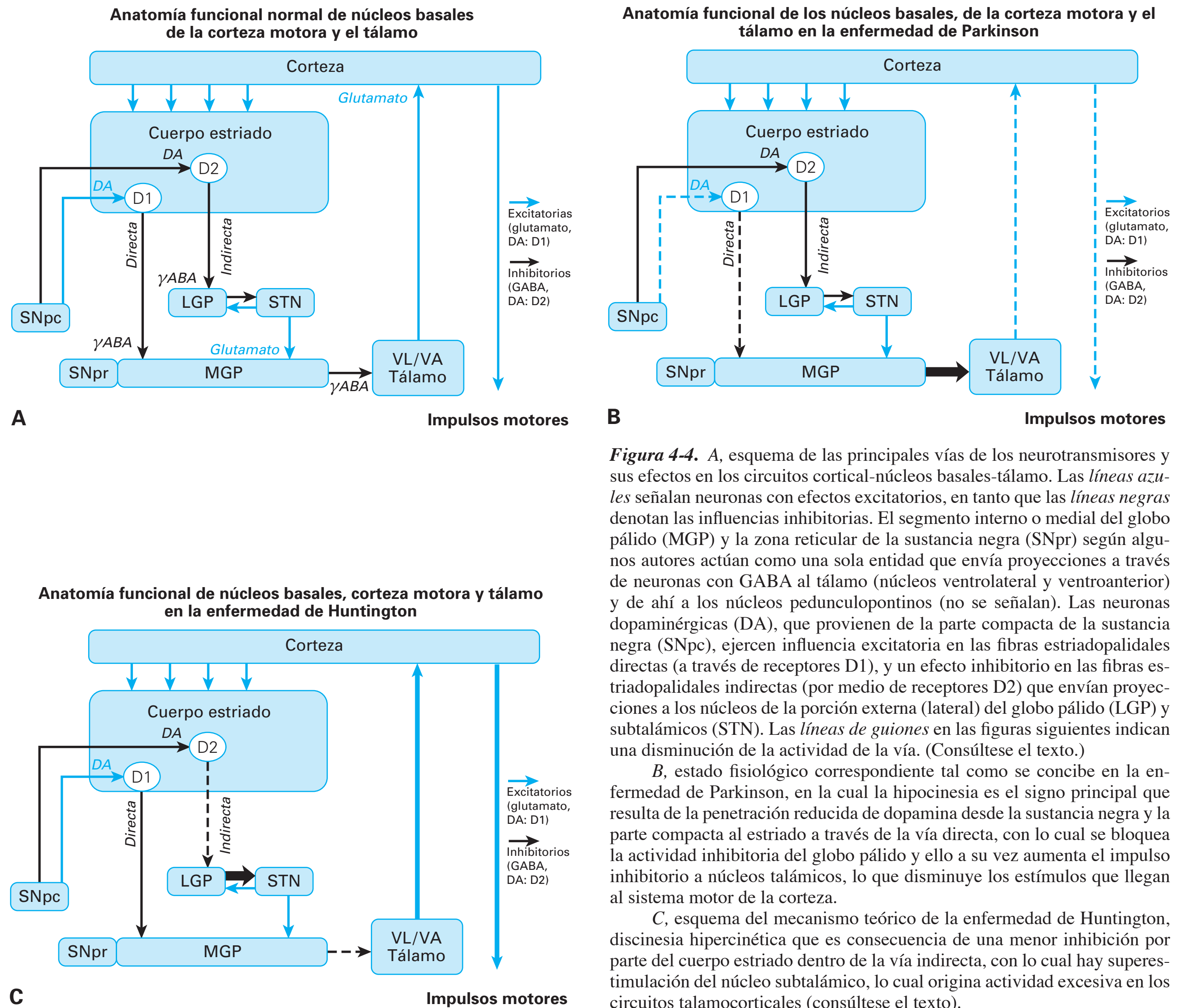


Figura 4-4. *A,* esquema de las principales vías de los neurotransmisores y sus efectos en los circuitos cortical-núcleos basales-tálamo. Las *líneas azules* señalan neuronas con efectos excitatorios, en tanto que las *líneas negras* denotan las influencias inhibitorias. El segmento interno o medial del globo pálido (MGP) y la zona reticular de la sustancia negra (SNpr) según algunos autores actúan como una sola entidad que envía proyecciones a través de neuronas con GABA al tálamo (núcleos ventrolateral y ventroanterior) y de ahí a los núcleos pedunculopontinos (no se señalan). Las neuronas dopaminérgicas (DA), que provienen de la parte compacta de la sustancia negra (SNpc), ejercen influencia excitatoria en las fibras estriadopalidales directas (a través de receptores D1), y un efecto inhibitorio en las fibras estriadopalidales indirectas (por medio de receptores D2) que envían proyecciones a los núcleos de la porción externa (lateral) del globo pálido (LGP) y subtalámicos (STN). Las *líneas de guiones* en las figuras siguientes indican una disminución de la actividad de la vía. (Consúltese el texto.)

B, estado fisiológico correspondiente tal como se concibe en la enfermedad de Parkinson, en la cual la hipocinesia es el signo principal que resulta de la penetración reducida de dopamina desde la sustancia negra y la parte compacta al estriado a través de la vía directa, con lo cual se bloquea la actividad inhibitoria del globo pálido y ello a su vez aumenta el impulso inhibitorio a núcleos talámicos, lo que disminuye los estímulos que llegan al sistema motor de la corteza.

C, esquema del mecanismo teórico de la enfermedad de Huntington, discinesia hipercinética que es consecuencia de una menor inhibición por parte del cuerpo estriado dentro de la vía indirecta, con lo cual hay superestimulación del núcleo subtalámico, lo cual origina actividad excesiva en los circuitos talamocorticales (consúltese el texto).

Consideraciones farmacológicas

En los últimos 30 años, una serie de observaciones farmacológicas —algunas resumidas antes— incrementaron de manera considerable el conocimiento de la función de los núcleos basales y condujeron a descubrir un tratamiento racional para la enfermedad de Parkinson y otros síndromes extrapiramidales. En tanto que los fisiólogos fracasaron por años para identificar las funciones de los núcleos basales mediante experimentos burdos de estimulación y ablación, los clínicos se percataron de que el empleo de ciertos fármacos como la reserpina y las fenotiacinas induce de manera regular síndromes extrapiramidales (parkinsonismo, coreoatetosis, distonía, etc.). Estas observaciones fueron un gran estímulo para llevar a cabo un estudio general de las sustancias transmisoras en el sistema nervioso central. Es un consenso actual que el control del movimiento integrado por los núcleos basales se puede entender mejor si se consideran, en el contexto de la anatomía descrita con anterioridad, los efectos fisiológicos de los neurotransmisores que transmiten las señales entre corteza, estriado, globo pálido, núcleos subtalámicos, sustancia negra y tálamo.

Los neurotransmisores más importantes en lo que se refiere a la función de núcleos basales son el ácido glutámico (glutamato), GABA, dopamina, acetilcolina y serotonina. Sus acciones se resumen en la figura 4-4 y en las revisiones de Penney y Young, Alexander y Crutcher y de Rao que se anexaron a la bibliografía que se encuentra al final de este capítulo.

Los datos que pasan a exponerse representan los conocimientos actuales con un grado aceptable de certeza. El glutamato es el neurotransmisor de las proyecciones excitadoras corticoestriadas y de las neuronas excitadoras del núcleo subtalámico. El GABA es el neurotransmisor inhibidor de las proyecciones neuronales de los núcleos estriado, pálido y sustancia negra (parte reticulada). La acetilcolina (ACh), desde hace mucho tiempo establecida como neurotransmisor en la unión neuromuscular y también en los ganglios autónomos, posee también actividad fisiológica en los núcleos basales. La concentración más alta de ACh, y asimismo de acetilasa de colina y acetilcolinesterasa (enzimas necesarias para la síntesis y desdoblamiento, respectivamente, de ACh), se encuentra en el núcleo estriado. La acetilcolina se sintetiza y libera en las grandes pero escasas neuronas estriatales no espinosas (Golgi tipo 2). Tiene un efecto mixto, aunque de predominio excitador, sobre las neuronas espinosas —las más abundantes— dentro del putamen que constituyen el origen primario de las vías directa e indirecta antes descritas. La dopamina, por el contrario, ejerce un efecto inhibidor sobre estas neuronas (véase más adelante). Es probable que

la eficacia de los alcaloides de la belladona y otros agentes atropínicos —que se emplean de manera empírica desde hace muchos años en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la distonía— dependa de su capacidad para antagonizar a la ACh en sitios dentro de los núcleos basales y en las proyecciones de los núcleos pedunculopontinos. Al parecer, la acetilcolina también actúa sobre la membrana presináptica de las células estriatales e influye sobre la liberación de neurotransmisores, como se analiza más adelante.

Además, los núcleos basales contienen otras sustancias con actividad biológica (sustancia P, encefalina, colecistocinina, somatostatina y neuropéptido Y), que pueden incrementar o reducir los efectos de otros neurotransmisores, esto es, actúan como *neuromoduladores*. Apenas ahora se comienzan a identificar las neuronas que utilizan estas sustancias.

Entre las catecolaminas, la dopamina desempeña las acciones más generales en las funciones de los núcleos basales. Se podría afirmar que es uno de los neurotransmisores más importantes en las enfermedades encefálicas porque las perturbaciones en las señales que ella envía incluyen alteraciones esenciales presentes en varios trastornos del SNC como el parkinsonismo, la esquizofrenia, el trastorno de déficit de atención y el abuso de drogas. En los núcleos basales una las áreas que más dopamina exhibe es la sustancia negra, sitio en el cual es sintetizada en cuerpos de las neuronas de la parte compacta y en la terminación de dichas fibras en el estriado. En los modelos más simplificados, la estimulación de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra induce una respuesta específica en el núcleo estriado, a saber, un efecto inhibidor sobre la ya de suyo baja frecuencia de emisión de las neuronas neoestriales. Sin embargo, los efectos de la dopamina han mostrado ser más difíciles de poner de manifiesto, en gran parte debido a que existen ahora cuatro tipos de receptores postsinápticos conocidos (D1 a D5), cada uno con su distribución anatómica y acción farmacológica particulares. Esta heterogeneidad se refleja en el efecto excitador de la dopamina sobre las pequeñas neuronas espinosas del putamen y en un efecto inhibidor sobre otras.

Los cinco tipos de receptores dopamínicos se identifican en cantidad diversa en zonas diferentes del encéfalo y cada uno presenta afinidades particulares por la propia dopamina, por fármacos y drogas, así como por otros agentes (cuadro 4-2; véase Jenner). Los receptores D1 y D2 muestran una representación abundante en el cuerpo estriado; D3 en el núcleo accumbens (auditivo); D4 en la corteza frontal y algunas estructuras límbicas y D5 en el hipocampo. En el cuerpo estriado, la dopamina produce un efecto del tipo de los receptores de clase “D1” (subtipos D1 y D5) y “similares a D2” (D2, D3 y D4). La estimulación del subtipo D1 estimula a su vez a la adenilciclasa y la unión con el receptor D2 inhibe dicha enzima. La función de la dopamina como neurotransmisor excitatorio o inhibitorio en una sinapsis particular depende del receptor local. Como se mencionó, los receptores excitatorios D1 predominan en las pequeñas neuronas del putamen, que son el punto de origen de la vía de salida estriatopalidal directa, en tanto que los receptores D2 median la influencia inhibitoria de la dopamina en los estímulos de salida estriatopalidales indirectos, como se indica en la figura 4-4.

Es posible conocer algunos de los efectos clínicos y farmacológicos de la dopamina si se consideran los sitios anatómicos de diversos receptores y sus efectos fisiológicos. Por ejemplo, al parecer los síndromes parkinsonianos farmacoinducidos y la discinesia tardía (que se describe con mayor detalle) aparecen con facilidad cuando se administran medicamentos que de manera competitiva se ligan al receptor D2, pero que los nuevos antipsicóticos originan un número menor de tales efectos porque muestran una mayor afinidad por el receptor D4. Sin embargo, la situación es mucho más compleja en la realidad, en parte por las actividades sinérgicas de los receptores D1 y D2, y cada uno de ellos se potencia mutuamente en algunos sitios de convergencia, y por la presencia en las terminaciones presinápticas de neuronas nigroestriatales de receptores D2, que inhiben la síntesis y liberación de dopamina.

Cuadro 4-2
Propiedades y sitio en que se localizan los receptores dopamínicos

	CLASES DE RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS				
	D1	D2	D3	D4	D5
En el interior de los núcleos basales					
Estriado	+ *	+ **	+	+	+
LGP		+		+	
STN	+	+	+		
MGP/SNpr	+				
SNpc	+	+	+		
Fuera de los núcleos basales					
Núcleo accumbens	+		+		
Corteza frontal	+			+	
Estructuras límbicas				+	
Hipocampo				+	
Hipotálamo			+		+
Tubérculo olfatorio			+		
Hipófisis		+			
Tallo cerebral				+	
Afinidades por fármacos					
Dopamina	+ +	+ + +	+ + + +	N/A	N/A
Bromocriptina	–	+ +	+ +	N/A	N/A
Pergólido	+	+ + + +	+ + +	N/A	N/A
Ropinirol	0	+ + +	+ + + +	N/A	N/A
Pramipexol	0	+ + +	+ + + +	N/A	N/A

* Actúa a través de neuronas de proyección estriatal directa.
** Actúa por neuronas de proyección estriatal indirecta.
LGP, porción externa del globo pálido (segmentos externos).
MGP, porción interna del globo pálido (segmentos internos).
STN, núcleo subtalámico.
SNpr, parte reticulada de la sustancia negra.
SNpc, parte compacta de la sustancia negra.

Incluso tales puntos intrincados no muestran en todo detalle la complejidad de la transmisión nerviosa en los núcleos basales. A diferencia de las acciones casi instantáneas del ácido glutámico y su antagonista GABA, en la sinapsis las monoaminas tienen efectos más tardíos que duran segundos o incluso horas. Ellas también influyen en actividades sinápticas rápidas o más lentas. Los neurotransmisores dopamínicos y afines ejercen una influencia más lenta a través del “segundo mensajero”, que es el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), que a su vez controla la fosforilación o desfosforilación de innumerables proteínas intraneuronales. Greengard resumió los efectos intracelulares mencionados.

Los efectos de algunos fármacos o drogas se comprenden mejor si se entiende la forma en que alteran o interfieren en la función de los neurotransmisores. Alguno de los productos en cuestión, en particular la reserpina, las fenotiacinas y las butirofenonas (en particular el haloperidol), inducen intensos síndromes parkinsonianos en humanos. Por ejemplo, la reserpina determina el agotamiento de la dopamina del cuerpo estriado y otras partes del encéfalo; el haloperidol y las fenotiacinas actúan por un mecanismo diferente, quizá al bloquear los receptores dopamínicos en el interior del estriado.

La observación de que las dosis excesivas de L-dopa o de un agonista del receptor dopamínico de acción directa originan hiperactividad motora refuerza la validez del modelo farmacofisiológico anterior. Además, se pueden conocer los efectos terapéuticos de los fármacos principales utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson en el contexto de la función de los neurotransmisores. Para corregir la deficiencia básica de dopamina por pérdida de las neuronas de

la sustancia negra, lo cual es el punto de partida de la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson, en primer lugar se hicieron intentos de administrar directamente dopamina. Empero, la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica y carece de efecto terapéutico. En cambio, el precursor inmediato de la dopamina, L-dopa, sí lo hace y es eficaz para atenuar la acinesia, rigidez y temblor de la enfermedad de Parkinson y también del parkinsonismo inducido por MPTP. Este efecto se incrementa de manera notoria por inhibición de la dopadescarboxilasa, una enzima importante del catabolismo de la dopamina. La adición de un inhibidor enzimático de este tipo (carbidopa o benseracida) a la L-dopa da como resultado un notable incremento de la concentración de dopamina en el encéfalo, al tiempo que protege a otros órganos de la exposición a concentraciones altas del fármaco. De modo similar, los agentes que inhiben la catecol-O-metiltransferasa (COMT), otra enzima que desdobla dopamina, pueden prolongar los efectos de la L-dopa administrada.

Debido a las actividades farmacológicas de ACh y dopamina, Hornykiewicz postuló originalmente que existe un equilibrio funcional en el núcleo estriado entre la actividad excitadora de ACh y la actividad inhibidora de dopamina. En la enfermedad de Parkinson, la menor liberación de dopamina por la sustancia negra sobre el estriado, desinhibe las neuronas que sintetizan ACh y el efecto es el predominio de la actividad colinérgica, una noción apoyada por la observación de que los síntomas parkinsonianos se agravan con fármacos colinérgicos de acción central y mejoran con medicamentos anticolinérgicos. En concordancia con esta teoría, el suministro de anticolinérgicos restablece la relación entre dopamina y acetilcolina con un nuevo equilibrio establecido en una concentración menor de lo normal debido a que las concentraciones estriales de dopamina son bajas al inicio. El uso de agentes que incrementan la síntesis o liberación de dopamina o que estimulan de manera directa receptores dopaminérgicos en el estriado (p. ej., bromocriptina) representa un método más fisiológico de tratar la enfermedad de Parkinson, pero este método tiene sus limitaciones, como se delinea en el capítulo 39.

Patología de los núcleos basales

En 1912, S. A. K. Wilson describió por primera vez en el contexto clínico el síndrome motor extrapiramidal, como se conoce hoy en día, según la denominación que él mismo creó. En la enfermedad que lleva su nombre en la actualidad, y que él denominó *degeneración hepatolenticular*, la anormalidad más notable en el sistema nervioso es una degeneración simétrica bilateral del putamen, algunas veces hasta el punto de la cavitación. Wilson atribuyó los síntomas característicos de rigidez y temblor a estas anomalías. Poco tiempo después, van Woerkom describió un síndrome clínico parecido en un paciente con enfermedad hepática adquirida (los casos de Wilson fueron familiares o hereditarios); también en la forma adquirida las lesiones más destacadas consistieron en focos degenerativos neuronales en el estriado. Estudios clinicopatológicos de la corea de Huntington —que empezaron con los de Meynert (1871) y siguieron con los Jelgersma (1908) y Alzheimer (1911)— relacionaron el trastorno del movimiento y la rigidez con una pérdida de células nerviosas en el estriado. En 1920, Oskar y Cecile Vogt proporcionaron una explicación detallada de los cambios neuropatológicos en varios individuos afectados por coreoatetosis desde su primera infancia; se afirmó que los cambios, que ellos describieron como estado de fibrosis o de desmielinización, estaban confinados a los núcleos caudado y lenticular. Como dato sorprendente, fue apenas en 1919 que Tretiakoff demostró la pérdida neuronal básica de la sustancia negra en personas que tenían lo que en ese entonces se llamaba *parálisis agitante* y ahora se designa como enfermedad de Parkinson. Una serie de observaciones, que culminaron con las de J. Purdon Martin y más tarde con las de Mitchell y colegas, relacionó el hemibalismo con lesiones del núcleo subtalámico de Luys y sus conexiones inmediatas.

En fecha más reciente, Bhatia y Marsden revisaron unos 240 casos con base en estudios de imagen publicados en los cuales hubo lesiones en el caudado, putamen y globo pálido acompañadas de anormalidades del movimiento y la conducta. En 36% apareció distonía, corea en 8%, parkinsonismo sólo en 6% y distonía-parkinsonismo en 3%. Las anormalidades bilaterales de los núcleos subtalámicos causaron parkinsonismo en 19% y distonía-parkinsonismo en 6%. Es también notable que una anormalidad conductual común y persistente como la abulia (apatía y pérdida de iniciativa, ideación espontánea y reactividad emocional) apareciera en 28% de personas con lesiones del núcleo caudado. Las deficiencias de este tipo en el análisis de casos, que según los autores eran imprecisas (estudio de tomografía computadorizada), y obtenidas sin importar los aspectos cronológicos del trastorno funcional (momento de comienzo, duración y cambios en el curso de la enfermedad), se destacan en forma notable. Los autores se sorprenden de que la coreoatetosis no sea más frecuente. Por supuesto, se requieren estudios anatómicos más detallados (*post mortem*) de casos en los cuales los trastornos de la función se mantengan estables durante muchos meses o años. Uno de tales ejemplos es la distonía generalizada con atrofia palidoluysiana comunicada por Wooten y colaboradores.

En el cuadro 4-3 se presenta un resumen de las correlaciones clinicopatológicas aceptadas por la mayoría de los neurólogos, pero debe subrayarse que todavía hay algo de incertidumbre en cuanto a los detalles más sutiles.

SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE LOS NÚCLEOS BASALES

En términos amplios, se puede considerar que todos los trastornos motores consisten en un déficit funcional primario (o síntomas *negativos*) y efectos secundarios (síntomas *positivos*), estos últimos adjudicados a la liberación o desinhibición de actividad de partes indemnes del sistema nervioso motor. Cuando se analizan las enfermedades de los núcleos basales de acuerdo con esta línea tradicional, la *bradicinesia, hipocinesia* o *acinesia* y *pérdida de los reflejos posturales normales* permanecen como síntomas negativos primarios y como positivos el *temblor, rigidez* y *movimientos involuntarios* (corea, atetosis, balismo y distonía). Los trastornos de la fonación, articulación del lenguaje y locomoción son más difíciles de clasificar. En algunos casos son consecuencia obvia de la rigidez y alteraciones posturales, en tanto que en otros, en que la rigidez es leve o insignificante, representan al parecer deficiencias primarias. Como hecho típico el estrés y la tensión nerviosa empeoran la deficiencia motora y los movimientos anormales en todos los síndromes extrapiramidales, tanto como la relajación los mejora. Los síntomas particulares de la enfermedad de núcleos basales se describen más adelante.

Hipocinesia y bradicinesia

Los términos *hipocinesia* y *acinesia* (la forma extrema) se refieren a una falta de interés por parte del paciente a usar una parte afectada y hacerla participar con libertad en todas las acciones naturales del cuerpo. Existe además lentitud para comenzar y ejecutar un movimiento. Contrariamente a lo que ocurre en la parálisis (síntoma primario de lesiones del tracto corticoespinal), la fuerza no disminuye de manera considerable. Además, la hipocinesia se diferencia de la apraxia, en la cual una lesión borra la memoria del patrón de movimientos necesarios para un acto intencional, mientras deja otras acciones intactas. Desde el punto de vista clínico, los fenómenos de hipocinesia o acinesia se expresan con mayor claridad en el paciente parkinsoniano y adoptan la forma de una infraactividad extrema (pobreza de movimiento). Los frecuentes

Cuadro 4-3

Correlaciones clinicopatológicas de los trastornos motores extrapiramidales

SÍNTOMAS	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL DE LA ANATOMÍA MÓRBIDA
Rigidez plástica unilateral con temblor estático (enfermedad de Parkinson)	Sustancia negra contralateral más (?) otras estructuras mesencefálicas
Hemibalismo y hemicorea unilaterales	Núcleo subtalámico contralateral de Luys o conexiones luysianas-palidales
Corea crónica de tipo Huntington	Núcleo caudado y putamen
Atetosis y distonía	Núcleo estriado contralateral (patología de la distonía muscular deformante desconocida)
Incoordinación cerebelosa, temblor de intención e hipotonía	Hemisferio cerebeloso ipsolateral; pedúnculo cerebeloso medio o inferior ipsolaterales; pedúnculo cerebeloso superior (ipsolateral si es por debajo de la decusación, contralateral si es por arriba)
Rigidez de descerebración, es decir, extensión de brazos y piernas, opistótonos	Generalmente bilateral en el tegmento o parte alta del tallo cerebral, a nivel del núcleo rojo o entre los núcleos vestibular y rojo
Mioclono del paladar y facial (rítmico)	Tracto tegmentario central ipsolateral, con desnervación del núcleo olivar inferior y el núcleo ambiguo
Mioclono difuso	Degeneración neuronal, casi siempre difusa o predominante en la corteza cerebral o cerebelosa y núcleos dentados

movimientos automáticos habituales que se observan en el individuo normal —como tocarse la cara con la mano, flexionar los brazos o cruzar las piernas— están ausentes o muy reducidos. Al mirar hacia un lado, se mueven los ojos, no la cabeza. Al levantarse de una silla, no se efectúan los pequeños ajustes preliminares habituales, como retraer los pies, colocar las manos sobre los brazos de la silla, y otros. El parpadeo es poco frecuente. La saliva no se traga con la misma rapidez con la que se produce y, por tanto, acontece el babeo. El rostro es inexpresivo por falta de movilidad (“facies de máscara”, hipomimia). El habla es rápida y monótona y la voz suave.

La *bradicinesia*, cuya denotación es lentitud de movimiento y no ausencia de éste, tal vez es otro aspecto de la misma dificultad fisiológica. El paciente parkinsoniano no sólo es ligeramente “más lento de lo normal” (muestra un intervalo mayor del regular entre una orden y la primera contracción muscular, es decir, mayor tiempo de reacción), sino que la velocidad del movimiento, o el tiempo desde el inicio hasta concluir el movimiento, es más lento respecto de lo normal. Hallett distingue entre acinesia y bradicinesia; por la primera entiende el tiempo de reacción prolongado y por la segunda, el tiempo de ejecución prolongado. Sin embargo, acepta que si la bradicinesia es grave puede tener como resultado la acinesia. Al parecer, lo anterior no es resultado del enlentecimiento en la formulación del plan de movimiento, es decir, no hay “bradipraxia”. Durante un tiempo, la bradicinesia se atribuyó a la rigidez muchas veces relacionada, la cual resulta razonable de asumir como causal del entorpecimiento de todos los movimientos, pero la impropiedad de esta explicación resultó evidente cuando se descubrió que una lesión estereotáxica practicada en el sitio apropiado en un paciente con enfermedad de Parkinson puede suprimir la rigidez, en tanto que la acinesia no se altera. Por lo tanto, parece que, además de su contribución al mantenimiento de la postura, los núcleos basales suministran un elemento indispensable para la ejecución de la gran variedad de acciones voluntarias y semiautomáticas requeridas para el repertorio completo de la motilidad humana natural.

En un análisis de movimientos balísticos (rápidos) del individuo parkinsoniano, Hallett y Khoshbin observaron que la secuencia trifásica normal de agonista-antagonista-agonista se encuentra intacta pero carece de energía (número de unidades motoras activadas) para completar el movimiento. Se necesitan entonces varias secuencias trifásicas menores, lo que torna lento el movimiento. El paciente percibe estos fenómenos no sólo como lentitud sino como un tipo de debilidad. También es evidente que las células de los núcleos basales intervienen al inicio en el movimiento por el hecho de que la velocidad de emisión de estas células aumenta antes que el movimiento se pueda detectar en el contexto clínico.

En términos de anatomía y fisiología patológicas, la bradicinesia puede ser efecto de todo proceso o fármaco que interrumpa algún componente del circuito corteza-estriado-pálido-tálamo. Los ejemplos clínicos incluyen reducción del estímulo dopaminérgico desde la sustancia negra hasta el estriado, como en la enfermedad de Parkinson; bloqueo del receptor de dopamina por fármacos neurolépticos; degeneración extensa de neuronas estriatales, como en la degeneración estriadonigral y la forma rígida de la corea de Huntington, y destrucción del núcleo pálido medial, como en las enfermedades de Wilson y Hallervorden-Spatz.

Como se ilustra en la figura 4-4*B*, que es una representación esquemática del estado hipocinético de la enfermedad de Parkinson, los cambios en el circuito córtico-estriado-pálido-talámico (en este caso más bien la vía estriadopalidal directa) se pueden interpretar en términos de alteración de la conectividad neuroquímica y fisiológica resultante en el interior de los ganglio basales. La situación recíproca, que es la hiperactividad motora, se resume en un esquema analógico de la enfermedad de Huntington (fig. 4-4*C*), en que la disminución de la actividad de la vía estriadopalidal indirecta intensifica el impulso motor excitatorio en la vía motora talamocortical.

Asimismo, pueden observarse algunos otros trastornos del movimiento voluntario en pacientes con afecciones de los núcleos basales. En ocasiones no puede inhibirse una contracción voluntaria persistente de los músculos de la mano, como al sostener un lápiz, de modo que hay interferencia con el siguiente movimiento voluntario. A esto se le denomina *inervación tónica* o *bloqueo* y se puede inducir al indicarle al sujeto que abra y cierre el puño de manera repetida. Los intentos para ejecutar una secuencia de movimientos alternantes pueden bloquearse en un punto con una tendencia del movimiento voluntario a adoptar la frecuencia del temblor coexistente. Los músculos se fatigan con mayor facilidad con la actividad repetida. Incluso en otros casos la ejecución de un movimiento simple (p. ej., tocarse la nariz con un dedo, golpear con fuerza un objeto con la mano empuñada) es imposible debido a la contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas, no sólo del brazo y la mano sino también del cuello, tronco e incluso de las piernas (“espasmo de intención”).

Trastornos de fijación de la postura, equilibrio y enderezamiento

Estas deficiencias también se demuestran con mayor claridad en el paciente parkinsoniano. La postura prevalente es la de flexión involuntaria del tronco y las extremidades y del cuello. La incapacidad de la persona para efectuar los ajustes posturales apropiados al inclinarse o caerse y la imposibilidad de cambiar de la posición reclinada a la erguida son fenómenos estrechamente vinculados. Un leve empujón sobre el esternón o la espalda puede iniciar una serie de pequeños pasos correctivos que el individuo no puede controlar (festinación). Estas anormalidades de la postura no son resultado de la debilidad o defectos de las funciones propioceptiva, laberíntica o visual, que son las principales fuerzas que controlan la postura normal de la cabeza y el tronco. Los reflejos de enderezamiento anticipatorios y compensatorios también están notablemente dañados de manera temprana en la parálisis supranuclear progresiva y de modo tardío en la enfermedad de Parkinson.

Un asunto de interés es preguntarse si la acinesia y las anormalidades de la fijación postural son manifestaciones negativas invariables de todas las enfermedades extrapiramidales y si, en caso que estuvieran ausentes, existirían algunos efectos secundarios de liberación como distonía, coreoatetosis y rigidez. Esta interrogación no tiene una respuesta clara. La acinesia y las anomalías de la postura son características invariables de las enfermedades de Wilson y Parkinson; también parecen presentarse en la corea de Huntington y en la doble atetosis de la parálisis cerebral, pero no se puede asegurar su presencia en el hemibalismo.

Rigidez y alteraciones del tono muscular

En una forma de alteración del tono muscular conocida como *rigidez*, los músculos se encuentran firmes y tensos de manera continua o intermitente. Se pueden lograr periodos breves de silencio electromiográfico en músculos seleccionados mediante intentos persistentes de relajar la extremidad, pero es obvio que existe un umbral bajo para la contracción muscular involuntaria sostenida y ésta se presenta durante la mayor parte del estado de vigilia, incluso cuando el sujeto parece quieto y relajado. A diferencia de la espasticidad, la mayor resistencia al movimiento pasivo que caracteriza a la rigidez no va precedida por un "intervalo libre" inicial y muestra una calidad homogénea o uniforme durante todo el límite de movimiento del miembro, similar a la que se experimenta al doblar un tubo de plomo o tirar de una hebra de melcocha. Desde el punto de vista del explorador, al manipular la extremidad del paciente en todo su arco de movimiento, se advierte la aplicación precisa de los términos espasticidad en *navaja de resorte* (sevillana) y rigidez en *tubo de plomo*; asimismo, en la extremidad rígida no hay intensificación de los reflejos tendinosos y, cuando se libera, la extremidad no recupera su posición original, como ocurre en la espasticidad.

La rigidez suele afectar todos los grupos musculares, tanto flexores como extensores, pero tiende a ser más pronunciada en músculos que mantienen una postura en flexión, es decir, en los músculos flexores del tronco y las extremidades. Parece ser algo mayor en los grupos de músculos grandes, pero éste puede ser un simple efecto de la masa muscular. Sin duda, los pequeños músculos de la cara y la lengua e incluso los de la laringe se afectan con frecuencia. No obstante, al igual que la espasticidad, la rigidez representa un umbral más bajo para la excitación sináptica de las motoneuronas raquídeas y craneales. Se puede suprimir mediante inyección extradural o subaracnoidea de un anestésico local y, como lo propuso Foerster hace muchos años, por sección de la raíz posterior, presuntamente por interrupción de las fibras aferentes del circuito gamma. Los registros en husos musculares no confirman el sobreestímulo del huso y, aunque los reflejos miotáticos fásicos (tendón) no se incrementan, los reflejos tónicos al estiramiento sí lo hacen. De manera concordante con la experiencia del examinador, en el trazo electromiográfico, la actividad de la unidad motora es más continua en la rigidez que en la espasticidad y persiste incluso después de la relajación aparente.

Un tipo especial de rigidez, observada primero por Negro en 1901, es el *fenómeno de la rueda dentada*. Cuando se estira pasivamente el músculo hipertónico, por ejemplo, cuando se coloca la mano en dorsiflexión, se percibe una resistencia interrumpida de manera rítmica, semejante a una cremallera. Es muy probable que este fenómeno represente un temblor acompañante, estático o de acción, enmascarado por la rigidez pero que aparece en forma tenue durante la manipulación. Por todo lo anterior, no constituye una propiedad fundamental de la rigidez y se le observa en muchos estados trémulos.

La rigidez es una característica marcada de muchas enfermedades de los núcleos basales, como la enfermedad de Parkinson (etapas tardías), enfermedad de Wilson, degeneración estriadonigral (atrofia de múltiples sistemas), parálisis supranuclear progresiva, distonía muscular deformante (todas estudiadas en el capítulo 39), intoxicación con fármacos neurolépticos y calcinosis de los núcleos basales. Es común que la rigidez sea de grado variable y en algunos pacientes con movimientos involuntarios, sobre todo en aquéllos con corea o distonía, los miembros pueden presentar hipotonía intermitente o persistente.

Otro tipo distintivo de resistencia variable al movimiento pasivo es aquél en el cual el individuo parece incapaz de relajar un grupo de músculos a voluntad. Cuando los músculos del miembro se estiran en forma pasiva, el sujeto parece resistirse de manera activa al movimiento (*gegenhalten, paratonía* o resistencia oposicional). La relajación natural exige que el paciente concentre su atención sobre esa parte de su cuerpo. En caso de desatención —como ocurre con las afecciones de los lóbulos frontales, demencia u otros estados confusionales— este tipo de resistencia oposicional puede plantear una cuestión de rigidez parkinsoniana. En realidad, éste no es un signo de trastornos de los núcleos basales, pero puede indicar que las conexiones de los núcleos basales a los lóbulos frontales están dañadas. En niños se observa normalmente una dificultad similar en la relajación. Es importante no confundir con la rigidez o la paratonía la "flexibilidad cérea" que presentan algunos sujetos psicóticos cuando se les coloca una extremidad en posición suspendida y sostenida durante minutos, en idéntica postura.

En relación con la fisiopatología hay acuerdo general acerca de que la rigidez y la bradicinesia son resultado de lesiones del sistema estriadonigral que producen sus efectos a través de una serie de sucesos inhibidores y excitadores secuenciales en los que participan los componentes y circuitos de los núcleos basales. El efecto activador normal de la dopamina sobre los sistemas estriadopalidales directo e indirecto y sus efectos sobre el estímulo talamocortical se describieron con anterioridad. La degeneración de las células pigmentadas de la sustancia negra priva a las neuronas estriatales de su inervación dopaminérgica y el resultado último es la anulación del estímulo normal talamocortical, lo que culmina en rigidez, hipoacinesia o acinesia, y bradicinesia.

Movimientos involuntarios (corea, atetosis, balismo, distonía)

De acuerdo con la práctica habitual, estos síntomas se describen por separado, como si cada uno representara un fenómeno clínico discreto fácil de distinguir de los otros. En realidad, suelen presentarse juntos y coinciden en varios rasgos clínicos y existen razones para pensar que poseen una base común anatómica y fisiológica. Es necesario percatarse de que la corea, atetosis y distonía son síntomas y no sinónimos de las entidades patológicas que incorporan en su nombre uno de estos términos (p. ej., corea de Huntington, distonía muscular deformante). Aquí, el análisis se limita a los sín-

tomas. Las enfermedades de las cuales estos síntomas son parte se consideran en otro lugar, en particular en el capítulo 39.

La palabra *discinesia* es un término un poco más ambiguo pero de empleo más común en clínica. Abarca todos los fenómenos cinéticos activos que provienen de enfermedades de los núcleos basales y por lo común incluye un elemento de distonía, pero también se la utiliza para señalar de manera más específica movimientos excesivos indiferenciados que son inducidos en sujetos con mal de Parkinson en el punto máximo del efecto de la L-dopa e innumerables movimientos distónicos y atetósicos que pueden aparecer después del uso de neurolépticos ("discinesias tardías", caps. 6 y 43).

Corea Se deriva de una palabra griega que significa "danza"; *corea* se refiere a los movimientos arrítmicos, involuntarios, enérgicos, rápidos y con sacudidas. Estos movimientos pueden ser simples o muy elaborados y de distribución variable. Aunque son movimientos sin propósito alguno, el paciente puede integrarlos en actos deliberados, como si quisiera hacerlos menos notables. Cuando se superponen a acciones voluntarias, pueden asumir un carácter exagerado y extravagante. Las muecas y ruidos respiratorios peculiares pueden ser otras expresiones de los trastornos del movimiento. Los movimientos son casi siempre discretos, pero cuando resultan muy numerosos pueden confluir y entonces recuerdan la atetosis, como se describe más adelante. En momentos en que los movimientos involuntarios están ausentes o se mantienen en un breve suspenso es posible realizar movimientos voluntarios de intensidad normal, puesto que no hay parálisis; empero, estos movimientos también tienden a ser muy rápidos y poco sostenidos. A menudo, las extremidades son laxas o hipotónicas y, debido a ello, el tirón en la rodilla tiende a ser pendular; con el paciente sentado sobre el borde de la mesa de reconocimiento y el pie despegado del piso, la pierna se mece hacia atrás y adelante cuatro o cinco veces en respuesta a un ligero golpe sobre el tendón patelar, en vez de una o dos veces, como es lo normal. Un movimiento coreico puede sobreponerse al movimiento reflejo, que se interrumpe en plena acción, por ejemplo, durante el habla, lo que da lugar al reflejo de "colgamiento".

En la corea, la hipotonía y los reflejos pendulares pueden sugerir un trastorno de la función cerebelosa. Sin embargo, están ausentes el temblor de "intención" y la verdadera incoordinación o ataxia. En pacientes con hipernatremia y otros trastornos metabólicos es necesario en ocasiones diferenciar entre corea y mioclono. La corea difiere del mioclono sobre todo en cuanto a la velocidad de los movimientos; la sacudida mioclónica es mucho más rápida y puede afectar un solo músculo o parte de un músculo pero también grupos musculares. El hecho de que el médico no identifique la diferencia mencionada entre la corea y la miotonía suele culminar en algún diagnóstico inexacto.

En el cuadro 4-4 se presenta una lista de las enfermedades que se caracterizan por corea. Ésta es una característica principal de la enfermedad de Huntington (corea hereditaria o crónica), en la cual los movimientos tienden a ser más típicamente coreoatetósicos. También se conoce una forma hereditaria de corea que comienza en la niñez, sin demencia, que ha sido calificada de *corea hereditaria benigna*. La mutación génica se localiza en el cromosoma 14 y es diferente de la expansión génica en el cromosoma 4 que caracteriza a la enfermedad de Huntington. Puede haber, como signo adicional, ataxia sutil en la marcha, tal como observaron Breedveld y colaboradores. No es raro que este síntoma se inicie al final de la vida sin los otros rasgos que distinguen a la enfermedad de Huntington. Se la conoce como *corea senil*, un término muy poco útil para entender el proceso. No se ha establecido su relación con la corea de Huntington. Puede ser una forma tardía de la enfermedad y los autores han observado que unos cuantos de estos sujetos sufren depresión atípica o psicosis leve, aunque otros permanecen durante un decenio sólo con corea. Las pruebas genéticas resuelven el dilema. Algunas enfermedades degenerativas bastante menos comunes se relacionan con corea, entre ellas la atrofia dentadorrubropalidoluysiana, y se estudian en el capítulo 39.

Cuadro 4-4
Enfermedades caracterizadas por corea

Trastornos hereditarios
- Corea de Huntington
- Corea hereditaria benigna
- Neuroacantocitosis
- Atrofia dentadorrubropalidoluysiana
- Enfermedad de Wilson

Corea reumática
- De Sydenham, corea gravídica

Corea farmacoinducida
- Por neurolépticos (fenotiacinas, haloperidol, y otros)
- Por anticonceptivos orales
- Por fenilhidantoína (a veces por otros antiepilépticos)
- Por dosis excesivas de L-dopa y fármacos agonistas de dopamina
- Por cocaína

Corea que es manifestación de enfermedad sistémica
- Lupus eritematoso con anticuerpos antifosfolípidos
- Tirotoxicosis
- Policitemia verdadera
- Hiperglucemia hiperosmolar no cetósica
- Sida
- Paraneoplásica, a menudo con otros movimientos

Hemicorea, que rara vez depende de
- Accidente cerebrovascular
- Tumor
- Malformación vascular

Los signos dominantes de la corea de Sydenham y de la variedad de esta enfermedad vinculada con el embarazo (corea gravídica), que de alguna manera se relacionan con infección estreptocócica, son los movimientos coreicos típicos. En algunos casos se han demostrado anormalidades en el núcleo estriado mediante MRI, habitualmente transitorias y raras veces persistentes (Emery y Vieco). Quizá no quepa la sorpresa de que anticuerpos dirigidos contra neuronas de núcleos basales se hayan detectado en la corea de Syndeham aguda y en la tardía (Church y colaboradores). Después de la conexión con infecciones estreptocócicas y la detección de dichos anticuerpos, en años recientes se ha sugerido que la diversidad de manifestaciones de los cuadros posestreptocócicos se ha ampliado inclusive para abarcar los tics y el comportamiento obsesivo-compulsivo en niños. En estos casos, los problemas neurológicos aparecen de manera súbita, ceden y luego reaparecen con infecciones estreptocócicas futuras, como se estudia en el capítulo 6.

La administración de fenotiacínicos o haloperidol (o una reacción idiosincrática a tales fármacos) es causa frecuente de trastornos cinéticos extrapiramidales de todos los tipos, incluida la corea; puede manifestarse durante el consumo del medicamento o en una forma "tardía", como se menciona. La administración excesiva de dopamina en la enfermedad de Parkinson avanzada quizá sea la causa más frecuente de discinesia coreiforme en la práctica, pero los movimientos tienden a ser más complejos y continuos que los observados en la corea.

En ocasiones el consumo de anticonceptivos orales desencadena corea en una joven por lo demás sana, pero la mayor parte de los pacientes de esta categoría tiene como trastorno primario lupus eritematoso sistémico y anticuerpos antifosfolípidos. Todavía no se define si la corea (por lo común unilateral) es el resultado de un infarto pequeño (como lo sugiere el dato de hemiparesia leve en el lado afectado) o es un trastorno inmunitario. La nueva aparición de

corea en las circunstancias mencionadas en el momento en que se interrumpe el uso de corticoesteroides o se introduce el consumo de anticonceptivos sugiere un proceso más complejo que la simple aparición de un pequeño infarto profundo (quizá algo similar a lo observado en la corea de Sydenham). Asimismo, sólo 33% de los casos incluye accidente cerebrovascular, y algunos pacientes tienen hipermetabolismo demostrado de los núcleos basales, situación idéntica a la que se observa en la corea de Sydenham. En opinión de los autores, es apenas sostenible la relación entre la hemicorea y el síndrome de antifosfolípidos solo, sin lupus.

El consumo de difenilhidantoína u otros anticonvulsivos origina corea en personas sensibles. Puede observarse corea transitoria en el curso de alguna perturbación metabólica aguda como la hiperglucemia hiperosmolar, la hipoglucemia y la hiponatremia.

En raras ocasiones la corea surge como complicación de hipertiroidismo, policitemia verdadera, lupus eritematoso u otras formas de arteritis cerebral. El sida ha surgido como causa de diversas discinesias de evolución subaguda, de inicio asimétrica en la experiencia autoral, y la corea ha sido una de sus manifestaciones. Los vínculos comunes se han detectado con lesiones focales dentro de núcleos basales o cerca de tales estructuras, como el caso de toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva y linfoma, pero ninguno de los cuadros anteriores explica diversos casos. Se ha descrito una forma hereditaria de corea con acantocitosis de eritrocitos, pero se desconoce la naturaleza de las lesiones en los núcleos basales (cap. 39). La variedad paraneoplásica puede combinar algunos aspectos de la corea con atetosis y balismo o distonía; en el cuerpo estriado se identifican lesiones inflamatorias (cap. 31).

La corea puede limitarse a una mitad del cuerpo (*hemicorea*). Si los movimientos involuntarios abarcan músculos de la porción proximal de la extremidad, tienen índole diversa y son pasajeros configuran un cuadro que se conoce como *hemibalismo* (véase adelante). La causa más común es el infarto cerebral. Pueden tener un componente coreico diversos trastornos *cinesígenos paroxísticos* raros que se exponen en párrafos siguientes de este capítulo.

La revisión de Piccolo y colaboradores permite tener una perspectiva adecuada de la frecuencia con que surgen las diversas causas de corea. De un gran número de admisiones consecutivas de índole neurológica en dos hospitales generales, los autores comentados identificaron 23 casos de corea, y de ellos cinco fueron farmacoinducidos, cinco por sida y seis por accidente cerebrovascular. Sólo hubo un caso de corea de Sydenham y otro de arteritis. En cuatro casos no se identificó la causa, pero en un enfermo resultó ser enfermedad de Huntington.

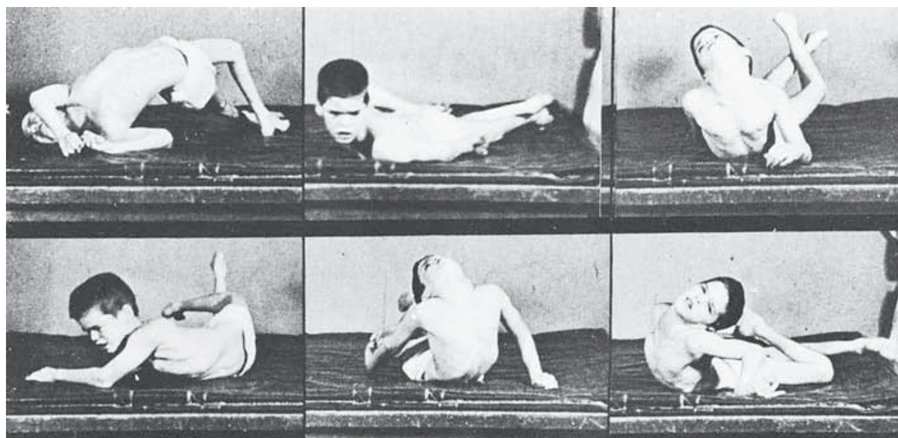
No hay certidumbre respecto a la base anatómica de la corea, o como mínimo muestra incongruencia. En la corea de Huntington se advierten lesiones obvias en el núcleo caudado y el putamen; no obstante, a menudo se observan en las partes mencionadas lesiones vasculares sin corea. No se ha identificado la situación exacta de las lesiones en la corea de Sydenham y otras enfermedades coreicas, salvo una perturbación generalizada en el cuerpo estriado, evidente en algunos estudios imagenológicos. Es de interés que en casos de corea relacionados con trastornos metabólicos agudos existen algunas veces pequeños infartos en los núcleos basales o cambios metabólicos en el núcleo lenticular, según lo demuestran estudios de imagen. Puede sospecharse que corea y hemibalismo se vinculan con alteraciones del mismo sistema de neuronas; empero, en la corea de Huntington el núcleo subtalámico sólo está afectado de manera discreta.

Atetosis Este término procede de una palabra griega que significa “no fijo” o “cambiante”. La enfermedad se caracteriza por incapacidad para mantener en una sola posición los dedos de manos y pies, lengua o cualquier otra parte del cuerpo. La postura que se intenta mantener se interrumpe por movimientos relativamente lentos, sinuosos y sin propósito que muestran una tendencia a fluir uno dentro de otro. Como regla, los movimientos anormales más pronunciados son los de los dedos de la mano y las propias manos, cara, lengua y faringe, y no se respeta grupo muscular alguno. Como patrones básicos de movimiento se puede reconocer una alternancia entre extensión-pronación y flexión-supinación del brazo y entre flexión y extensión de los dedos de la mano; el dedo pulgar flexionado y en aducción queda atrapado entre los dedos flexionados conforme la mano se cierra. Otros movimientos característicos son eversión-inversión del pie, retracción y fruncimiento de los labios, torsión del cuello y el torso, y arrugamiento y relajación alternativos de la frente o abrir y cerrar con fuerza los párpados. Al parecer, los movimientos son más lentos que en la corea, pero se observan todos los grados entre ambos; en algunos casos es imposible diferenciarlos, de allí el término *coreoatetosis*. Los movimientos voluntarios discretos de la mano se ejecutan con mayor lentitud que la normal y los intentos para efectuarlos dan como resultado una contracción concurrente de músculos antagonistas y una contracción propagada (sobreflujo) de músculos que usualmente no se requieren para el movimiento (*espasmo de intención*). El sobreflujo parece relacionado con una falla del núcleo estriado para suprimir la actividad de grupos musculares indeseados. Al igual que el polimioclono (cap. 6), algunas formas de atetosis sólo ocurren durante la ejecución de movimientos proyectados (*atetosis de intención* o *acción*). En otras formas, los espasmos parecen ocurrir de manera espontánea, es decir, son involuntarios y, si persisten, dan lugar a posturas distónicas más o menos fijas (Yanagisawa y Goto).

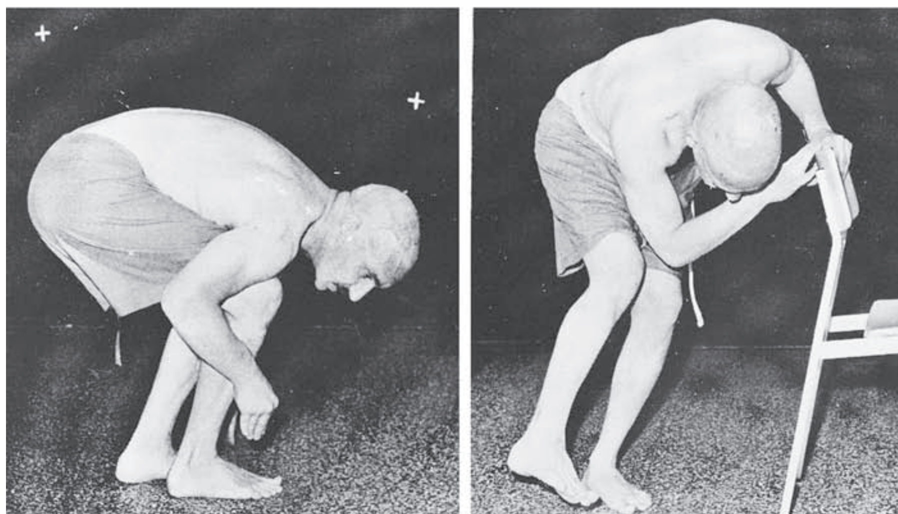
La atetosis puede afectar las cuatro extremidades o ser unilateral, sobre todo en niños que han sufrido hemiplejía en alguna fecha previa (*atetosis poshemipléjica*). Muchos pacientes atetósicos presentan grados variables de rigidez y déficit motor causados por enfermedad acompañante del fascículo corticoespinal y esto puede explicar la naturaleza más lenta de la atetosis en comparación con la corea. Como se indicó con anterioridad, en otros sujetos con coreoatetosis generalizada, las extremidades pueden ser hipotónicas de manera intermitente.

La combinación de atetosis y corea de las cuatro extremidades es un rasgo cardinal de la enfermedad de Huntington y de un estado conocido como *atetosis doble*, que se inicia en la infancia. La atetosis que aparece en los primeros años de la vida suele ser resultado de una afección congénita o posnatal, como la hipoxia, o en raras ocasiones kernícterus. En algunos casos, el examen *post mortem* revela alteraciones patológicas peculiares de probable origen hipóxico, un *estado marmóreo*, en el núcleo estriado (cap. 38); en otros casos, cuya causa probable es un kernícterus, se observa pérdida de neuronas y fibras mielinizadas —un *estado desmielinizado*— en las mismas regiones. En adultos, la atetosis puede presentarse como un trastorno episódico o persistente en la encefalopatía hepática, como una manifestación de intoxicación crónica con fenotiacinas o haloperidol y como un signo de ciertas afecciones degenerativas, sobre todo corea de Huntington, pero también las enfermedades de Wilson, Hallervorden-Spatz, Leigh y otras variantes de enfermedad mitocondriásica; con menor frecuencia puede observarse atetosis con la enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), enfermedad de Kufs, neuroacantocitosis y ataxia telangiectásica. También puede ocurrir como un efecto del exceso de L-dopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en cuyo caso se debe, al parecer, a una disminución de la actividad del núcleo subtalámico y el segmento medial del globo pálido (Mitchell y col.). La atetosis, casi siempre en combinación con corea, puede presentarse raras veces en pacientes con sida y en quienes reciben anticonvulsivos. En ocasiones, después de lesiones vasculares del núcleo lenticular o el tálamo, pueden aparecer formas localizadas de atetosis (Dooling y Adams).

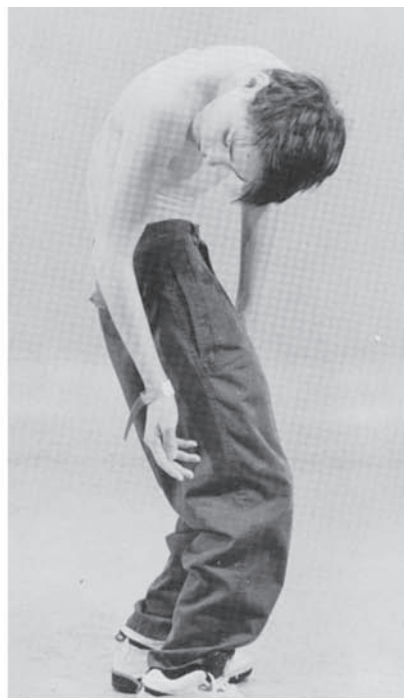
Balismo El término *balismo* alude a un patrón de movimiento indefinido e incontrolable en todo un miembro, como si se tratara de arrojar algo al suelo. Como ya se recalcó, está estrechamente relacionado con corea y atetosis, lo que se advierte por la coexistencia frecuente de estas anormalidades del movimiento y la tendencia



A



B



C

Figura 4-5. *Arriba izquierda.* Deformidades distónicas características en un hombre joven con distonía muscular deformante. *Abajo izquierda.* Caso esporádico de distonía axil grave con inicio en la vida adulta. *Derecha.* Deformidad postural incapacitante en un hombre joven con distonía. (Fotografías cortesía de los doctores I. S. Cooper, Joseph M. Waltz.)

del balismo a convertirse en una coreoatetosis menos incapacitante de las partes distales del miembro afectado. Los movimientos balísticos suelen ser unilaterales (*hemibalismo*) como consecuencia de una lesión aguda del núcleo subtalámico contralateral o de las estructuras circunvecinas inmediatas (infarto o hemorragia; en raras ocasiones una lesión desmielinizante o de otro tipo). Una forma transitoria y rara se vincula con hematoma subdural o lesión talámica o parietal. Los movimientos de arrojar un objeto al suelo pueden ser casi continuos o intermitentes, ocurren varias veces por minuto y su aparición es tan espectacular que no es infrecuente que un médico inexperto pueda tomarlos como de naturaleza histérica.

El *balismo bilateral* es muy raro y suele ser asimétrico; la causa común es un trastorno metabólico, en particular coma hiperosmolar no cetósico. Si lo anterior se combina con coreoatetosis, una causa rara sería un proceso paraneoplásico.

Cuando el balismo persiste varias semanas antes de concluir, como ocurría con frecuencia antes que se dispusiera de un tratamiento eficaz, los movimientos forzados continuos pueden causar agotamiento e incluso la muerte. En la mayoría de los casos, la medicación con haloperidol o fenotiacina suprime los movimientos violentos. En casos extremos puede ser eficaz practicar lesiones estereotáxicas en el tálamo ventrolateral y la zona incierta (Krauss y Mundinger).

Distonía (espasmo por torsión) (Consultar también el capítulo 6, respecto a una exposición de distonías focales.) La *distonía*, que es una actitud o postura persistente en uno u otro de los extremos del movimiento atetoide, es generada por la contracción conjunta de músculos agonistas y antagonistas que llevan al miembro a asumir una posición antinatural. Puede adoptar la forma de hiperextensión o hiperflexión de la mano, inversión del pie, flexión lateral o retroflexión de la cabeza, torsión de la columna con arqueamiento y torsión de la espalda, cierre forzado de los ojos o una mueca fija (fig. 4-5; véase también fig. 6-2, pág. 92). Así definida, la distonía se relaciona íntimamente con atetosis; sólo difieren en la persistencia o fijeza de la postura anormal y la participación desproporcionada de los grandes músculos axiles (del tronco y las cinturas escapular y pélvica). El término *distonía* se emplea ahora, en general, de esta manera, pero también se le han agregado otros significados. Wilson se refirió a toda variabilidad del tono muscular como distonía. Este término también puede aplicarse a anormalidades posturales fijas que pueden ser el resultado final de ciertas enfermedades del sistema motor; así, Denny-Brown habla de "distonía hemipléjica" y "flexión distónica del parkinsonismo". Si el concepto debe emplearse en este último sentido, sería mejor referirse a los movimientos atetósicos persistentes pero reversibles de las extremidades y el tronco como "espasmos por torsión" o "distonía fásica", en contraste con "distonía fija".

La distonía, como la atetosis, puede variar de manera considerable en cuanto a su gravedad y mostrar fluctuaciones notables en pacientes individuales. En sus primeras etapas puede interpretarse como un molesto amaneramiento o histeria y sólo más tarde —al

persistir la anormalidad postural, y ante la falta de las características psicológicas habituales de la histeria y el carácter emergente de la enfermedad— se establece el diagnóstico correcto. La distonía puede limitarse a los músculos faciales, cervicales o del tronco o de una extremidad y pueden cesar cuando el cuerpo está en reposo. En casos graves, los movimientos grotescos y las posiciones distorsionadas del cuerpo son la consecuencia; algunas veces el esfuerzo para mover un brazo o hablar parece precipitar un espasmo en toda la musculatura.

Causas de distonía La *distonía generalizada* se identifica en su forma más pronunciada como una enfermedad hereditaria poco común, distonía muscular deformante, y en tal caso se vincula con una mutación específica en el gen DYT1 situado en el cromosoma 9 (pág. 929). Fue en relación con esta enfermedad que Oppenheim y Vogt introdujeron, en 1911, el término *distonía*. La distonía también se presenta como una manifestación de muchas otras afecciones (“distonías sintomáticas”). Estas últimas incluyen atetosis doble causada por daño hipóxico al cerebro, kernícterus, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Huntington, degeneración hepatolenticular de Wilson, enfermedad de Parkinson, enfermedades del almacenamiento lisosómico, calcificación estriadopalidodental (a veces secundaria a hipoparatiroidismo), enfermedad tiroidea y exposición a neurolépticos, como se expone más adelante.

El espasmo muy amplio por torsión también puede ser una característica destacada de otras enfermedades hereditarias degenerativas como la necrosis familiar del núcleo estriado con afección de los nervios ópticos y otras partes del sistema nervioso (Marsden y col., Novotny y col.). Un subgrupo preciso de sujetos con distonía idiopática (descritos por Nygaard y col.) reaccionó a dosis extraordinariamente pequeñas de L-dopa. La enfermedad es de índole familiar pero dominante autosómica y la distonía-atetosis puede combinarse con elementos del parkinsonismo. Una de sus características es la notable fluctuación diurna de los síntomas. En la necropsia de un paciente se advirtió hipopigmentación de la sustancia negra; el cuadro anterior tiene diversos nombres, como *distonía que reacciona a L-dopa* y *enfermedad de Segawa*. Se la atribuye a una mutación en el gen de Parkin (pág. 930). Otra distonía hereditaria rara que se inicia en la adolescencia o la edad adulta temprana es interesante debido a su rápida evolución, algunas veces en una hora aunque más a menudo en algunos días, de espasmos distónicos graves, disartria, disfagia e inestabilidad postural con bradicinesia, que puede ser subsecuente (Dobyns y col.). Unos cuantos casos se desarrollaron después de un episodio febril. La enfermedad se denomina *distonía-parkinsonismo de inicio rápido*. Los autores afirman que estas últimas características son discretas y no responden a L-dopa. Estas formas hereditarias de distonía se consideran en el capítulo 39. Los tipos encontrados con mayor frecuencia en la práctica clínica son formas restringidas o fragmentadas de distonía (*discinesias*). En la forma típica los espasmos sólo afectan los músculos orbiculares de los párpados y la cara o los mandibulares (distonía blefarospasmo-bucomandibular), lengua, músculos cervicales (tortícolis espasmódica), mano (calambre del escribiente) o pie. Éstos se describen de manera más completa en el capítulo 6 y también en el 39.

La *hemidistonía* constituye una forma poco común de un movimiento adquirido que en la experiencia de los autores rara vez es puro. En un análisis de 33 casos propios y de 157 publicados, Chuang y colaboradores observaron que más a menudo la causa era un accidente cerebrovascular, predominantemente en el putamen del lado contrario. Varios casos se explicaron como lesiones traumáticas y perinatales, y en una proporción importante no se detectaron lesiones en los estudios imagenológicos. Transcurrieron varios años entre la lesión y el comienzo de los movimientos; los autores en cuestión también comentaron la resistencia de tal síndrome al efecto de fármacos.

La causa más frecuente de *reacciones distónicas generalizadas agudas* es la exposición a un tipo de neurolépticos, es decir, fenotiacinas, butirofenonas o metoclopramida, e incluso con agentes más nuevos como olancipina, que tiene la característica de originar dichos efectos adversos con una frecuencia menor que otros medicamentos. Un ejemplo muy peculiar y casi diagnóstico de las distonías farmacoinducidas consiste en el retrócolis (extensión forzada del cuello), el arqueamiento del dorso, la rotación interna de las extremidades superiores y la extensión en codos y muñecas, todo lo cual remeda el opistótonos. Las reacciones mencionadas responden en cierta manera a la difenhidramina y la benztropina administradas dos a tres veces en lapsos de 24 a 48 horas. También entre la larga lista de otros medicamentos que a veces inducen distonía están los bloqueadores de conductos del calcio, diversos anticonvulsivos y ansiolíticos, y sus causas se señalan en el cuadro 4-5. Las reacciones distónicas agudas son idiosincráticas y no son tan comunes como las “discinesias tardías” que pueden aparecer a consecuencia del empleo repetido y de largo plazo o con la interrupción del uso de un medicamento.

Por último, en individuos con esclerosis múltiple a veces se observa un espasmo peculiar e impresionante de una extremidad o de todo el cuerpo. Los movimientos poseen aspectos de distonía y de espasmo y la hiperventilación puede desencadenarlos. En la experiencia de los autores muestra mayor propensión a aparecer en pacientes con grandes lesiones desmielinizantes de la médula cervical.

Tratamiento Fármacos de todo tipo se han prescrito en el tratamiento de la distonía crónica, con una notoria falta de éxito. Sin embargo, Fahn comunicó efectos benéficos (más en niños que en

Cuadro 4-5
Enfermedades caracterizadas por distonía

Distonías hereditarias y degenerativas
- Corea de Huntington
- Distonía muscular deformante (formas recesiva y dominante autosómica)
- Distonía juvenil: síndrome de Parkinson (que reacciona a la L-dopa)
- Distonía con otros trastornos heredodegenerativos (sordera nerviosa, necrosis de cuerpo estriado con ataque de nervio óptico, amiotrofia parapléjica)
- Distonías focales y espasmos ocupacionales (cap. 6), algunas de las cuales se acompañan de distonía hereditaria por torsión
- Enfermedad de Parkinson (ocasional)
- Parálisis supranuclear progresiva

Distonía farmacoinducida
- Por la intoxicación aguda y crónica con fenotiacinas, haloperidol u otros neurolépticos
- Exceso de L-dopa en enfermedad de Parkinson

Distonías sintomáticas (secundarias)
- Enfermedad de Wilson
- Atetosis doble (parálisis cerebral) por hipoxia cerebral
- Kernícterus
- Degeneración hepatocerebral adquirida
- Sida
- Enfermedades de depósito lisosómico
- Esclerosis múltiple con lesión medular
- Calcificación estriadopalidodentada paraneoplásica (enfermedad de Fahr)
- Necrosis tóxica de núcleos lenticulares (por metanol) como manifestación tardía

Distonías focales idiopáticas
- Tortícolis espasmódico
- Blefaroespasmo
- Espasmo hemifacial
- Distonía bucomandibular
- Disfonía espasmódica
- Calambre de los escribientes y otros espasmos ocupacionales, etc.

adultos) con los agentes anticolinérgicos trihexifenidilo y etopropacina administrados en dosis masivas, alcanzados al incrementar la dosis de manera muy gradual. Las discinesias tardías farmacoinducidas necesitan un tratamiento especializado que se describe en los capítulos 6 y 42. Por lo común se intenta recomenzar el uso del fármaco o anticolinérgico "patógeno". La tetrabenacina, un agente que agota la reserva de monoamina que muestra actividad a nivel central, es eficaz, pero no se le puede obtener fácilmente. Las reacciones distónicas medicamentosas agudas se tratan con los mismos elementos que se describen en párrafos anteriores.

En las distonías focales se ha demostrado que el tratamiento más eficaz es la inyección periódica de toxina botulínica en los músculos afectados. La intervención quirúrgica estereotáxica sobre el globo pálido y el tálamo ventrolateral ha mostrado resultados más bien impredecibles, pero en años recientes se ha renovado el interés en esta forma terapéutica (pág. 91).

Coreoatetosis paroxística y distonía Bajo los nombres de *discinesia cinetógena paroxística*, *coreoatetosis familiar paroxística* y *distonía periódica*, entre otros, se ha descrito una enfermedad poco común, esporádica o familiar que se distingue por ataques paroxísticos de movimientos coreoatetósicos o espasmos distónicos de las extremidades y el tronco. Afecta a niños y adultos jóvenes.

Son tres las formas principales de la coreoatetosis paroxística familiar. La primera, que posee un mecanismo de herencia dominante autosómico (con menor frecuencia recesivo) tiene tendencia a atacar varones y comenzar en la adolescencia o periodos anteriores. Se caracteriza por ataques breves y numerosos (duran menos que minutos) de coreoatetosis desencadenados por el despertamiento, movimientos repentinos o la hiperventilación (de donde deriva su nombre de *coreoatetosis cinesígena paroxística*). En el día puede haber docenas de ataques o ser ocasionales. El trastorno reacciona adecuadamente a los antiepilépticos, en particular la difenilhidantoína y la carbamazepina.

En otras familias, como las descritas en forma original por Mount y Reback y después por Lance y Plant y colaboradores, los ataques adoptan la forma de espasmos distónicos persistentes (cinco minutos a cuatro horas) y se ha comunicado que se desencadenan por ingestión de alcohol o café, fatiga y, en raras ocasiones, ejercicio prolongado (tipo no cinetógeno). Los ataques pueden predominar en un lado o ser bilaterales. Dicha forma de la enfermedad se hereda por un rasgo autosómico dominante; unas cuantas familias han presentado diplopía y espasticidad y otras una tendencia de tipo familiar a la aparición de convulsiones infantiles (cada tipo mencionado cuenta con un locus génico diferente). Los ataques pueden aparecer con una diferencia de varios días o incluso de años. Se ha notificado una reacción favorable a benzodiacepinas (clonacepam), incluso cuando el fármaco se administra en días alternos (Kurlan y Shoulson).

El tercer tipo, considerado antes como variante del tipo Mount-Reback, que se menciona en párrafos anteriores, lo desencadena el ejercicio duradero y posee un locus génico independiente. Además de la respuesta a las benzodiacepinas, tiene como característica peculiar que mejora con la acetazolamida.

Debido a su naturaleza paroxística y la respuesta (del tipo cinetógeno) a fármacos anticonvulsivos, se piensa que estos trastornos familiares representan convulsiones originadas en los núcleos basales. Frente a ello es irresistible la duda en cuanto a si las nociones de actividad neuronal sincrónica que generan una convulsión son incluso aplicables a los núcleos basales. La conciencia no se pierde y el electroencefalograma es normal, incluso si se le registra durante un ataque de coreoatetosis, lo cual denota que no hay una descarga epiléptica en ninguno de los dos casos.

Más comunes que estas discinesias familiares son los casos esporádicos y los secundarios a lesiones focales del encéfalo, como las publicadas por Demirkirian y Jankovic. Estos autores clasifican las discinesias de acuerdo con la duración de cada ataque y el suceso o actividad que desencadenan los movimientos anormales (cinetógeno, no cinetógeno, por ejercicio o hipnagógico). Tal y como se observa en los casos familiares, los movimientos cinetógenos inducidos mejoran con anticonvulsivos y los otros responden mejor al clonacepam.

Algunos casos pueden ser expresión de una enfermedad grave neurológica o metabólica o consecuencia de lesiones, como accidente vascular cerebral, traumatismo, encefalitis, anoxia perinatal, esclerosis múltiple, hipoparatiroidismo o tirotoxicosis. En la experiencia de los autores, los casos más graves son de la variedad cinetógena causados por enfermedad desmielinizante y, en unos pocos casos recientes, por HIV, como resultado de toxoplasmosis, linfoma o una presunta encefalitis debida al retrovirus. La respuesta de estos individuos a los medicamentos fue relativamente escasa. Además, debe recordarse que en personas con parkinsonismo posencefálico pueden ocurrir crisis oculógiras y otros espasmos no epilépticos de manera episódica; estos fenómenos se observan ahora con la intoxicación aguda y crónica de fenotiacinas y con la enfermedad de Niemann-Pick (tipo C).

La identidad de corea, atetosis y distonía De las descripciones precedentes debe quedar claro que la distinción entre corea y atetosis tal vez no sea fundamental. Incluso sus diferencias más características —movimientos coreicos discretos y rápidos y lentitud y confluencia de los atetósicos— pueden ser más una apariencia que una realidad. Como lo puntualiza Kinnier Wilson, pueden producirse movimientos involuntarios uno detrás de otro en tan rápida sucesión que se hacen confluentes y por tanto parecen lentos. En la práctica se observa que el paciente con movimientos confluentes relativamente lentos también presenta otros rápidos y discretos, y viceversa, y que muchos sujetos con corea y atetosis también muestran trastorno persistente del movimiento y la postura, que en general se designa como distonía.

De manera similar, no se puede establecer una distinción significativa entre coreoatetosis y balismo, salvo del grado. En particular los movimientos forzados de gran amplitud (balismo) pueden reconocerse en ciertos pacientes con coreas de Sydenham y Huntington, quienes, según la enseñanza tradicional, son ejemplo de formas puras de corea y atetosis, respectivamente. La estrecha relación entre estos movimientos involuntarios la ilustra el individuo con hemibalismo, quien, al inicio de la enfermedad, experimenta en un brazo movimientos bruscos de arrojar algo al suelo y, después de un periodo de recuperación parcial, sólo presenta movimientos coreoatetósicos de flexión-extensión limitados a los dedos de la mano y la propia mano. Por esta razón, algunas veces se usan como sinónimos los términos *hemibalismo* y *hemicorea*.

Debe puntualizarse que todas las enfermedades del movimiento consecutivas a lesiones del sistema extrapiramidal poseen ciertos atributos comunes. Las anormalidades del movimiento se superponen sobre una praxis y movimientos voluntarios relativamente intactos, lo que implica integridad del control cerebral de los sistemas corticoespinales. La persistencia de los movimientos anormales indica que son verdaderos fenómenos de liberación; éstos pueden suprimirse durante el sueño e incrementarse con la ansiedad y la excitación; varias afecciones pueden propiciarlos, algunas de las cuales inducen un tipo de trastorno del movimiento en mayor grado que otras; además, pueden alterarse por acción de ciertos agentes farmacológicos y lesiones estereotáxicas en algunas partes de los sistemas motores. Para el clínico, los ejemplos más difíciles son aquéllos en los cuales se combinan todo tipo de movimiento involuntario y los temblores: una *gestalt* de discinesias.

Por último, si bien las lesiones en tales zonas del encéfalo se manifiestan con mayor certeza en discinesias, no sería exacto suponer que quedan indemnes otras zonas cerebrales; en la génesis de

movimientos anormales intervienen regiones que establecen proyecciones con los núcleos basales y que también las reciben y que pasan por ellas en su trayectoria a las áreas cortical y límbica. En otras palabras, es posible que la localización estricta de la función de núcleos basales no resista el análisis crítico. Además, se ha entrevisto la posibilidad de que los núcleos basales participen en la función cognitiva y el comportamiento anormales, en la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva, el síndrome de la Tourette y otras estructuras hipofisarias, como han descrito Ring y Serra-Mestres. En los primeros escritos se señalaba cierta lentitud de las ideas, pero es un signo inconstante. Una vez más, sería simplificar en exceso asignar importancia primaria a la presencia de depresión, demencia, psicosis y otras perturbaciones en la enfermedad de los núcleos basales o considerar que los cambios en las estructuras mencionadas son causa próxima de trastornos obsesivocompulsivos o conductuales de otra índole, pero es posible que participen de alguna manera como parte de circuitos de mayor tamaño. Todo lo que es posible afirmar hoy día es que las enfermedades de ese tipo con toda seguridad incluyen un comportamiento complejo, pero en la actualidad no se conoce la naturaleza precisa de dicha enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

Albin RL, Young AB, Penney JB: The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12:366, 1989.

Alexander GE, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13: 266, 1990.

Bhatia KP, Marsden CD: The behavioral and motor consequence of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 117:859, 1994.

Breedveld GJ, Percy AK, MacDonald ME, et al: Clinical and genetic heterogeniety in benign hereditary chorea. *Neurology* 59:579, 2002.

Brooks VB: *The Neural Basis of Motor Control*. New York, Oxford University Press, 1986.

Carpenter MB: Brainstem and infratentorial neuraxis in experimental dyskinesia. *Arch Neurol* 5:504, 1961.

Carpenter MB: Anatomy of the corpus striatum and brainstem integrating systems, in Brooks VB (ed): *Handbook of Physiology*. Sec 1: *The Nervous System*. Vol 2: *Motor Control*, part 2. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1981, pp 947–995.

Carpenter MB, Whittier JR, Mettler FA: Analysis of choreoid hyperkinesia in the rhesus monkey: Surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions of the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* 92:293, 1950.

Chuang C, Fahn, Srucht SJ: The natural history and treatment of acquired hemidystonia: report of 33 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:59, 2002.

Church AJ, Cardoso F, Dale RC, et al: Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham chorea. *Neurology* 59:227, 2002.

Cooper IS: *Involuntary Movement Disorders*. New York, Hoeber-Harper, 1969.

DeLong MR: Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13:281, 1990.

Demirkirian M, Jankovic J: Paroxysmal dyskinesias: Clinical features and classification. *Ann Neurol* 38:571, 1995.

Denny-Brown D, Yanagisawa N: The role of the basal ganglia in the initiation of movement, in Yahr MD (ed): *The Basal Ganglia*. New York, Raven Press, 1976, pp 115–148.

Dobyns WB, Ozelius LJ, Kramer PL, et al: Rapid-onset dystoniaparkinsonism. *Neurology* 43:2596, 1993.

Dooling EC, Adams RD: The pathological anatomy of post-hemiplegic athetosis. *Brain* 98:29, 1975.

Emery SE, Vieco PT: Sydenham chorea: Magnetic resonance imaging reveals permanent basal ganglia injury. *Neurology* 48:531, 1997.

Fahn S: High-dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 33: 1255, 1985.

Gombart L, Soares J, Alexander GE: Functional anatomy of the basal ganglia and motor systems, in Watts RL, Koller WC (eds): *Movement Disorders*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 87–100.

Greengard P: The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* 294:1024, 2001.

Hallett M: Clinical neurophysiology of akinesia. *Rev Neurol* 146:585, 1990.

Hallett M, Khoshbin S: A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain* 103:301, 1980.

Hudgins RL, Corbin KB: An uncommon seizure disorder: Familial paroxysmal choreoathetosis. *Brain* 91:199, 1968.

Jankovic J, Tolosa ES (eds): *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 3rd ed. Baltimore, Lippincott, Williams & Wilkins, 1998.

Jenner P: Pharmacology of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 58:S1-S8, 2002.

Krauss JK, Mundinger F: Functional stereotactic surgery for hemiballism. *J Neurosurg* 58:278, 1996.

Kurlan R, Shoulson I: Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and response to alternate-day oxazepam therapy. *Ann Neurol* 13:456, 1983.

Lance JW: Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. *Ann Neurol* 2:285, 1977.

Lang EA, Lozano AM: Parkinson's disease: Second of two parts. *N Engl J Med* 339:1130, 1998.

Marsden CD, Obeso JA: The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 117:877, 1994.

Marsden CD, Lang AE, Quinn NP, et al: Familial dystonia and visual failure with striatal CT lucencies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49: 500, 1986.

Martin JP: *Papers on Hemiballismus and the Basal Ganglia*. London, National Hospital Centenary, 1960.

Martin JP: *The Basal Ganglia and Posture*. Philadelphia, Lippincott, 1967.

Mitchell IJ, Boyce S, Sambrook MA, et al: A 2-deoxyglucose study of the effects of dopamine agonists on the parkinsonian primate brain. *Brain* 115:809, 1992.

Mount LA, Reback S: Familial paroxysmal choreoathetosis: Preliminary report on a hitherto undescribed clinical syndrome. *Arch Neurol Psychiatry* 44:841, 1940.

Novotny EJ Jr, Dorfman LN, Louis A, et al: A neurodegenerative disorder with generalized dystonia: A new mitochondriopathy? *Neurology* 35(suppl 1):273, 1985.

Nygaard TG, Trugman JM, Yebenes JG: Dopa-responsive dystonia: The spectrum of clinical manifestations in a large North American family. *Neurology* 40:66, 1990.

Penney JB, Young AB: Biochemical and functional organization of the basal ganglia, in Jankovic J, Tolosa ES (eds): *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 3rd ed. Baltimore, Lippincott, Williams & Wilkins, 1998, pp 1–13.

Piccolo I, Sterzi R, Thiella G, et al: Sporadic choreas: Analysis of a general hospital series. *Eur Neurol* 41:143, 1999.

Plant GT, Williams AC, Earl CJ, Marsden CD: Familial paroxysmal dystonia induced by exercise. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:275, 1984.

Rao J: Functional neurochemistry of the basal ganglia, in Watts RL, Koller WC: *Movement Disorders*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 113–130.

RING HA, SERRA-MESTRES J: Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:12, 2001.

SEGAWA M, HOSAKA A, MIYAGAWA F, et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 14:215, 1976.

STANDAERT DG, YOUNG AB: Treatment of central nervous system degenerative disorders, in Goodman & Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics,* 10th ed. New York, McGraw Hill, 2001, pp. 549–568.

THACH WT JR, MONTGOMERY EB JR: Motor system, in Pearlman AL, Collins RC (eds): *Neurobiology of Disease*. New York, Oxford University Press, 1992, pp 168–196.

VAN WOERKOM W: La cirrhose hepatique avec alterations dans les centres nerveux evoluant chez des sujets d'age moyen. *Nouv Iconogr Saltpétrière* 7:41, 1914.

VERNINO S, TUITE P, ADLER CH, et al: Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol* 51: 25, 2002.

WATTS RL, KOLLER WC (eds): *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2004.

WHITTIER JR, METTLER FA: Studies on the subthalamus of the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 90:281, 319, 1949.

WICHMANN T, DELONG M: Physiology of the basal ganglia and pathophysiology of movement disorders of basal ganglia origin, in Watts RL, Koller WC (eds): *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 101–112.

WILSON SAK: Disorders of motility and of muscle tone, with special reference to corpus striatum: The Croonian Lectures. *Lancet* 2:1, 53, 169, 215, 1925.

WOOTEN GF, LOPES MBS, HARRIS WO, et al: Pallidoluysian atrophy: Dystonia and basal ganglia functional anatomy. *Neurology* 43:1764, 1993.

YANAGISAWA N, GOTO A: Dystonia musculorum deformans: Analysis with electromyography. *J Neurol Sci* 13:39, 1971.

YOUNG AB, PENNEY JB: Biochemical and functional organization of the basal ganglia, in Jankovic J, Tolosa ES: *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 3rd ed. Baltimore, Lippincott, Williams & Wilkins, 1998, pp 1–11.

ZEMAN W: Pathology of the torsion dystonias (dystonia musculorum deformans). *Neurology* 20:79, 1970.

CAPÍTULO 5

INCOORDINACIÓN Y OTROS TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN CEREBELOSA

El cerebelo, principalmente un órgano motor, se encarga de *la coordinación de los movimientos, en especial los voluntarios que requieren habilidad; el control de la postura y la marcha, y la regulación del tono muscular*. Los mecanismos por los que estas funciones se efectúan son objeto de investigación intensa de anatomistas y fisiólogos. Los estudios de estos investigadores arrojan una cantidad enorme de datos, lo que atestigua la complejidad de la organización del cerebelo y sus conexiones aferentes y eferentes. En la actualidad está en surgimiento un cuadro coherente de la función cerebelosa, aunque aún no es posible, con unas cuantas excepciones notables, relacionar cada uno de los síntomas de la enfermedad cerebelosa con la alteración de una discreta unidad anatómica o funcional del cerebelo.

Los conocimientos de la función cerebelosa se derivan sobre todo del estudio de lesiones naturales o experimentales y, en menor grado, de estimulación del cerebelo, que influye muy poco en las características de los movimientos o en las alteraciones de los movimientos inducidos. Es notable que ninguna de las actividades motoras del cerebelo llega a la percepción cinestésica consciente; su función principal consiste en ayudar al inicio y la modulación de los movimientos voluntarios que se generan en los hemisferios cerebrales. La siguiente descripción de la estructura y la función cerebelosa se simplificó por necesidad; una explicación completa puede encontrarse en las publicaciones de Jansen y Brodal, Gilman y Thach y colaboradores, que se listan al final de este capítulo.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS

Los estudios clásicos de la anatomía comparativa y las conexiones de las fibras del cerebelo condujeron a que se le subdivida en tres partes (fig. 5-1): 1) el *lóbulo floculonodular*, localizado en la porción inferior, es la porción más antigua del cerebelo desde el punto de vista filogenético, y es muy similar en todos los animales (de aquí el nombre *arquicerebelo*). Está separado de la masa principal del cerebelo, o cuerpo cerebeloso, por la fisura posterolateral. 2) El *lóbulo anterior* o *paleocerebelo*, que es la porción del cuerpo cerebeloso rostral en relación con la fisura primaria. En los animales inferiores el lóbulo anterior constituye la mayor parte del cerebelo, pero en el ser humano es hasta cierto punto pequeño y está formado por el vermis anterosuperior y la corteza paravermiana contigua. 3) El *lóbulo posterior* o *neocerebelo*, conformado por las divisiones medias del vermis y sus grandes extensiones laterales. Las porciones principales de los hemisferios cerebelosos humanos caen en esta subdivisión.

Esta subdivisión anatómica se corresponde en forma aproximada con la distribución de las funciones cerebelosas, con base en la disposición de las conexiones de sus fibras aferentes. El lóbulo floculonodular recibe impulsos propioceptivos especiales desde los núcleos vestibulares y por tanto también se refiere como *vestibulocerebelo*; su función esencial es la conservación del equilibrio. El vermis anterior y parte del vermis posterior se consideran como el *espinocerebelo*, puesto que las proyecciones hacia estas partes se derivan en gran medida de los propioceptores de los músculos y los tendones de las extremidades, y se transmiten hacia el cerebelo por el *fascículo espinocerebeloso dorsal* (desde las extremidades inferiores) y el *fascículo espinocerebeloso ventral* (extremidades superiores). La influencia principal del espinocerebelo parece ejercerse sobre la postura y el tono muscular. El neocerebelo obtiene sus fibras aferentes desde la corteza cerebral por los núcleos pontinos y el brazo pontino, de aquí la designación *pontocerebelo*; esta porción del cerebelo se relaciona sobre todo con la coordinación de los movimientos de gran habilidad que se inician en la corteza cerebral. Estas divisiones deben ser incompletas ya que ahora se sabe que algunas porciones de los hemisferios cerebelosos tienen cierta participación en funciones táctiles, visuales, auditivas e incluso viscerales.

Con base en los experimentos de resección en animales se delinearon tres síndromes clínicos característicos que corresponden a estas divisiones mayores del cerebelo. Las lesiones del nódulo y del flóculo se relacionan con un trastorno del equilibrio y a menudo con nistagmo posicional; los movimientos individuales de las extremidades no se afectan. En los primates, la supresión del lóbulo anterior da por resultado reacciones de acortamiento y alargamiento incrementadas, reflejos tendinosos algo aumentados y exageración de los reflejos posturales, en particular el "reflejo positivo de sostén", que consiste en extensión de la extremidad como reacción a la presión ligera sobre la almohadilla del pie. La

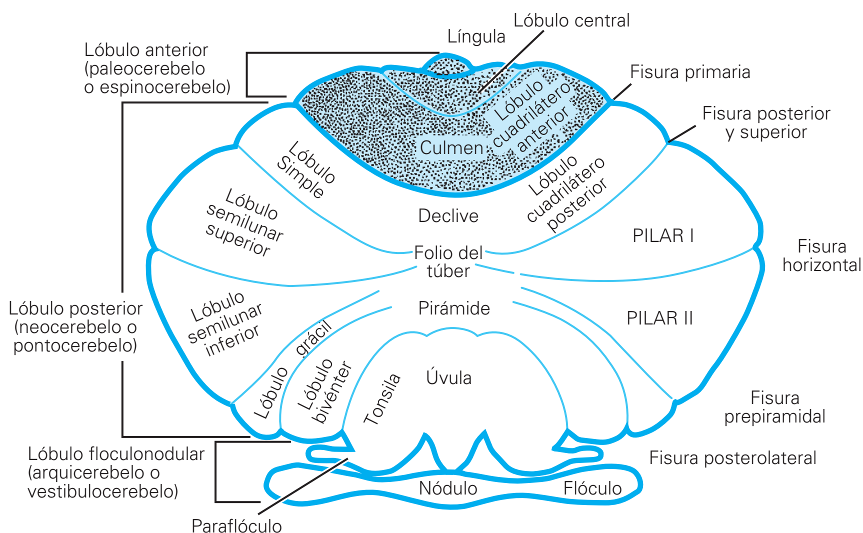


Figura 5-1. Diagrama del cerebelo que ilustra las fisuras, los lóbulos y los lobulillos principales, así como las divisiones filogenéticas principales (izquierda).

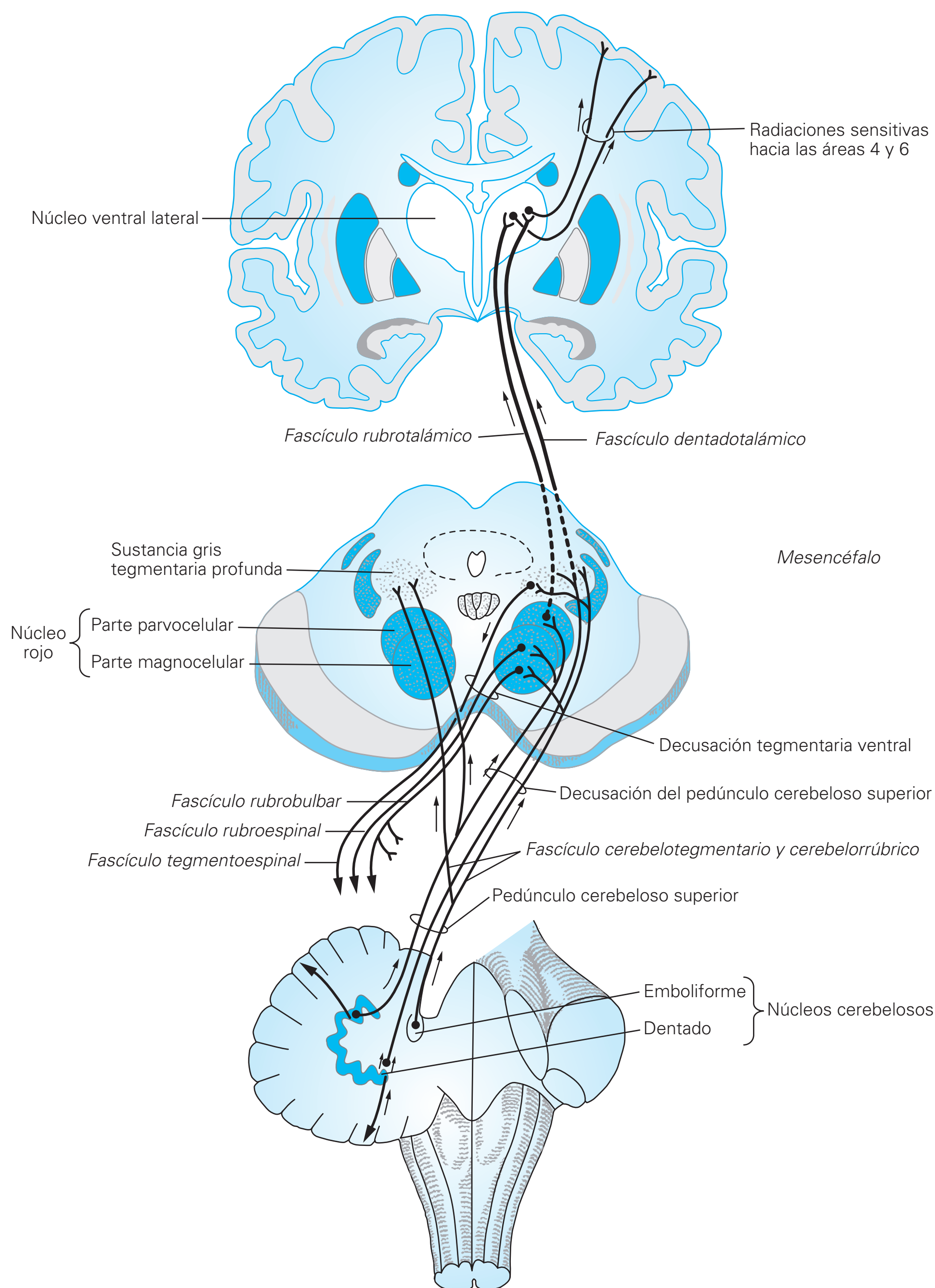


Figura 5-2. Proyecciones cerebelosas al núcleo rojo, el tálamo y la corteza cerebral. (Adaptada de House EL et al: *A Systematic Approach to Neuroscience*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1979.)

supresión de un hemisferio cerebeloso en gatos y perros produce resultados inconstantes, pero en los macacos ocasiona hipotonía y torpeza de las extremidades ipsolaterales; estas anomalías son más duraderas y las extremidades muestran también temblor atáxico o "de intención" si en la resección hemisférica se incluye el núcleo dentado.

Como es de suponer, la función y la estructura del cerebelo son tan difíciles como sencillas o precisas como la descripción precedente sugeriría. Los estudios básicos de Chambers y Sprague y de Jansen y Brodal indican que en lo que se refiere a sus proyecciones tanto aferentes como eferentes el cerebelo está organizado en zonas longitudinales (sagitales) más que transversales. Las zonas longitudinales son tres —la vermiana, la paravermiana o intermedia y la lateral— y al parecer ocurre una sobreposición considerable entre unas y otras. Chambers y Sprague, con base en sus investigaciones en gatos, concluyeron que la zona vermiana coordina los movimientos de los ojos y el cuerpo con respecto a la gravedad y los movimientos de la cabeza en el espacio. La zona intermedia, que recibe proyecciones tanto periféricas como centrales (desde la corteza motora), influye en el tono postural y en los movimientos individuales de las extremidades ipsolaterales. La zona lateral se relaciona sobre todo con la coordinación de los movimientos de las extremidades ipsolaterales, pero también participa en otras funciones.

Las fibras eferentes de la corteza cerebelosa, que en esencia consisten en los axones de las células de Purkinje, se proyectan hacia los núcleos cerebelosos profundos (véase más adelante). Las proyecciones de las células de Purkinje son inhibitorias y las provenientes de los núcleos son excitatorias. Según el esquema de Jansen y Brodal la mayor parte de las células del vermis se proyecta al núcleo del fastigio; las de la zona intermedia, a los núcleos globoso y emboliforme (representados por el núcleo interpuesto en animales), y las de la zona lateral al núcleo dentado. A su vez los núcleos cerebelosos profundos se proyectan hacia la corteza cerebral y hacia ciertos núcleos del tallo cerebral por dos vías principales: las fibras de los núcleos dentado, emboliforme y globoso forman el pedúnculo cerebeloso superior, entran en el tegmento pontino superior como brazo conjuntivo (*brachium conjunctivum*), se decusan por completo a la altura del tubérculo cuadrigémino inferior y ascienden al núcleo ventrolateral del tálamo y, en menor extensión, a los núcleos intralaminares talámicos (fig. 5-2). Algunas de las fibras ascendentes, poco después de su decusación, hacen sinapsis en el núcleo rojo, pero la mayor parte de éstas atraviesa este núcleo sin presentar una terminación. Los grupos nucleares talámicos ventrales que reciben estas fibras ascendentes eferentes se proyectan a la corteza motora del mismo lado. Puesto que la vía de los núcleos cerebelosos al tálamo y de ahí a la corteza motora es cruzada y la conexión de la corteza motora a través del fascículo corticoespinal se cruza otra vez, *los efectos de una lesión en un hemisferio cerebeloso se manifiestan en el lado ipsolateral del cuerpo*.

Una vía forma un asa, llamado triángulo de Mollaret, que posee interés clínico (véase también la pág. 85). Un pequeño grupo de fibras del pedúnculo cerebeloso superior, después de su decusación,

desciende hacia el tegmento ventromedial del tallo cerebral y termina en los núcleos reticulotegmentarios y reticulares paramedianos del puente y en los núcleos olivares inferiores del bulbo raquídeo. A su vez estos núcleos se proyectan por el pedúnculo cerebeloso inferior hacia el cerebelo, en especial al lóbulo anterior de éste, y por tanto completan un sistema de retroalimentación cerebelorreticulocerebeloso (fig. 5-3).

El núcleo del fastigio envía fibras hacia los núcleos vestibulares de ambos lados y en menor extensión hacia otros núcleos de la formación reticular del puente y el bulbo raquídeo. Existen también conexiones directas de fibras con las neuronas motoras alfa y gamma de la médula espinal. Los núcleos olivares inferiores se proyectan por el cuerpo restiforme (pedúnculo cerebeloso inferior) hacia la corteza cerebelosa contralateral y las partes correspondientes de los núcleos profundos del cerebelo. De esta manera el cerebelo influye en la actividad motora por sus conexiones con la corteza motora y los núcleos del tallo cerebral y sus vías motoras descendentes. La integración en el tálamo de las influencias de los núcleos basales con las del cerebelo se detallan en el capítulo 4.

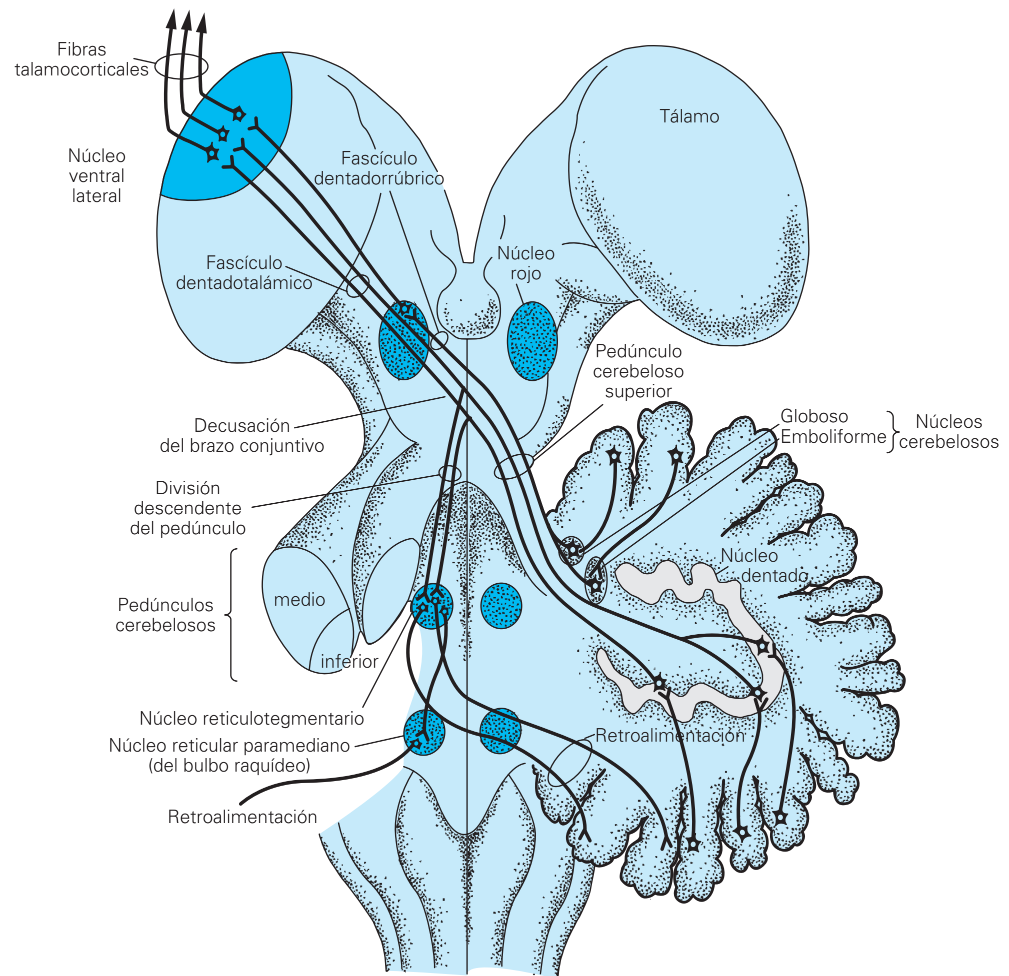


Figura 5-3. Proyecciones dentadotalámicas y dentadorrubrotalámicas por el pedúnculo cerebeloso superior. Se ilustra también el circuito de "retroalimentación" por la vía de los núcleos reticulares y las fibras reticulocerebelosas (triángulo de Mollaret).

Las observaciones clinicopatológicas indican que la corteza cerebelosa y el lóbulo anterior en particular están organizados de modo somatotópico; tal criterio ha sido confirmado ampliamente en experimentos al "cartografiar" (mapear) potenciales evocados provenientes de la corteza cerebelosa, y para ello usar diversos estímulos sensitivos y un análisis de los efectos motores producidos por estimulación de partes específicas de la corteza cerebelosa. Se supone que la representación topográfica sensitiva de partes corporales, basada en dichas observaciones experimentales, es semejante al "mapa" motor, pero quizá no sea tan precisa. La semejanza entre dicho esquema y el obtenido del estudio de enfermedades humanas se manifiesta cuando el clínico considera los resultados de las lesiones cerebelosas que se exponen después. Por supuesto, la degeneración difusa del cerebelo origina efectos amplios que incluyen los movimientos motores, articulares, locomotores y oculares.

Función de los núcleos profundos del cerebelo Los estudios fisiológicos de Allen y Tsukahara, y los de Thach y sus colegas incrementaron en gran medida el conocimiento de la función de los núcleos profundos del cerebelo. Estos investigadores estudiaron los efectos del enfriamiento de los núcleos profundos durante un movimiento proyectado en el macaco despierto. Sus observaciones, acopladas con los datos anatómicos establecidos, permiten llegar a las conclusiones que se describen a continuación. El *núcleo dentado* recibe información de las cortezas premotora y motora complementaria por medio del sistema pontocerebeloso y ayuda a iniciar los movimientos voluntarios. Estos últimos se efectúan por proyecciones eferentes desde el núcleo dentado hacia el tálamo ventrolateral y la corteza motora. Se demostró que las neuronas del núcleo dentado descargan justo antes del inicio de los movimientos voluntarios y la inactivación de estas mismas retrasa el inicio de dichos movimientos. El *núcleo interpuesto* (*interpositus nucleus*) recibe también proyecciones de la corteza cerebral por el sistema pontocerebeloso; asimismo recibe proyecciones espinocerebelosas a través de la zona intermedia de la corteza cerebelosa. Estas últimas proyecciones transmiten información desde los órganos tendinosos de Golgi, los husos musculares, las aferencias cutáneas y las interneuronas de la médula espinal que participan en el movimiento. El núcleo interpuesto dispara en relación con un movimiento una vez que éste se inicia. Además el *núcleo prepuesto* (*prepositus nucleus*) parece ser el encargado de efectuar las oscilaciones voluntarias (movimientos alternantes). Sus células descargan de manera conjunta con estas acciones, y su regularidad y amplitud se alteran cuando esas células se inactivan. En adición, Thach señaló que en condiciones normales el núcleo interpuesto frena el temblor fisiológico y sugirió que es posible que intervenga en parte en la génesis del llamado temblor de intención, que se describe más adelante. El *núcleo fastigial* controla la antigravedad y otras sinergias musculares de la bipedación y la marcha; la eliminación de este núcleo trastorna de manera importante estas actividades motoras.

Organización neuronal de la corteza del cerebelo Los movimientos coordinados y fluidos se originan de una organización neuronal del cerebelo que permite una comparación computacional

entre los movimientos deseados y los que se presentan mientras estos últimos están en desarrollo. Un número enorme de neuronas está comprometido con estas tareas, lo confirma el hecho de que el cerebelo contribuye sólo con 10% del total del peso y volumen del encéfalo, pero contiene la mitad de las neuronas cerebrales. Además se estima que en las diversas vías cerebelosas hay cuarenta veces más axones aferentes que eferentes, un reflejo de la enorme cantidad de información que se requiere para el control de la función motora.

La corteza cerebelosa es una estructura estereotipada trilaminada que contiene cinco tipos de neuronas (fig. 5-4). Su geometría hasta cierto punto regular se parece a la arquitectura columnar de la corteza cerebral (págs. 388-389), pero difiere en el mayor grado de retroalimentación intracortical entre las neuronas y la naturaleza convergente de las fibras aferentes. La capa "molecular", la más externa del cerebelo, contiene dos tipos de neuronas inhibitorias, las células *estrelladas* y las de *canasta*. Éstas se encuentran entremezcladas entre las dendritas de las *células de Purkinje*, los somas de las cuales se alojan en la capa subyacente. Los axones de estas células constituyen la principal ruta eferente del cerebelo, que se dirige a los núcleos cerebelosos profundos y a los vestibulares antes descritos. Casi todas las células de Purkinje son inhibitorias y usan el neurotransmisor GABA. La capa más interna "granular" contiene un número enorme de *células granulosas* compactadas en forma densa y unas pocas *interneuronas de Golgi* de mayor tamaño. Los axones de las células granulosas cruzan grandes distancias

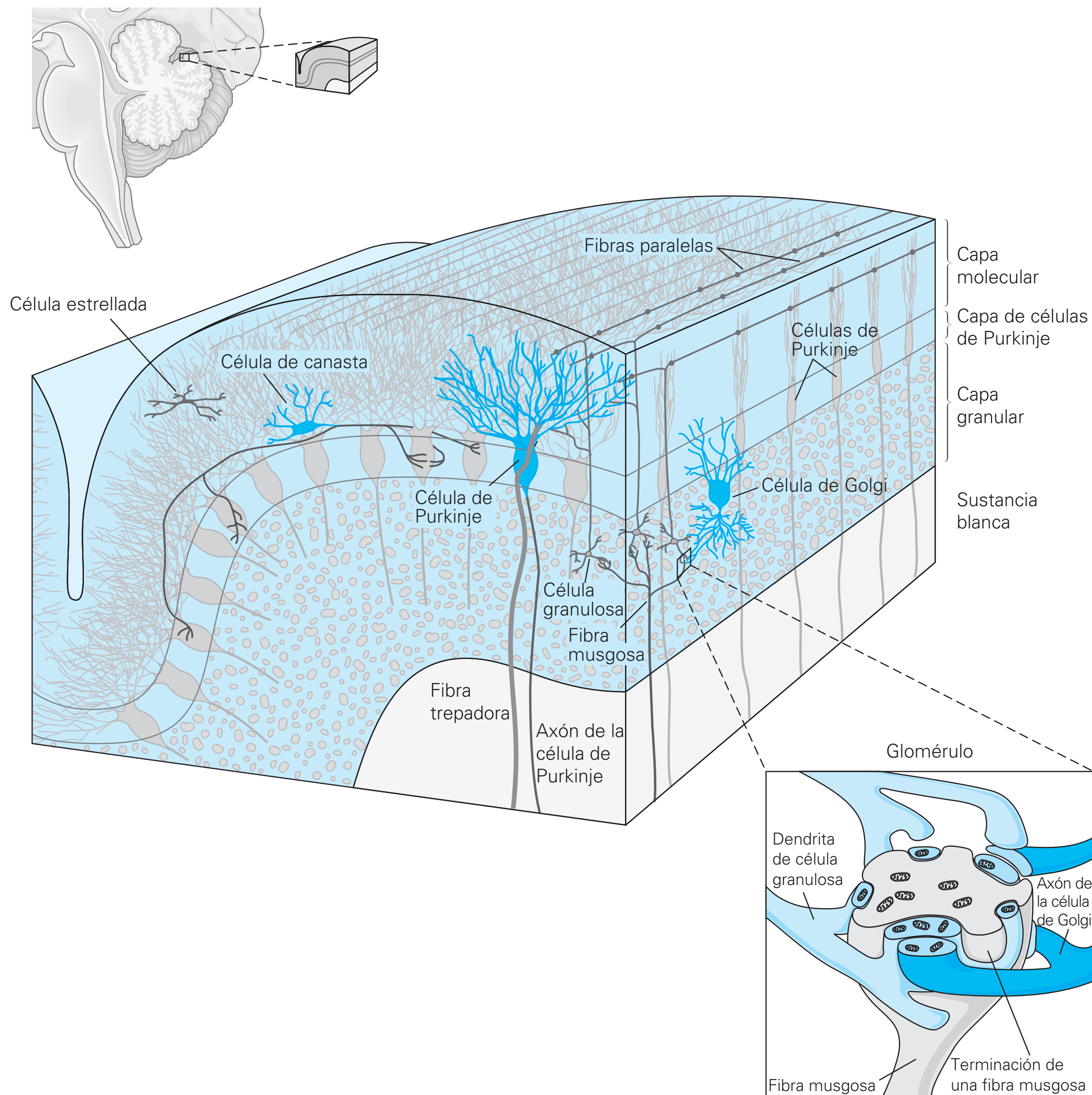


Figura 5-4. Organización anatómica de la corteza cerebelosa en un corte longitudinal y transversal de una folia. Se muestran las relaciones entre (a) fibras trepadoras y células de Purkinje, (b) fibras musgosas con células granulosas y de Golgi, y (c) las fibras paralelas con su trayecto longitudinal y su conexión con estos tres tipos principales de células. (De Kandel ER, Schwartz JH y Jessel TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000, con autorización.)

como “fibras paralelas”, que se orientan a lo largo del eje longitudinal de las folias y forman sinapsis excitatorias con las células de Purkinje. Cada célula de Purkinje está influida hasta por un millón de células granulosas para producir una sola “espiga simple”.

Los impulsos aferentes predominantes que llegan al cerebelo lo hacen por las *fibras musgosas*, que son los axones de los haces espinocerebelosos y las proyecciones que provienen de núcleos pontinos, vestibulares y reticulares. Penetran a través de los tres pedúnculos cerebelosos, en particular el medio (impulsos del puente) e inferior (vestibulocerebelosos). Las fibras musgosas se ramifican en la capa granulosa y excitan las neuronas de Golgi y granulosas a través de sinapsis especiales llamadas *glomérulos cerebelosos*. Las otras aferencias principales discurren a través de las *fibras trepadoras*, que se originan en las olivas inferiores y comunican impulsos somatosensoriales, visuales y cerebrales (figs. 5-4 y 5-5). Las fibras trepadoras, que reciben este nombre por su configuración similar a una enredadera, que envuelven las células de Purkinje y sus axones conservan una disposición topográfica desde los grupos neuronales olivares; una disposición topográfica similar se mantiene en las proyecciones de las células de Purkinje. Las fibras trepadoras producen efectos excitatorios específicos sobre las células de Purkinje que resultan en despolarizaciones prolongadas de “espigas complejas”. La descarga de las células estrelladas y de canasta está facilitada por las mismas fibras paralelas que excitan las células de Purkinje y estas células más pequeñas a su vez inhiben a las de Purkinje. Estas relaciones recíprocas forman circuitos de retroalimentación que permiten un refinamiento exquisitamente delicado de los movimientos de las extremidades que se pierde cuando el órgano se daña.

La estructura uniforme de la corteza cerebelosa ha hecho que algunos autores planteen que el órgano en cuestión ejerza efectos similares en todas las zonas del cerebro a las cuales envía proyecciones (corteza, núcleos basales, tálamo y otros). De ello podría deducirse que las actividades de tales estructuras cerebrales (motoras, cognitivas o sensitivas) sería susceptible de modularse de manera semejante, pero no se ha corroborado de manera incuestionable dicha propiedad fundamental del cerebelo.

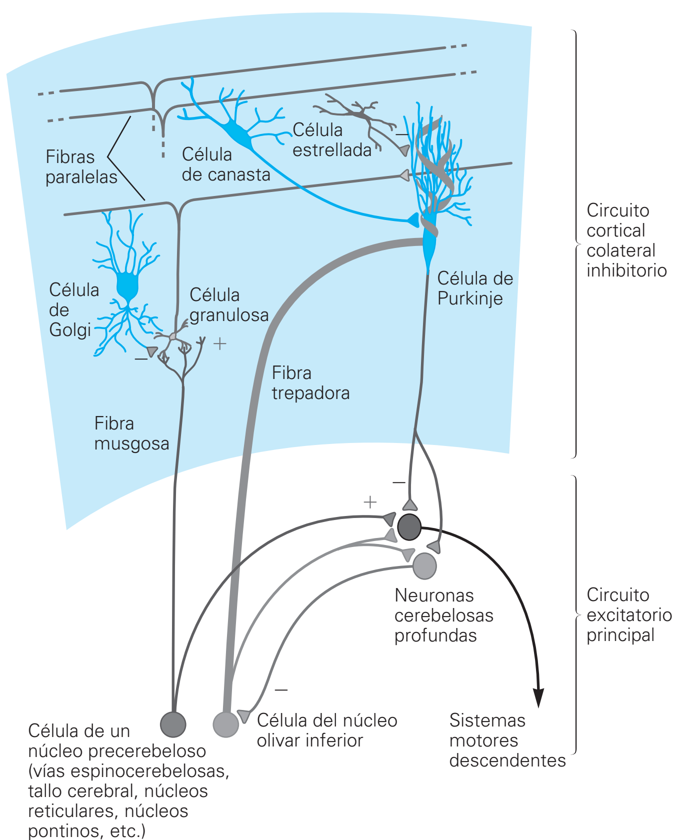


Figura 5-5. Organización fisiológica de los circuitos cerebelosos. Las principales eferencias de los núcleos cerebelosos profundos son excitatorias y se transmiten a través de las fibras musgosas y trepadoras. El “circuito principal” está modulado por una conexión inhibitoria cortical, que es efectuada por la eferencia de la célula de Purkinje pero incluye de manera indirecta los otros tipos celulares principales a través de sus conexiones con las células de Purkinje. Las vías recurrentes entre los núcleos cerebelosos profundos y las células corticales a través de las fibras musgosas y trepadoras completan el servomecanismo cerebeloso para el control motor. (De Kandel ER, Schwartz JH y Jessel TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000, con autorización.)

Consideraciones farmacológicas Diversas características farmacológicas y bioquímicas son de interés. Cuatro de los cinco tipos celulares de la corteza cerebelosa (Purkinje, estrelladas, de canasta y de Golgi) son inhibitorios; las células granulosas constituyen la excepción y son excitatorias. Las fibras aferentes al cerebelo son de tres tipos, dos de los cuales ya se mencionaron: 1) *fibras musgosas*, que son las aferentes principales al cerebelo, utilizan aspartato. 2) *Fibras trepadoras*, que son los axones de las células del núcleo olivar inferior y se proyectan a las células de Purkinje del hemisferio cerebeloso opuesto. El neurotransmisor de las fibras trepadoras se desconoce. 3) *Fibras aminérgicas*, las cuales se proyectan a través del pedúnculo cerebeloso superior y terminan en las células de Purkinje y granulosas en todas las partes de la corteza cerebelosa. Son de dos tipos: *fibras dopaminérgicas*, que se originan en la porción ventral del tegmento mesencefálico y se proyectan a los núcleos interpuesto y dentado, y a las células granulosas y de Purkinje a través de la corteza, y *neuronas serotoninérgicas*, las cuales se localizan en los núcleos del rafe del tallo cerebral y se proyectan de manera difusa a las células granulosas y la capa molecular. Los axones de las células granulosas elaboran el transmisor excitatorio glutamato. Al parecer todas las neuronas inhibitorias de la corteza cerebelosa emplean el ácido gammaaminobutírico (GABA). Los neurotransmisores de los núcleos profundos aún no se esclarecen por completo.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD CEREBELOSA

Dos neurólogos eminentes, Joseph Babinski y Gordon Holmes, fueron los primeros en analizar con detalle las alteraciones del movimiento y la postura que surgen como consecuencia de lesiones del cerebelo del ser humano. Para Babinski, la función esencial de dicha zona del neuroeje era “orquestar” las sinergias musculares para la realización de movimientos voluntarios. La desaparición o trastorno de la función (*asinergia* o *disinergia*) ocasionaba irregularidad o fragmentación de las secuencias motoras normales que intervenían en cualquier acción determinada; tal deficiencia, que se manifestaba con mayor nitidez en la ejecución de movimientos alternantes rápidos, fue llamada por Babinski *discinesia* o *adiadococinesia,* como se expone al describir la incoordinación. Dicho neurólogo también destacó que el cuadro en cuestión se acompañaba de deficiencia en los ajustes de la bipedación, y de catalepsia (conservación de una postura), signos que no han sido detectados con regularidad en algunas observaciones modernas.

Las anormalidades observadas por Holmes se caracterizaron por aceleración y desaceleración del movimiento. Las resumió en defectos de la *velocidad, arco y fuerza* de movimiento, que culminaban en la estimulación insuficiente o excesiva del órgano “destinatario”. Utilizó el término *descomposición de movimientos* para describir la fragmentación de un movimiento uniforme en una serie de componentes irregulares “espasmódicos”. Según Holmes, en un planteamiento tal vez incorrecto, las anormalidades en cuestión eran atribuibles a la hipotonía básica. Por ejemplo, atribuyó a este último defecto el temblor terminal (o “de intención”) y la incapacidad de frenar el desplazamiento de la extremidad extendida (véase más adelante).

Algunas de las hipótesis de Babinski y Holmes han sido corroboradas por estudios fisiológicos actuales. Hallett y colaboradores, en su análisis de los movimientos rápidos (balísticos), demostraron que en el caso de las lesiones cerebelosas se prolongaba el intervalo entre la orden para realizar una acción y el comienzo del movimiento. Como dato más notable, había perturbación de la sucesión motora trifásica agonista-antagonista-agonista señalada en los capítulos 3 y 4; el impulso agonista podía ser demasiado largo o muy breve o continuar y mezclarse con el impulso antagonista, de lo cual surgía una contracción excesiva simultánea agonista-antagonista al comenzar el movimiento. Los datos anteriores explican lo que algunos autores describen como asinergia, descomposición del movimiento y dismetría. Diener y Dichgans confirmaron tales anormalidades fundamentales en el momento y amplitud de la inhibición recíproca y la contracción simultánea de músculos agonistas-antagonistas, y destacaron que tal situación se podía observar en particular en movimientos pluriarticulares.

Los síntomas producidos en animales mediante la supresión de zonas anatómicas o funcionales definidas del cerebelo guardan sólo una relación imperfecta con los síntomas de enfermedad cerebelosa humana. Esto es comprensible por diversas razones. La mayor parte de las lesiones que se producen en el ser humano no respeta las fronteras establecidas por los anatomistas experimentales. Incluso con lesiones más o menos confinadas a zonas funcionales definidas (p. ej., lóbulo floculonodular, lóbulo anterior) es difícil identificar los síndromes clínicos resultantes con los que se producen mediante supresión de zonas análogas en gatos, perros e incluso macacos, lo que indica que la organización funcional de estas partes varía de especie en especie.

Las observaciones de los autores confirman lo que se estableció con anterioridad: que las lesiones del cerebelo en el ser humano originan las siguientes anormalidades: 1) incoordinación (ataxia) de movimientos voluntarios; 2) un temblor característico (de "intención" o temblor atáxico), que se describe en detalle en el capítulo 6; 3) trastornos del equilibrio y la marcha, y 4) disminución del tono muscular, sobre todo en las lesiones agudas. Es probable que también se atribuya la disartria, un signo frecuente de enfermedad cerebelosa, a una incoordinación similar de los músculos de la articulación del habla. Además, hay afección de la estabilidad de los movimientos oculares, lo cual da origen a nistagmo.

Las lesiones extensas de un hemisferio cerebeloso, en especial del lóbulo anterior, producen hipotonía, anomalías posturales, ataxia y, quizá, debilidad leve en el brazo y la pierna ipsolaterales. Las lesiones de los núcleos profundos y de los pedúnculos cerebelosos tienen los mismos efectos que las lesiones hemisféricas extensas. Si la lesión abarca una porción limitada de la corteza cerebelosa y de la sustancia blanca subcortical puede haber sorprendentemente pocos trastornos de la función o tal vez la anomalía se atenúe mucho con el paso del tiempo. Por ejemplo, un defecto congénito del desarrollo o la atrofia cortical esclerótica temprana de la mitad del cerebelo podría no causar anormalidades clínicas. Las lesiones que afectan el pedúnculo cerebeloso superior o el núcleo dentado ocasionan los síntomas cerebelosos más graves y duraderos que se manifiestan en la mayor parte de los casos en las extremidades ipsolaterales. Los trastornos de la postura y la marcha dependen más de una afección vermiana que hemisférica o peduncular. Las lesiones en la porción inferior del cerebelo originan síntomas vestibulocerebelosos, en particular mareos, vértigos, vómitos y nistagmo, en proporciones diversas. Los síntomas en cuestión a menudo comparten con alteraciones del sistema vestibular el hecho que empeoran con los cambios en la posición de la cabeza.

Incoordinación Las manifestaciones más destacadas de enfermedad cerebelosa, es decir, las anomalías de los movimientos intencionados (volitivos o voluntarios), se clasifican bajo el encabezado general de *incoordinación cerebelosa* o *ataxia*. Después de Babinski los términos *disinergia*, *dismetría* y *disdiadococinesia* se volvieron del uso común para describir las anormalidades cerebelosas del movimiento. La caracterización de Holmes de estos trastornos como anomalías de la *frecuencia*, los *límites* y la *fuerza* de los movimientos causa menos confusiones y es más precisa, conforme lo evidencia un análisis incluso de los movimientos simples. Las anormalidades mencionadas las desencadenan los movimientos dedo-nariz o dedo del pie-dedo de la mano, deslizar el talón por el borde tibial ("espinilla") del miembro contrario o trazar en el aire un cuadrado con la mano o el pie. Al realizar dichas pruebas habrá que solicitar al paciente que desplace con exactitud y rapidez su extremidad hacia el "blanco".

La *rapidez de inicio del movimiento* se hace algo lenta en la enfermedad cerebelosa. En un análisis electrofisiológico detallado de este defecto Hallett y colaboradores observaron que la descarga agonista se prolongaba y la fuerza máxima de la contracción agonista se reducía tanto en los movimientos lentos como en los rápidos. Asimismo se observa irregularidad y enlentecimiento del movimiento mismo tanto en aceleración como en desaceleración. Estas anomalías se vuelven muy marcadas al aproximar el dedo de la mano o el dedo gordo del pie a su blanco.

En condiciones normales la desaceleración del movimiento es suave y precisa, incluso si se solicitan cambios repentinos en la dirección con un objeto en movimiento. La velocidad y la fuerza del movimiento no se frenan de manera normal en caso de enfermedad cerebelosa. La excursión de la extremidad puede detenerse de modo prematuro y a continuación se alcanza el blanco con una serie de movimientos o sacudidas. En otros casos la extremidad sobrepasa la marca (*hipermetría*) a causa de la activación retrasada y la disminución de la contracción de los músculos antagonistas; luego, el error se corrige con una serie de movimientos secundarios en los que el dedo de la mano o el dedo gordo del pie se desplazan alrededor del blanco buscado, antes de quedar en reposo, o se mueven de lado a lado unas cuantas veces sobre el propio blanco. Este movimiento de lado a lado del dedo de la mano conforme se aproxima a la marca tiende a adoptar una cualidad rítmica; suele referirse como *temblor de intención*, o *temblor atáxico,* pero en realidad refleja fijación defectuosa a nivel del hombro (véase cap. 6). Gilman y colaboradores obtuvieron evidencias de que en el temblor de la incoordinación cerebelosa intervienen otros factores además de la hipotonía. Encontraron que la desaferentación de la extremidad superior de un mono causa dismetría y temblor cinético; la supresión cerebelosa subsecuente incrementa en forma significativa tanto la dismetría como el temblor, lo que indica la presencia de un mecanismo que aún no se identifica, además de la depresión del circuito aferente fusal-eferente fusimotor.

Todos los defectos precedentes en el movimiento voluntario son más notables en actos que requieren alternancia o un cambio rápido en la dirección del movimiento, como la pronación-supinación del antebrazo o tocar en forma sucesiva cada punta de los dedos con el pulgar. Irregularidades de fuerza y velocidad interrumpen el ritmo normal de estos movimientos. A esta anormalidad Babinski la llamó *adiadococinesia*. Incluso un movimiento simple puede fragmentarse ("descomposición" del movimiento), cada componente se efectúa con mayor o menor fuerza que la requerida. Todas estas anormalidades del movimiento imparten una torpeza muy característica a los síndromes cerebelosos, una apariencia que no es simulada por la debilidad de los trastornos de neuronas motoras superior o inferior o por las enfermedades de los núcleos basales.

Además del temblor de intención puede haber un temblor grueso irregular y amplio que surge siempre que la persona active músculos de la extremidad para conservar una postura o realizar un movimiento. Se manifiesta al solicitar al paciente que sostenga los brazos en extensión y a los lados y flexione los codos (*temblor de batimiento de alas*). Holmes lo llamó *temblor rúbrico*, y a pesar de que el sitio de la lesión pudiera estar en la porción inferior del núcleo rojo, en este tipo de temblor no hay ataque del propio núcleo. En vez de ello, el temblor proviene de interrupción de las fibras del pedúnculo cerebeloso superior, que atraviesan el núcleo

mencionado. Asimismo, en el caso de algunas posturas sostenidas (como sería con los brazos en extensión y las manos sobre las rodillas), la persona con afección cerebelosa puede mostrar oscilación rítmica de dedos de la mano, que se asemeja en sus características cronológicas al temblor del mal de Parkinson. La enfermedad de la línea media cerebelosa suele acompañarse de un temblor rítmico de la cabeza o la mitad superior del tronco (tres a cuatro oscilaciones por segundo) llamado *vacilación* o *titubeo*.

Las lesiones cerebelosas a menudo originan un trastorno del lenguaje que puede tomar una de dos formas, *disartria arrastrada* lenta, como la que ocurre después de interrupción de los fascículos corticobulbares, o *disartria de búsqueda* con entonación variable, llamada así porque las palabras se desintegran en sílabas, como cuando una línea de un poema se divide en sílabas para medirla. Este último trastorno es sólo cerebeloso; además de la calidad de búsqueda, el lenguaje es lento y cada sílaba, después de una interrupción involuntaria, puede pronunciarse con menor o mayor fuerza ("lenguaje explosivo") que en condiciones naturales. A partir de casos de infarto cerebeloso, Urban y colaboradores dedujeron que los músculos de la articulación (del habla) son controlados por medio de impulsos provenientes del área paravermiana rostral del lóbulo anterior, zona que muestra ataque en muchos casos de disartria.

El *movimiento de los ojos* puede alterarse como consecuencia de trastornos cerebelosos, en particular si hay lesión de las conexiones vestibulares. Los individuos con lesiones del cerebelo no pueden sostener posiciones excéntricas de la mirada y de ello surge el tipo especial de nistagmo y la necesidad de hacer movimientos sacádicos repetitivos y rápidos para dirigir la mirada en sentido excéntrico. El sujeto logra la mirada voluntaria conjugada sólo por una serie de movimientos "espasmódicos". Los movimientos de persecución suave son más lentos que lo normal y demandan que el paciente realice sacadas compensatorias en un intento por mantener el objetivo móvil cerca de la fóvea. Al intentar de nuevo la fijación, los ojos pueden sobrepasar el objetivo y entonces oscilar a través de varios ciclos correctivos hasta que se obtiene la fijación precisa. Se reconocerá que estas anormalidades, así como las del habla, semejan los trastornos de los movimientos voluntarios de las extremidades. En la actualidad se piensa que el nistagmo que se debe a un trastorno cerebeloso depende de lesiones del vestibulocerebelo (Thach y Montgomery). La desviación oblicua (desplazamiento vertical de un ojo), la vibración ocular y el mioclono (opsoclono) ocular se relacionan con la enfermedad cerebelosa; estas anormalidades y otros efectos de las lesiones cerebelosas sobre el movimiento ocular se revisan en el capítulo 14.

Trastornos del equilibrio y la marcha El paciente con enfermedad cerebelosa tiene grados variables de dificultad en la postura erecta y en la marcha, como se describe de manera más completa en el capítulo 7. Puede resultarle imposible pararse con los pies juntos o sólo se mantiene un momento antes de inclinarse hacia un lado o hacia atrás. Cerrar los ojos empeora un poco esta dificultad, aunque el signo de Romberg está ausente. Al caminar, los pasos son desiguales y la colocación de los pies es desalineada, lo que resulta en un tambaleo inesperado.

Los datos obtenidos de pacientes en los que se identifican correlaciones clinicoanatómicas precisas indican que el síndrome de desequilibrio, con normalidad de los movimientos de las extremidades, se corresponde de manera más estrecha con las lesiones del vermis anterior que con las lesiones del flóculo y del nódulo, como se esperaba. Esta conclusión se basa en el estudio de una forma muy estereotipada de degeneración cerebelosa en alcohólicos (cap. 42). En dichos pacientes el trastorno cerebeloso con frecuencia se limita a uno de la bipedación y la marcha, en el que los cambios patológicos se restringen a las partes anteriores del vermis superior. En los pacientes afectados con más gravedad, en los que además se observa incoordinación de los movimientos individuales de las extremidades, se encuentra que los cambios se extienden en sentido lateral desde el vermis y que abarcan las porciones más anteriores de los lóbulos anteriores (en pacientes con ataxia de las piernas) y las porciones más posteriores de los lóbulos anteriores (en los individuos en los que los brazos están afectados). En otras enfermedades el compromiso de la porción posterior del vermis y sus conexiones con la formación reticular pontina y mesencefálica causa anormalidades del movimiento ocular (véase cap. 14). Se encuentran relaciones clinicopatológicas similares en los pacientes con formas familiares de degeneración cortical cerebelosa pura (pág. 931). En los casos degenerativos tanto alcohólico como familiar el lóbulo floculonodular puede estar indemne por completo a pesar del trastorno grave de la bipedación y la marcha.

Por tanto, las pruebas de que las lesiones floculonodulares en el ser humano producen un trastorno del equilibrio no son concluyentes. Se basan en la observación de que con ciertos tumores de la infancia, como los meduloblastomas, puede haber bipedación y marcha inestables, pero no temblor o incoordinación de las extremidades. Puesto que se considera que estos tumores se originan en restos celulares del velo medular posterior, en la base del nódulo, se infiere que el trastorno del equilibrio se debe a la afección de esta parte del cerebelo. Sin embargo, la validez de esta deducción permanece sin comprobarse. En el momento de inspeccionar dichos tumores durante la operación o la necropsia, pueden haberse extendido más allá de los confines del nódulo, y ya no es posible establecer correlaciones clinicopatológicas estrictas.

Hipotonía El término denota la disminución de la resistencia normal que presentan los músculos a la manipulación pasiva (como la flexión y la extensión de una extremidad); es la menos manifiesta de las anormalidades cerebelosas, pero pudiera explicar algunos signos clínicos que por lo demás no provienen de las deficiencias comentadas. Depende de depresión de la actividad de motoneuronas gamma y alfa, como se expone en el capítulo 3. En estudios experimentales en gatos y monos las lesiones cerebelosas agudas y la hipotonía se vinculan con una depresión de la actividad eferente fusimotora y la aferente fusal. Con el paso del tiempo la actividad fusimotora se restablece conforme la hipotonía desaparece (Gilman y colaboradores). Como ya se dijo, Holmes creía que la hipotonía era un defecto fundamental de la enfermedad cerebelosa, que explica no sólo los defectos en la fijación postural (véase más adelante) sino también ciertos elementos de ataxia y del llamado temblor de intención.

La hipotonía es mucho más evidente en las lesiones agudas que en las crónicas y puede demostrarse de diferentes maneras. Se presenta una ligera flacidez de los músculos del lado afectado. El explorador puede desplazar los segmentos de las extremidades en un intervalo más amplio que lo normal. En las lesiones cerebelosas recientes y graves se observan amplias asimetrías de la postura, por lo que el hombro está caído o el cuerpo se inclina al lado ipsolateral. Una prueba convencional para la hipotonía es el golpeteo del carpo con los brazos extendidos, en cuyo caso la extremidad afectada (o ambas en la enfermedad cerebelosa difusa) se desplaza en un ángulo más amplio que lo normal y es posible que oscile; esto se debe a una deficiencia de los músculos hipotónicos para fijar el brazo al hombro. Cuando una extremidad afectada se sacude, los movimientos de agitación de la mano presentan una excursión más amplia que lo normal. Si el paciente coloca sus codos sobre la mesa con los brazos flexionados y deja colgar las manos libremente, la de la extremidad hipotónica caerá más que la de la normal. La flexión forzada de un brazo hipotónico a nivel del codo puede obliterar el espacio entre la cara volar del carpo y el deltoides. Babinski también quedó impresionado con las notables alteraciones de la postura, que al parecer se relacionan con la hipotonía. Estas alteraciones toman la forma de una extensión pasiva del cuello y un pliegue involuntario de las rodillas, que se manifiesta cuando el paciente es levantado de su cama o de una silla, o cuando se pone por primera vez de pie.

La incapacidad para detener un movimiento es un fenómeno muy relacionado. Así, después de flexionar con fuerza un brazo contra una resistencia que se libera de manera súbita, el paciente

es incapaz de contener el movimiento de flexión, hasta el punto en que el brazo puede golpear la cara. Esto se debe a un retraso en la contracción del músculo tríceps, el cual de manera ordinaria puede suspender la flexión excesiva del brazo. Esta anormalidad se refiere de manera incorrecta como *fenómeno de rebote de Holmes;* es más apropiado designarla como una *alteración del reflejo de control*. Stewart y Holmes, quienes describieron por primera vez esta prueba, señalaron que, cuando se retira de manera súbita la resistencia a la flexión, la extremidad normal se mueve sólo a una corta distancia en flexión y luego retrocede, por lo que rebota en la dirección opuesta. En este sentido, el rebote de la extremidad en realidad es deficiente en la enfermedad cerebelosa, pero está exagerado en los estados espásticos.

Los pacientes con estas diferentes anormalidades del tono no muestran alteración en la fuerza muscular o en su caso es muy ligera, lo que indica que el mantenimiento de la postura comprende más que la contracción voluntaria de los músculos. También es notorio que la mayor parte de los signos de hipotonía cerebelosa está ausente en los músculos flácidos de la enfermedad de los nervios periféricos, lo que señala que el cerebelo ejerce un efecto modulador único a los niveles espinales segmentarios.

Otros síntomas de enfermedad cerebelosa Con las lesiones cerebelosas agudas pueden ocurrir pérdida ligera de la fuerza muscular y fatiga excesiva de los músculos. Asimismo, es posible que el brazo ipsolateral no se balancee de modo normal durante la marcha en caso de enfermedad cerebelosa unilateral. Como estos síntomas no pueden explicarse con base en otros trastornos de la función motora, deben considerarse manifestaciones primarias de enfermedad cerebelosa, pero nunca son graves o persistentes y tienen poca importancia clínica; cualquier cosa que se aproxime a la hemiparesia en la distribución o la gravedad no debe atribuirse a enfermedad cerebelosa.

Los *movimientos mioclónicos,* es decir contracciones breves (desde 50 a 100 mseg) desorganizadas de músculos o grupos de músculos, en algunos cuadros patológicos se combinan con ataxia cerebelosa. Cuando múltiples contracciones irregulares entorpecen algún movimiento volitivo pueden tomarse de manera errónea por temblor atáxico (el mismo error puede ser causado por la asterixis). Ramsey-Hunt describió el mioclono en relación con una rara enfermedad heredodegenerativa (pág. 937), pero también se observa en trastornos por almacenamiento neuronal de índole diversa. El *mioclono de acción* puede ser el principal signo residual de una encefalopatía por hipoxia, como se describe en la página 89, y se ha planteado que tales trastornos tienen origen cerebeloso. El mioclono se describe en mayor detalle en el capítulo 6.

Más inasequible que la función del cerebelo en el control motor es la supuesta participación de esta estructura en todas las formas de las funciones cognitivas y de la conducta (véanse las revisiones de Leiner y de Schmahmann y Sherman). Estos autores y otros describieron una gran variedad de alteraciones de la memoria y el conocimiento, las funciones de lenguaje y la conducta en pacientes con enfermedades que en apariencia se limitaban al cerebelo (según se determinó mediante tomografía computadorizada e imagen por resonancia magnética). No hay duda de que las lesiones cerebelosas interfieren en la génesis de los reflejos condicionados y quizá también en el deterioro moderado de algunas tareas aprendidas, lo cual se detecta por medio de pruebas especializadas. Sin embargo, hasta la fecha no se conoce un síndrome clínico patológico uniforme en el que un característico déficit cognitivo y conductual se relacione con una lesión particular del cerebelo, y los mecanismos propuestos por los que pequeñas lesiones cerebelosas pueden influir en las funciones cognitivas se mantienen como especulaciones.

Diagnóstico diferencial de la ataxia

En el diagnóstico de trastornos caracterizados por *ataxia cerebelosa generalizada* (que afectan extremidades, la marcha y el habla), la forma de comienzo (rapidez de inicio y evolución) y grado de permanencia de la ataxia asumen particular importancia, como se resume en el cuadro 5-1. Cada una de las causas principales se expone en el capítulo correspondiente. En los adultos, los cuadros paraneoplásicos y desmielinizantes son los que causan la mayor proporción de casos de las formas de comienzo agudo, y las hereditarias son la causa usual de las de evolución muy lenta y a largo plazo (crónicas), en particular si sólo afectan la marcha. Estas últimas constituyen hoy en día un gran grupo heterogéneo, en el cual, en muchos casos, se ha definido un origen genético, y se revisan con toda extensión en el capítulo 39.

Cuadro 5-1
Diagnóstico de la ataxia cerebelosa generalizada

FORMA DE COMIENZO Y EVOLUCIÓN	CAUSAS
Aguda-transitoria	Intoxicación con alcohol, litio, barbitúricos, difenilhidantoína u otros antiepilépticos (se acompaña de disartria, nistagmo y a veces confusión; caps. 42 y 43). Ataxia episódica que reacciona a la acetazolamida (cap. 37). Hiperamonemias de la niñez (cap. 37).
Aguda y por lo regular reversible	Posinfecciosa con cambios inflamatorios leves en CSF (cap. 36). Encefalitis cerebelosa vírica (cap. 33).
Aguda persistente	Hipertermia que comienza con coma (cap. 17). Intoxicación con mercuriales o tolueno (inhalación de solventes; pintura en aerosol; cap. 43). Posanóxica con mioclono de intención.
Subaguda (curso de semanas)	Tumores encefálicos como el meduloblastoma, el astrocitoma, el hemangioblastoma (por lo común con cefalea y papiledema; cap. 31). Alcohólica-nutricional (caps. 41 y 42). Paraneoplásica, a menudo con opsoclono y anticuerpos anticerebelosos específicos (en particular surge con el carcinoma de mama u ovario; cap. 31). Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (cap. 33). Absceso cerebeloso (cap. 32). Enfermedad de Whipple (a menudo junto con mioclono y movimientos oculomasticatorios). Esprue (enteropatía por gluten). Esclerosis múltiple.
Crónica (meses a años)	Ataxia de Friedreich y otras degeneraciones espinocerebelosas; otras degeneraciones cerebelosas hereditarias [degeneraciones oligopontocerebelosas o de tipo corticocerebeloso (cap. 39)]. Forma adulta del síndrome de X frágil Enfermedades metabólicas hereditarias, a menudo con mioclono (cap. 37). Ataxias de la niñez, que incluyen la ataxia telangiectasia, la agenesia cerebelosa y la disinergia cerebelosa mioclónica de Ramsay Hunt (cap. 39).

CSF = líquido cerebroespinal.

La *ataxia unilateral* sin signos acompañantes suele ser causada por infarto o tumor del hemisferio cerebeloso ipsolateral o por una enfermedad desmielinizante que afecta las conexiones cerebelosas en el tallo encefálico.

La ataxia de la neuropatía sensitiva profunda y del ataque de la columna o cordón posterior de la médula espinal ("ataxia sensitiva") puede simular la ataxia cerebelosa; tal situación quizá se deba al ataque de las gruesas fibras aferentes espinocerebelosas periféricas. Empero, no debe haber gran dificultad para diferenciar una de otra si el clínico advierte pérdida del sentido de posición articular distal, no surgen signos cerebelosos concomitantes como disartria o nistagmo, hay arreflexia tendinosa y se pierden los efectos correctores de la visión de la ataxia sensitiva. En la neuropatía periférica de la misma naturaleza y en el ataque de la médula espinal en forma invariable aparece el signo de Romberg, que traduce una disfunción correspondiente de las gruesas fibras aferentes de las columnas posteriores; tal signo no se identifica en las lesiones de los hemisferios cerebelosos, excepto que la persona al inicio puede "oscilar" su cuerpo con los ojos abiertos y un poco más, si los cierra. Este tipo de temblor llega a su forma extrema en la polineuropatía de fibras gruesas vinculada con anticuerpos contra la glucoproteína de la mielina (MAG), pero sus signos son más similares a los de un temblor esencial demasiado intenso, como se expone en el capítulo siguiente y en el 46. En el síndrome de Miller Fisher, que según algunos autores es una variante de la neuropatía de Guillain-Barré, la sensibilidad está intacta o muestra mínimo compromiso, y probablemente la ataxia intensa y el temblor de intención provienen de una afección muy selectiva de tipo periférico de las fibras nerviosas espinocerebelosas.

El ataque de las mismas fibras mencionadas en los haces espinocerebelosos de la médula puede causar los mismos efectos; las causas frecuentes son las lesiones compresivas sobreagudas como el meningioma torácico o las de tipo desmielinizante. Una vez más, se advierte que el signo de Romberg es intenso. En ocasiones, un temblor "cerebeloide" en una extremidad es consecuencia de una lesión de la porción dorsolateral de la médula que interrumpe fibras aferentes, con bastante probabilidad las que se dirigen a los haces espinocerebelosos.

La *ataxia vertiginosa* es sobre todo un trastorno de la marcha y se distingue por la queja franca de vértigos e inclinación hacia un lado, visión con punto sobrepasado y nistagmo rotatorio (cap. 15). La *ataxia no vertiginosa* de la marcha causada por paresia vestibular (p. ej., toxicidad por estreptomicina) tiene cualidades especiales que se describen en el capítulo 7. El vértigo y la ataxia cerebelosa pueden ser fenómenos concurrentes, como ocurre en algunos pacientes con una enfermedad paraneoplásica y en los que tienen un infarto de la porción lateral del bulbo raquídeo y la cara inferior del cerebelo. Una ataxia rara y transitoria de las extremidades contralaterales ocurre de manera aguda después de infarto o hemorragia de la parte anterior del tálamo (*ataxia talámica*); en adición a los signos de las partes vecinas, a menudo se observa asterixis unilateral acompañante. Además, la lesión de la parte superior del lóbulo parietal (áreas 5 y 7 de Brodmann) puede causar una ataxia similar de las extremidades contralaterales.

BIBLIOGRAFÍA

ALLEN GI, TSUKAHARA N: Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev* 54:957, 1974.

BABINSKI J: De l'asynergie cerebelleuse. *Rev Neurol* 7:806, 1899.

CHAMBERS WW, SPRAGUE JM: Functional localization in the cerebellum: I. Organization in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal. *J Comp Neurol* 103:104, 1955.

CHAMBERS WW, SPRAGUE JM: Functional localization in the cerebellum: II. Somatotopic organization in cortex and nuclei. *Arch Neurol Psychiatry* 74:653, 1955.

DIENER HC, DICHGANS J: Pathophysiology of cerebellar ataxia. *Mov Disord* 7:95, 1992.

EVARTS EV, THACH WT: Motor mechanism of the CNS: Cerebrocerebellar interrelations. *Annu Rev Physiol* 31:451, 1969.

GILMAN S: Cerebellar control of movement. *Ann Neurol* 35:3, 1994.

GILMAN S, BLOEDEL J, LECHTENBERG R: *Disorders of the Cerebellum*. Philadelphia, Davis, 1980, pp 159–177.

HALLETT M, BERARDELLI A, MATHESON J, et al: Physiological analysis of simple rapid movement in patients with cerebellar deficits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:124, 1991.

HALLETT M, SHAHANI BT, YOUNG RR: EMG analysis of patients with cerebellar deficits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38:1163, 1975.

HOLMES G: The cerebellum of man: Hughlings Jackson Lecture. *Brain* 62:1, 1939.

JANSEN J, BRODAL A: *Aspects of Cerebellar Anatomy*. Oslo, Johan Grundt Tanum Forlag, 1954.

KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSEL TM(eds): *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.

LEINER HC, LEINER AL, DOW RS: Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behav Neurosci* 100:443, 1986.

SCHMAHMANN JD, SHERMAN JC: The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121:561, 1998.

SPRAGUE JM, CHAMBERS WW: Control of posture by reticular formation and cerebellum in the intact, anesthetized and unanesthetized and in the decerebrated cat. *Am J Physiol* 176:52, 1954.

STEWART TG, HOLMES G: Symptomatology of cerebellar tumors: A study of forty cases. *Brain* 27:522, 1904.

THACH WT JR, GOODKIN HP, KEATING JG: The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu Rev Neurosci* 150:403, 1992.

THACH WT JR, MONTGOMERY EB Jr: Motor system, in Pearlman AL, Collins RC (eds): *Neurobiology of Disease*. New York, Oxford University Press, 1992, pp 168–196.

URBAN PP, MARX J, HUNSCHE S, et al: Cerebellar speech representation. *Arch Neurol* 60:965, 2003.

CAPÍTULO 6

TEMBLOR, MIOCLONO, DISTONÍAS FOCALES Y TICS

Cabe considerar en estos momentos el tema del temblor por sus relaciones con las enfermedades de los núcleos basales y el cerebelo. Además, en este capítulo se describe un grupo heterogéneo de trastornos del movimiento: mioclono, discinesias facial y cervical, espasmos ocupacionales (distonías focales) y tics. Estos trastornos son sobre todo de naturaleza involuntaria y pueden ser muy incapacitantes, pero tienen una base patológica incierta y una relación indefinida con los trastornos motores extrapiramidales o con otras categorías estándar de enfermedad neurológica. Se describen en conjunto aquí por conveniencia de la exposición.

TEMBLOR

El *temblor* puede definirse como un movimiento oscilatorio rítmico más o menos involuntario producido por contracciones sincrónicas alternas o irregulares de músculos con inervación recíproca. La cualidad rítmica distingue al temblor de otros movimientos involuntarios y la inclusión de los músculos agonistas y antagonistas lo diferencia del clono. Se reconocen dos categorías generales: normal (o fisiológica) y anormal (o patológica). La primera, como su nombre lo indica, es un fenómeno normal; se encuentra en todos los grupos de músculos que se contraen y persiste durante el estado de vigilia e incluso en ciertas etapas del sueño. El movimiento es tan fino que apenas puede observarse a simple vista y sólo si se estiran con firmeza los dedos de las manos; en la mayor parte de los casos se requieren instrumentos especiales para identificarlo. Su frecuencia varía entre 8 y 13 Hz, la frecuencia dominante es de 10 Hz en el adulto y un poco menor en el niño y el anciano. Se proponen diversas hipótesis para explicar el temblor fisiológico; la tradicional consiste en que refleja la vibración pasiva de los tejidos corporales secundaria a la actividad mecánica de origen cardiaco (balistocardiograma). Desde luego, ésta no es la explicación completa del temblor fisiológico. Como señaló Marsden, es probable que varios factores adicionales —como estimulación del huso muscular, tasas de disparo agrupadas no fusionadas de las neuronas motoras y frecuencias resonantes naturales e inercia de los músculos y otras estructuras— tengan mayor importancia. Algunos investigadores consideran ciertos temblores anormales como variantes o exageraciones del temblor fisiológico, por ejemplo, las variedades metabólicas del temblor postural o de acción y por lo menos un tipo de temblor familiar; es decir, se trata de "temblor fisiológico incrementado" (véase más adelante).

El temblor anormal o patológico, que es lo que quiere decirse cuando se emplea el término *temblor* desde el punto de vista clínico, afecta de manera preferencial ciertos grupos musculares, partes distales de las extremidades (en especial los dedos y las manos); con menos frecuencia, las partes proximales; cabeza, lengua, maxilar inferior o cuerdas vocales, y rara vez el tronco, y se presenta sólo durante el estado de vigilia. En la mayor parte de las formas la tasa es de 4 a 7 Hz, es decir, cerca de la mitad de la que caracteriza al temblor fisiológico. En cualquier individuo la tasa es bastante constante en todas las partes afectadas. El advenimiento de la electromiografía (EMG) y los dispositivos mecánicos de registro permitió subclasificar los temblores anormales de acuerdo con su velocidad, su relación con la postura de las extremidades y los movimientos voluntarios, su patrón de actividad EMG (sincrónica o alterna) en los grupos musculares opositores y su respuesta a ciertos fármacos.

Los siguientes tipos de temblores, cuyas características se resumen en el cuadro 6-1, son los que se observan con más frecuencia en la práctica clínica. En el análisis clínico por lo común se diferencian con base en: 1) carácter rítmico; 2) amplitud; 3) frecuencia, y 4) relación con el movimiento, postura y relajación. El análisis en cuestión permite también diferenciar los temblores de un gran conjunto de estados diferentes de ellos, como fasciculaciones, ataxia sensitiva, mioclono, asterixis, epilepsia parcial continua, clono y escalofríos.

Temblores posturales y de acción

Estos términos, que se emplean de manera intercambiable, se refieren a un temblor que se presenta cuando las extremidades y el tronco se mantienen activamente en ciertas posiciones (como sostener los brazos estirados) y que puede persistir durante los movimientos activos. De manera más particular, el temblor no se produce cuando las extremidades están relajadas, pero se hace evidente cuando los músculos se activan. Se intensifica conforme se demanda mayor precisión al movimiento en cuestión, pero no se aproxima al grado de incremento que se observa en el llamado temblor de intención, el cual se relaciona con enfermedad cerebelosa. En contraste con el temblor de reposo o estático (parkinsoniano), que desde el punto de vista electromiográfico se caracteriza por la actividad alternante en los músculos agonistas y antagonistas, la mayor parte de los casos de temblor de acción se distingue por descargas agrupadas hasta cierto punto rítmicas de la motoneurona alfa que se producen de manera no muy sincrónica y simultánea en los grupos musculares opuestos. Las ligeras desigualdades en la fuerza y los momentos de la contracción de los grupos musculares opuestos son los aspectos que explican este tipo de temblor.

Los temblores de acción son de varios tipos, aspecto que los vuelve más difíciles de interpretar que otros temblores.

Temblor fisiológico intensificado Un tipo de temblor de acción parece sólo una exageración del temblor normal o fisiológico; tiene la misma frecuencia que el temblor fisiológico (unos 10 Hz), pero mayor amplitud. Este temblor, que se desencadena de mejor forma al sostener los brazos estirados con los dedos de las manos separados, es característico del miedo y la ansiedad intensos, de ciertos trastornos metabólicos (hipertiroidismo, hipercortisolismo, hipoglucemia), feocromocitoma, esfuerzo físico intenso, abstinencia de alcohol y otros fármacos sedantes, y de los efectos tóxicos de varias sustancias: litio, ácido nicotínico, xantinas (café, té, aminofilina, refrescos de cola) y corticoesteroides. Es notable que el temblor de acción transitorio de este tipo pueda reproducirse mediante inyección intravenosa de adrenalina o de agentes adrenérgicos beta como isoproterenol. Young y colaboradores presentaron pruebas de que la intensificación del temblor fisiológico que ocurre en estos estados metabólicos y tóxicos diversos se debe a estimulación de receptores musculares tremorígenos de tipo adrenérgico beta a causa de las concentraciones incrementadas de catecolaminas circulantes. Por tanto, parece que la sincronización de las unidades motoras en el temblor fisiológico, aunque no es principalmente de origen nervioso, de todas maneras está influida por la actividad nerviosa central y periférica.

Temblor de abstinencia de alcohol La característica más notoria del síndrome de abstinencia de alcohol es un tipo especial de tem-

Cuadro 6-1
Tipos principales de temblor

TIPO DE TEMBLOR	FRECUENCIA HZ	LOCALIZACIONES PREDOMINANTES	AGENTES INTENSIFICADORES	AGENTES ATENUANTES
Fisiológico (incrementado)	8 a 13	Manos	Adrenalina, adrenérgicos beta	Alcohol, antagonistas adrenérgicos beta
Parkinsoniano (en reposo)	3 a 5	Manos y antebrazos, dedos, pies, labios, lengua	Estrés emocional	L-dopa, anticolinérgicos
Cerebeloso (de intención, atáxico, "rúbrico")	2 a 4	Extremidades, tronco, cabeza	Estrés emocional	Alcohol
Postural o de acción	5 a 8	Manos	Ansiedad, miedo, adrenérgicos beta, abstinencia de alcohol, xantinas, litio, ejercicio, fatiga	Antagonistas adrenérgicos beta en algunos casos
Esencial (familiar, senil)	4 a 8	Manos, cabeza, cuerdas vocales	Igual que arriba	Alcohol, propranolol, primidona
Batir alterno	3.5 a 6	Manos, cabeza	Igual que arriba	Clonacepam, alcohol, antagonistas adrenérgicos beta
Ortostático	4 a 8 irregular	Piernas	Bipedación quieta	Reposo, caminata, clonacepam, valproato
Temblor de neuropatía	4 a 7	Manos	—	
"Mioclono palatino"	60 a 100/min	Paladar, en ocasiones músculos faciales, faríngeos y proximales de las extremidades	—	Clonacepam, valproato

blor de acción muy relacionado con el temblor fisiológico exagerado. El mismo efecto se produce después de un periodo sostenido de abstinencia de otros fármacos sedantes (benzodiacepinas, barbitúricos). Le-Febvre-D'Amour y colaboradores describieron dos tipos de temblores relativamente distintos en el periodo de abstinencia alcohólica, el primero, con frecuencia superior a 8 Hz y actividad continua en músculos antagonistas y que recuerda el temblor fisiológico, pero de amplitud mayor y que mejora con el propranolol (Koller y col.). El segundo, menor de 8 Hz, se distingue por descargas definidas de actividad EMG que ocurren en forma sincrónica en los músculos antagonistas, como el que se observa en un tipo de temblor familiar (véase adelante). Cualquiera de estos tipos de temblor puede ocurrir después de un periodo hasta cierto punto breve de intoxicación ("sacudidas matutinas"). Algunos alcohólicos, al recuperarse del estado de abstinencia, manifiestan un temblor persistente del tipo familiar esencial que se describe más adelante. Los mecanismos que participan en los síntomas de la abstinencia de alcohol se estudian en el capítulo 42.

Temblor esencial (familiar) El temblor en cuestión, que es el más común, muestra una frecuencia menor (4 a 8 Hz) que el temblor fisiológico y no se acompaña de otros cambios neurológicos, razón por la cual se le llama "esencial". El temblor de este tipo es relativamente lento y a menudo surge como la única anormalidad neurológica en varios miembros de la familia, que por esa característica recibe el nombre de *familiar* o *hereditario*. Se hereda por medio de un rasgo dominante autosómico que tiene virtualmente penetrancia completa. Es imposible diferenciar los temblores idiopático y familiar con base en sus propiedades fisiológicas y farmacológicas, razón por la cual quizá no deban considerarse entidades separadas. La alteración mencionada, conocida a veces como "temblor benigno", casi no lo es en muchos enfermos, pues empeora con la edad e interfiere en grado marcado en las actividades normales. El término *temblor de acción* es muy ambiguo cuando se aplica al temblor esencial, como se destaca en párrafos anteriores; en sentido estricto, denota empeoramiento del estado trémulo, cuando se activa alguna extremidad pero, como se explica después, es la *conservación de una postura* el elemento que realmente intensifica tales temblores. Desde el punto de vista clínico, un tipo de temblor esencial más rápido tiene la misma frecuencia (6 a 8 Hz) que el temblor fisiológico intensificado, lo cual ha hecho que algunos clínicos planteen su carácter idéntico. Sin embargo, se advierten algunas diferencias clínicas fisiológicas que enseguida se exponen.

El temblor familiar o esencial con frecuencia hace su aparición en el segundo decenio, pero puede comenzar en la infancia y desde entonces persistir. Un segundo pico del incremento de la incidencia ocurre en los adultos de más de 35 años de edad. Ambos sexos están afectados. Es un trastorno hasta cierto punto común, con una prevalencia calculada de 415 por 100 000 personas de más de 40 años de edad (Haerer y col.). La frecuencia del temblor, como se destaca, es de 4 a 8 Hz y por lo común está en la porción inferior de tal espectro; tiene amplitud variable. Dicha frecuencia disminuye un poco con la edad, en tanto que aumenta su amplitud, como describe Elble. Salvo su frecuencia, la *característica patognomónica es su aspecto o su intensificación intensa cuando el sujeto intenta conservar estática la postura de un miembro*. A semejanza de muchos temblores, al de tipo esencial lo empeoran la emoción, el ejercicio y la fatiga.

El temblor casi siempre inicia en los brazos y suele ser simétrico, pero en cerca de 15% de los pacientes puede aparecer primero en la mano dominante. Un temblor grave aislado en el brazo o la pierna sugiere otro padecimiento (enfermedad de Parkinson o distonía focal, como se describe más adelante). Es posible que el temblor se limite a las extremidades superiores o que se agregue un movimiento de la cabeza de lado a lado o de adelante a atrás u ocurra en forma independiente. El temblor de la cabeza rara vez precede al de las manos. El temblor de la cabeza también es de naturaleza postural y desaparece cuando ésta recibe apoyo. Se ha observado también que los temblores de extremidades y cabeza tienden a disminuir de intensidad cuando el paciente camina. En algunos de los enfermos cuyo temblor quedó localizado en la cabeza durante 10 años o más, fue poca la evolución para abarcar los brazos (si es que la hubo) y se puede decir que no hubo empeoramiento de la amplitud del

movimiento. En casos avanzados el temblor terminó por afectar el maxilar inferior, los labios, la lengua y la laringe, lo cual le dio un tono trémulo a la voz. El cuadro por lo común no incluye a las extremidades pélvicas o si las compromete la afección es mínima. En una gran serie de casos familiares publicada por Bain y colaboradores, no se observó temblor solitario de maxilar inferior o de cabeza; tampoco hubo un vínculo neto con la enfermedad de Parkinson, con la ataxia cerebelosa ni con la distonía. (Sin embargo, muchos sujetos con la enfermedad mencionada mostraron temblor en reposo y también esencial.) Muchos individuos con este último tipo de temblor identifican los efectos intensificadores de la ansiedad y los aplacadores del alcohol en su temblor. En algunos de los pacientes de los autores se advierte intensificación extraordinaria del temblor cuando el sujeto recupera la conciencia después de la anestesia.

Los estudios electromiográficos indican que el temblor es generado por "andanadas" más o menos rítmicas y casi simultáneas de actividad en pares de músculos agonistas y antagonistas (fig. 6-1*B*). Con menor frecuencia, en particular, en los temblores ubicados en límites bajos de la frecuencia hay una alternancia de actividad entre los músculos agonistas y antagonistas ("temblor alterno") como un signo que es más característico del parkinsonismo, con el cual se asemeja superficialmente (véase más adelante). El temblor de los dos tipos mencionados puede ser incapacitante, pero en la experiencia autoral es más rebelde al tratamiento el temblor alterno más lento porque es más invalidante. Este tipo de temblor puede incrementar su intensidad hasta el punto en el que la escritura se vuelve ilegible y el paciente no puede llevar una cuchara o un vaso a sus labios sin derramar su contenido. Con el tiempo, todas las tareas que requieren destreza manual se tornan difíciles o imposibles. El tratamiento de estos temblores se analiza más adelante.

Temblor de la polineuropatía Adams y colaboradores describieron un temblor discapacitante de acción en sujetos con polineuropatías desmielinizante y paraproteinémica crónicas, como se expuso en el capítulo anterior en relación con el temblor de la ataxia. Es un signo particularmente notable de la polineuropatía causada por anticuerpos IgM contra la glucoproteína de la mielina (MAG), como se mencionó en el capítulo anterior. Remeda al temblor esencial "grueso" y de manera típica empeora si se pide al paciente que sostenga un dedo de la mano cerca de un "blanco". Los trazos EMG son más irregulares que los observados en el temblor familiar-esencial. Pedersen y colaboradores reconocen que su amplitud varía mucho, con una oscilación laterolateral considerable, inducida al contraerse músculos activos en forma simultánea; también advirtieron poca supresión del temblor con las "cargas" impuestas a la extremidad, a diferencia de muchos otros temblores orgánicos. Se plantea la hipótesis de que pudiera tratarse de alguna alteración de las fibras aferentes que llegan al huso muscular. En ocasiones alguna neuropatía inflamatoria de fibras gruesas, de tipos agudo o crónico, se caracteriza por un temblor atáxico notable (de intención) y otro temblor más rápido de acción. Asimismo, la atrofia muscular peronea hereditaria (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) puede acompañarse de un temblor del tipo esencial-familiar; dicha combinación de síntomas constituyó el punto de partida con base en el cual Roussy y Levy incorrectamente lo clasificaron como enfermedad individual y propia. Tales polineuropatías se exponen en el capítulo 46.

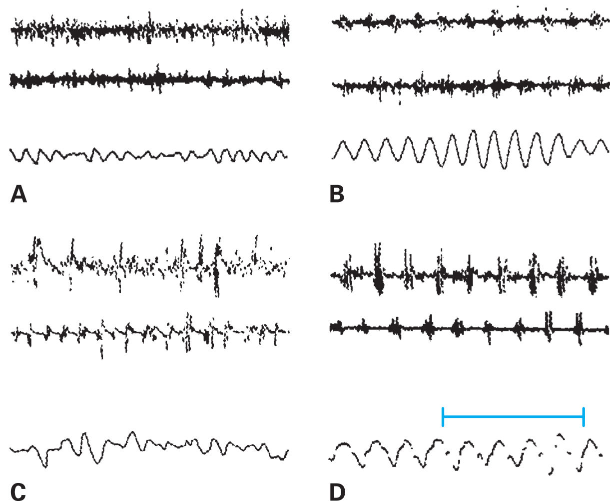


Figura 6-1. Tipos de temblor. En cada caso el trazo inferior es un registro acelerométrico de la mano estirada; los dos trazos superiores son electromiografías de superficie de los grupos musculares extensores (arriba) y flexores (en medio) de la muñeca. *A,* temblor fisiológico; no hay evidencias de sincronización de la actividad electromiográfica (EMG). *B,* temblor familiar esencial; los movimientos son muy regulares y las descargas EMG ocurren de manera simultánea en grupos musculares antagonistas. *C,* temblor neuropático; los movimientos son irregulares y las descargas EMG varían en tiempo entre los dos grupos. *D,* temblor parkinsoniano ("en reposo"); las descargas EMG alternan entre grupos musculares antagonistas. La calibración es de 1 seg. (Cortesía del doctor Robert R. Young.)

Otras formas de temblor de acción Los verdaderos temblores de este tipo aparecen en diversos cuadros clínicos. El temblor grueso de acción, que a veces se combina con el mioclono, acompaña a varios tipos de meningoencefalitis (en el pasado era muy frecuente en la paresia general de origen sifilítico) y algunas intoxicaciones (con bromuro de metilo y bismuto). Sus mecanismos anatómicos y fisiopatológicos no se conocen en detalle. Es importante destacar de nuevo que en algunas enfermedades de núcleos basales, incluida la de Parkinson, puede aparecer un temblor de acción de la variedad de alta frecuencia o más lento (esencial), y en estos casos se sobreañaden el temblor de acción y el estático, más típico, con predominio de uno respecto al otro.

Tratamiento del temblor esencial Un hecho curioso acerca de los temblores familiares y esenciales del tipo no alternado es que pueden suprimirse con unas cuantas copas de alcohol en más de 75% de los pacientes; pero el temblor vuelve una vez que los efectos del alcohol se disipan e incluso puede ser peor. Además, este tipo de temblor a menudo se inhibe mediante la administración oral durante un periodo largo del antagonista adrenérgico beta propranolol (entre 120 y 300 mg por día en dosis divididas o como una preparación de liberación prolongada). No obstante, el beneficio es variable y con frecuencia incompleto; la mayor parte de los estudios indica que 50 a 70% de los pacientes tiene cierto alivio sintomático. Algunos fármacos bloqueadores beta (pero no todos los demás) muestran eficacia moderada; los mejor estudiados son el metoprolol y el nadolol, que se toleran mejor que el propranolol (en relación con broncoespasmo, adormecimiento e impotencia, etc.), pero han generado resultados menos constantes que los objetivos con propranolol. Las ventajas relativas de diferentes fármacos de esta categoría se exponen en artículos de revisión elaborados por Louis y por Koller y colaboradores (2000), recomendables para tener una imagen más clara respecto al tratamiento. Young y colaboradores demostraron que ni el propranolol ni el etanol, cuando se inyectan por vía intraarterial en una extremidad, disminuyen la amplitud del temblor esencial. Esto sugiere que los efectos terapéuticos de tales agentes se deben menos a bloqueo de los receptores tremorígenos adrenérgicos beta periféricos que a su acción en el sistema nervioso central.

La primidona, un antiepiléptico (en dosis pequeñas de 25 a 50 mg iniciales que se aumentan poco a poco), también ha sido eficaz para controlar el temblor esencial y es posible probarla en individuos que no mejoran con fármacos bloqueadores beta o que no los toleran. Debe subrayarse que muchos de los pacientes que atendieron los autores no toleraron efectos adversos como somnolencia, náuseas y ataxia leve que el fármaco produce. Es recomendable iniciar el tratamiento con dosis pequeñas de dicho fármaco y aumentarlas poco a poco hasta llegar a 75 mg al día. La gabapentina, el topiramato (véase Connor) y un gran número de otros fármacos

se han utilizado con resultados variables, pero se les considera como productos de segunda línea. Estos otros medicamentos han sido revisados por Louis. La amantadina ejerce un efecto pequeño en el temblor y puede utilizarse como producto complementario.

Es más difícil de suprimir el temblor esencial de "carácter alterno" y predominio cinético, pero puede reaccionar de manera satisfactoria al clonacepam (Biary y Koller); sin embargo, en la experiencia de los autores tal estrategia no ha sido satisfactoria. En la experiencia autoral el alcohol y la primidona han sido menos eficaces. De hecho, el temblor ha sido rebelde a muchos de los intentos de suprimirlo con fármacos.

Las inyecciones de toxina botulínica pueden aplacar la intensidad del temblor esencial, pero muchas veces el paciente no acepta como reacción acompañante la debilidad de los músculos del brazo y la mano. El mismo medicamento inyectado en las cuerdas vocales suprime el temblor intenso de la voz, pero hay que tener enorme cuidado de no paralizarlas.

En casos desesperados, se pueden obtener buenos resultados con un estimulador talámico del tipo utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson (pág. 924) y al parecer ha logrado una respuesta duradera que persiste durante años; algunos detalles de tal situación se pueden revisar en un estudio pequeño publicado por Sydow y colaboradores.

Temblor parkinsoniano (de reposo)

Es de tipo burdo, rítmico, con una frecuencia de 3 a 5 Hz. Desde el punto de vista electromiográfico se caracteriza por descargas de actividad que alternan entre los grupos musculares opositores. El temblor se localiza con más frecuencia en una o ambas manos y antebrazos y menos a menudo en los pies, el maxilar inferior, los labios o la lengua (fig. 6-1*D*). Ocurre cuando la extremidad está en una *actitud de reposo* y se suprime o disminuye por el movimiento voluntario, al menos de manera momentánea, sólo para reafirmarse una vez que la extremidad asume una nueva posición. Por esta razón con frecuencia el temblor parkinsoniano se refiere como *temblor de reposo* o *temblor durante el reposo*, pero estos términos necesitan calificarse. Mantener el brazo en una actitud de reposo o conservarlo fijo en otras posiciones requiere cierto grado de contracción muscular, aunque ligera. El temblor por lo general desaparece si la mano temblorosa está del todo relajada, como ocurre cuando el brazo se apoya por completo en el carpo y el codo; sin embargo, el paciente rara vez alcanza esta posición. Por lo común mantiene un estado de contracción tónica ligera del tronco y los músculos proximales de las extremidades. En condiciones de reposo completo, es decir, en todas las fases del sueño excepto las más ligeras, el temblor desaparece, como se observa con la mayor parte de los temblores anormales excepto el mioclono palatino y ocular.

El temblor parkinsoniano toma la forma de flexión-extensión o abducción-aducción de los dedos o de la mano; la pronación-supinación de la mano y el antebrazo también es una forma de presentación. La flexión-extensión de los dedos en combinación con la aducción-abducción del pulgar produce el temblor clásico de "rodar píldoras". Éste continúa mientras el paciente camina, a diferencia del temblor esencial; asimismo puede evidenciarse por primera vez al caminar o exagerarse durante este movimiento. Cuando las piernas se afectan, el temblor toma la forma de un movimiento de flexión-extensión del pie, algunas veces la rodilla; en el maxilar inferior y los labios se ve como un movimiento hacia arriba y hacia abajo y de persecución, respectivamente. Los párpados, si se encuentran entrecerrados, tienden a agitarse en forma rítmica (blefaroclono) y la lengua, cuando se protruye, puede moverse hacia dentro y hacia afuera de la boca casi a la misma frecuencia que el temblor de cualquier otro lugar. El llamado efecto de rueda dentada, que el examinador percibe durante el movimiento pasivo de las extremidades (signo de Negro), tal vez no sea más que un temblor palpable sobrepuesto a la rigidez y no es tan específico de la enfermedad de Parkinson. Resulta sorpresivo que la frecuencia del temblor sea constante durante periodos largos, pero la amplitud varía. El estrés emocional incrementa la amplitud y puede sumarse a los efectos de un temblor fisiológico o esencial intensificado; al evolucionar la enfermedad, la rigidez cada vez mayor de las extremidades lo disimula o aplaca. El temblor parkinsoniano interfiere poco (aunque sea sorprendente) en los movimientos voluntarios; por ejemplo, es posible que un paciente tembloroso eleve un vaso lleno de agua y se lo lleve a los labios, y beba su contenido sin derramar una gota; por irónico que parezca, no ocurre lo mismo en el caso de un temblor esencial "benigno" avanzado, como se destaca en párrafos anteriores.

El temblor de reposo es más a menudo una manifestación del síndrome de Parkinson, ya sea la variedad idiopática descrita por James Parkinson (parálisis agitante) o la inducida por fármacos. En la primera el temblor es hasta cierto punto suave y más o menos limitado a los músculos distales; con frecuencia es asimétrico y al inicio puede ser unilateral. El temblor del parkinsonismo posencefalítico (ahora extinto) a menudo tiene una mayor amplitud y comprende los músculos proximales. En ninguna enfermedad se observa una correspondencia estrecha entre el grado de temblor y el de rigidez o acinesia. También puede verse un temblor de tipo parkinsoniano en personas ancianas sin acinesia, rigidez o facies en máscara. En algunos de estos pacientes el temblor es seguido años después por las demás manifestaciones de la parálisis agitante, pero no en la mayoría; el temblor permanece estacionario por muchos años o progresa con suma lentitud y los fármacos antiparkinsonianos no lo afectan. Los pacientes con la forma familiar (wilsoniana) o la adquirida de la degeneración hepatocerebral también pueden presentar un temblor de tipo parkinsoniano, que suele mezclarse con uno atáxico y otras anormalidades motoras extrapiramidales.

El temblor parkinsoniano se suprime en cierto grado mediante el derivado de fenotiacina etopropacina, el trihexifenidilo y otros agentes anticolinérgicos, y de manera un poco menos consistente pero algunas veces muy impresionante con L-dopa y los fármacos agonistas dopaminérgicos, que son la principal forma de tratamiento para las demás características del parkinsonismo. Las lesiones estereotáxicas en el núcleo basal ventrolateral del tálamo disminuyen o suprimen el temblor de manera contralateral. Esta situación se torna más difícil porque un temblor parkinsoniano algunas veces se relaciona con un temblor adicional de frecuencia más rápida (véase antes y pág. 916); el último es de acción o postural y responde mejor a los fármacos bloqueadores beta y a la primidona que a los medicamentos antiparkinsonianos. El tratamiento se revisa con mayor detalle en el capítulo 39.

Temblor de intención (atáxico)

(Véase también cap. 5)

Como se expuso en el capítulo 5, la palabra *intención* es ambigua en este contexto porque el temblor por sí mismo no es intencional y ocurre no cuando el paciente intenta realizar un movimiento sino sólo durante las fases más demandantes de un desempeño activo. En este sentido es un *temblor cinético* o *de acción*, pero este último término encierra otras connotaciones para los neurólogos, como se describió antes. El término *atáxico* es un sustituto adecuado para *intención* porque este temblor siempre se combina con ataxia cerebelosa y se agrega a ésta, como se describe en el capítulo 5. Su característica distintiva es que su completa expresión requiere la ejecución de un movimiento exacto, preciso, proyectado. El temblor está ausente cuando las extremidades se encuentran inactivas y durante la primera parte de un movimiento voluntario pero, conforme la acción continúa y se demandan ajustes finos del movimiento (p. ej., tocar la punta de la nariz o el dedo del explorador), aparece una interrupción irregular, más o menos rítmica (2 a 4 Hz) de progresión continua con oscilaciones de lado a lado y puede continuar

como varias sacudidas después que se alcanzó el objetivo. A diferencia del temblor familiar y del parkinsoniano, las oscilaciones ocurren en más de un plano. El temblor y la ataxia pueden interferir de manera importante con el desempeño de actos de destreza del paciente. En algunos enfermos ocurre una oscilación rítmica de la cabeza sobre el tronco (titubeo), o del tronco mismo, con casi la misma frecuencia. Como ya se señaló, este tipo de temblor siempre indica enfermedad del cerebelo o sus conexiones, en particular a través del pedúnculo cerebeloso superior, pero determinadas enfermedades de nervios periféricos en ocasiones lo simulan.

Como se destacó en la página 76, existe otro tipo de temblor más violento vinculado con ataxia cerebelosa en el que cada movimiento, incluso levantar un poco el brazo o mantener posturas estáticas con los brazos sostenidos al costado, causa un movimiento de "batir de alas" de límites amplios, con ritmo de 2 a 5 Hz, algunas veces de fuerza suficiente como para hacer que el paciente pierda el equilibrio. En dichos casos la lesión suele localizarse en el mesencéfalo, donde afecta las proyecciones ascendentes de las fibras dentadorrubrotalámicas y la parte medial del núcleo reticular tegmentario medial. A causa de la localización de la lesión en la región del núcleo rojo, al principio Holmes lo designó como temblor *rúbrico*. Pese a ello, evidencias experimentales en monos indican que el temblor se produce no por una lesión del núcleo rojo por sí misma sino por la interrupción de las fibras dentadotalámicas que atraviesan este núcleo, es decir, las fibras eferentes cerebelosas del pedúnculo cerebeloso superior y el brazo conjuntivo (Carpenter). Este tipo de temblor se ve en algunos pacientes con esclerosis múltiple y enfermedad de Wilson, en ocasiones con lesiones vasculares y de otro origen en el tegmento del mesencéfalo y el subtálamo, y rara vez como un efecto de medicamentos antipsicóticos. Una lesión en el núcleo talámico ventrolateral opuesto puede abolirlo. Los agentes bloqueadores adrenérgicos beta, los fármacos anticolinérgicos, la isoniacida y la L-dopa tienen pocos efectos terapéuticos. La estimulación del tálamo puede ser útil en casos graves que son consecuencia de lesiones de esclerosis múltiple en los pedúnculos cerebelosos.

Los mecanismos que participan en la producción del temblor de intención o atáxico se revisaron en el capítulo 5.

Espasmo geniano Se trata de un trastorno de temblor episódico con gran carga familiar de zonas del mentón y labio inferior que comienza en la niñez y que empeora con el paso del tiempo. Factores que desencadenan los movimientos son el estrés psíquico y la concentración, y Danek lo describe como "cuadro tembloroso". En raras ocasiones abarca otros músculos de la cara. Es importante diferenciar dicho trastorno de entidades como temblor esencial, mioquimia facial y temblor palatino. El rasgo se hereda por un mecanismo dominante autosómico que reside en un locus del cromosoma 9.

Temblor ortostático primario Se trata de un temblor poco común circunscrito a extremidades pélvicas que tiene como signo característico aparecer sólo durante la bipedación tranquila y que cesa casi de inmediato con la marcha. Es difícil clasificarlo y pertenece más bien a trastornos locomotores, que los temblores de otro tipo. Se ha registrado la frecuencia del temblor y es de 14 a 16 Hz, lo cual dificulta su observación y hace más fácil palparlo. A pesar de todo, puede originar discapacidad notable conforme la persona intenta estabilizarse en respuesta al estado trémulo. Un signo acompañante notable es la sensación de desequilibrio intenso que determina que el paciente abra sus piernas y pies en la bipedación; las personas no pueden caminar en línea recta (marcha en tándem). Los autores observaron intensa contracción tónica de las extremidades pélvicas durante la bipedación, al parecer, en un intento de "superar" el desequilibrio (Heilman, Thompson y col.). Como dato sorprendente, son poco frecuentes las caídas y por ello a veces el trastorno se atribuye a la histeria. Es poca la afección de extremidades superiores o no se produce. A menudo, el primero o el segundo pasos cuando la persona comienza a caminar son torpes, pero salvo tal periodo la marcha es por completo normal. No aparece el carácter trémulo cuando el paciente se sienta o está en decúbito, pero en estas últimas posiciones puede ser desencadenado por la contracción potente de músculos de la extremidad pélvica contra resistencia.

Algunos autores como Wee y colaboradores clasifican el trastorno como un tipo de temblor esencial, pero muchas de sus características sugieren lo contrario. Sharott y colaboradores han hecho tal sugerencia, es decir, que representa la intensificación de un temblor fisiológico en reacción al desequilibrio; otros observan un ritmo intrínseco de 16 Hz aproximadamente que genera el daño de la médula espinal en sujetos con mielopatía y ello sugiere que el temblor proviene del raquis.

Muchos de los pacientes con tal problema mejoran con la administración de clonacepam, gabapentina, primidona o valproato de sodio.

Temblor distónico Los temblores "intercalados" con la distonía son difíciles de clasificar, pero hay que tomarlos en consideración. Tienden a ser focales en el cuello, y en forma típica se advierte que tal zona está levemente girada hacia un lado, o puede manifestarse en una mano distónica. El temblor no es del todo rítmico y a veces es espasmódico o intermitente. Cuando no se manifiesta la postura distónica primaria, el temblor puede atribuirse a un origen desconocido. Los casos se comentan con mayor detalle en la sección de distonía focal. Además, un número importante de individuos con distonía manifiesta un temblor esencial.

Temblor de origen histérico

El temblor es una manifestación relativamente rara aunque muy impresionante de la histeria, pero remeda otros tipos de temblor orgánico y por ello dificulta el diagnóstico. Los temblores de origen histérico por lo común se limitan a una sola extremidad; se les puede observar a simple vista, son menos regulares que los temblores estáticos o de acción comunes, y su amplitud disminuye o desaparece cuando el individuo está distraído, por ejemplo, cuando se le solicita que haga un movimiento complejo con la mano contraria. Si el explorador inmoviliza la mano y el brazo afectados, el temblor puede desplazarse a una porción más proximal de la extremidad o a otra parte del cuerpo ("peregrinaje del temblor"). Otros signos útiles para identificar el temblor de los histéricos son la intensificación del mismo cuando se colocan pesos a la extremidad, por ejemplo, cuando se le pide a la persona que levante un libro u otro objeto pesado, lo cual disminuye casi todos los demás temblores, y la aparición de movimientos en espejo en la mano contralateral. El temblor de los histéricos persiste en reposo y durante el movimiento y tiene menor propensión, en comparación con los temblores cuyo origen no es histérico, a las influencias modificadoras de la postura y el movimiento voluntario.

Temblores de tipo mixto o complejo

No todos los temblores corresponden con exactitud a los descritos hasta ahora. A menudo se observan variaciones en uno o más aspectos particulares a partir del patrón clásico, o un tipo de temblor manifiesta una característica que suele considerarse correspondiente a otro tipo. En algunos pacientes parkinsonianos, por ejemplo, el temblor se intensifica en vez de obstaculizarse con los movimientos activos; en otros puede ser muy leve o no presentarse "en reposo" y sólo se hace evidente durante los movimientos de las extremidades. Como ya se mencionó, el paciente con temblor parkinsoniano clásico puede además manifestar un temblor fino de las manos estiradas, es decir, un temblor postural o de acción, y a veces también un elemento de temblor atáxico. De manera semejante, en las etapas avanzadas el temblor esencial o familiar puede adoptar los aspectos de un temblor cerebeloso o de intención. Gordon Holmes fue muy cuidadoso al señalar que los pacientes con lesiones cerebelosas

agudas en ocasiones muestran un temblor parkinsoniano, además de los signos ordinarios de ataxia y temblor atáxico.

Las características de un tipo de temblor pueden estar tan mezcladas con las de otro que no es posible clasificarlo de manera satisfactoria. Por ejemplo, ciertos pacientes con temblor esencial o familiar, o con degeneración cerebelosa, presentan un temblor rítmico, parkinsoniano según su ritmo con el tiempo, que no se observa en reposo pero aparece con ciertas posturas sostenidas. Puede adoptar la forma de abducción y aducción o flexión y extensión de los dedos de las manos cuando el peso del paciente se apoya en parte sobre las manos, como en la posición de escritura, o tal vez aparezca como temblor de los dedos estirados o del muslo, si el individuo está sentado.

Fisiopatología del temblor

Por medio de la observación general de personas con temblor de tipos parkinsoniano, postural o de intención, Narabayashi registró descargas rítmicas de actividad unicelular en el núcleo intermedio ventral del tálamo (y también en la porción medial del pálido y en el núcleo subtalámico) sincrónicas con las "ondas" del temblor. Las neuronas en que nacen las andanadas sincrónicas están dispuestas en forma somatotópica y reaccionan a impulsos cinestésicos provenientes de los músculos y articulaciones que intervienen en el temblor. La lesión por estereotaxis en cualquiera de los sitios mencionados lo anula. La eficacia de una lesión talámica en particular pudiera provenir de interrupción de las proyecciones palidotalámicas y dentadotalámicas o muy probablemente de la interrupción de proyecciones que proceden de la porción ventrolateral del tálamo hasta la corteza premotora, dado que los impulsos que generan el temblor cerebeloso, a semejanza de los que causan la coreoatetosis, son mediados en definitiva por el haz corticoespinal lateral.

En los párrafos siguientes se señalan algunos de los conocimientos actuales sobre los aspectos fisiológicos de temblores específicos.

Temblor esencial Hasta la fecha se han explorado después de muertos sólo algunos cuantos enfermos con temblor esencial, y en dicho estudio no se ha identificado alguna lesión a la cual pudiera atribuirse el temblor sin lugar a dudas (Herskovits y Blackwood; Cerosimo y Koller). Los temblores de acción del tipo esencial y familiar, a semejanza de los parkinsonianos y los atáxicos (de intención), pueden ser anulados o aplacados (en la mitad contralateral) por pequeñas lesiones estereotáxicas del núcleo ventrolateral basal el tálamo, como ya se comentó, por medio de percusiones que interrumpan el sistema corticoespinal y también por lesiones cerebelosas unilaterales manifiestas; en tales aspectos también difieren del temblor fisiológico intensificado. No se ha esclarecido el dilema de identificar el sitio del cual nace el temblor esencial, si es que existe algún generador unitario. Como indicó McAuley, los datos de algunos estudios demostrativos de alguna actividad rítmica en la corteza que corresponde a la actividad del temblor sugieren más un origen común en otro sitio que la intervención primaria de la corteza. Con base en registros electrofisiológicos en pacientes, dos puntos de origen posibles de la actividad oscilatoria son los circuitos oligocerebelosos y el tálamo. No se dilucida si una estructura particular posee una ritmicidad intrínseca o, como se piensa en la actualidad, la enfermedad "libera" el temblor como expresión de oscilaciones recíprocas en circuitos de los sistemas dentado-tallo encefálico-cerebelo o tálamo-techo. Los estudios de Colebatch y colaboradores, llevados a cabo con la corriente sanguínea en sujetos con temblor esencial, corroboran que el cerebelo muestra activación selectiva; sobre tal base, ellos plantean que surge una liberación de un mecanismo oscilatorio en la vía olivocerebelosa. Dubinsky y Hallett demostraron que las olivas inferiores se tornan hipermetabólicas cuando se activa el temblor esencial, afirmación que Wills y colaboradores cuestionan, quienes registraron un mayor flujo sanguíneo en el cerebelo y núcleos rojos pero no en la oliva. Elble revisó los mecanismos planteados anteriores, lo cual ha servido para destacar los argumentos que se exponen más adelante.

Temblor parkinsoniano Se desconoce el sitio anatómico exacto del cual parte el temblor parkinsoniano. En la enfermedad de Parkinson, las lesiones visibles predominan en la sustancia negra, situación también válida en la forma posencefalítica de la enfermedad. Empero, en animales, las lesiones experimentales circunscritas a la sustancia mencionada no originaron temblor, como tampoco lesionar las porciones estriadopalidales de los núcleos basales. Además, no todos los sujetos con lesiones de la sustancia negra padecen temblor; en algunos sólo se observa bradicinesia y rigidez. En un grupo de ocho enfermos intoxicados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), un análogo meperidínico que destruye las neuronas de la parte compacta de la sustancia negra (caps. 4 y 39), sólo cuatro terminaron por manifestar temblor, que tuvo más las características de un temblor de acción postural proximal que de un temblor en reposo, como exponen Burns y colaboradores.

Ward y colaboradores generaron un temblor similar al de Parkinson en monos al crear una lesión en el techo ventromedial del mesencéfalo exactamente por detrás del núcleo rojo y por arriba de la sustancia negra. Ward planteó que la interrupción de las fibras descendentes a dicho sitio liberaba un mecanismo oscilatorio en la porción inferior del tallo encefálico; ello posiblemente abarca la inervación de extremidades a través de la vía reticuloespinal. Otras posibilidades son que la lesión en el techo ventromedial interrumpa los pedúnculos superiores del cerebelo, una proyección tegmentaria-talámica o la extremidad descendente del pedúnculo cerebeloso superior, que actúa como vínculo en un mecanismo de retroalimentación dentadorreticulocerebeloso, hipótesis similar a la planteada para explicar el temblor esencial (fig. 5-3).

Temblor atáxico El cuadro en cuestión se produjo en monos al inactivar los núcleos cerebelosos profundos o al seccionar el pedúnculo cerebeloso superior por debajo de su decusación. La lesión de los núcleos interpuesto o dentado origina un temblor ipsolateral de tipo atáxico, como cabría esperar, que se acompaña de otras manifestaciones de la ataxia cerebelosa. Además, la lesión mencionada origina un "temblor simple", término que Carpenter aplicó a un temblor "de reposo" o parkinsoniano. Observó que este último se intensificaba más durante el periodo posoperatorio temprano y duraba menos que el temblor atáxico. Sin embargo, la coincidencia de los dos tipos de temblores y el hecho de que ambos fueran anulados por la ablación del núcleo talámico ventrolateral contralateral sugirió que poseen mecanismos nerviosos muy afines.

Temblor palatino ("mioclono palatino")

Es un trastorno raro y único que consiste en movimientos rápidos, rítmicos e involuntarios del paladar blando. Por muchos años se consideró una forma de mioclono unifásico (de aquí los términos *mioclono palatino* o *nistagmo palatino*). Por su movimiento rítmico continuo ahora se clasifica como temblor. Según Deuschl y colaboradores hay dos formas de este movimiento. Una se llama *temblor palatino esencial* y refleja la activación rítmica de los músculos tensores del velo palatino; no tiene bases patológicas conocidas. El movimiento del paladar imparte un chasquido audible repetitivo, que cesa durante el sueño. El segundo, la forma más común, es un *temblor palatino sintomático*; comprende los músculos elevadores del velo del paladar y se debe a un grupo diverso de lesiones del tallo cerebral que interrumpen el (los) fascículo(s) tegmentario(s) central(es), el (los) cual(es) contiene(n) fibras descendentes desde los núcleos mesencefálicos hasta el complejo olivar inferior. En los pacientes con este temblor su frecuencia es de 26 a 420 ciclos por minuto en la forma esencial y de 107 a 164 ciclos por minuto en la sintomática.

El temblor palatino sintomático, en contraste con el esencial y los de otro tipo, persiste durante el sueño y a menudo se relaciona con oscilopsia y signos cerebelosos unilaterales o bilaterales. En algunos casos del tipo sintomático tanto la faringe como los músculos faciales y extraoculares (nistagmo pendular o de convergencia), el diafragma, las cuerdas vocales e incluso los músculos del cuello y los hombros toman parte en los movimientos rítmicos persistentes. En la enfermedad de Whipple se observa un fenómeno similar en el que la contracción de los maseteros ocurre de manera simultánea con la convergencia ocular pendular (*miorritmia oculomasticatoria*).

Las imágenes de resonancia magnética no revelan lesiones que expliquen el temblor palatino esencial, pero en la forma sintomática se ven alteraciones en el tegmento del tallo cerebral y un agrandamiento notable unilateral o bilateral del núcleo olivar inferior. En el temblor palatino unilateral es la oliva contralateral la que se agranda. Se propone que las lesiones en la forma sintomática interrumpen el circuito (núcleo dentado-brazo conjuntivo-fascículo tegmentario central-núcleo olivar-núcleo dentado) que Lapresle y Ben Hamida llaman *triángulo de Guillain y Mollaret* (triángulo de Mollaret, que se considera en el cap. 5), en honor de la persona que estudió en detalle por primera vez el trastorno (págs. 72-73). El material patológico de los autores confirma las lesiones tegmentaria central-olivares, pero no contiene ejemplos de la producción de mioclono palatino por lesiones del cerebelo o de los núcleos dentado y rojo. Las lesiones fueron vasculares, neoplásicas, desmielinizantes (esclerosis múltiple) o traumáticas y se encontraron en el mesencéfalo o el tegmento pontino. No se cuenta con informes acerca de la anatomía patológica del temblor palatino esencial.

Las bases fisiológicas del temblor palatino aún son motivo de conjeturas. Matsuo y Ajax propusieron una hipersensibilidad de desnervación del núcleo olivar inferior y sus conexiones dentadas; Kane y Thach ofrecieron pruebas de que el suceso crítico en la génesis del temblor palatino es la desnervación no de la oliva sino del núcleo ambiguo y de la formación reticular dorsolateral adyacente al mismo. Dubinsky y colaboradores propusieron que el temblor palatino podría tener como base el mismo mecanismo que el temblor postural, es decir, quizá desinhibición de la oliva y acoplamiento rítmico de las neuronas de la oliva inducido por una lesión de la vía dentadoolivar. Los autores no están seguros de designar estos trastornos del ritmo como mioclono unifásico o como temblores.

El empleo de fármacos para tratar este trastorno del movimiento tiene buenos resultados variables. El clonacepam (0.25 a 0.5 mg/día, con incremento gradual a 3.0 a 6.0 mg/día) y el valproato de sodio (250 mg/día, con incremento a 1 000 mg/día) suprimen el movimiento en algunos casos. La tetrabenacina y el haloperidol a veces son útiles. La inyección selectiva de los músculos del paladar con toxina botulínica logra alivio moderado y es particularmente útil para eliminar el molesto "click" en el oído.

ASTERIXIS

El trastorno del movimiento que se conoce como *asterixis* fue descrito por Adams y Foley en 1953. En esencia consiste en lapsos arrítmicos de postura sostenida. Estas interrupciones repentinas de la contracción muscular sostenida permiten que la gravedad o la elasticidad inherente de los músculos produzca un movimiento, que el paciente luego corrige a veces en exceso. Más adelante, Adams y Schwab demostraron que el movimiento inicial o lapso en la postura se relaciona con silencio EMG por un periodo de 35 a 200 mseg. Al sincronizar los registros EMG y electroencefalográficos (EEG) Ugawa y colaboradores encontraron que una espiga, tal vez generada en la corteza motora, precedía de modo inmediato al periodo de silencio EMG. Esto confirmó que la asterixis difiere desde el punto de vista fisiológico tanto del temblor como del mioclono, con los que a menudo se confundía; se refiere de manera incorrecta como un "temblor negativo".

La asterixis se desencadena con mayor facilidad si se pide al paciente que sostenga los brazos estirados con las manos en dorsiflexión o que efectúe dorsiflexión con las manos y extienda los dedos mientras descansa los antebrazos sobre la cama o sobre los brazos de una silla. A continuación, pueden ocurrir movimientos de flexión de las manos una o varias veces por minuto. Los lapsos en caso de contracción muscular sostenida y los lapsos correspondientes en la actividad EMG suelen ser generalizados y puede ocasionarlos la contracción persistente de cualquier grupo muscular, incluso, por ejemplo, la protrusión de la lengua, el cierre de los párpados o los músculos del tronco. Si los músculos pequeños de los dedos están afectados quizá se requiera efectuar EMG para diferenciar asterixis de temblor y mioclono.

Este signo se observó por primera vez en pacientes con encefalopatía hepática, pero más adelante se notó en los que presentaban hipercapnia, uremia y otras encefalopatías metabólicas y tóxicas. No obstante, algunas veces aparecen lapsos de este tipo en el cuello y los brazos de una persona normal durante un periodo de somnolencia. La difenilhidantoína y otros anticonvulsivos pueden desencadenarla, lo que sugiere que estos fármacos están presentes en concentraciones excesivas.

Se identificó asterixis unilateral en el brazo y la pierna del lado opuesto a un infarto en el territorio de la arteria cerebral anterior, contralateral a una talamotomía estereotáxica, infarto talámico o hemorragia y con una lesión del mesencéfalo alto, por lo general como un fenómeno transitorio después de una apoplejía. Se han notificado algunos casos después de infarto en el territorio de la arteria cerebral anterior, pero la experiencia autoral se limita a la que proviene de lesiones talámicas. Montalban y colaboradores observaron asterixis unilateral en 45 personas sin anormalidades metabólicas o tóxicas. En más de la mitad de ese grupo hubo lesiones en el tálamo contralateral y en el resto una anormalidad en el puente o en un hemisferio cerebral. Los antiepilépticos intensifican dicho signo el cual, en uno de los pacientes que mostró una pequeña hemorragia en la porción anterior del tálamo, surgió sólo cuando se administraba el fármaco.

CLONO, MIOCLONO Y POLIMIOCLONO

Los términos *clono* (o *clónico[a]*), *mioclono* (o *mioclónico[a]*) y *polimioclono* se emplean de manera indistinta para designar cualquier serie rítmica o arrítmica de contracciones musculares breves, a manera de choques, que acompañan a una enfermedad del sistema nervioso central. *Clono* se refiere a una serie de *contracciones y relajaciones rítmicas, unifásicas* o *monofásicas* (es decir, *unidireccionales*) de un grupo de músculos, por lo que difiere de los temblores, que son siempre difásicos o bidireccionales. El término *mioclono* designa la contracción o las contracciones a manera de choques de un grupo de músculos, de ritmo y amplitud irregulares y, con pocas excepciones, asincrónicas y asimétricas en su distribución; si estas contracciones ocurren de manera aislada o se repiten en un grupo restringido de músculos, como los de un brazo o una pierna, los autores denominan al fenómeno *mioclono segmentario* o *mioclono simple*. Las contracciones arrítmicas generalizadas a manera de descarga se conocen como *mioclono múltiple* o *polimioclono*. En la descripción que sigue se pondrá de manifiesto que éste no es asunto de simple pedantería, sino que cada uno de los tres fenómenos tiene una fisiopatología diferente e implicaciones clínicas particulares.

Clono

En páginas anteriores se aludió al clono que aparece en relación con la espasticidad y la hiperreflexia tendinosa en enfermedades que afectan el haz corticoespinal (pág. 47). Se lo desencadena con más facilidad con la dorsiflexión potente del tarso; surge una serie de espasmos rítmicos de amplitud pequeña o moderada. La *epilepsia parcial continua* es un tipo especial de clono rítmico en el que uno o un grupo de músculos, por lo general de la cara, el brazo y la pierna, participan de manera continua (día y noche) en una serie de contracciones monofásicas rítmicas. Éstas pueden persistir durante semanas, meses o años. En la mayor parte de los casos hay una anomalía EEG correspondiente. Al parecer, el trastorno es de origen cerebral, pero su fundamento anatómico y fisiológico no está determinado en muchos casos (véase cap. 16 para encontrar una descripción más amplia).

Mioclono simple

Los pacientes con epilepsia idiopática pueden quejarse de una sacudida mioclónica localizada o una descarga breve de sacudidas mioclónicas que ocurren sobre todo al despertarse y un día o dos antes de sufrir una convulsión generalizada mayor, tras la cual estos movimientos cesan. A diferencia de lo que ocurre en el mioclono complejo que se considera más adelante, muy pocos individuos con este tipo de mioclono muestran deterioro mental y físico progresivo. Las sacudidas mioclónicas de un lado son el aspecto dominante de una forma particular de epilepsia de la infancia, la llamada epilepsia benigna con espigas rolándicas (pág. 279). Las sacudidas mioclónicas difusas son la principal o la única manifestación de un trastorno convulsivo muy poco común con características EEG distintivas llamado epilepsia mioclónica juvenil; este diagnóstico lo sugieren su aparición durante la adolescencia y síntomas que se hacen marcados durante la privación del sueño y el consumo de alcohol. El mioclono se relaciona con crisis atípicas de pequeño mal y acinéticas en el síndrome de Lennox-Gastaut (pág. 274); a menudo, el paciente cae durante el breve lapso de mecanismos posturales que siguen a una contracción mioclónica simple. Asimismo, en el síndrome de West de espasmos infantiles, los brazos y el tronco se flexionan o extienden de manera súbita en una sacudida mioclónica masiva simple (crisis de "navaja" o de "cabeceo"); ocurre regresión mental en casi 80 a 90% de los casos, aun cuando las crisis se tratan con éxito mediante hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Estos tipos de "epilepsias mioclónicas" especiales se consideran con mayor detalle más adelante y en el capítulo 16.

Mioclono difuso (mioclono múltiple o polimioclono)

En 1881, Friedreich describió bajo el título de *paramioclono múltiple* un caso esporádico de sacudida muscular amplia en un adulto. Es probable que el término *mioclono* se usara por primera vez en el curso de esta descripción. Los músculos participaban de manera difusa, en particular los de la parte inferior de la cara y los segmentos proximales de las extremidades, y el mioclono persistió por muchos años, aunque desaparecía durante el sueño. Ninguna otra alteración neurológica acompañó la anormalidad del movimiento. La naturaleza y las bases patológicas de este trastorno nunca se determinaron y su categoría como entidad clínica nunca ha sido segura. Durante muchos años se aplicó el término *paramioclono múltiple* a todas las variedades de alteraciones mioclónicas (así como otros fenómenos relacionados), hasta el punto en que casi perdieron su connotación clínica específica. El mioclono múltiple del tipo descrito por Friedreich puede ocurrir en forma pura o "esencial" como una enfermedad no progresiva, benigna, a menudo familiar, o como parte de un síndrome progresivo más complejo que puede ser incapacitante y letal. Algunos investigadores especifican la primera forma como primaria y la última como secundaria, pero estas designaciones tienen poco valor fundamental y sirven sólo para indicar diferencias en la gravedad y la evolución clínica. Existen también varias formas adquiridas que se vinculan con diversas enfermedades neurológicas, como se expone más adelante.

Mioclono esencial El llamado mioclono esencial puede iniciarse en cualquier periodo de la vida, pero suele aparecer por primera vez en la infancia y su etiología se desconoce. Un modo autosómico dominante de herencia es evidente en algunas familias. El mioclono toma la forma de fasciculaciones irregulares en una u otra parte del cuerpo y abarca grupos de músculos o músculos aislados, o incluso una porción de un músculo. Como resultado, un brazo puede flexionarse de modo repentino, la cabeza sacudirse hacia atrás o hacia adelante, o el tronco se curva o endereza. Es posible que los músculos de cara, cuello, maxilar inferior, lengua y oculares se contraigan, así como el diafragma. Algunas contracciones musculares no producen desplazamiento visible de la extremidad. Incluso fascículos del músculo cutáneo del cuello pueden manifestar este fenómeno, según Wilson. En ésta y en otras formas de mioclono la contracción muscular es breve (20 a 50 mseg), es decir, más rápida que en la corea, con la cual podría confundirse. La rapidez de la contracción mioclónica es la misma ya sea que afecte parte de un músculo, un músculo entero o un grupo de músculos. Muchos pacientes expresan pocas quejas, aceptan las intrusiones constantes de la actividad motora con estoicismo y llevan una vida activa hasta cierto punto normal. Es notable la ausencia de convulsiones, demencia y otros déficit neurológicos. En ocasiones se observa un indicio de ataxia cerebelosa leve y en una familia estudiada por R. D. Adams también estuvo presente un temblor esencial tanto en los miembros de la familia con polimioclonía como en los que no la experimentaban. Tanto el temblor como el mioclono se suprimían de forma asombrosa con la ingestión de alcohol. Marsden y colaboradores observaron a familias semejantes. En la serie de la Clínica Mayo, 19 de 94 pacientes con polimioclono lo tenían del tipo "esencial" (Aigner y Mulder).

Varios de los síndromes relacionados con el sueño que comprenden movimientos repetitivos de las piernas incluyen un elemento de mioclono. En pocos pacientes, sobre todo los ancianos con "síndrome de piernas inquietas" grave, el mioclono y las discinesias también son problemáticos durante el día. Los pacientes en cuestión caminan en su sitio y oscilan su cuerpo durante el sueño (Walters y col.). A veces los opiáceos son útiles para suprimir los movimientos. Los trastornos de este tipo se exponen en el capítulo 19.

Epilepsia mioclónica (véase también pág. 274) La epilepsia mioclónica, o epilepsia de mioclono, constituye otro síndrome importante de etiología múltiple. Una forma idiopática hasta cierto punto benigna, la epilepsia mioclónica juvenil, ya se mencionó y se revisa en el capítulo 16. Un tipo más grave de epilepsia mioclónica, que al principio puede ser un fenómeno aislado, con el tiempo se relaciona con demencia y otros signos de enfermedad neurológica progresiva (variedad familiar de Unverricht y Lundborg, pág. 285). Una característica sobresaliente de la última es una notable sensibilidad del mioclono a todos los tipos de estímulos. Si una extremidad se desplaza de manera pasiva o activa, la sacudida mioclónica resultante puede producir, a través de una serie de sacudidas más grandes y más o menos sincrónicas, una crisis convulsiva generalizada. Hacia el final de la infancia este tipo de mioclono sensible a estímulos suele ser una manifestación de la forma juvenil de enfermedad del almacenamiento de los lípidos que, en adición al mioclono, se caracteriza por convulsiones, degeneración retiniana, demencia, rigidez, parálisis seudobulbar y, en las etapas tardías, cuadriplejía en flexión.

Otra forma de mioclono sensible a los estímulos (reflejo), que se hereda como rasgo autosómico recesivo, se inicia en la parte tardía de la infancia o durante la adolescencia y se caracteriza por inclusiones neuronales (cuerpos de Lafora) en las cortezas cerebral y cerebelosa, y en los núcleos del tallo cerebral (pág. 274). En otra forma familiar que Eldridge y colaboradores describieron bajo el título de *mioclono báltico* la necropsia descubrió pérdida de células de Purkinje pero no cuerpos de inclusión. A diferencia de la enfermedad de Lafora, la variedad báltica de la epilepsia mioclónica tiene un pronóstico favorable, sobre todo si las convulsiones se tratan con ácido valproico.

Con la designación *síndrome mioclónico de mancha de color rojo cereza*, Rapin y colaboradores llamaron la atención sobre una forma familiar (autosómica recesiva) de mioclono de intención, incapacitante y difuso acompañado de pérdida visual y ataxia. Este trastorno se desarrolla de manera insidiosa durante la adolescencia. El signo más temprano es una mancha de color rojo cereza en la mácula que puede desvanecerse en las etapas crónicas de la enfermedad. El intelecto permanece relativamente indemne. El defecto enzimático específico parece ser una deficiencia de neuraminidasa lisosómica alfa (sialidasa), que da por resultado excreción de grandes cantidades de oligosacáridos sialitados en la orina. Lowden y O'Brien se refieren a este trastorno como *sialidosis del tipo 1* y lo distinguen de un segundo tipo, en el que los pacientes son de estatura corta (a causa de condrodistrofia) y a menudo experimentan deficiencia de galactosidasa beta en los tejidos y los líquidos corporales. En pacientes con sialidosis un material del tipo de los mucopolisacáridos se almacena en las células hepáticas, pero las neuronas sólo muestran acumulación inespecífica de lipofuscina. Un síndrome clínico similar de epilepsia mioclónica se observa en una variante de la distrofia neuroaxónica y en la forma neuropática de la parte tardía de la infancia y del principio de la edad adulta de la enfermedad de Gaucher, en la cual se relaciona con parálisis supranuclear de la visión y ataxia cerebelosa (pág. 821).

Mioclono difuso con alguna enfermedad neurológica adquirida (cuadro 6-2) En adultos, los cuadros clínicos en los que se observan movimientos mioclónicos difundidos y aleatorios como fenómeno transitorio o persistente incluyen trastornos estructurales como encefalitis vírica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, paresia general, fases avanzadas de la enfermedad de Alzheimer y de cuerpos de Lewy, y degeneración de núcleos basales y corteza (los tipos degenerativos se señalan en el cap. 39), ocasionalmente en la enfermedad de Wilson y con mayor frecuencia en el caso de trastornos metabólicos adquiridos (en forma prototípica en la encefalopatía urémica y la anóxica) y en intoxicaciones por algunos fármacos, en particular haloperidol, litio y anfetaminas; otras entidades más se incluyen en el cuadro 6-2. Comprenden la mayor parte de los casos de mioclono que el neurólogo observa. Un inicio agudo de polimioclono con confusión puede ocurrir en la intoxicación por litio; una vez que la ingestión se interrumpe, la mejoría se presenta (con lentitud durante días a semanas) y el mioclono se sustituye por temblores difusos de acción que más adelante cesan. Mioclonos difusos, intensos pueden ser una característica notable en la etapa inicial del tétanos y el envenenamiento con estricnina.

Un polimioclono que ocurre en la encefalopatía anóxica aguda debe distinguirse del mioclono de acción posanóxica, o de intención, que aparece durante la recuperación (véase más adelante). Una encefalopatía con mioclono difuso puede presentarse en la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Whipple con afección del sistema nervioso central (ambas se estudian en el cap. 40). El factor común a todos estos trastornos es una enfermedad neuronal difusa.

El mioclono acompañado de signos de incoordinación cerebelosa, incluso *opsoclono* (movimientos conjugados rápidos e irregulares de los ojos, pero sobre todo conjugados en todos los planos), es otro síndrome descrito tanto en niños como en adultos con diversos nombres. Casi todos los casos siguen una evolución crónica, con gravedad que aumenta y disminuye. Muchos de los casos de la infancia se relacionan con *neuroblastoma* oculto y algunos reaccionan a la administración de corticoesteroides. En el adulto se describe un síndrome similar como efecto remoto de un carcinoma (en especial de pulmón, mama y ovario), pero también ocurre a todas las edades como manifestación hasta cierto punto benigna de una enfermedad posinfecciosa benigna (tal vez vírica) (Baringer y col.). En algunos casos el mioclono se relaciona sólo con ataxia cerebelosa y temblor, y el opsoclono está ausente; en otros se combinan mioclono, convulsiones, degeneración retiniana,

Cuadro 6-2
Causas de mioclono generalizado y regional

Formas epilépticas (epilepsias mioclónicas)
- Enfermedad de Unverricht-Lundborg
- Enfermedad de cuerpos de Lafora
- Mioclono báltico
- Epilepsia benigna con espigas rolándicas
- Epilepsia mioclónica juvenil
- Espasmos infantiles (síndrome de West)
- Mioclono de manchas rojo cereza (deficiencia de sialidasa)
- Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)
- Lipofuscinosis ceroide (enfermedad de Kuf)
- Enfermedad de Tay-Sachs

Formas esenciales y heredofamiliares

Demencias mioclónicas
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- Panencefalitis esclerosante subaguda
- Poliodistrofia familiar progresiva
- Enfermedades de Alzheimer, cuerpos de Lewy y Wilson (ocasional en etapas avanzadas)
- Enfermedad de Whipple del sistema nervioso central
- Degeneración corticobasal ganglionar
- Atrofia dentadorrubropalidoluysiana
- Demencia por sida

Mioclono con enfermedad cerebelosa (ataxia mioclónica)
- Síndrome opsoclono-mioclono [(anti-Ri) paraneoplásico, neuroblastoma, pos y parainfeccioso]
- Mioclono posanóxico (Lance Adams)
- Disinergia cerebelosa mioclónica de Ramsay-Hunt

Trastornos metabólicos y tóxicos
- Hipoxia cerebral (variedad aguda)
- Uremia
- Tiroiditis de Hashimoto
- Intoxicación con litio
- Intoxicación con haloperidol y algunas veces fenotiacinas
- Encefalopatía hepática (rara)
- Toxicidad por ciclosporina
- Encefalopatía por deficiencia de ácido nicotínico
- Tétanos
- Otras intoxicaciones con fármacos

Formas de mioclono focal y espinal
- Mielitis por herpes zoster
- Otras mielitis víricas no especificadas
- Esclerosis múltiple
- Lesión traumática de la médula espinal
- Malformación arteriovenosa de la médula espinal
- Neuronitis mioclónica espinal subaguda

temblor cerebeloso y ataxia (disinergia cerebelosa mioclónica de Ramsay Hunt; véase pág. 937).

Como ya se mencionó, el mioclono difuso es una característica relevante de una enfermedad transmisible subaguda única de los adultos, que suele referirse como enfermedad de *Creutzfeldt-Jakob,* y que se caracteriza por demencia, trastornos de la marcha y la coordinación, y todas las formas de aberraciones mentales y visuales. Al principio las sacudidas tienen un carácter azaroso, pero en el curso de la enfermedad adquieren cierta ritmicidad y simetría. Asimismo, se observa una respuesta exagerada de sobresalto y pueden producirse mioclonos por estímulos táctiles, auditivos y visuales en las etapas avanzadas del padecimiento. En esta alteración también ocurre una destrucción progresiva de las células nerviosas, sobre todo, pero no sólo, de las cortezas cerebral y cerebelosa, y un impresionante grado de gliosis. Además de la destrucción parenquimatosa, el tejido cortical muestra una fina red de vacuolización; de aquí que se prefiera la designación *encefalopatía espongiforme subaguda*. Tanto la forma esporádica como la rara presentación familiar de esta enfermedad se deben a un agente transmisor poco convencional, o prion (véase también pág. 653).

En otro grupo más de "*demencias mioclónicas*" la anormalidad relacionada más notoria es un deterioro progresivo del intelecto. Como las epilepsias mioclónicas, las demencias mioclónicas pueden ser esporádicas o familiares y afectar tanto a niños como adultos. Un tipo infantil raro es la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES), una enfermedad adquirida subaguda o crónica (en ocasiones remitente), relacionada en cierta forma con la infección por el virus del sarampión (pág. 650). Ford describió otra variedad de naturaleza familiar y que afecta a lactantes y niños pequeños y a la que llamó *poliodistrofia progresiva*. Tras los antecedentes de nacimiento y desarrollo normales en los primeros meses o años de vida, ocurre un deterioro psicomotor progresivo, como cuadriplejía espástica, crisis epilépticas, mioclono y ceguera. La alteración patológica fundamental es una destrucción de las células nerviosas de las cortezas cerebral y cerebelosa con gliosis sustitutiva.

Mioclono de intención o acción (posanóxico) Este tipo de mioclono lo describieron Lance y Adams en 1963 en un grupo de pacientes en recuperación de encefalopatía hipóxica. Cuando el paciente se encuentra relajado, la extremidad y los otros músculos esqueléticos están pasivos (salvo en los casos más graves) y el mioclono sólo aparece rara vez durante los movimientos lentos y suaves (como erguirse). Sin embargo, los movimientos rápidos (balísticos), en especial cuando se dirigen a un blanco, como tocar el dedo del examinador, desencadenan una serie de sacudidas mioclónicas irregulares que difieren en rapidez y ritmicidad del temblor de intención. Por esta razón se denominó *mioclono de intención* o de *acción*. Sólo la extremidad que está en movimiento se afecta; de aquí que sea un mioclono localizado y causado por estímulos. Puede afectarse el habla; es fragmentada a causa de las sacudidas mioclónicas y el paciente tiende a repetir casi de modo compulsivo una sílaba o una palabra, como sucede en la palilalia.

El mioclono de acción siempre se acompaña de ataxia cerebelosa. La anatomía patológica aún no se verifica. Lance y Adams encontraron que las descargas irregulares se transmitían por los fascículos corticoespinales, precedidas en algunos casos por una descarga desde la corteza motora. Chadwick y colaboradores postularon un mecanismo reflejo de asa reticular. Hallett y colaboradores encontraron un mecanismo cortical reflejo en operación en algunos casos y un mecanismo reflejo reticular en otros. No ha podido decidirse si éstos son dos aspectos de un mismo mecanismo.

Los barbitúricos y el ácido valproico ayudan en algunos casos. Los autores prefieren combinar clonacepam con valproato. En otros casos han resultado útiles los barbitúricos y el ácido valproico. Los autores prefieren la combinación de clonacepam y el ácido recién mencionado. Los datos de algunos estudios clínicos y notificaciones de casos sugieren que el piracetam, fármaco en experimentación y, con mayor posibilidad, el anticonvulsivo levetiracetam pueden ser útiles (Krauss y col.). En el pasado se recomendó usar 5-hidroxitriptófano solo o en combinación con triptófano u otros fármacos (van Woert y col.). Por lo común se necesita combinar varios de los medicamentos mencionados para que el paciente se torne funcional.

Mioclono espinal o segmentario

(Véase también la página 1066)

Es imposible sostener la opinión de que el mioclono restringido monofásico siempre surge de la corteza cerebral, el cerebelo o el tallo encefálico, porque son formas que no pueden ser atribuibles a una lesión espinal o medular exclusiva. Hace años Campbell y Garland describieron el mioclono espinal subagudo de origen desconocido y en las publicaciones se siguen citando casos similares. Los autores atendieron varios de los pacientes de ese tipo en que el mioclono se restringía a los músculos de la pared abdominal o torácica en una mitad del cuerpo o en las extremidades pélvicas; sólo en raras ocasiones pudieron identificar la causa y las características del líquido cerebroespinal eran normales. Asume la forma de un movimiento arrítmico casi siempre continuo de un grupo de músculos; se le da el nombre de "propioespinal" a tal forma, en particular cuando comprende el mioclono de flexión o extensión repetitivos de la mitad superior del cuerpo, agravado por el estiramiento o la acción.

Se ha inducido en animales un mioclono segmentario netamente demarcado por medio del virus de la enfermedad de Newcastle, y en humanos se han publicado ejemplos de mielitis con movimientos mioclónicos segmentarios irregulares (rítmicos o arrítmicos). Muchos de los cuadros en cuestión afectaron las extremidades pélvicas o unos cuantos músculos de una de ellas. En la experiencia autoral, este tipo de mioclono mielítico aparece después de la mielitis por zoster, la mielitis transversa posinfecciosa y rara vez en casos de esclerosis múltiple, compresión epidural o después de lesión traumática espinal. Se ha descrito también una forma paraneoplásica. Cuando se utilizaron en mielografía medios de contraste fuertemente ionizados, a veces se observaron espasmos dolorosos y mioclono en segmentos en que se concentraba el medio radiopaco por un bloqueo.

El tratamiento es difícil y se recurre a una combinación de antiepilépticos y diacepinas, al igual que en el mioclono de origen cerebral. El levetiracetam, inhibidor de glicina, según notificaciones, produce buenos resultados en casos en que han sido ineficaces otros medicamentos (Keswani y col.).

Fisiopatología del mioclono múltiple

Parece lógico asumir que el mioclono se debe a descargas anormales de conjuntos de neuronas o de interneuronas a causa de la excitabilidad incrementada de estas células o de la remoción de algún mecanismo inhibidor.

Las relaciones sensitivas son un aspecto destacado del mioclono múltiple, en particular las que tienen que ver con los trastornos metabólicos, y acabarán por arrojar alguna luz sobre el mecanismo. Luz centelleante, sonido intenso o estímulo táctil inesperado en alguna parte del cuerpo inician una sacudida con tanta rapidez y de forma tan sostenida que debe utilizar una vía sensitiva motora directa o el mecanismo participante en la reacción de sobresalto. Los estímulos repetidos pueden reclutar una serie de sacudidas mioclónicas en incrementos que culminan en una convulsión generalizada, como a menudo ocurre en el síndrome mioclónico familiar de Unverricht-Lundborg. Otro tipo de mioclono sensitivo es aquel de forma audiógena, característico de la enfermedad de Tay-Sachs. Cada estímulo auditivo da por resultado parpadeo, elevación repentina de los brazos y otros movimientos. Esta sacudida mioclónica generalizada no se caracteriza por fatiga con los estímulos sucesivos y es específica de modalidad.

La evidencia que implica la hiperexcitabilidad cortical en el mioclono es indirecta, se basa sobre todo en el hallazgo de que los componentes corticales del potencial evocado somatosensorial son muy largos. En algunos de esos casos las sacudidas mioclónicas también tienen una relación temporal estricta ("de tiempo seguro") con las espigas precedentes en el área rolándica contralateral, lo que indica la probabilidad de que la corteza cerebral desempeñe una función activa y quizá primaria en la elaboración del mioclono (Marsden y col.; Brown y col.); sin embargo, también es factible que los potenciales corticales se proyecten desde estructuras subcorticales que asimismo se proyectan a vías motoras descendentes. En el humano la impresión es que el mioclono de acción posanóxico tiene su base en la hiperactividad refleja de la formación reticular y que el único daño consistente se halla en el cerebelo más que en la corteza cerebral (véase antes "Mioclono de intención o acción"). Como se destacó en párrafos anteriores, varios tipos de mioclono guardan íntima relación con degeneraciones de la corteza cerebelosa.

Los exámenes patológicos brindan poca ayuda para determinar los sitios esenciales de esta descarga neuronal inestable porque la enfermedad neuronal es muy difusa en la mayor parte de los casos. Al parecer, las lesiones más restringidas relacionadas con el mioclono se localizan en la corteza cerebelosa, los núcleos dentados y la región pretectal. Se propone como mecanismo posible la falta de influencia moduladora del cerebelo sobre el sistema talamocortical de neuronas, pero no está claro si la actividad motora desinhibida se expresa a continuación por las vías corticoespinal o reticuloespinal. Por ejemplo, las inyecciones de pentilenetetrazol provocan mioclono en las extremidades de los animales y éste persiste después de la sección de los fascículos corticoespinal y otros descendentes hasta que las estructuras de la parte baja del tallo cerebral (reticulares bulbares) se destruyen.

SÍNDROMES PATOLÓGICOS DE SOBRESALTO

Todo el mundo se sobresalta o salta en cierto grado como reacción a un estímulo al parecer alarmante y por completo inesperado. De esa forma se reconoce el reflejo normal de sobresalto. Tal vez constituya una reacción de protección que se observa también en animales y al parecer su finalidad estriba en preparar el organismo para la fuga. Con el término *sobresalto patológico* los autores se refieren a un reflejo de sobresalto muy exagerado y a un grupo de otros trastornos inducidos por estímulos de los que una parte decisiva es el sobresalto. En muchas formas el sobresalto no puede separarse del mioclono (simple), excepto por su naturaleza generalizada y un impactante desencadenamiento mediante diversos estímulos.

Además de las formas exageradas del reflejo de sobresalto normal, el síndrome de sobresalto más frecuente es el llamado enfermedad de sobresalto, conocida también como *hiperexplexia* o *hiperekplexia* (Gastaut y Villeneuve). Se observa proclividad familiar a esta enfermedad (p. ej., "franceses saltarines de Maine" y otros, que se describirán más adelante). Este trastorno fue revisado por Wilkins y colaboradores y por Ryan y colaboradores; los últimos autores localizaron mediante análisis de enlace el gen en el cromosoma 5q. No se sabe que el cambio bioquímico resultante ocurra en la subunidad alfa-1 del receptor inhibitorio de glicina (Shiang y col.).

La descripción de un número cada vez mayor de casos de enfermedad de sobresalto ha condicionado que la profesión médica se familiarice con los atributos especiales del trastorno. Cualquier estímulo —más a menudo de tipo auditivo pero también un destello de luz, un golpecito sobre el cuello, el dorso o la nariz, o incluso la presencia de alguien detrás del paciente— desencadena una contracción repentina de las musculaturas orbicular, del cuello y raquídea, e incluso a veces de las piernas. En la reacción normal de sobresalto la contracción es más intensa y generalizada, con menos tendencia al hábito. Puede haber un salto y en ocasiones un grito involuntario con caída subsecuente al suelo. Como señalan Suhren y colaboradores y Kurczynski, el trastorno se transmite en algunas familias como rasgo autosómico dominante. En los casos de estudio de este último autor los sujetos afectados, lactantes, se encontraban de manera persistente hipertónicos e hiperrefléxicos (hasta dos a cuatro años de edad) y sufrían sacudidas mioclónicas generalizadas nocturnas y a veces diurnas que acabaron por desaparecer con la maduración del sistema nervioso.

Más adelante durante la vida el sobresalto excesivo debe distinguirse de las convulsiones epilépticas, que pueden iniciarse con una sacudida de sobresalto o mioclónica masiva (epilepsia de sobresalto) y del síndrome de Gilles de la Tourette, del cual el sobresalto puede ser una manifestación destacada (pág. 95). En la enfermedad de sobresalto idiopática, incluso con una caída, no ocurre pérdida de la conciencia y no se encuentran manifestaciones de tics y otras anomalías neurológicas.

La reacción de sobresalto auditivo puede ser una manifestación de otras enfermedades neurológicas. Es un aspecto central de la enfermedad de Tay-Sachs (pág. 807), la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) y de algunos casos de "síndrome del hombre rígido" (pág. 1279). Las reacciones de sobresalto auditivo, visual y somático son aspectos característicos de algunas de las enfermedades de almacenamiento de lípidos y de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

El mecanismo del trastorno de sobresalto es materia de muchas especulaciones. En los animales el sustrato anatómico se localiza en los núcleos reticulares pontinos, con transmisión hacia la parte baja del tallo cerebral y las motoneuronas espinales o raquídeas a través de los fascículos reticuloespinales. Durante el sobresalto, en el EEG se puede observar un complejo de espiga-onda lenta del vértex o frontal, seguido por desincronización general de los ritmos corticales; entre uno y otro momento del sobresalto, los trazos EEG son normales. Algunos autores proponen la desinhibición de ciertos centros del tallo cerebral. Otros, con base en las pruebas de potenciales evocados somatosensitivos, sugieren que los reflejos hiperactivos de asa larga constituyen la base fisiológica de la enfermedad de sobresalto (Markand y col.). Wilkins y colaboradores consideran que la hiperexplexia es un fenómeno independiente (distinto al reflejo de sobresalto anormal) que cae dentro del espectro de trastornos mioclónicos sensibles a los estímulos. Es probable que la alteración del receptor de glicina sea el origen de alguna forma de hiperexcitabilidad en uno u otro de los sistemas de alerta motora o reticular.

La relación de la hiperexplexia y el fenómeno manifestado por los "franceses saltarines de Maine" no está clara. James Beard describió en 1868 estos últimos casos entre los pequeños grupos de madereros de habla francesa de posición social baja del norte de Maine. Los sujetos manifestaban una reacción francamente excesiva a los estímulos mínimos, a los que no podían adaptarse. La reacción consistía en saltar, elevar los brazos, gritar y batir las extremidades, a veces con ecolalia, ecopraxia y obediencia forzada a las órdenes, incluso si esta obediencia entrañaba el riesgo de lesión grave. En Malasia e Indonesia se observa un síndrome semejante que se conoce como *latah*, y en Siberia como *myriachit*. Este síndrome se explica en términos psicológicos como conducta condicionada operante (Saint-Hilaire y col.) o como una conducta culturalmente determinada (Simons). Es posible que los fenómenos secundarios complejos se expliquen de esta manera, pero el inicio estereotipado con sobresalto incontrolable y la ocurrencia familiar que se describieron con anterioridad atestiguan una base biológica semejante a la de la hiperexplexia.

Tratamiento El clonacepam controla los trastornos de "sobresalto" en grado variable.

TORTÍCOLIS ESPASMÓDICA Y OTRAS DISTONÍAS FOCALES

Estas distonías focales o segmentarias, en contraste con los trastornos distónicos generalizados descritos en el capítulo 4, son espasmos intermitentes, arrítmicos, breves o prolongados, o contracciones de un músculo o grupo adyacente de músculos que coloca una parte del cuerpo en posición forzada y antinatural. Cuando se limita a los músculos del cuello, los espasmos pueden ser más pronunciados en un lado, con rotación y extensión parcial de la cabeza (*distonía cervical idiopática* o *tortícolis*), o es posible que comprometa en especial los músculos posteriores o anteriores del cuello y la cabeza se hiperextienda (espasmo retrocólico, *retrocolis*) o incline hacia delante (anteroespasmo o espasmo procólico, *anterocolis*). Otras distonías restringidas a grupos musculares craneocervicales son los espasmos del orbicular del ojo, que causan un cierre forzado de los párpados (*blefaroespasmo*); la contracción de los músculos de la boca y el maxilar inferior, que puede ocasionar su abertura o cierre forzado y la retracción o seguimiento de los labios (*distonía bucomaxilar*). En la última alteración es posible que la lengua se protruya de manera involuntaria y forzada; los músculos de la garganta y cuello pueden experimentar un espasmo violento cuando el paciente intenta hablar o los músculos faciales contraerse en una mueca; asimismo es posible que los músculos laríngeos participen, lo que imparte una calidad forzada de tono alto a la voz (*disfonía espasmódica*). Más a menudo la disfonía espasmódica ocurre como un fenómeno aislado. Del gran número de distonías focales vistas en la clínica de trastornos del movimiento del *Columbia Presbyterian Hospital*, 44% se clasificó como tortícolis, 26% como disfonía espasmódica, 14% como blefaroespasmo, 10% como distonía focal de la mano y el brazo derechos (calambre del escritor) y 3% como distonía bucomaxilar. Ello refleja la distribución de datos obtenidos de la práctica de los autores y de otros colegas.

Los trastornos cinéticos mencionados son involuntarios y no pueden inhibirse, lo cual los diferencia de los espasmos o tics por hábito. En algún momento se pensó que la tortícolis era un tipo de neurosis, pero en la actualidad psiquiatras y neurólogos por igual aceptan que se trata de una forma localizada de distonía. Como se expone en el capítulo 4, es un dato característico de tales espasmos y de distonías focales similares que aparecen en las manos o pies para manifestar una activación simultánea de músculos agonistas y antagonistas (contracción compartida), tendencia del espasmo a propagarse a grupos de músculos vecinos que de manera normal no se activan por el movimiento (flujo excesivo), y a veces para incluir un temblor arrítmico intercalado; sin embargo, los signos en cuestión no son tan notables en muchas de las distonías focales como lo son en las variedades generalizadas (descritas en el cap. 4).

Por otro lado, el temblor en particular puede causar dificultades en el diagnóstico si no se aprecia el grado leve de la distonía, excepto por observación cuidadosa y en particular por palpación de los músculos afectados.

Cualquiera de las formas atípicas de distonía restringida representa una discinesia tardía, es decir, complican el tratamiento con fármacos neurolépticos (véanse págs. 94 y 1327). La más común de éstas se combina con un movimiento más o menos constante de la lengua y los labios que puede incluir chupeteo de los labios, protrusión de la lengua y movimientos antinaturales similares. Además las distonías restringidas de la mano o el pie, a menudo aparecen como componentes de distintas enfermedades degenerativas: enfermedad de Parkinson, degeneración ganglionar corticobasal y parálisis supranuclear progresiva (todas se describen en el cap. 39). Estas distonías también ocurren en enfermedades metabólicas como la de Wilson y la degeneración hepatolenticular no wilsoniana. Rara vez una distonía aparece de manera transitoria después de una apoplejía que comprende el sistema estriopalidal o el tálamo, pero las diversas localizaciones de estos infartos dificultan hacer conclusiones acerca del mecanismo de la distonía. Krystkowiak y colaboradores describieron varios de esos casos y todos caen en la categoría de *distonías sintomáticas* o *secundarias*. Janavs y Aminoff resumieron las que se deben a trastornos sistémicos adquiridos.

La patogénesis de las distonías focales idiopáticas (primarias) es incierta, aunque se cuenta con evidencias de que una gran proporción está determinada de manera genética. Autoridades en la materia como Marsden clasificaron las distonías focales de aparición adulta en la categoría más amplia de distonía de torsión idiopática.

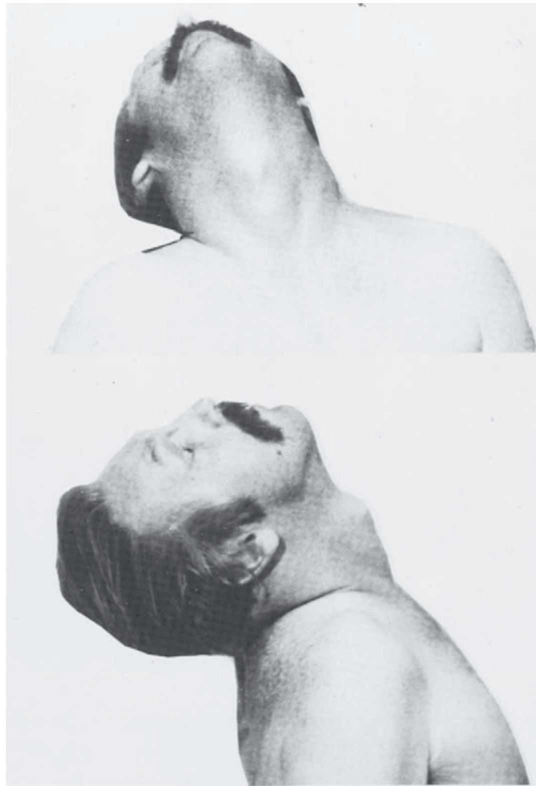
El enfoque anterior se basa en el reconocimiento de cada una de las distonías focales como componente temprano del síndrome idiopático en niños, la ocurrencia de distonías focales y segmentarias en miembros de la familia de estos niños, así como una tendencia de la distonía a extenderse a otras partes del cuerpo en algunos pacientes adultos. Quizá la observación más ilustrativa en este sentido ha sido el hecho de que se han identificado familias en que la única manifestación de la mutación de DYT1 (la anormalidad génica vinculada con la distonía muscular deformante) es el calambre de escribientes, de comienzo tardío, u otra distonía focal, que se describe más adelante. No se sabe si ello explica gran parte de los casos de distonía focal del adulto, pero destaca la variabilidad fenotípica vinculada con la mutación del gen DYT1 (que codifica una proteína llamada torsión A). Los aspectos genéticos de la distonía por torsión primaria son complejos y se revisan en el capítulo 39.

Es digno de mencionar que no se han demostrado cambios patológicos consistentes en ninguna de las distonías idiopáticas y de determinación genética. La mayoría de los fisiólogos describe el trastorno en términos de reducción de la inhibición cortical de las contracciones musculares no deseadas, como se resume en la revisión de Berardelli y colegas.

Los cambios específicos en las áreas corticales que son pertinentes a las distonías relacionadas con el uso excesivo de ciertas partes del cuerpo (distonías manuales y ocupacionales) se describen más adelante.

Tortícolis espasmódica (distonía cervical idiopática)

Es la forma más frecuente de distonía restringida, y se localiza en los músculos del cuello (véase también pág. 929). Por lo general, inicia en la vida adulta temprana o media (la incidencia pico es el quinto decenio) y tiende a empeorar con lentitud (fig. 6-2*A*). Es una alteración de causa desconocida, casi siempre esporádica, un poco más común en mujeres. La calidad de los movimientos del cuello y la cabeza varía; pueden ser deliberados y suaves o en sacudidas, o causar una desviación persistente de la cabeza hacia un lado. Algunas veces la desviación de la cabeza se acompaña de descargas breves de sacudidas mioclónicas o un temblor cinético un poco irregular, de alta frecuencia, lo que quizá representa un esfuerzo para sobrellevar la contracción de los músculos del cuello. El temblor tiende a batir en la dirección del movimiento distónico. Los espasmos empeoran cuando el paciente se para o camina y casi siempre se reducen o suspenden mediante el contacto con estímulos, como colocar una mano en el mentón o el cuello, o ejercer una contrapresión ligera pero estable en el lado de la desviación o algunas veces en el opuesto, o poner la nuca en contacto con el respaldo de una silla alta. Estas maniobras se vuelven menos efectivas conforme la enfermedad progresa. En muchos casos los espasmos cesan cuando el paciente se acuesta. Los músculos afectados pueden sufrir hipertrofia en los casos crónicos. Una queja común es el dolor de los músculos que se contraen, sobre todo si está presente una artropatía cervical relacionada.



A



B



C

Figura 6-2. Trastornos distónicos del movimiento. *A,* joven con retrocolis espasmódico grave. Se destaca la hipertrofia de los músculos esternocleidomastoideos. *B,* síndrome de Meige que incluye blefaroespasmo intenso y distonía facial-cervical. *C,* deformidades atetoides-distónicas características en la mano de un sujeto con discinesia tardía. (Fotografías por cortesía del Dr. Joseph M. Waltz.)

Aunque los músculos que más se afectan son el esternocleidomastoideo y el trapecio, los estudios de EMG también muestran una actividad sostenida o intermitente en los músculos cervicales posteriores de ambos lados del cuello. El espasmo de los elevadores determina que el hombro afectado se eleve en forma moderada y a veces el signo inicial es la tensión palpable de dicho músculo. Como observación general, resulta impresionante constatar el valor de los datos obtenidos de *palpar los músculos del cuello y el hombro* para determinar cuál de ellos es la causa central del espasmo. En casi todos los pacientes los espasmos se mantienen confinados a los músculos del cuello y persisten sin modificaciones, pero en algunos los espasmos musculares se extienden más allá del cuello y comprometen músculos del cinturón escapular y la espalda o la cara y las extremidades. La diferenciación de estas dos formas no es fundamental. Cerca de 15% de los pacientes con tortícolis presenta distonía bucal, maxilar o manual, 10% experimenta blefaroespasmo y un número igual de pequeño presenta antecedentes familiares de distonía o temblor (Chan y col.). No se encontraron cambios neuropatológicos en los estudios de casos aislados informados por Tarlov y por Zweig y colaboradores.

La tortícolis espasmódica es resistente al tratamiento con L-dopa y otros agentes antiparkinsonianos, aunque a veces proporcionan un alivio ligero. En algunos pacientes de los autores (cuatro o cinco de varios cientos) la alteración desapareció sin tratamiento, una ocurrencia observada en 10 a 20% en las series de Dauer y colaboradores. En su experiencia las remisiones por lo general ocurrieron a los pocos años del inicio en pacientes cuya enfermedad empezó en una etapa hasta cierto punto temprana de su vida; sin embargo, casi todos estos individuos recayeron en menos de cinco años.

Tratamiento La inyección periódica (cada tres a cuatro meses) de pequeñas cantidades de toxina botulínica tipo A directamente en varios sitios de los músculos afectados es por mucho la forma más efectiva de tratamiento. Las inyecciones se guían mediante análisis clínico y EMG para determinar cuáles músculos con contracción tónica predominan en las posturas aberrantes. Todos excepto 10% de los pacientes con tortícolis presentan cierto grado de alivio de los síntomas con este tratamiento. Los efectos adversos (debilidad excesiva de los músculos inyectados, dolor local y disfagia, esta última por un efecto sistémico de la toxina) suelen ser ligeros y transitorios. Cinco a 10% de los pacientes se vuelve resistente a las inyecciones repetidas por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la toxina (véase Brin; Dauer y col.).

Una estrategia quirúrgica en la que se combinó la sección del nervio espinal accesorio (del esternocleidomastoideo más afectado) y las primeras tres raíces motoras cervicales de manera bilateral tuvo éxito en la reducción de los espasmos musculares, sin ocasionar su parálisis total, en casi todos los casos graves y en los refractarios al tratamiento con toxina botulínica. Se consiguió un alivio considerable hasta por seis años en un tercio a la mitad de los casos que se trataron con este método (Krauss y col., Ford y col.). También se intentó la talamotomía bilateral pero, como es menos efectiva y entraña un riesgo considerable sobre todo para el habla y la deglución, debe reservarse para los pacientes afectados de manera más grave con una distonía más extensa. Estos procedimientos quirúrgicos rara vez son necesarios gracias al perfeccionamiento del tratamiento con toxina botulínica.

Blefaroespasmo

De cuando en cuando pacientes en la vida adulta tardía, de preferencia mujeres, se presentan con la queja de una incapacidad para mantener los ojos abiertos. Todo intento de ver a una persona o un objeto se relaciona con un espasmo tónico persistente de los párpados (fig. 6-2*B*). Durante la conversación, el paciente lucha por vencer los espasmos y se distrae con ellos. Todas las actividades cotidianas se afectan en grado variable. La lectura y ver la televisión resultan imposibles en algunas ocasiones, pero en otras son demasiado fáciles. En un estudio de 250 de tales pacientes Jankovic y Orman encontraron que la alteración de 75% progresó en gravedad con el paso de los años hasta el punto en que en cerca de 15% de los casos los pacientes fueron declarados legalmente ciegos. Muchos casos son un componente del síndrome de Meige (consúltese la sección siguiente).

La primera inclinación es pensar en este trastorno como una fotofobia y de hecho el paciente puede mencionar que la luz intensa es muy molesta (la inflamación ocular, en especial del iris, puede producir un blefaroespasmo grave); empero, los espasmos persisten bajo luz tenue e incluso después de anestesiar las córneas. Los movimientos extraoculares son bastante normales. El blefaroespasmo puede presentarse como un fenómeno aislado, pero muy a menudo se combina con espasmos bucomaxilares (véase más adelante) y algunas veces con disfonía espasmódica, tortícolis y otros fragmentos distónicos. Con excepción de alguna reacción depresiva en algunos enfermos, no se detectan síntomas psiquiátricos y por lo común los espasmos no se curan con el uso de psicoterapia, acupuntura, modificación conductual, hipnosis y otras modalidades. En los trastornos mencionados no se ha identificado uniformemente lesion neuropatológica alguna, ni un perfil farmacológico (Marsden y col.; véase también Hallett).

Tratamiento En el tratamiento del blefaroespasmo puede probarse una diversidad de medicamentos antiparkinsonianos, anticolinérgicos y tranquilizantes, pero no se debe abrigar demasiado optimismo acerca de las posibilidades de éxito. Muy pocos de los pacientes de los autores lograron un alivio temporal y parcial con L-dopa. Algunas veces el blefaroespasmo desaparece de manera espontánea (en 13% de los casos del estudio de Jankovic y Orman). El tratamiento más efectivo consiste en la inyección de toxina botulínica en diferentes sitios del orbicular del ojo y músculos faciales adyacentes. El beneficio persiste tres a cinco meses y suelen requerirse varios ciclos de tratamiento. Al parecer no ocurren efectos sistémicos adversos. La destrucción termolítica de algunas de las fibras en las ramas de los nervios faciales que inervan los músculos orbiculares de los ojos se reserva para los casos más resistentes e incapacitantes.

Otras causas de blefaroespasmo Existen varios cuadros clínicos diferentes al descrito con anterioridad en los que puede observarse blefaroespasmo. En los días siguientes a infarto o hemorragia cerebral el estímulo de levantar los párpados del paciente puede ocasionar un potente cierre involuntario de los párpados. El *blefaroespasmo reflejo*, como Fisher llamó a este fenómeno, por lo general se relaciona más con una hemiplejía izquierda que con una derecha y es más notorio en el lado no paralizado. El blefaroespasmo homolateral también se observa con un infarto tálamo-mesencefálico pequeño. En pacientes con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o enfermedad de Wilson y con otras lesiones de la porción rostral del tallo cerebral, el cierre ligero de los párpados puede inducir blefaroespasmo y una incapacidad para abrir los párpados de manera voluntaria.

El autor estudió un caso de blefaroespasmo como parte de una encefalitis mesencefálica paraneoplásica y se conocen diferentes informes de éste con enfermedad autoinmunitaria como el lupus sistémico y la miastenia grave, pero el mecanismo en estos casos se desconoce, lo mismo que en la variedad idiopática. También, entre sus pacientes, los autores atendieron a dos con miastenia grave y blefaroespasmo del tipo descrito por Roberts y colaboradores, pero no les fue posible dilucidar si ello representó una alteración funcional o simplemente una respuesta intensificada para conservar abiertos los párpados. Por último, el cierre ocular con estremecimiento de los párpados en sujetos muy sugestionables suele denotar un trastorno funcional.

Espasmos linguales, faciales y bucomaxilares

Estas variedades especiales de movimientos involuntarios se producen también en la parte tardía de la vida, con una edad máxima de inicio en el sexto decenio. Las mujeres se afectan más a menudo que los varones. El tipo más frecuente se caracteriza por abertura forzada de la boca, retracción de los labios, espasmo del músculo cutáneo del cuello y protrusión de la lengua; en otros casos el maxilar inferior se traba contra el superior y los labios se fruncen (fig. 6-2*B*). Otros patrones son desviación lateral del maxilar inferior y bruxismo. Términos comunes para este trastorno son *síndrome de Meige*, por el neurólogo francés que hizo su primera descripción, y *síndrome de Brueghel*, por la semejanza de la gesticulación grotesca con la de un sujeto que aparece en una pintura de Brueghel llamada *De Gaper*. La dificultad para hablar y deglutir (disfonía espástica o espasmódica) y el blefaroespasmo se combinan a menudo, y en ocasiones los pacientes con estos trastornos desarrollan tortícolis o distonía del tronco y las extremidades. Varios más presentan temblor de los músculos afectados o también de las manos. Todos estos espasmos prolongados y forzados de los músculos faciales, linguales y cervicales son resultado de la administración de fármacos del tipo de las fenotiacinas y butirofenonas; no obstante, con más frecuencia, el trastorno inducido por neurolépticos es diferente, ya que consiste en masticación coreoatetósica, chupeteo de los labios y movimientos de lamido (discinesia bucofacial tardía; véanse págs. 1025 y 1327).

Muy pocos casos del síndrome de Meige se han estudiado por medios neuropatológicos; en la mayoría de ellos no se encontraron lesiones. Un caso presentó focos de pérdida neuronal en el estriado (Altrocchi y Forno); otro mostró pérdida de células nerviosas y la presencia de cuerpos de Lewy en la sustancia negra y núcleos relacionados (Kulisevsky y col.).

Tratamiento Se emplean muchos fármacos para tratar estos espasmos craneocervicales, pero ninguno de ellos logra la curación. Se obtienen mucho mejores resultados con la inyección de toxina botulínica en los músculos masetero, temporal y pterigoideo interno. Lo mismo ocurre en caso de disfonía espasmódica (pág. 428), que reacciona de manera favorable a las inyecciones de la toxina en los músculos vocales tiroaritenoideos.

Está descrita una forma de distonía focal que afecta sólo los músculos maxilares (*espasmo masticatorio* de Romberg); una distonía similar puede ser un componente de las distonías bucofacial y generalizadas. En los casos descritos por Thompson y colaboradores el problema inició con periodos breves de espasmo de los músculos pterigoideos o maseteros de un lado. En la fase temprana, el diagnóstico diferencial incluye bruxismo, espasmo hemifacial y tétanos. Conforme la enfermedad progresa, la abertura forzada de la boca y la desviación lateral del maxilar inferior pueden persistir por días y se agregan movimientos linguales esporádicos. Kaufman describió una forma que ocurre con atrofia hemifacial. Las dosis altas de benzotropina pueden ser de utilidad, pero es probable que la inyección local de toxina botulínica sea la mejor alternativa. Un espasmo intermitente que está confinado a un lado de la cara (espasmo hemifacial) no es, en el sentido estricto, una distonía y se considera con los trastornos del nervio facial en la página 1184.

Calambre del escritor, espasmo del músico y otras distonías manuales (ocupacionales)

Los llamados calambres o espasmos de los artistas u ocupacionales deben mencionarse aquí porque la opinión prevalente es que son distonías restringidas o focales "específicas de una tarea". Afectan por igual a varones y mujeres, más a menudo entre los 20 y los 50 años de edad. En la forma más común del *calambre del escritor* el paciente observa, cuando intenta escribir, que todos los músculos del dedo pulgar y del resto de los dedos entran en espasmo o se encuentran inhibidos con una sensación de rigidez y dolor, u obstaculizados de alguna otra manera inexplicable (de modo similar a lo que se observa en la fig. 6-2*C*). El espasmo puede ser doloroso y extenderse al antebrazo o incluso a la porción superior del brazo y el hombro. En ocasiones, el espasmo se fragmenta y se convierte en un temblor que interfiere con la ejecución de movimientos cursivos fluidos. El espasmo desaparece de inmediato al dejar de escribir. Aunque el trastorno en el calambre de los escritores suele limitarse al acto específico de la escritura, puede abarcar otras tareas manuales con las mismas exigencias. La mano es normal en todas las otras ocasiones y en la ejecución de movimientos más burdos, y no se encuentran otras anomalías neurológicas. Muchos pacientes aprenden a escribir de nuevas maneras o a emplear la otra mano, aunque ésta también puede afectarse. Unos cuantos de los pacientes más jóvenes de los autores desarrollaron tortícolis espasmódica en fecha ulterior.

La realización de otros actos motores complejos y muy especializados como tocar el piano o el violín puede incluir un espasmo semejante que depende fuertemente de la actividad ("calambre de los músicos"), o en el pasado la parálisis de los telegrafistas. La "pérdida de la embocadura" en los trombonistas y otros sujetos que tocan instrumentos de viento puede representar un fenómeno análogo que se observa sólo en músicos con experiencia. En cada caso esta actividad motora delicada específica, perfeccionada por años de práctica y efectuada casi en forma automática, de pronto demanda un esfuerzo consciente y laborioso para su ejecución. Los movimientos discretos se trastornan por la inervación extensa de músculos innecesarios (espasmo de intención), una característica frecuente de los estados atetósicos.

La naturaleza de estos trastornos se desconoce. Se clasifican de manera tradicional como "neurosis ocupacionales" y de manera repetida se sugiere una causa psiquiátrica, que el análisis clínico cuidadoso aún no confirma. Una vez que se presenta, esta invalidez persiste en grados variables de gravedad incluso después de periodos prolongados de inactividad de la parte afectada.

Byl y colaboradores encontraron que en monos los movimientos en extremo estereotipados sostenidos, rápidos y repetitivos causan una gran expansión y degradación de la representación cortical de la información sensorial de la mano. Estos autores sostienen la hipótesis de que la degradación de la retroalimentación sensitiva a la corteza motora ocasionó una excesiva y persistente actividad motora, incluso distonía. Diversos investigadores observan dicho agrandamiento del área de respuesta cortical a la estimulación magnética en sujetos con el calambre de los escribientes. Berardelli y colaboradores revisaron otras teorías sobre los aspectos fisiológicos de las distonías focales.

Tratamiento Se publicó un alto grado de éxito terapéutico con inyecciones de toxina botulínica en los músculos específicos de la mano y el antebrazo (Cohen y col., Rivest y col.) y en la actualidad es la terapéutica que más se utiliza. Se informa que puede ayudarse al paciente mediante una maniobra de desacondicionamiento en la que se aplica un choque eléctrico, siempre que el espasmo ocurre, o mediante biorretroalimentación, pero estas formas de tratamiento aún no se examinan de manera rigurosa.

Discinesias tardías farmacoinducidas

(Consúltese también el cap. 43)

Como ya se mencionó, la discinesia es un término demasiado general que se aplica a todo movimiento involuntario que asume la forma de distonía, corea, atetosis y temblor. Cuando es modificado por el ad-

jetivo *tardía*, denota específicamente los movimientos que induce el empleo de fármacos antipsicóticos, por lo común fenotiacinas, y que persisten después que se interrumpe su empleo. Los movimientos son intermitentes o persistentes y escapan al control voluntario del enfermo. Los músculos faciales, linguales, palpebrales y bulbares son los que más se afectan, pero en casos individuales pueden afectarse músculos del cuello, el hombro y la columna, con "arqueamiento" del dorso. En particular, el término *discinesia tardía* ha terminado por denotar los movimientos notablemente repetitivos, estereotipados, casi siempre rítmicos de boca y lengua, que surgen después que el sujeto está en contacto con un fármaco patógeno y que una vez que se establecen persisten durante meses o años. Si se interrumpe el contacto con el fármaco inmediatamente después que aparecen los movimientos es posible que el problema no persista. Como aspectos adicionales puede haber blefaroespasmo y movimientos de tronco, mano o cuello y acatisia de las extremidades pélvicas, pero no son tan intensos como las discinesias bucofacial y lingual. El problema se identifica con facilidad y es del conocimiento de todos los médicos que tratan enfermos psiquiátricos. El diagnóstico se puede dificultar por el espasmo bucomandibular y el blefaroespasmo (síndrome de Meige) y la enfermedad de Huntington.

Además de las conocidas fenotiacinas, pueden causar el trastorno fármacos menos familiares como metoclopramida, pimocida, amoxapina y cleboprida, algunos de los cuales se utilizan en trastornos diferentes a los psicóticos y nuevos agentes como la risperidona. Existe mayor posibilidad de que el contacto más duradero origine los movimientos anormales.

Se conocen otros síndromes cinéticos de tipo tardío, inducidos por fármacos, en particular variedades de distonías, de las cuales se mencionaron algunas y la acatisia (consúltense los párrafos siguientes). Por lo común comienzan de modo focal en el cuello y con el tiempo se propagan a las extremidades. Un perfil muy característico combina la retrocolis, el arqueamiento de tronco hacia atrás, la rotación interna de extremidades superiores, la extensión de los codos y la flexión de las muñecas, todo lo cual remeda la postura de descerebración. Unos cuantos enfermos tienen discinesias bucofacial y cervical coexistentes. Muchos pacientes indican que la distonía cede con la marcha y otras actividades, cosa por completo distinta de la distonía idiopática por torsión. En los criterios actuales tales discinesias farmacoinducidas se consideran resultado de cambios en la concentración (número) de receptores dopamínicos, de los cuales se conocen cinco, que se exponen en el capítulo 4. El bloqueo y el "descubrimiento" ulterior del receptor D_2 se vinculan específicamente con la aparición de síndromes tardíos.

Tratamiento En relación con este punto son pocos los que muestran eficacia constante. Si los movimientos aparecen después de interrumpir el uso de algún fármaco patógeno, la reanudación del empleo en dosis pequeñas suele aplacar las discinesias, pero causa las reacciones adversas que son el parkinsonismo y la somnolencia. Por tal razón, muchos clínicos expertos en este tema tienden a evitar el uso de dichos fármacos en la medida de lo posible. Los movimientos disminuyen en un lapso de meses o años y casos benignos o de poca intensidad ceden de modo espontáneo o dejan escasos efectos residuales; rara vez los síntomas empeoran. Según señalamientos, en unos cuantos casos son útiles algunos de los antipsicóticos nuevos "atípicos" (clozapina, quetiapina, y otros) y diversos clínicos los usan de preferencia como tratamiento inicial, en particular si la psicosis persistente obliga a continuar la farmacoterapia. Según se piensa, actúan como resultado de un bloqueo leve de la actividad de D_2.

También se han obtenido buenos resultados con dopamina y fármacos que agotan los receptores adrenérgicos como reserpina y tetrabenacina si se utilizan con cautela, pero es difícil obtener en Estados Unidos el más eficaz de los dos, que es la tetrabenacina. Las distonías también mejoran con anticolinérgicos (trihexifenidilo, 2.5 mg una o dos veces al día, con pequeños incrementos semanales hasta llegar a 12.5 mg) si el paciente tolera dosis lo suficientemente altas.

En la página 1327 se presenta un comentario más detallado de los efectos adversos de los antipsicóticos.

TICS Y ESPASMOS HABITUALES

Muchas personas se inclinan a efectuar movimientos habituales durante su vida. Varían entre maneras idiosincráticas muy personalizadas (p. ej., de los labios y la lengua) hasta acciones repetitivas como estornudar, limpiarse la garganta, protruir la barbilla o parpadear cuando se ponen tensas. Los aspectos principales para identificar estos fenómenos son estereotipia e irresistibilidad. El paciente acepta que efectúa los movimientos y que se siente impulsado a ellos con objeto de aliviar la tensión que percibe. Estos movimientos pueden suprimirse durante un tiempo breve mediante un esfuerzo de la voluntad, pero reaparecen tan pronto como la atención del sujeto se distrae. En ciertos casos los tics se incorporan tanto en la persona que ésta no se percata de ellos y parece incapaz de controlarlos. Un aspecto interesante de muchos tics consiste en que corresponden a actos coordinados con una finalidad que en condiciones normales sirven al organismo. Sólo su repetición incesante cuando no se requieren es lo que los caracteriza como espasmos habituales o tics. La expresión del trastorno varía con amplitud desde un movimiento único aislado (p. ej., parpadeo, olfateo, limpiarse la garganta o estirar el cuello) hasta un complejo de movimientos.

Los niños de 5 a 10 años de edad muestran especial proclividad al desarrollo de espasmos habituales. Consisten en parpadeo, elevación de un hombro, olfateo, limpieza de la garganta, sacudir la cabeza o los ojos hacia un lado, efectuar gesticulaciones, etc. Si no se les concede atención, los espasmos en cuestión pocas veces persisten más de unas cuantas semanas o meses y tienden a disminuir si se somete al niño a reposo y se le coloca en un entorno más tranquilo. En el adulto puede ayudar el alivio de la tensión nerviosa mediante sedantes o tranquilizantes, o psicoterapia, pero su proclividad a los tics persiste. Más adelante se menciona una probable relación con una infección estreptocócica.

En reposo los adultos suelen mostrar tipos muy diversos de movimientos, gestos y manerismos cuyo grado varía de una persona a otra; son más lentos y más complejos que los tics y los espasmos. En el habla popular se les conoce como "malos hábitos". Entre los trastornos de la motilidad que son peculiares de personas con retardo psíquico están algunos tipos de balanceo, oscilación de la cabeza, agitar las manos (en el autismo) o retorcerlas (signo típico del síndrome de Rett) u otros movimientos, en particular los autoestimulantes. Estas "ritmias" no tienen una anatomía patológica definida en los núcleos basales u otros sitios del encéfalo. Al parecer tales movimientos representan la persistencia de alguno de los movimientos rítmicos repetitivos (golpearse la cabeza, etc.) de los lactantes normales. En algunos casos de trastorno de la visión y epilepsia fótica se observa que el individuo se frota los ojos o mueve los dedos con ritmo a través del campo visual, sobre todo si se trata de niños con retraso mental.

Síndrome de Gilles de la Tourette

Los tics múltiples —acompañados de movimientos de olfateo, ronquidos, vocalización involuntaria e impulsos compulsivos y agresivos que dan problemas— constituyen el síndrome de tics más raro y grave. El síndrome de Gilles de la Tourette inicia durante la infancia, a menudo como un tic sencillo; nuevos tics se añaden al repertorio conforme el trastorno progresa. La multiplicidad de los tics, lo mismo que la combinación de tics motores y tics vocales, es lo que distingue el síndrome de Gilles de la Tourette de los trastornos restringidos a tics más benignos.

Son característicos los tics vocales, por lo general intensos y de timbre molesto. Algunos pacientes manifiestan conducta motora repetitiva y fastidiosa como saltar, ponerse en cuclillas o dar vueltas en círculos. Otros tipos frecuentes de conducta repetitiva son tocar a otras personas y repetir las propias palabras (palilalia) y las palabras o los movimientos de los demás. La emisión explo-

siva e involuntaria de imprecaciones, lo mismo que la expresión compulsiva de obscenidades (coprolalia), son las manifestaciones más impresionantes de este síndrome. Resulta de interés que estos últimos fenómenos son poco frecuentes en los pacientes japoneses, en los que la cultura y el lenguaje decorosos contienen muy pocas obscenidades. Tolosa y Bayes y Jankovic y Leckman en sus recomendables revisiones se ocupan de todo el repertorio de tics y convulsiones propios del síndrome de la Tourette.

Stone y Jankovic destacaron la coexistencia de blefaroespasmo persistente, tortícolis y otros fragmentos distónicos en un corto número de personas con el síndrome mencionado. En algunos pacientes se observan también contracciones isométricas de grupos musculares aislados (tics tónicos). Como se observa en otros tics anormales, hay una sensación premonitoria de "tensión", molestias o parestesias o una sensación o urgencia psíquica que desaparece con el movimiento. Una proporción intermedia muestra tartamudeo o leve entorpecimiento del habla. En la mitad de los pacientes aparecen los llamados signos neurológicos "blandos". Feinberg y colaboradores han descrito los casos de cuatro personas con mioclono arrítmico y "vocalización", pero no se sabe si los síntomas en cuestión constituyen una variante poco común de la enfermedad de la Tourette o un nuevo síndrome. Algunos autores destacan que los síntomas muestran cierto grado de carácter cíclico; los tics tendieron a aparecer en grupos en cuestión de minutos u horas y se "agruparon" en el curso de semanas y meses; ello asumiría la forma de un cuadro alternante de aparición y desaparición.

La evolución del trastorno es impredecible. En la mitad de los adolescentes los tics ceden en forma espontánea en el comienzo de la vida adulta, y los que persisten se aplacan con el paso del tiempo. Otras personas cursan con periodos largos de remisión, para que más adelante los síntomas reaparezcan, pero en otros individuos el trastorno motor persiste toda la vida. Dicha variabilidad destaca la dificultad para diferenciar entre espasmos de "hábito" transitorios del síndrome de la Tourette crónico y múltiple de tics. Los tics motores aislados y leves pero permanentes tal vez constituyan una variante del síndrome de la Tourette en la medida en que presentan el mismo perfil heredofamiliar, que ataca sobre todo a varones, y respuestas similares a los fármacos.

Al igual que ocurre con las perturbaciones conductuales, se afirma que en algún momento de la enfermedad surge un trastorno de hiperactividad y déficit de atención (pág. 511), rasgos obsesivocompulsivos o ambos cuadros, y ellos interfieren en grado mayor en la evolución escolar que los propios tics. Deficiente control de "berrinches", impulsividad, comportamiento autolesivo y algunos rasgos sociopáticos aparecen en algunos de los niños, pero no es una constante en todos los afectados. En 40 a 60% de pacientes de la serie de Shapiro hubo signos de alguna deficiencia "orgánica", según las pruebas psicológicas. La inteligencia no se deteriora. En más de la mitad de los enfermos se identifican anormalidades inespecíficas del EEG, pero no tienen la suficiente constancia como para ser consideradas como uno de los signos propios de la enfermedad.

En 33% de los pacientes cuyos casos fueron notificados por Shapiro y colaboradores, en otros miembros de la familia se observaron tics. Otros estudios indican una "agrupación" familiar de casos en que el perfil de transmisión al parecer es dominante autosómico con penetrancia completa (Pauls y Leckman), pero constituye un planteamiento que se objeta y se han identificado por el análisis de ligamiento otros posibles perfiles de transmisión que contienen genes predisponentes. En cualquier explicación genética hay que tomar en consideración el notable predominio de la afección en varones. Por el momento es imposible atribuir la enfermedad de la Tourette a un solo locus genético; no obstante, en una familia afectada, el proceso puede surgir de variantes simultáneas en varios genes (la llamada "genética compleja"). A pesar de todo, los datos que refuerzan la posibilidad de que la naturaleza genética primaria explique el síndrome se obtienen de estudios en gemelos que arrojan cifras mayores de concordancia en pares de gemelos monocigotos que en los dicigotos. Se señala un "sesgo" étnico (judíos askenazis) que varía de 19 a 62% en varias series, situación que no se observa en series igual de grandes fuera de Nueva York (Lees y col.).

En cuanto al origen, es poco lo que se conoce. La enfermedad, si lo es, no guarda relación con la clase social o con una alteración psiquiátrica. La relación con infecciones, traumas u otros trastornos es inconsistente. Los niños hiperactivos tratados con estimulantes al parecer muestran un mayor peligro de presentar o exacerbar sus tics (Price y col.), pero no se ha definido una relación causal irrefutable (consúltense los comentarios en cuanto al tratamiento en párrafos siguientes). Los señalamientos de una relación con la neurosis obsesivocompulsiva tampoco satisfacen por congruentes. En la resonancia magnética no se identifican anormalidades uniformes y los estudios funcionales demuestran innumerables anormalidades pero incongruentes. Tampoco se detectaron cambios histopatológicos en unos cuantos encéfalos estudiados por los métodos usuales. Sin embargo, Singer y colaboradores, quienes analizaron los marcadores pre y postsinápticos de dopamina en tejido estriatal *post mortem*, encontraron una alteración significativa de los mecanismos de captación de la dopamina; en fecha más reciente, Wolf y colaboradores manifestaron que las diferencias en la fijación de receptores de dopamina D_2 en la cabeza del núcleo caudado predicen diferentes grados de gravedad fenotípica del síndrome de Tourette. Estas observaciones, junto con los hechos de que la L-dopa exacerba los síntomas del síndrome de Tourette y que el muy efectivo agente terapéutico haloperidol bloquea los receptores de dopamina (en particular los de D_2) apoyan la idea de una anormalidad dopaminérgica en los núcleos basales, más específicamente en el núcleo caudado. En este último sentido pueden ser pertinentes los casos publicados de conducta compulsiva en relación con lesiones de la cabeza del núcleo caudado y sus proyecciones desde las cortezas orbitofrontal y del cíngulo.

Mediante el uso del modelo de la corea de Sydenham, una reciente línea de investigación considera una infección estreptocócica en la génesis del síndrome de Tourette de aparición abrupta y de tics menos generalizados en niños. Algunos autores adoptaron esta relación para explicar también la conducta obsesivocompulsiva de aparición súbita e inexplicable. Swedo y colegas resumieron estos posibles trastornos con el acrónimo de TNPAE (trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios con infección estreptocócica). En pocos casos existe un curso en recaídas que sea similar a algunos casos de Sydenham. Esta información es intrigante pero sin confirmar.

Tratamiento Se utilizan dos clases de fármacos en el tratamiento. En algunos estudios, aunque no en otros, resultaron útiles la clonidina y la guanfacina, agonistas adrenérgicos alfa-2; no tienen tanta potencia como los neurolépticos, pero sus reacciones adversas son menos intensas y se les recomienda como fármacos de primera línea. La guanfacina, un fármaco nuevo, tiene la ventaja en relación con la clonidina de que se administra en una sola dosis diaria y produce un menor efecto sedante. La dosis inicial es de 0.5 a 1 mg a la hora de acostarse y se la incrementa poco a poco según se necesite hasta alcanzar una dosis total de 4 mg. La administración de la clonidina se comienza con una dosis de 0.05 mg a la hora de acostarse y se incrementa después que transcurren algunos días, 0.05 mg hasta que se alcanza una dosis total aproximada de 0.1 mg tres veces al día; la guanfacina se administra a razón de 1 mg a la hora de acostarse y se incrementa en una cantidad similar cada mes, hasta llegar a 3 mg si se necesita. Los neurolépticos haloperidol, pimocida, sulpirida y tiaprida resultaron ser agentes terapéuticos eficaces, pero deben utilizarse sólo en personas con afección grave y sólo después que se probaron los agentes adrenérgicos. Se comienza a usar el haloperidol en dosis pequeñas (0.25 mg al comienzo hasta aumentar poco a poco la dosis y llegar a 2 a 10 mg al día). Adicionar mesilato de benztropina (0.5 mg al día) desde el comienzo del tratamiento permite evitar los efectos motores adversos del haloperidol. La pimocida, con una acción antidopaminérgica más específica que el haloperidol, puede ser más eficaz que

este último; se le administra en cantidades pequeñas (0.5 mg al día) al comienzo, para aumentar poco a poco y llegar a 8 a 9 mg al día. Los llamados neurolépticos atípicos como la risperidona se han utilizado con algún beneficio. La tetrabenacina, un agente potente, y un fármaco que agota las monoaminas y bloquea los receptores dopamínicos, puede utilizarse si el paciente tolera dosis altas. En la revisión de Leckman se identifican mayores detalles del uso de tales fármacos.

Los tics motores simples y aislados mejoran satisfactoriamente con clonacepam. Otra estrategia interesante consiste en inyectar toxina botulínica en los músculos afectados por los tics focales más notables, que incluyen los "vocales" descritos por Scott y colaboradores; como dato curioso se afirma que tal tratamiento aplaca la urgencia sensitiva premonitoria. Kurlan y colaboradores reconocieron disminución de los tics después de administrar 50 mg de naltrexona al día. Según datos de una investigación realizada por el *Tourette's Syndrome Study Group*, el componente de hiperactividad del síndrome puede tratarse en forma inocua con metilfenidato o clonidina sin temor de empeorar los tics.

Acatisia

Haskovec, en 1904, creó el término *acatisia* para describir una sensación interior de inquietud, incapacidad para sentarse y estarse tranquilo y compulsión a moverse. Cuando se sienta, el paciente cambia de manera constante la postura del cuerpo y de las piernas, a las que cruza y descruza, y balancea la pierna libre. También se caracteriza por correr en su lugar y marcha persistente. Esta anormalidad del movimiento es más notoria en las extremidades inferiores y no se acompaña, al menos en las formas ligeras de acatisia, de rigidez imperceptible u otras anormalidades neurológicas. En la forma avanzada los pacientes se quejan de dificultad en la concentración y distracción, sin duda por el movimiento constante.

La acatisia, notada por primera vez en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia senil, ahora se observa más a menudo en pacientes que reciben fármacos neurolépticos (págs. 1025 y 1327). Sin embargo, este trastorno puede verse en pacientes psiquiátricos que no reciben medicamentos y en algunos casos con enfermedad de Parkinson; asimismo puede inducirse en individuos normales mediante la administración de fármacos neurolépticos o L-dopa.

Las principales entidades diagnósticas por considerar incluyen la depresión agitada, en particular en sujetos que recibieron neurolépticos, y el síndrome de "piernas inquietas" de Ekbom, trastorno hipnótico que puede manifestarse durante los lapsos de vigilia en casos graves (pág. 339). Los individuos con esta última afección describen una sensación de hormigueo en las piernas más que inquietud interna, aunque ambos trastornos producen el deseo irresistible de moverse. En ocasiones no es posible efectuar la distinción y el tratamiento debe ser empírico. Pueden hacerse intentos con muchos de los fármacos que se emplean para el síndrome de piernas inquietas, como propoxifeno o clonacepam, o el tratamiento puede dirigirse a la acatisia mediante la selección de un neuroléptico menos potente (si ésta es la causa que se sospecha) o el uso de medicamentos anticolinérgicos, amantadina, o tal vez los más efectivos y mejor tolerados fármacos bloqueadores adrenérgicos beta.

BIBLIOGRAFÍA

ADAMS RD, FOLEY JM: The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Nerv Ment Dis* 32:198, 1953.

ADAMS RD, SHAHANI B, YOUNG RR: Tremor in association with polyneuropathy. *Trans Am Neurol Assoc* 97:44, 1972.

AIGNER BR, MULDER DW: Myoclonus: Clinical significance and an approach to classi.cation. *Arch Neurol* 2:600, 1960.

ALTROCCHI PH, FORNO LS: Spontaneous oral-facial dyskinesia: Neuropathology of a case. *Neurology* 33:802, 1983.

BAIN PG, FINDLEY LJ, THOMPSON PD, et al: A study of hereditary essential tremor. *Brain* 117:805, 1994.

BARINGER JR, SWEENEY VP, WINKLER GF: An acute syndrome of ocular oscillations and truncal myoclonus. *Brain* 91:473, 1968.

BERARDELLI A, ROTHWELL JC, HALLETT M, et al: The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 121:1195, 1998.

BIARY N, KOLLER W: Kinetic-predominant essential tremor: Successful treatment with clonazepam. *Neurology* 37:471, 1987.

BRIN MF: Botulinum toxin. *Neurosci Forum* 4:1, 1994.

BROWN P, RIDDING MC, WERHAUS KJ, et al. Abnormalities of the balance between inhibition and excitation in the motor cortex of patients with cortical myoclonus. *Brain* 119:309, 1996.

BURNS RS, LEWITT PA, EBERT MH, et al: The classical syndrome of striatal dopamine deficiency: Parkinsonism induced by MPTP. *N Engl J Med* 312:1418, 1985.

BYL NN, MERZENICH MM, JENKINS WM: A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced differentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkey. *Neurology* 47:508, 1996.

CAMPBELL AMG, GARLAND H: Subacute myoclonic spinal neuronitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 19:268, 1956.

CARPENTER MB: Functional relationships between the red nucleus and the brachium conjunctivum: Physiologic study of lesions of the red nucleus in monkeys with degenerated superior cerebellar brachia. *Neurology* 7: 427, 1957.

CEROSIMO M, KOLLER WC: Essential tremor, in Watts RL, Koller WC (eds): *Movement Disorders, 2nd ed.* New York, McGraw-Hill, 2004, pp 431–458.

CHADWICK D, HALLETT M, HARRIS R, et al: Clinical, biochemical, and physiological features distinguishing myoclonus responsive to 5-hydroxy-tryptophan, tryptophan with a monoamine oxidase inhibitor, and clonazepam. *Brain* 100:455, 1977.

CHAN J, BRIN MF, FAHN S: Idiopathic cervical dystonia: Clinical characteristics. *Mov Disord* 6:119, 1991.

COHEN LG, HALLETT M, GELLER BD, HOCHBERG F: Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:355, 1989.

COLEBATCH JG, FINDLEY LJ, FRAKOWIAK RSJ, et al: Preliminary report: Activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 336:1028, 1990.

CONNOR GS: A double-blind placebo-controlled trial of topiramate for essential tremor. *Neurology* 59:132, 2002.

DANEK A: Geniospasm: Hereditary chin trembling. *Mov Dis* 8:335, 1993.

DAUER WT, BURKE RE, GREENE P, FAHN S: Current concepts on the clinical features, aetiology, and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain* 121:547, 1998.

DEUSCHL G, TORO C, VALLS-SOLE J, et al: Symptomatic and essential palatal tremor. Clinical, physiological and MRI analysis. *Brain* 117:775, 1994.

DUBINSKY R, HALLETT M: Glucose hypermetabolism of the inferior olive in patients with essential tremor. *Ann Neurol* 22:118, 1987.

DUBINSKY R, HALLETT M, DICHIRO G, et al: Increased glucose metabolism in the medulla of patients with palatal myoclonus. *Neurology* 41:557, 1991.

ELBLE RJ: Origins of tremor. *Lancet* 355:1113, 2000.

ELBLE RJ: Essential tremor frequency decreases with age. *Neurology* 55: 1427, 2000.

Eldridge R, Iivanainen M, Stern R, et al: "Baltic" myoclonus epilepsy: Hereditary disorders of childhood made worse by phenytoin. *Lancet* 2:838, 1983.

Feinberg TE, Shapiro AK, Shapiro E: Paroxysmal myoclonic dystonia with vocalisations: New entity or variant of pre-existing syndromes? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:52, 1986.

Fisher CM: Reflex blepharospasm. *Neurology* 13:77, 1963.

Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S: Outcome of selective ramisectomy for botulinum toxin resistant torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:472, 1998.

Ford FR: Degeneration of the cerebral gray matter, in *Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence*, 6th ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1973, p 305.

Gastaut R, Villeneuve A: A startle disease or hyperekplexia. *J Neurol Sci* 5:523, 1967.

Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS: Prevalence of essential tremor. *Arch Neurol* 39:750, 1982.

Hallett M: Blepharospasm: Report of a workshop. *Neurology* 46:1213, 1996.

Hallett M, Chadwick P, Marsden CD: Ballistic movement overflow myoclonus: A form of essential myoclonus. *Brain* 100:299, 1977.

Hallett M, Chadwick D, Marsden CD: Cortical reflex myoclonus. *Neurology* 29:1107, 1979.

Hallett M, Chadwick D, Adams J, et al: Reticular re.ex myoclonus: A physiological type of human post-hypoxic myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40:253, 1977.

Heilman KH: Orthostatic tremor. *Arch Neurol* 41:880, 1984.

Herskovits E, Blackwood W: Essential (familial, hereditary) tremor: A case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32:509, 1969.

Hunt JR: Dyssynergia cerebellaris myoclonica—Primary atrophy of the dentate system: A contribution to the pathology and symptomatology of the cerebellum. *Brain* 44:490, 1921.

Janavs JL, Aminoff MJ: Dystonia and chorea in acquired systemic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:436, 1998.

Jankovic J: Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 345:1184, 2001.

Jankovic J, Brin MF: Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 324:1186, 1991.

Jankovic J, Orman J: Blepharospasm: Demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16:371, 1984.

Kane SA, Thach WT Jr: Palatal myoclonus and function of the inferior olive: Are they related? in Strata P (ed): *Olivocerebellar System in Motor Control*. Published by *Exp Brain Res*, suppl 11, Berlin, Springer-Verlag, 1988.

Kaufman MD: Masticatory spasm in hemifacial atrophy. *Ann Neurol* 7: 585, 1980.

Keswani SC, Kossoff EH, Krauss GK: Amelioration of spinal myoclonus with levetiracetam. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:456, 2002.

Koller WC, Hristova A, Brin M: Pharmacologic treatment of essential tremor. *Neurology* 54(suppl 4):30, 2000.

Koller W, O'Hara R, Dorus W, Bauer J: Tremor in chronic alcoholism. *Neurology* 35:1660, 1985.

Krauss JK, Toups EG, Jankovic J, Grossman RG: Symptomatic and functional outcome of surgical treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:642, 1997.

Krauss GL, Bergin A, Kramer RE, et al: Suppression of posthypoxic and post-encephalitic myoclonus with levetiracetam. *Neurology* 56:411, 2001.

Krystkowiak P, Martinat P, Defebvre L, et al: Dystonia after striatopallidal and thalamic stroke: Clinicoradiological correlations and pathophysiological mechanisms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 665:703, 1998.

Kulisevsky J, Marti MJ, Ferrer I, Tolosa E: Meige syndrome: Neuropathology of a case. *Mov Disord* 3:170, 1988.

Kurczynski TW: Hyperexplexia. *Arch Neurol* 40:246, 1983.

Kurlan R, Majumdar L, Deeley C, et al: A controlled trial of propoxyphene and naltrexone in patients with Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 30:19, 1991.

Lance JW, Adams RD: The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 87:111, 1963.

Lapresle J, Ben Hamida M: The dentato-olivary pathway. *Arch Neurol* 22:135, 1970.

Leckman JF: Tourette's syndrome. *Lancet* 360:1577, 2002.

Lees AS, Robertson M, Trimble MR,Murray HMF: A clinical study of Gilles de la Tourette syndrome in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:1, 1984.

LeFebvre-D'Amour M, Shahani BT, Young RR: Tremor in alcoholic patients, in Desmedt JE (ed): *Physiological Tremor and Clonus*. Basel, Karger, 1978, pp 160–164.

Louis ED: Essential tremor. *N Engl J Med* 346:709, 2001.

Markand ON, Garg BP, Weaver DD: Familial startle disease (hyperexplexia). *Arch Neurol* 41:71, 1984.

Marsden CD: Blepharospasm-oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:1204, 1976.

Marsden CD: The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writers cramp, and torticollis, or axial dystonia). *Adv Neurol* 14:259, 1976.

Marsden CD, Hallett M, Fahn S: The nosology and pathophysiology of myoclonus, in Marsden CD, Fahn S (eds): *Movement Disorders*. London, Butterworth, 1982, pp 196–248.

Matsuo F, Ajax ET: Palatal myoclonus and denervation super-sensitivity in the central nervous system. *Ann Neurol* 5:72, 1979.

Mcauley JH: Does essential tremor originate in the cerebral cortex? *Lancet* 357:492, 2001.

Moe PG, Nellhaus G: Infantile polymyoclonia—opsoclonus syndrome and neural crest tumors. *Neurology* 20:756, 1970.

Montalban RJ, Pujedas F, Alvarez-Sabib J, et al: Asterixis associated with anatomic cerebral lesions: A study of 45 cases. *Acta Neurol Scand* 91:377, 1995.

Munchau A, Mathen D, Cox T, et al: Unilateral lesions of the globus pallidus: Report of four patients presenting with focal or segmental dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:494, 2000.

Narabayashi H: Surgical approach to tremor, in Marsden CD, Fahn S (eds): *Movement Disorders*. London, Butterworth, 1982, pp 292–299.

Pauls DL, Leckman JF: The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: Evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med* 315:993, 1986.

Pedersen SF, Pullman SL, Latov N, et al: Physiologic tremor analysis of patients with anti-myelin associated glycoprotein associated neuropathy and tremor. *Muscle Nerve* 20:38, 1997.

Price RA, Leckman JF, Pauls DL, et al: Gilles de la Tourette's syndrome: Tics and central nervous stimulants in twins and nontwins. *Neurology* 36:232, 1986.

Rapin I, Goldfischer S, Katzman R, et al: The cherry-red spot–myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 3:234, 1978.

Rivest J, Lees AJ, Marsden CD: Writer's cramp: Treatment with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 6:55, 1990.

Roberts ME, Steiger MJ, Hart IK: Presentation of myasthenia gravis mimicking blepharospasm. *Neurology* 58:150, 2002.

Ryan SG, Sherman SL, Terry JC, et al: Startle disease, or hyperekplexia: Response to clonazepam and assignment of the gene (STHE) to chromosome 5q by linkage analysis. *Ann Neurol* 31:663, 1992.

Saint-Hilaire M-H, Saint-Hilaire J-M, Granger L: Jumping Frenchmen of Maine. *Neurology* 36:1269, 1986.

Scott BL, Jankovic J, Donovan DT: Botulinum toxin injections into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourettes's syndrome. *Mov Disord* 11:431,1996.

Shapiro AK, Shapiro ES, Bruun RD, et al: Gilles de la Tourette's syndrome: Summary of clinical experience with 250 patients and suggested nomenclature for tic syndromes, in Eldridge R, Fahn S (eds): *Advances in Neurology*. Vol 14: *Dystonia*. New York, Raven Press, 1976, pp 277–283.

Sharott A, Marsden J, Brown P: Primary orthostatic tremor is an exaggeration of a physiologic tremor in response to instability. *Mov Disord* 18:195, 2003.

SHEEHY MP, MARSDEN CD: Writer's cramp—A focal dystonia. *Brain* 105:461, 1982.

SHIANG R, RYAN SG, ZHU Z, et al: Mutations in the a_1-subunit of the inhibitory glycine receptor causes the dominant neurologic disorder hyperexplexia. *Nature Genet* 5:351, 1993.

SIMONS RC: The resolution of the latah paradox. *J Nerv Ment Dis* 168: 195, 1980.

SINGER HS, HAHN I-H, MORAN TH: Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 30:558, 1991.

STONE LA, JANKOVIC J: The coexistence of tics and dystonia. *Arch Neurol* 48:862, 1991.

SUHREN D, BRUYN GW, TUYMAN JA: Hyperexplexia, a hereditary startle syndrome. *J Neurol Sci* 3:577, 1966.

SUTTON GG, MAYER RF: Focal reflex myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37:207, 1974.

SWANSON PD, LUTTRELL CN, MAGLADERY JW: Myoclonus: A report of 67 cases and review of the literature. *Medicine* 41:339, 1962.

SWEDO SE, RAPPAPORT JL, CHESLOW DL, et al: High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham chorea. *Am J Psychiatry* 146:246, 1989.

SYDOW O, THOBOIS S, ALEXCH F, et al: Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six-year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1387, 2003.

TARLOV E: On the problem of spasmodic torticollis in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 33:457, 1970.

THOMPSON PD, OBESO JA, DELGADO G, et al: Focal dystonia of the jaw and the differential diagnosis of unilateral jaw and masticatory spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:651, 1986.

THOMPSON PD, ROTHWELL JC, DAY BL, et al: The physiology of orthostatic tremor. *Arch Neurol* 43:584, 1986.

TOLOSA ES, BAYES A: Tics and Tourette's syndrome, in Jankovic J, Tolosa ES (eds): *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 4th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 491–512.

TOURETTE'S SYNDROME STUDY GROUP: Treatment of ADHD in children with tics. A randomized controlled trial. *Neurology* 58:527, 2002.

UGAWA Y, GENBA K, SHIMPO T, MANNEN T: Onset and offset of electromyographic (EMG) silence in asterixis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:260, 1990.

VAN WOERT MH, ROSENBAUM D, HOWIESON J, et al. Long-term therapy of myoclonus and other neurologic disorders with L-5-hydroxytryptophan and carbidopa. *N Engl J Med* 296:70, 1977.

WALTERS AS, HENING WA, CHOKROVERTY S: Frequent occurrence of myoclonus while awake and at rest, body rocking and marching in place in a subpopulation of patients with restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 77:418, 1988.

WARD AAR: The function of the basal ganglia, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 6: *Basal Ganglia*. Amsterdam, North-Holland, 1968, chap 3, pp 90–115.

WATSON CW, DENNY-BROWN DE: Myoclonus epilepsy as a symptom of diffuse neuronal disease. *Arch Neurol Psychiatry* 70:151, 1953.

WEE AS, SUBRAMONY SH, CURRIER RD: "Orthostatic tremor" in familial-essential tremor. *Neurology* 36:1241, 1986.

WILKINS DE, HALLETT M, WESS MM: Audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes. *Brain* 109:561, 1986.

WILLS AJ, JENKINS IH, THOMPSON PD: Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: A positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 36:636, 1994.

WILSON SAK: *Neurology*. London, Edward Arnold, 1940.

WOLF SS, JONES DW, KNABLE MB, et al: Tourette syndrome: Prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D_2 receptor binding. *Science* 273:1225, 1996.

YOUNG RR, GROWDON JH, SHAHANI BT: Beta-adrenergic mechanisms in action tremor. *N Engl J Med 293:950, 1975*.

ZWEIG RM, JANKEL WR, Whitehouse PJ, et al: Brainstem pathology in dystonia. *Neurology* 36(suppl 1):47, 1986.

CAPÍTULO 7

TRASTORNOS DE LA BIPEDACIÓN Y LA MARCHA

Ciertos trastornos de la función motora se manifiestan por sí mismos con mayor claridad como trastornos de la postura erguida (bipedación) y la locomoción, y su valoración depende de los conocimientos de los mecanismos nerviosos subyacentes a estas funciones peculiarmente humanas. El análisis de la bipedación, el porte y la marcha es un ejercicio médico en particular recompensante; con cierta experiencia, en ocasiones, el examinador puede llegar a un diagnóstico neurológico con sólo observar la forma como el paciente entra a su consultorio. Si se considera la frecuencia de las caídas que resultan de los trastornos de la marcha y sus consecuencias, como las fracturas de cadera y la subsecuente necesidad de cuidado hospitalario y casero, éste es un tema importante para todos los médicos. Tinetti y Williams describen las dimensiones sustanciales de este último problema.

MARCHA NORMAL

La marcha normal rara vez atrae la atención, pero debe observarse con cuidado si se desea percibir las desviaciones ligeras de lo normal. El cuerpo está erguido, la cabeza recta, los brazos cuelgan con laxitud y gracia a los lados, y cada uno se mueve con cada paso de manera rítmica hacia adelante con la pierna opuesta. Los pies están en eversión ligera, los pasos son muy similares y los maleolos internos casi entran en contacto entre sí conforme cada pie pasa al lado del otro. Al momento de tocar el suelo los bordes mediales de los talones producen una línea recta. Conforme cada pierna se mueve hacia adelante ocurre flexión coordinada de la cadera y de la rodilla, dorsiflexión del pie y una elevación apenas perceptible de la cadera de modo que el pie libre el suelo. Además, con cada paso el tórax se inclina un poco hacia el lado opuesto al de la extremidad inferior que se balancea. El talón toca primero el suelo y la inspección del calzado evidencia qué parte del tacón es la más desgastada. Los músculos de mayor importancia para conservar la postura erguida son los erectores de la columna vertebral (músculo de la masa común) y los extensores de las caderas y las rodillas.

La figura 7-1 ilustra el *ciclo normal de la marcha*, que se define como el periodo entre los puntos en los que el talón del mismo pie toca el suelo; se basa en los estudios de Murray y colaboradores, y de Olsson. En esta figura el ciclo inicia en el momento en que el talón del pie derecho toca el suelo. La *fase de bipedación* o postura, durante la cual el pie está en contacto con el suelo, ocupa 60 a 65% del ciclo. La *fase de balanceo* comienza cuando los dedos del pie derecho dejan el suelo. Es notable el hecho de que durante 20 a 25% del ciclo de la marcha ambos pies están en contacto con el suelo (*apoyo con ambas extremidades*). La proporción del apoyo en las dos extremidades se incrementa (véase más adelante) en la vida madura, cuando los pasos se vuelven cortos y la cadencia (ritmo y número de pasos por minuto) disminuye. Los electromiogramas de superficie muestran un patrón alternativo de actividad en las piernas, con predominio de los flexores durante la fase de balanceo y de los extensores durante la fase de bipedación o postura.

El análisis más detallado de los requerimientos para la locomoción en la postura bípeda, erguida, permite reducirlos a los siguientes elementos: 1) sostén del cuerpo contra la gravedad, 2) ejecución de pasos, 3) mantenimiento del equilibrio y 4) un medio de propulsión. La locomoción se trastorna a causa de las enfermedades neurológicas cuando uno o más de estos principios mecánicos no opera de manera normal.

El sostén del cuerpo en posición erguida se obtiene mediante los *reflejos de enderezamiento* y *contra la gravedad*, que permiten a la persona levantarse desde la posición de decúbito o sedente hasta la bipedación erguida y conservar la extensión firme de las rodillas, las caderas y el dorso, que puede modificarse por la posición de la cabeza y el cuello. Estos reflejos posturales dependen de aferencias vestibulares, somatosensoriales (propioceptivas y táctiles) e impulsos visuales, los cuales se integran en la médula espinal, el tallo cerebral y núcleos basales. La sección transversal del neuroeje entre los núcleos rojo y vestibular produce exageración de estos reflejos contra la gravedad, que se denomina rigidez de descerebración.

La *ejecución de pasos o avance*, el segundo elemento, es un patrón de movimiento básico presente al nacer e integrado en la médula espinal, el mesencéfalo y el diencéfalo. Es inducida por el contacto de la planta con una superficie plana y el cambio del centro de gravedad, primero hacia un lado sobre un pie, que hace posible que el otro se eleve, y a continuación hacia adelante, lo que permite al cuerpo moverse hacia el pie que avanza. Los pasos rítmicos pueden iniciarse y sostenerse en gatos y perros descerebrados o "espinales". Esto se logra gracias a la actividad de interneuronas que están organizadas como "generadores locomotores" rítmicos, semejantes a los generadores del patrón que permite el movimiento de las alas de las aves o de las aletas de los peces. No se cuenta con evidencias de un sistema de control locomotor semejante en los macacos o en seres humanos, en los que los mecanismos espinales para la marcha no pueden funcionar de manera independiente sino que dependen de centros de mando superiores. Estos últimos se localizan en la región subtalámica posterior, el tegmento mesencefálico caudal y la formación reticular pontina; controlan los mecanismos de la marcha espinal por medio de vías reticuloespinales, vestibuloespinales y tectoespinales situadas en la porción ventral de la médula espinal (Eidelberg y col.; Lawrence y Kuypers). Es probable que en el ser humano las regiones locomotoras del tallo cerebral se activen mediante centros corticales cerebrales.

El *equilibrio* consiste en conservar el balance en ángulos rectos con la dirección del movimiento a fin de mantener una posición vertical. El centro de la gravedad durante el equilibrio inestable continuo que prevalece al caminar debe cambiar dentro de límites estrechos, de un lado a otro y hacia adelante, conforme el peso descansa primero en un pie y luego en el otro. Esto se logra mediante la actividad de reflejos posturales y de enderezamiento muy sensibles, tanto periféricos (reflejos de estiramiento) como centrales (reflejos vestibulocerebelosos). Estos reflejos entran en acción en un plazo de 100 mseg después de cada cambio de la superficie de apoyo y requieren información aferente precisa proveniente de los sistemas visual, vestibular y propioceptivo.

La *propulsión* se logra mediante la inclinación hacia adelante y un poco lateralizada, y al permitir al cuerpo caer a cierta distancia antes que el sostén de la pierna lo detenga. En este caso deben ocurrir los movimientos tanto hacia adelante como laterales alternantes. Pero cuando se corre, actividad durante la cual ambos pies se separan del suelo por instantes, se requiere también un impulso o empujón de la pierna trasera hacia adelante.

Es obvio que la marcha varía de manera considerable entre una persona y otra, y es de conocimiento común que puede identificarse a una persona por el sonido de sus pasos, en particular el ritmo y la ligereza o la pesadez del golpe contra el suelo. La manera de caminar y de correr pueden brindar incluso indicios de la personalidad y la ocupación del individuo; Sherlock Holmes estaba orgulloso de

su talento para interpretar esas indicaciones. Más aún, las marchas de los varones y las mujeres difieren, pues la de estas últimas es más rápida y corta, y el movimiento del tronco y las caderas es más gracioso y delicado. Ciertas características femeninas de la marcha, si se notan en el varón, le confieren de inmediato un sesgo de feminidad; del mismo modo, las características masculinas observadas en la mujer sugieren masculinidad. Los cambios de la bipedación y la marcha que acompañan al envejecimiento, como la bipedación ligeramente inclinada y los pasos lentos y rígidos (cap. 29), son tan familiares para cualquiera que no se perciben como anormalidades.

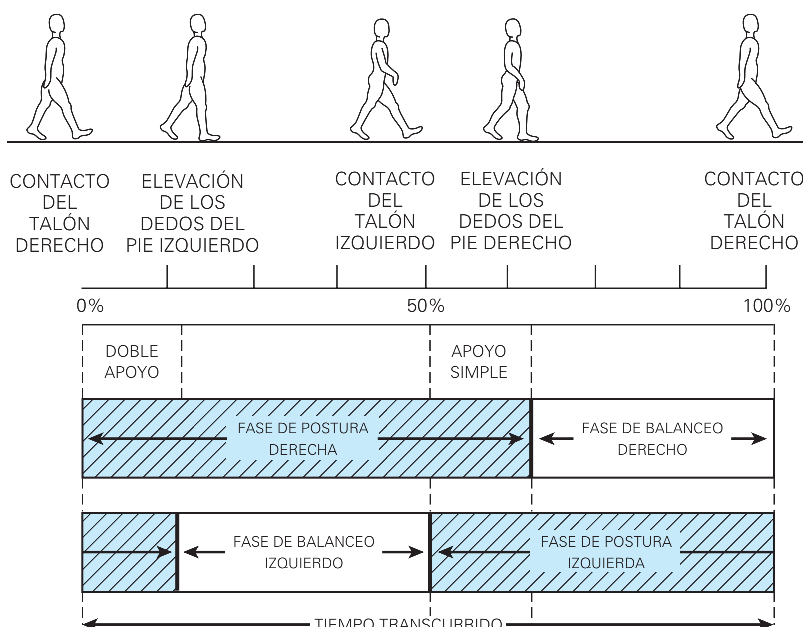


Figura 7-1. Ciclo normal de la marcha basado en los estudios de Olsson y de Murray y colaboradores. Consúltese el texto para encontrar los detalles.

MARCHAS ANORMALES

Como la postura y la locomoción normales del cuerpo requieren función vestibular, propiocepción y visión intactas ("vemos lo que está en movimiento y nos percatamos de nuestros pasos"), es necesario que el médico note los efectos de los déficit en estos sentidos sobre la función normal.

Una persona ciega —o una normal que tiene los ojos vendados o camina en la oscuridad— se mueve con precaución, con los brazos adelantados para evitar las colisiones, y acorta un poco sus pasos sobre una superficie lisa; el acortamiento de los pasos disminuye el balanceo del cuerpo y la marcha se vuelve rígida y cautelosa de manera natural.

Los trastornos de la función vestibular son más a menudo resultado de la administración prolongada de antibióticos aminoglucósidos u otras medicaciones tóxicas, que destruyen las células ciliares del laberinto vestibular. Esto ocurre también en algunos pacientes durante las etapas tardías de la enfermedad de Ménière y con poca frecuencia por motivos no identificados. Los pacientes con vestibulopatía muestran inestabilidad de la bipedación y la marcha, a menudo con ampliación de la base de sustentación de esta última, e incapacidad para descender escaleras sin sujetarse del barandal. Se quejan de sensación de desequilibrio, por lo general con el movimiento, pero a veces cuando se quedan quietos en posición erguida, sensación que puede compararse con hallarse sobre la cubierta de un barco que bandea. Las actividades como correr y girar con rapidez están aún más trastornadas, con tambaleo en todas direcciones. El paciente tiene gran dificultad para enfocar la visión sobre un blanco fijo cuando está en movimiento o sobre un blanco que se mueve si se encuentra quieto o en movimiento. Los objetos en el ambiente parecen borrarse o sacudirse en muchas direcciones o de un lado a otro (oscilopsia) cuando el cuerpo se encuentra en movimiento o la cabeza se mueve de manera repentina. Conducir un automóvil o leer en un tren resulta difícil o imposible; incluso al caminar el paciente necesita detenerse para leer una señal. Estas anomalías indican una pérdida de la estabilidad de la fijación ocular por el sistema vestibular durante los movimientos corporales. Una persona anciana, a diferencia de un niño o un adulto joven, tiene dificultad para compensar estas anormalidades. Se obtienen pruebas de que la marcha de estas personas depende de los indicios visuales de lo que hacen cuando están con los ojos vendados o en la oscuridad, momentos en los que su inestabilidad y su marcha vacilante se incrementan al punto de hacerlos caer al suelo. El sujeto, al estar de pie con los ojos cerrados, oscila más de lo normal, pero por lo común no muestra el signo de Romberg, como se describe luego. El diagnóstico se confirma al estudiar la función laberíntica (pruebas calóricas y rotacionales, electronistagmografía y estudio de la postura en una plataforma).

La pérdida de la propiocepción —como sucede en los pacientes con polineuropatía grave, lesiones de la raíz posterior (p. ej., tabes dorsal, compresión lumbosacra) o interrupción de las columnas posteriores en la médula espinal cervical (esclerosis múltiple, deficiencia de vitamina B_{12}, compresión neoplásica espondilótica)— suprime o trastorna de manera grave la capacidad para la locomoción independiente. Luego de años de entrenamiento estos pacientes aún tienen dificultades para iniciar la marcha y efectuar la propulsión hacia adelante. Como lo ilustra Purdon Martin, sostienen las manos por delante del cuerpo, inclinan el cuerpo y la cadera hacia adelante, caminan con una base amplia de sustentación y con pasos irregulares y desiguales, pero aún balancean el cuerpo. Cuando se inclinan hacia un lado no pueden compensar su postura anormal. Si caen, no les es posible levantarse sin ayuda; son incapaces de gatear o de adoptar la postura en "cuatro patas". Tienen dificultades para levantarse de una silla. Al estar de pie la persona, si se le pide que cierre los párpados oscila en forma marcada hasta que termina por caer al suelo (*signo de Romberg*); dicho signo es la manifestación más clara de que el problema proviene de la falta de sensibilidad propioceptiva; también indica que las reacciones posturales estáticas dependen en primer lugar de dichas sensibilidades propioceptivas y no de estímulos visuales o laberínticos.

La postura del cuerpo y las reacciones posturales a las alteraciones del equilibrio son deficientes tanto en el macaco como en el ser humano con lesiones de los núcleos basales. Hay dificultad para dar el primer paso; una vez que se logra, el cuerpo se inclina hacia adelante y la caída al suelo puede prevenirse sólo con un paso rápido de recuperación (propulsión). Asimismo, un paso hacia atrás puede inducir una serie de pasos acelerados en esa dirección (retropulsión). Los reflejos correctores de enderezamiento se encuentran claramente en suspenso cuando el paciente sale de equilibrio (Denny-Brown). Estas anomalías se tratan más a fondo bajo el encabezado "Marcha festinante y parkinsoniana".

Exploración del paciente con marcha anormal

El examinador debe observar la postura y la actitud del paciente de pie, y las posiciones dominantes de piernas, tronco y brazos cuando confronta un caso de trastorno de la marcha. Es un buen ejercicio observar a los pacientes mientras caminan hacia la sala de exploración, momento en el que están en mejores condiciones para caminar en forma más natural que durante la ejecución de pruebas especiales.

Puede pedírseles que se mantengan de pie con los pies juntos y la cabeza erguida, con los ojos abiertos y luego cerrados. La persona normal se mantiene de pie con los pies juntos y los ojos cerrados mientras mueve la cabeza de un lado a otro, prueba que elimina los indicios tanto visuales como vestibulares e introduce ciertos movimientos compensatorios del tronco y la pierna que dependen de mecanismos aferentes propioceptivos (Ropper). Como ya se mencionó, el signo de Romberg —un marcado balanceo o caída con los ojos cerrados pero no con los ojos abiertos— por lo general implica pérdida del sentido postural, no de una función cerebelosa, aunque con la disfunción vestibular o cerebelosa es posible que se presente una exageración menos pronunciada del balanceo con los ojos cerrados y los pies juntos. El balanceo que se debe a nerviosismo puede superarse si se pide al paciente que se toque la punta de la nariz de manera alternada con el dedo índice de una mano y luego con el de la otra.

A continuación se indica al paciente que camine; debe notarse en particular cualquier titubeo al iniciar y al realizar los giros, la base de sustentación amplia, la longitud de la zancada, el espacio entre los pies, el balanceo de los brazos y la cadencia. Una tendencia a la desviación de un lado a otro, como con la enfermedad cerebelosa unilateral, puede descubrirse al pedir al paciente que camine alrededor de una silla. Cuando el lado afectado está hacia la silla, el paciente tiende a caminar hacia ella; cuando está apartado de la silla se observa vacilación hacia el exterior de la zona en que está la silla en círculos cada vez más anchos. Estudios más finos de la marcha incluyen caminar siguiendo una línea recta de modo que el talón del pie delantero toque el dedo gordo del pie trasero (“marcha en tándem”), caminar hacia atrás y pedir a la persona que se levante con rapidez de la silla en que estaba sentada, caminar de prisa, detenerse y girar el cuerpo de manera repentina, caminar hacia atrás y después sentarse una vez más.

Resulta educativo observar la reacción postural del paciente a un empujón repentino hacia atrás y hacia adelante o hacia un lado. Las acciones correctoras se retrasan o son insuficientes cuando hay inestabilidad postural. Por último, se pide al individuo que salte sobre una pierna y que trote. Si estas pruebas se ejecutan con buenos resultados cabe asumir que cualquier dificultad durante la locomoción no se debe a trastorno de un mecanismo propioceptivo, laberíntico vestibular, de núcleo basal o cerebeloso. A continuación se practica la exploración musculoesquelética y neurológica para determinar cuál de las otras alteraciones de la función es la causante del trastorno de la marcha del paciente.

Los tipos siguientes de marcha anormal (cuadro 7-1) son tan característicos que con un poco de práctica se les puede identificar a simple vista e interpretarlos con exactitud.

Marcha cerebelosa

Las características principales de esta clase de marcha son base de sustentación amplia (separación de las piernas), inestabilidad e irregularidad de los pasos, y vacilación lateral. Los pasos son inseguros, unos más cortos y otros más largos que lo que se quiere, y el paciente puede compensar estas anomalías mediante el acortamiento de los pasos y el arrastre de los pies, es decir, arrastrando ambos pies sobre el suelo de manera simultánea. La marcha cerebelosa a menudo se refiere como “tambaleante” o “de ebrio”, pero estos adjetivos no son del todo correctos, como se explica más adelante.

En caso de ataxia cerebelosa, la inestabilidad y el balanceo irregular del tronco son más acentuados cuando el paciente se levanta de una silla o gira de modo repentino mientras camina y pueden evidenciarse al máximo si tiene que detener su marcha en forma abrupta y sentarse; quizá necesite sujetarse de la silla para lograr sostén. Es notable que en muchos casos los pacientes con anomalías puramente cerebelosas de la marcha no se quejen de desequilibrio o vértigo. La ataxia cerebelosa puede ser tan grave que al individuo le resulta imposible permanecer de pie sin ayuda. Si es menos intensa le es difícil mantenerse de pie con los pies juntos y la cabeza erguida. En su forma más leve la ataxia se demuestra con mayor claridad si se pide al paciente que camine en tándem (talón contra dedos del pie de atrás); después de uno o dos pasos, pierde el equilibrio y necesita poner un pie a un lado para evitar caerse.

Como ya se insistió, el individuo con ataxia cerebelosa que se balancea de manera perceptible cuando se yergue con los pies juntos y los ojos abiertos oscila un poco más con los ojos cerrados. En contraste, el retiro de pistas visuales al paciente con pérdida propioceptiva causa un marcado incremento en el balanceo o una caída (prueba de Romberg). Por tanto, el defecto de la marcha cerebelosa no es primordialmente del apoyo contra la gravedad, la ejecución de los pasos o la propulsión, sino de la coordinación de la información propioceptiva, laberíntica y visual en los movimientos reflejos, sobre todo los que se requieren para efectuar ajustes rápidos de los cambios en la postura y la posición.

Las anomalías cerebelosas de la bipedación y la marcha suelen acompañarse de signos de incoordinación cerebelosa de brazos y piernas, pero no siempre. La presencia de estos últimos signos depende de la afección de los hemisferios cerebelosos, independientemente de las estructuras anterosuperiores (vermianas) de la línea

Cuadro 7-1
Características de las anormalidades de la marcha

	CADENCIA	LONGITUD DEL PASO	BASE DE SUSTENTACIÓN	OTROS SIGNOS COEXISTENTES
Cerebelosa	Irregular	Un poco corta	Amplia	Desplazamiento errático del peso corporal
Atáxica sensitiva	Normal	Corta	Un poco amplia	Fuerza excesiva en la pisada con lo cual origina “pataleo”
Equina	Normal	Normal	Normal	Desplazamiento excesivo y golpeteo de los pies
Pléjica	Lenta	Corta	Angosta	Circunducción y temblor de las extremidades afectadas
Distónica	Lenta	Normal	Errática	La marcha es interrumpida por movimientos atetoides de “giro”
Festinante parkinsoniana	Lenta hasta la festinación	Corta	Normal	Aceleración de la pisada, desplazamiento de la mitad superior del cuerpo hacia adelante, y la festinación, pueden ser obstáculos para emprender la marcha
De ánade-miopática	Normal	Normal	Un poco amplia	“Levantamiento excesivo” de las caderas
Tambaleante	Lenta hasta la caída	Corta	Ensanchada (protectora)	Pérdida repentina del equilibrio
De la hidrocefalia normotensa	Lenta	Corta	Un poco amplia	Innumerables problemas para controlar el movimiento axil del cuerpo
Del lóbulo frontal	Lenta	Muy corta	Un poco amplia (protectora)	Dificultad para comenzar e interrumpir la marcha; tendencia a que los pies “no se levanten” del suelo
Del envejecimiento y “a pasitos”	Lenta	Acortada moderadamente	Un poco ensanchada	Marcha cautelosa con inclinación moderada de la cintura hacia adelante

media que dominen en el control de la marcha, como se describe en el capítulo 5. Si las lesiones son bilaterales a menudo se observa titubeo (temblor) de la cabeza y el tronco.

La marcha cerebelosa se observa con más frecuencia en pacientes con esclerosis múltiple, tumores cerebelosos (en particular los que afectan el vermis de manera desproporcionada, como los meduloblastomas), accidente vascular cerebral y degeneraciones cerebelosas. En ciertas formas de degeneración cerebelosa en las que el proceso patológico permanece estable durante muchos años, por ejemplo, el tipo relacionado con alcoholismo crónico, los trastornos de la marcha se alteran conforme las compensaciones se adquieren. La base de sustentación es amplia y los pasos aún son cortos pero más regulares, el tronco se inclina un poco hacia adelante, los brazos se conservan un poco apartados del cuerpo y la marcha asume una calidad rítmica más mecánica. De esta manera, el paciente puede caminar largas distancias, pero carece de la capacidad para hacer los ajustes posturales necesarios en respuesta a los cambios repentinos de la posición, como sucede cuando se camina sobre un suelo accidentado.

Muchos pacientes con enfermedad cerebelosa, en especial la de tipo agudo, también muestran pendularidad de los reflejos patelares y otros signos de hipotonía de las extremidades cuando se les examina en una posición sedente o acostada, como se explicó en el capítulo 5. De manera paradójica, caminar sin el apoyo de un bastón o del brazo de un compañero produce cierta rigidez de las piernas y firmeza de los músculos. Esta última anomalía puede ser análoga a las reacciones positivas de apoyo que se observan en gatos y perros después de la resección del vermis anterior; estos animales reaccionan a la presión de la almohadilla de la pata con un empujón extensor de la pierna.

Marcha de borracho o tambaleante

Es característica de la intoxicación con alcohol, sedantes y anticonvulsivos. El paciente embriagado se bambolea, vacila, se inclina hacia adelante y a continuación hacia atrás, y en todo momento da la impresión de estar a punto de perder el equilibrio y caer al suelo. El control sobre el tronco y las piernas se halla muy trastornado. Los pasos son irregulares e inciertos. Estos pacientes se ven estupefactos e indiferentes a la calidad de su desempeño, pero bajo ciertas circunstancias pueden corregir el defecto por un momento. Como se indicó antes, los adjetivos *borracho* y *tambaleante* se emplean a menudo para describir la marcha de la enfermedad cerebelosa, pero las semejanzas entre éstas son sólo superficiales. El sujeto muy embriagado se bambolea o titubea en muchas direcciones diferentes y al parecer hace muy poco esfuerzo o ninguno por corregir sus pasos mirando las piernas o el suelo, como en la ataxia cerebelosa o sensitiva. Además, es notable la variabilidad de la marcha de la embriaguez. A pesar de las amplias excursiones del cuerpo y de la desviación desde la línea de marcha, el paciente borracho puede ser capaz de caminar con una base de sustentación estrecha y mantener su equilibrio a distancias cortas. En contraste, el individuo con marcha cerebelosa tiene gran dificultad para corregir su equilibrio si se balancea o se tambalea demasiado hacia un lado. Los grados más ligeros de la marcha de ebrio son muy similares al trastorno de la marcha que sigue a la pérdida de la función laberíntica (véase la discusión previa).

Marcha de la ataxia sensitiva

Esta alteración de la marcha se debe a un trastorno de la posición de las articulaciones o a un sentido cinestésico muscular resultante de interrupción de las fibras nerviosas aferentes en los nervios periféricos, las raíces posteriores, las columnas posteriores de la médula espinal o los lemniscos mediales y, en ocasiones, de lesión de ambos lóbulos parietales. Cualquiera que sea la localización de la lesión, su efecto consiste en privar al paciente de la percepción de la posición de sus extremidades y, lo que es más importante para la marcha, interferir con la información cinestésica aferente, que no alcanza la percepción consciente. Un sentido de desequilibrio suele estar presente, pero estos pacientes no describen vértigo. Estos pacientes se percatan de que el problema está en las piernas y no en la cabeza, que la colocación de los pies es torpe y que su capacidad para recuperarse con rapidez de un mal paso está afectada. El trastorno resultante se caracteriza por grados variables de dificultad para la bipedación y la marcha; en los casos avanzados hay falla completa de la locomoción, aunque la fuerza muscular se conserva.

Los aspectos principales del trastorno de la marcha son brusquedad de los movimientos de las piernas y pisadas fuertes al caminar. Los pies se colocan muy separados para corregir la inestabilidad y los individuos vigilan con cuidado el suelo y sus piernas. Conforme dan pasos, las piernas se balancean de manera repentina hacia adelante y hacia atrás, en pasos irregulares de longitud y altura variables. Muchos pasos se acompañan de un pisotón audible al estampar la planta del pie con fuerza contra el suelo (tal vez para incrementar el sentido de posición articular). El cuerpo se conserva en posición ligeramente flexionada y parte del mismo se apoya sobre el bastón que el paciente afectado de gravedad por ataxia suele emplear. Según la caracterización de Ramsay Hunt, el individuo con este trastorno de la marcha se reconoce por sus "pisadas y golpes con el bastón". Se observan semejanzas en varias descripciones del Frankenstein de Shelley. La ataxia está muy exagerada cuando al paciente se le priva de indicios visuales, como cuando camina en la oscuridad. Si se pide a estas personas que se conserven de pie con los pies juntos y los ojos cerrados experimentan un balanceo muy incrementado o incluso una caída al suelo (signo de Romberg). Se dice que en los casos de ataxia sensitiva los zapatos no se desgastan en ningún sitio en particular porque toda la suela de los mismos se estampa contra el piso al mismo tiempo. La exploración siempre descubre la pérdida del sentido de posición en los pies y las piernas, y por lo general también del sentido vibratorio.

Antiguamente, la marcha trastornada de esta clase se observaba con más frecuencia en caso de tabes dorsal, de aquí el término *marcha tabética*; pero también se ve en la ataxia de Friedreich y en las formas relacionadas de degeneración espinocerebelosa, degeneración combinada subaguda de la médula espinal (deficiencia de vitamina B_{12}), meningomielitis sifilítica y polineuropatía sensitiva crónica, así como en los casos de esclerosis múltiple o compresión de la médula espinal (espondilosis y meningioma son las causas más frecuentes), en los que las columnas posteriores están afectadas de manera predominante.

Estepaje o marcha equina

Este trastorno se debe a parálisis de los músculos pretibiales y peroneos con incapacidad resultante para efectuar dorsiflexión y eversión del pie (pie caído). Los pasos son regulares y uniformes, pero el pie que avanza cuelga con los dedos dirigidos hacia el suelo. La marcha se logra mediante flexión excesiva a nivel de la cadera y la pierna se desplaza a una altura anormal con objeto de que el pie libre el suelo. Se produce un ruido de palmetazo cuando el pie se estampa contra el suelo. Por tanto, hay una similitud superficial con la marcha tabética, en especial en la polineuropatía grave, en que las características de estepaje y ataxia sensorial pueden estar combinadas. Sin embargo, los pacientes que sólo experimentan marcha de estepaje no tienen problemas para la percepción del desequilibrio; se caen sobre todo porque tropiezan en los bordes de las alfombras y las aceras.

La caída del pie puede ser unilateral o bilateral y este fenómeno se produce en las enfermedades que afectan los nervios periféricos de las piernas o las neuronas motoras de la médula espinal, como neuropatías crónicas adquiridas (diabética, inflamatoria, tóxica, nutricional, etc.), enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (atrofia muscular peronea), atrofia muscular espinal progresiva y poliomielitis.

Puede observarse también en ciertos tipos de distrofia muscular en los que la musculatura distal de las extremidades está afectada.

Un trastorno particular de la marcha, también de origen periférico y semejante a la marcha equina, puede notarse en los pacientes con disestesias dolorosas de las plantas de los pies. A causa del dolor agudísimo desencadenado por la estimulación táctil sobre los pies, el paciente pisa con mucho cuidado, como si caminara descalzo sobre arena o pavimento calientes, con los pies girados de manera que limita el contacto de sus porciones más dolorosas. La causa común es una de las neuropatías periféricas dolorosas (muy a menudo de tipo alcohólico-nutricional, aunque también existen los tipos tóxico y por amiloide), la causalgia o la eritromelalgia.

Marchas hemipléjica y parapléjica (espástica)

El individuo con hemiplejía o hemiparesia sostiene la pierna afectada rígida y no la flexiona con libertad en la cadera, la rodilla y el tobillo. La pierna tiende a girar hacia fuera para describir un semicírculo, primero lejos del tronco y a continuación hacia el mismo (circunducción). El pie se arrastra sobre el suelo y se desgastan la punta y la parte externa de la suela del zapato. La marcha espástica puede reconocerse por el ruido que el arrastre lento y rítmico del pie produce, y por el desgaste de la parte media del área del dedo gordo del zapato. El brazo del lado afectado está débil y rígido en grado variable, el paciente lo conserva en la posición de flexión y no lo balancea de manera natural. En el niño hemiparético el brazo tiende a estar en abducción conforme camina hacia adelante. Este tipo de trastorno de la marcha es más a menudo una secuela de accidente vascular cerebral o de trauma craneoencefálico, pero puede deberse a otros diversos trastornos cerebrales que lesionan el fascículo corticoespinal en un lado.

En realidad la marcha espástica parapléjica o paraparética es una marcha hemipléjica bilateral que afecta sólo las extremidades inferiores. Cada pierna se avanza con lentitud y rígida, con movilidad restringida en las caderas y las rodillas. Es posible que las piernas estén extendidas o un poco dobladas en las caderas y los muslos en aducción intensa, lo que determina que las piernas casi se crucen entre sí conforme el individuo camina (marcha de tijeras). Los pasos son regulares y cortos, y el paciente logra avanzar sólo con gran esfuerzo, como si caminara con el agua hasta la cintura. Las características principales de las marchas hemipléjica y parapléjica consisten en que los pasos son *lentos, rígidos* y *arrastrados*. El defecto se encuentra en el mecanismo de la ejecución de pasos y de la propulsión, no en el apoyo o el equilibrio.

La marcha paraparética espástica es la manifestación principal de la diplejía cerebral (parálisis cerebral), resultante de lesión anóxica o de otro tipo del encéfalo durante el periodo perinatal. Además este trastorno de la marcha se observa en diversas enfermedades crónicas de la médula espinal que afectan los cordones o columnas anteriores, como esclerosis múltiple, siringomielia, cualquier tipo de meningomielitis crónica, enfermedad general combinada tanto de anemia perniciosa (AP) como de otros tipos que no son AP, compresión crónica de la médula espinal, supradrenomieloneuropatía y formas familiares de paraplejía espástica. A menudo se suman los efectos de la afección de la columna posterior medular, con lo cual se produce una alteración mixta de la marcha, es decir, ataxia espástica espinal, como suele observarse en la esclerosis múltiple y en algunas degeneraciones medulares.

Marcha festinante y parkinsoniana

El término "festinación" deriva del latín *festinare*, "acelerar", y describe con propiedad la aceleración involuntaria o prisa que caracteriza la marcha de la enfermedad de Parkinson (pág. 915). Disminución o ausencia del balanceo de los brazos, giro en bloque, titubeo al inicio de la marcha, arrastre de los pies, o "congelamiento" breve cuando el individuo se encuentra con los marcos de las puertas u otros obstáculos son otras características de la marcha parkinsoniana. Hay muy poca duda respecto al diagnóstico cuando estos fenómenos se combinan con el temblor típico, falta de parpadeo o expresión facial de máscara, actitud general de flexión, inmovilidad y deficiencia de los movimientos. Los brazos se llevan en flexión ligera y por delante del cuerpo, y no se balancean. Las piernas están rígidas y dobladas en las rodillas y las caderas. Los pasos son cortos y los pies apenas salvan el suelo conforme el individuo los arrastra para desplazarse. Una vez iniciada la marcha, la parte superior del cuerpo avanza por delante de la parte inferior y el paciente es forzado a dar pasos cada vez más cortos y rápidos conforme trata de alcanzar su centro de gravedad. Estos pasos se vuelven más y más rápidos, y el paciente con facilidad puede arrancar en un trote y chocar con un obstáculo o caer, si no se lo asiste. La festinación se evidencia cuando el paciente camina hacia delante o hacia atrás. Los defectos se hallan en el bamboleo del cuerpo de un lado a otro, por lo que los pies pueden separarse del piso, y en el movimiento rápido de las piernas que rebasan el centro de gravedad. El problema se complica por lo inadecuado de los reflejos posturales de apoyo, demostrables en el paciente de pie cuando se le empuja por el esternón o se le da un tirón hacia atrás en el hombro. Una persona normal mantiene su estabilidad o ajusta el modesto desplazamiento del tronco con un solo paso hacia atrás, pero el paciente parkinsoniano puede trastabillar o caer, a menos que alguien se pare junto a él para evitarlo.

En ocasiones el clínico atiende a una persona que tiene sólo el componente de "congelamiento" o "pasmo" del trastorno locomotor parkinsoniano; pudiera tratarse de una manifestación temprana de parálisis supranuclear progresiva, degeneración de otros núcleos basales o enfermedad de Parkinson (como mínimo, hasta donde no mejora con L-dopa), pero también aparece como un fenómeno prácticamente aislado que evoluciona de modo independiente de otros trastornos cinéticos o de la demencia senil. En término de unos cuantos años, como destacan Factor y colaboradores, el paciente queda en un estado de inmovilidad absoluta (en una silla de ruedas).

Otras marchas poco comunes se observan algunas veces en la enfermedad de Parkinson y eran en particular notorias en la forma posencefalítica, ahora casi extinta. Por ejemplo, es posible que un paciente sea incapaz de dar un paso hacia adelante o lo hace sólo después de dar unos saltos o uno o dos pasos hacia atrás. O puede iniciar la marcha mediante series de pasos cortos o una serie de pasos de tamaño creciente. En ocasiones dicho individuo corre mejor de lo que camina o camina mejor hacia atrás que hacia adelante. A menudo caminar preocupa tanto al individuo que le resulta imposible hablar al mismo tiempo y debe detenerse para contestar una pregunta.

Marchas coreoatetósica y distónica

Las enfermedades que se caracterizan por movimientos involuntarios y posturas distónicas afectan de manera grave la marcha. En realidad cualquier trastorno de la marcha puede ser la manifestación inicial y dominante de estas enfermedades, y las pruebas de la marcha suelen descubrir anomalías de los movimientos de las extremidades y la bipedación que no se perciben de otra manera.

Al ponerse de pie o caminar, el paciente con atetosis congénita o corea de Huntington experimenta una serie continua de movimientos irregulares que afectan cara, cuello y manos y, en las etapas avanzadas, las grandes articulaciones proximales y el tronco. La posición de los brazos y de la parte superior del cuerpo varía con cada paso; a veces da la impresión de que se trata de un títere en movimiento. Se producen sacudidas de la cabeza, gesticulaciones, movimientos serpenteantes y de retorcimiento del tronco y las piernas, y una peculiar respiración ruidosa. Un brazo puede desplazarse hacia adelante y el otro quedar por detrás del cuerpo, con la muñeca y los dedos efectuando de manera alternativa flexión y extensión, supinación y pronación. Es posible que la cabeza se incline en una u otra dirección y los labios se retraen y se fruncen alternadamente, al tiempo que la lengua hace protrusión intermitente entre los labios. Las piernas avanzan con len-

titud y torpeza como resultado de movimientos y posturas involuntarios sobrepuestos. En ocasiones el pie se encuentra en flexión plantar a nivel del tobillo y el peso del cuerpo se carga sobre los dedos, o está en dorsiflexión o inversión. Los movimientos involuntarios pueden hacer que la pierna se suspenda en el aire de manera momentánea, lo que imparte un carácter rítmico o de baile a la marcha, o que el tronco se tuerza con tanta violencia que el paciente cae al suelo.

En la distonía muscular deformante y en las distonías axiles focales el primer síntoma tal vez sea cojera a causa de inversión o flexión plantar del pie o deformación de la pelvis. Puede haber extensión rígida de una pierna o elevación de un hombro y es posible que el tronco adopte una posición de flexión exagerada, lordosis o escoliosis. Quizás el paciente tenga que caminar con las rodillas en flexión a causa de los espasmos musculares que deforman el cuerpo de esta manera. La marcha parece normal durante los primeros pasos, pero luego sobrevienen las posturas anormales conforme el paciente continúa la marcha. La prominencia de las regiones glúteas, que se debe a lordosis lumbar, combinada con la flexión de una pierna o de ambas en la cadera origina la llamada marcha de dromedario de Oppenheim. En las etapas más avanzadas la marcha se vuelve imposible a causa de la torsión del tronco o de la flexión sostenida de las piernas.

Los aspectos generales de la coreoatetosis y la distonía se describen con mayor amplitud en el capítulo 4.

Marcha de pato (glútea o de Trendelenburg)

Esta marcha es característica de la distrofia muscular progresiva, pero también ocurre en las formas crónicas de atrofia muscular espinal, en ciertas miopatías inflamatorias y en la luxación congénita de las caderas.

En la marcha normal, cuando se coloca peso de manera alterna sobre cada pierna, la cadera queda fija por los músculos glúteos, en particular el glúteo medio, lo que permite una ligera elevación de la cadera opuesta y la inclinación del tronco hacia el lado en que se carga el peso. En caso de debilidad de los músculos glúteos, la cadera que carga el peso no puede estabilizarse y ello ocasiona que se abombe hacia el exterior y que el lado opuesto de la pelvis caiga, con inclinación del tronco hacia ese lado. La alternancia en los movimientos laterales del tronco da por resultado esta clase de marcha.

En la distrofia muscular progresiva a menudo se añade una intensificación de la lordosis lumbar. Además, los casos de la infancia pueden complicarse por contracturas musculares que producen posición equinovaro del pie, de modo que la marcha de ganso se combina con circunducción de las piernas y "marcha sobre los dedos de los pies".

En la debilidad glútea unilateral, con frecuencia resultado del daño de la raíz del primer nervio sacro, la inclinación y la caída de la pelvis es aparente en sólo un lado conforme el paciente levanta en forma pronunciada la pierna al caminar.

Marcha tambaleante

Tambaleante significa titubeante y con caídas, y puede ocurrir en lesiones del tallo cerebral y cerebelosas, sobre todo en personas ancianas después de una apoplejía. Es una característica común del síndrome medular lateral, en el que la caída ocurre hacia el lado del infarto. En los pacientes con neuronitis vestibular la caída se produce hacia el mismo lado de la lesión. Con el fenómeno de Tullio (vértigo inducido por sonidos intensos de tono alto o por bostezos, después de una operación de fenestración en el vestíbulo) el tambaleo es contraversivo; en las apoplejías mesencefálicas la caída tiende a ser hacia atrás. En pacientes con *parálisis supranuclear progresiva* (véase pág. 926), donde se combina la distonía del cuello con parálisis de la mirada vertical y características seudobulbares, las caídas inexplicables a menudo son una característica temprana y sobresaliente. Asimismo la marcha es incierta y titubeante, aspectos que sin duda se intensifican por el peligro de caer de manera inesperada. La causa exacta de este fenómeno no está clara; no tiene su base en debilidad, ataxia o pérdida de la sensibilidad profunda. Al parecer es un trastorno del equilibrio ocasionado por la acción precipitante o la colocación equivocada de un pie y la falla de los reflejos de enderezamiento. El enlentecimiento de la reacción motora es otro factor. Cuando el defecto se debe a un trastorno vestibular central el paciente puede describir una sensación de que lo empujan (pulsión) en vez de desequilibrio. Una característica sobresaliente de las enfermedades mesencefálicas, entre ellas la parálisis supranuclear progresiva, es la falta de apreciación del sentido de desequilibrio. En las fases avanzadas de la enfermedad de Parkinson, las caídas similares podrían constituir un problema grave pero, como un dato sorprendente, acaecen con poca frecuencia.

Temblor ortostático primario (véase la pág. 84) Es un temblor rápido poco común de extremidades inferiores que puede deteriorar en forma acentuada la marcha. Como se expuso en el capítulo 6, aparece sólo cuando la persona camina o impone fuerza a sus extremidades inferiores, estando sentada. En reacción a la percepción de desequilibrio intenso, que es un signo característico del trastorno, el individuo asume una posición de bipedación con las piernas apartadas y "rígidas".

Marcha trastornada en caso de hidrocefalia con presión normal (Véase también cap. 30)

Las dificultades progresivas para andar suelen ser los síntomas iniciales y más destacados de la hidrocefalia con presión normal (NPH), trastorno de la circulación del líquido cerebrospinal (CSF) que se describe en la página 535. Sin embargo, el trastorno de la marcha en caso de NPH tiene unos cuantos aspectos específicos. Desde luego, no puede clasificarse como marcha atáxica o espástica, o describirse como marcha "apráctica"; no tiene más que un parecido superficial con la marcha parkinsoniana. Sus características principales —disminución de la cadencia, base de sustentación amplia, pasos cortos y arrastre de los pies— son las compensaciones naturales que se observan en los individuos con cualquier tipo de trastorno de la marcha. Los pacientes con el trastorno de la marcha por NPH suelen quejarse de sensación de desequilibrio o incluso mareo, pero la mayoría tiene dificultades para articular el problema preciso. Como los individuos con otros trastornos de la función del lóbulo frontal, pueden realizar los movimientos similares a dar pasos mientras están en posición supina o sedente, pero tienen dificultad para ejecutar los pasos cuando están de pie o intentan caminar. Cuando se observa con cuidado a los enfermos en sus intentos por sentarse y levantarse de la mesa de exploraciones, o de una cama, evidencian un muy deficiente control de toda su musculatura axil, y desplazan su cuerpo sin cambiar el centro de gravedad ni ajustar de manera adecuada sus extremidades inferiores. Los cambios en la postura e incluso rodar en un lecho se hacen "en bloque". La persona asume en forma muy desmañada y torpe la postura erecta y en ella las caderas y las rodillas muestran flexión leve y rigidez, y hay un retraso al "oscilar" las piernas en el borde de la cama.

Sudarsky y Simon cuantificaron estos defectos por medio de cámaras de alta velocidad y análisis computadorizado. Demostraron además reducción en la altura del paso, aumento en el balanceo y disminución en la rotación de la pelvis y la contrarrotación del tronco. El tono de los músculos de la pierna del paciente con NPH se incrementa, con tendencia a la contracción simultánea de los grupos musculares flexores y extensores. La marcha se percibe más lenta que lo normal, el cuerpo se conserva rígido y se mueve en bloque, el balanceo de los brazos está disminuido y hay tendencia a caer hacia atrás, aspectos reminiscentes de la marcha en la enfermedad de Parkinson. En términos generales, la ausencia de la oscilación del brazo y la postura "agachada" son más notables en la enfermedad de Parkinson que en la NPH, y por supuesto no se observan muchas de las demás características de la enfermedad mencionada, aunque la mirada fija y apática y la lentitud para cambiar a partir de las posiciones naturales

pueden dificultar la diferenciación de uno y otro cuadro. Igual que ocurre con la "marcha frontal" afín que se describe adelante, las personas que muestran dificultad para comenzar la marcha cuyos pasos son tan cortos que terminan siendo ineficaces, tienen como recurso auxiliar marchar con una "cadencia" o en concordancia a como lo hace el explorador. En sujetos con NPH no tratada se advierte deterioro progresivo de la bipedación y la marcha, desde la imposibilidad de caminar hasta la de ponerse de pie, sentarse y levantarse o girar en la cama. No hay signos de ataxia, pero el estudio de la mecánica de la marcha en casos de NPH hecho por Stolze y colaboradores describió una base de sustentación amplia y una leve rotación de los pies hacia afuera. Otro signo que diferenció la marcha de NPH de la observada en la enfermedad de Parkinson, en dicho estudio, fue la reacción en esta última entidad a pistas acústicas y visuales respecto a cadencia. La experiencia de los autores es que cuando se suministra al enfermo una "cadencia", ambos tipos pueden mejorar.

Trastorno de la marcha originado en el lóbulo frontal

Las enfermedades que afectan los lóbulos frontales, en particular sus porciones mediales y sus conexiones con los núcleos basales, pueden trastornar de manera grave la postura y la marcha. Este trastorno a veces se refiere como ataxia del lóbulo frontal o "apraxia de la marcha" porque la dificultad para caminar no puede explicarse por debilidad, pérdida de la sensibilidad, incoordinación cerebelosa o anormalidad de núcleos basales. Es cuestionable si el trastorno de la marcha debe designarse como una apraxia, en el sentido del concepto de Liepmann de la apraxia del brazo y mano, puesto que el caminar es instintivo y no resultado del aprendizaje. Los pacientes con la llamada apraxia de la marcha no tienen apraxia de las extremidades individuales, en particular de las inferiores; por el contrario, los individuos con apraxia de las extremidades por lo general caminan de manera normal. Es más probable que el trastorno represente pérdida de la integración, a niveles cortical y nuclear basal, de los elementos instintivos esenciales de la bipedación y la locomoción que se adquieren durante la lactancia y que a menudo se pierden en la senectud. Como resumen, se incluyen como "frontales"; sea como sea, muchos casos del trastorno central de la marcha se acompañan de cierto grado de demencia del lóbulo frontal.

Los pacientes asumen una postura de flexión ligera, con los pies bastante separados en relación con lo normal. Avanzan con lentitud mediante pequeños pasos arrastrados y vacilantes. En ocasiones se detienen, incapaces de avanzar sin gran esfuerzo, aunque lo hacen mucho mejor con un poco de ayuda o cuando se les exhorta a caminar siguiendo el paso del examinador o una cadencia marcada. Logran girar mediante una serie de pasos minúsculos, inciertos, que efectúan con un pie mientras el otro queda plantado sobre el suelo como eje. Necesitan buscar apoyo en el brazo de un compañero o en los muebles cercanos. El inicio de la marcha se vuelve cada vez más difícil; en los casos avanzados el individuo realiza sólo movimientos débiles y abortivos como si subiera escaleras en el mismo sitio, incapaz de mover pies y piernas hacia adelante; en los casos aún más avanzados el paciente puede no hacer movimientos de subir escalones en lo absoluto, como si sus pies estuvieran adheridos al suelo. Estos fenómenos tardíos se refieren de manera coloquial como "pies magnéticos" o síndrome de "patinaje" (Denny-Brown) y como "falla en el inicio de la marcha" (Atchison y col.). En algunas personas la dificultad para iniciar la marcha puede ser un fenómeno temprano y en apariencia aislado, pero con el paso del tiempo, algunas veces años, siempre se evidencian las demás características del trastorno de la marcha del lóbulo frontal. Por último, como en la NPH no tratada, estos pacientes se tornan incapaces de pararse o incluso sentarse; sin apoyo, caen de manera irremediable hacia atrás o hacia un lado. En un intento de describir dichos trastornos, Liston y colaboradores los dividen en tres categorías: "apraxia de ignición", desequilibrio y tipos mixtos. Vinculan la dificultad para comenzar el ciclo de la marcha, el paso involuntariamente apresurado y el "congelamiento o pasmo" con el primer tipo, y el desequilibrio con el segundo; ésta es una redisposición útil de los fenómenos que intervienen, pero en la experiencia autoral muchos casos muestran el tipo combinado y los sujetos con ambos tipos se caen con facilidad.

Mientras se hallan en posición sedente o supina, muchos pacientes son capaces de efectuar movimientos complejos con las piernas, como dibujar sobre el suelo figuras imaginarias o pedalear una bicicleta, en momentos en que manifiestan un trastorno de la marcha muy avanzado. Pese a ello, por último, todos los movimientos de las piernas se vuelven lentos y torpes, y las extremidades, cuando se mueven de manera pasiva, ofrecen resistencia variable (*paratonía* o *gegenhalten*). La dificultad para volverse sobre la cama es muy característica y al final puede hacerse completa. Estas incapacidades motoras avanzadas suelen acompañarse de demencia, pero ambos trastornos no siempre evolucionan en paralelo, como se destaca más adelante. Por tanto, algunos pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden manifestar un grado grave de demencia durante varios años antes que el trastorno de la marcha comience a evidenciarse; en otros estados, como en la NPH y la enfermedad de Binswanger, ocurre lo contrario. Incluso se han visto casos en los que la demencia y el trastorno de la marcha evolucionan más o menos juntos. Los reflejos de empuñadura, de búsqueda a tientas, tendinosos hiperactivos y de Babinski pueden o no estar presentes. El resultado final en algunos casos es "paraplejía cerebral en flexión" (Yakovlev), estado en el que el paciente se encuentra enrollado sobre sí mismo en la cama, inmóvil y mudo, con las extremidades fijas por contracturas en una actitud de flexión.

Además de NPH y enfermedad de Alzheimer, las causas del trastorno de la marcha que se origina en el lóbulo frontal incluyen neoplasias diseminadas (meningioma, glioma infiltrativo), encefalopatía subcortical arterioesclerótica (enfermedad de Binswanger; véase Thompson y Marsden), enfermedad de Pick y afección del lóbulo frontal por trauma, apoplejía o rotura de un aneurisma de la comunicante anterior.

Con base en los buenos resultados de un pequeño estudio comparativo realizado por Baezner y colaboradores, cabe probar la administración de 100 mg de amantadina al día o dos veces al día en casos de degeneración vascular de la sustancia blanca con notable dificultad locomotora. Experiencias aisladas sugieren también el uso de selegilina.

Marcha del anciano

Una alteración de la marcha que no guarda relación con una enfermedad cerebral manifiesta es casi un acompañante universal del envejecimiento (fig. 7-2). Al envejecer se pierden la velocidad, el equilibrio y muchos de los movimientos de adaptación rápidos y elegantes que distinguen la marcha de individuos más jóvenes. Las principales características objetivas son postura un poco encorvada, diversos grados de lentitud y rigidez de la marcha, acortamiento de la zancada, ligero incremento de la base de sustentación y una tendencia a girar en bloque, todo lo cual se describe como una "marcha a pequeños pasos". El acortamiento de la zancada y el ensanchamiento de la base de sustentación proporcionan el apoyo que permite al anciano mantener con más confianza su equilibrio, pero resultan en una marcha un poco cautelosa, como la de una persona que camina en una superficie resbalosa o en la oscuridad.

El anciano carece en grado variable de la capacidad para realizar los cambios posturales compensatorios rápidos ("respuestas de rescate") necesarios para protegerse o prevenir una caída. Con frecuencia, un ligero tropiezo, una falla para elevar lo suficiente el pie o inclinar el centro de gravedad hacia un lado no pueden corregirse, características que sin duda explican la frecuencia de las caídas o el miedo a caer. La mayoría de las personas con este tipo de trastornos de la marcha está consciente de la alteración del equilibrio y necesita tener cuidado para evitar las caídas (la "marcha cautelosa"; véase Nutt y col.). Como tal, este trastorno de la marcha carece de especificidad y es una reacción general de adaptación o defensa a todas las formas de defectos de la locomoción.

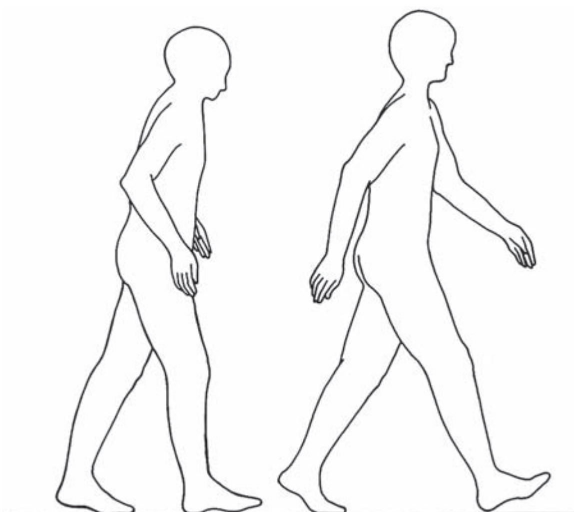


Figura 7-2. Esquema que ilustra los cambios en la postura y la marcha que acompañan al envejecimiento ("marcha senil"). Con el envejecimiento (figura de la izquierda) ocurre una disminución de la longitud de los pasos, la excursión de la cadera, la elevación de los dedos del pie que está delante y la del talón del pie que está atrás, la flexión de los hombros al balancear los brazos hacia adelante y la extensión del codo en el balanceo hacia atrás. (Redibujada con autorización de Murray y colaboradores.)

No se conoce a detalle la naturaleza de este trastorno locomotor. Quizá represente tan sólo un grado leve de pérdida de neuronas cerebrales atribuible al propio envejecimiento, que en su forma grave o patológica se conoce como "trastorno locomotor nacido del lóbulo frontal" (como se expuso en párrafos anteriores). Entre los factores que quizá contribuyan a tal cuadro están la propiocepción inadecuada, la lentitud para efectuar reacciones posturales correctoras, la disminución diversa de la función vestibular y la debilidad de los músculos pélvicos y de los muslos, y también cambios articulares degenerativos de la columna, las caderas y las rodillas. Sin embargo, Baloh y colaboradores han observado que los cambios de la función sensitiva no guardan una relación precisa con el deterioro de la marcha. Fisher destaca la semejanza de la marcha de ancianos o senil con la que se observa en la NPH y sugiere que la hidrocefalia constituye la alteración primaria en el trastorno locomotor de muchos individuos ancianos que exhiben competencia mental. Dichos autores no interpretaron los innumerables señalamientos del exceso de cambios en las señales de la resonancia magnética (MRI) provenientes de la sustancia blanca periventricular que, según algunos autores, explicaría el deterioro locomotor en sujetos ancianos (Benson y col. y el estudio mencionado de Baloh y col.); en términos generales, los argumentos de tal vinculación no son persuasivos.

Los autores también destacan en este apartado el problema frecuente y de particular dificultad que observan casi cada mes en los servicios que brindan; se refieren a casos de *perturbación desproporcionada de la locomoción, con mínima demencia senil*. La marcha se deteriora en un lapso de meses o años en el anciano, a veces durante su estancia en un asilo, de tal forma que no se ha precisado el aspecto cronológico de tal alteración. La perturbación posee muchas de las características de NPH o de un trastorno frontal de la marcha, pero la atrofia frontal, en caso de estar presente, no es notable, no hay ventriculomegalia ni respuesta al drenaje de líquido cerebroespinal y no se identifica espondilosis cervical. A veces un estudio imagenológico funcional como la tomografía de emisión monofotónica (SPECT) señala que la corriente sanguínea a los lóbulos frontales es pequeña. Es probable que ello represente un cuadro degenerativo, quizá de la variedad frontotemporal que, como aspecto sorprendente, casi no se menciona en las publicaciones. Muchos autores atribuyen tal trastorno a cambios de la sustancia blanca en el encéfalo, idea que no es del todo persuasiva, como se señala en párrafos previos. Parecería, como notificaron Vergehese y colaboradores, que existe la posibilidad de una demencia vascular ulterior en algunos ancianos que muestran deterioro progresivo de la marcha. Reiteran la noción válida de que el trastorno locomotor incipiente vuelve poco probable el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

Los cambios en la marcha por el envejecimiento se exponen con mayor detalle en el capítulo 29.

Marchas de los retrasados mentales

Además de los trastornos descritos existen peculiaridades de la marcha que se resisten al análisis. Para apreciar este hecho basta con observar el tipo de anormalidades de la marcha entre los retrasados mentales institucionalizados. Postura rara con la cabeza demasiado hacia adelante o el cuello extendido y los brazos en posiciones extrañas, y marcha con bamboleos torpes de los pies que tropiezan con el suelo —cada paciente tiene su propio estilo desgarbado— son algunas de las peculiaridades que el ojo encuentra. Se intenta en vano relacionar estas peculiaridades con un trastorno de la propiocepción, un déficit cerebeloso o una enfermedad piramidal o extrapiramidal.

La única explicación plausible que llega a la mente consiste en que estas variantes patológicas de la marcha tienen su base en el retraso de la secuencia natural del desarrollo de los mecanismos cerebrales y espinales que participan en la locomoción bípeda, la postura y el enderezamiento. La adquisición de los refinamientos de la locomoción —correr, dar saltitos, saltar obstáculos, bailar, equilibrarse sobre un pie, dar un puntapié a una pelota, etc.— se relaciona con la edad; es decir, cada uno tiene su edad promedio de adquisición. Hay grandes variaciones individuales, pero los extremos más sobresalientes se encuentran en los individuos con invalidez mental, que pueden estar retrasados tanto en este sentido como en el desarrollo cognoscitivo. Su funcionamiento se vuelve aún más excéntrico por los movimientos rítmicos de balanceo y de aplauso con las manos, las maneras extrañas, la ondulación de los brazos, los temblores y los restantes patrones estereotipados de movimiento que se mencionan en el capítulo 28. La escala de Lincoln-Oseretsky es un intento de cuantificar los retrasos de la maduración en la esfera locomotriz (cap. 28).

Marcha histérica (Véase también cap. 56)

Toma una de varias formas, muchas de ellas bien descritas por Keane. Puede haber monoplejía, hemiplejía o paraplejía histérica. Durante la marcha el paciente puede titubear y avanzar la pierna en forma atáxica exagerada o de manera temblorosa. Es típico que los pacientes con parálisis histérica de la pierna no levanten el pie del piso mientras caminan; en vez de ello tienden a arrastrar la pierna como un miembro inútil o empujarla hacia adelante como si llevara un patín. En la hemiparesia histérica la característica circunducción de la pierna está ausente, lo mismo que las posturas hemiparéticas ordinarias, los reflejos tendinosos hiperactivos y el signo de Babinski. Los pacientes con paraplejía histérica no pueden arrastrar muy bien ambas piernas y suelen depender de bastones o muletas, o permanecen desvalidos en la cama o en una silla de ruedas; es posible que los músculos estén flácidos o rígidos, con el desarrollo de contracturas. La marcha histérica puede tomar otras formas dramáticas. Algunos pacientes parece como si caminaran sobre zancos, otros asumen posturas distónicas extremas y otros más se tambalean de manera riesgosa sin caerse, en tanto que por medio de sus giros demuestran una capacidad normal para realizar ajustes posturales rápidos y apropiados. El trastorno de la marcha puede acompañarse de movimientos igual de exagerados en los brazos, como para impresionar al observador sobre el gran esfuerzo que requieren para caminar y mantener el equilibrio. Los movimientos de las piernas en la cama pueden estar alterados o el paciente presentar el signo de Hoover (pág. 52). Algunos de los pacientes exhiben anormalidades de la voz y los campos visuales, temblores y debilidad de la contracción muscular.

La *astasia-abasia* —en la que los individuos, aunque incapaces de pararse o caminar, muestran un uso más o menos normal de sus piernas mientras están en la cama, y en el examen neurológico y la postura corporal arrojan resultados completamente normales— casi siempre es una alteración histérica. Cuando se pone de pie a dichos pacientes, realizan algunos pasos y luego son incapaces de avanzar las piernas; se tambalean en todas direcciones y se agazapan en el suelo si no se les asiste. Empero, no debe suponerse que un paciente que manifiesta un trastorno de la marcha sin alguna otra anormalidad neurológica siempre sufre histeria. Las lesiones limitadas al vermis cerebeloso anterosuperior pueden originar ataxia que se manifiesta sólo cuando la persona intenta ponerse de pie y caminar; como ya se comentó en párrafos anteriores, tal signo se observa en NPH, enfermedad del lóbulo frontal e intoxicaciones como la que ocurre con la difenilhidantoína.

Medidas de rehabilitación

Una vez que la anormalidad de la marcha es estable, es decir, que ya no progresa ni remite, debe explorarse la posibilidad de rehabilitación mediante una combinación de terapéutica médica y otras medidas correctivas. Los agentes antiespásticos baclofeno y tizanidina tienen cierta utilidad cuando la rigidez de las extremidades excede la debilidad. Pueden reducir la espasticidad de las piernas, pero algunas veces a expensas de causar mayor pérdida de la fuerza muscular, lo que constituye un efecto neto desventajoso. La hipofunción de los laberintos, como en la vestibulopatía inducida por fármacos o en la de tipo idiopático, es un gran reto para los terapeutas físicos. El entrenamiento del equilibrio y el uso más efectivo de la corrección postural y la visión ayudan a algunos de estos pacientes a conseguir más estabilidad y mejorar su capacidad para desarrollar sus actividades cotidianas y laborales (Baloh y Honrubia). Es posible que los ejercicios para el fortalecimiento de los músculos de las piernas sean benéficos porque puede perderse peso. Asimismo, es probable que la ataxia de la marcha por alteraciones propioceptivas se corrija hasta cierto grado mediante la cuidadosa atención al control visual y la colocación apropiada de los pies. Heitmann y colaboradores informan cierto éxito en el entrenamiento de ancianos que caen con frecuencia. La derivación ventricular en la hidrocefalia idiopática restablece la locomoción en pacientes con este síndrome. Una vez que la demencia se aúna a cualquiera de los trastornos de la marcha que ocurren en la ancianidad, la rehabilitación tiene pocas posibilidades de éxito porque se pierde la capacidad para atender los pequeños cambios en el terreno y la postura. La progresión desde el empleo de un bastón, el empleo prolongado del mismo y por último la marcha con cuatro puntos de apoyo permite a los pacientes con todos los tipos de trastornos de la marcha conservar cierta movilidad. El uso óptimo de estas ortosis se logra mejor bajo la dirección de un fisioterapeuta experimentado.

BIBLIOGRAFÍA

ATCHISON PR, THOMPSON PD, FRACKOWIAK RS, MARSDEN CD: The syndrome of gait ignition failure: A report of six cases. *Mov Disord* 8: 285, 1993.

BALOH RW, HONRUBIA V: *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*, 3rd ed. London, Oxford University Press, 2001.

BALOH RW, YING SH, JACOBSON KM: A longitudinal study of gait and balance in older people. *Arch Neurol* 60:835, 2003.

BALOH RW, YUE Q, SOCOTCH TM, JACOBSON KM. White matter lesions and disequilibrium in older people: I. Case control comparison. *Arch Neurol* 52:970, 1995.

BAEZNER H, OSTER M, HENNING O, et al: Amantadine increases gait steadiness in frontal gait disorder due to subcortical vascular encephalopathy: A double-blind randomized placebo-controlled trial based on quantitative gait analysis. *Cerebrovasc Dis* 11:231, 2001.

BENSON RR, GUTTMAN CR, WEI S, et al: Older people with impaired mobility have specific loci of periventricular abnormality on MRI. *Neurology* 58:46, 2002.

DENNY-BROWN D: *The Basal Ganglia and Their Relation to Disorders of Movement*. London, Oxford University Press, 1962.

EIDELBERG E,WALDEN JG, NGUYEN LH: Locomotor control in macaque monkeys. *Brain* 104:647, 1981.

FACTOR SA, JENNINGS DL, MOLHO ES, et al: The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait. *Arch Neurol* 59:1778, 2002.

FIFE TD, BALOH RW: Disequilibrium of unknown cause in older people. *Ann Neurol* 34:694, 1993.

FISHER CM: Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology* 32:1358, 1982.

HEITMANN DK, GOSSMAN MR, SHADDEAU SA, JACKSON JR: Balance performance and step width in noninstitutionalized, elderly, female fallers and nonfallers. *Phys Ther* 69:923, 1989.

KEANE JR: Hysterical gait disorders. *Neurology* 39:586, 1989.

LAWRENCE DG, KUYPERS HGSM: The functional organization of the motor system in the monkey: II. The effects of lesions of the descending brainstem pathways. *Brain* 91:15, 1968.

LISTON R, MICKELBOROUGH J, BENE J, et al: A new classification of higher level gait disorders in patients with cerebral multi-infarct states. *Age Ageing* 32:252, 2003.

MARTIN JP: The basal ganglia and locomotion. *Ann R Coll Surg Engl* 32: 219, 1963.

MASDEU JP, SUDARSKY L, WOLFSON L(eds): *Gait Disorders of Aging*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.

MEYER JS, BARRON D: Apraxia of gait: A clinico-physiologic study. *Brain* 83:261, 1960.

MURRAY MP, KORY RC, CLARKSON BH: Walking patterns in healthy old men. *J Gerontol* 24:169, 1969.

NUTT JG, MARSDEN CD, THOMPSON PD: Human walking and higherlevel gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 43:268, 1993.

OLSSON E: Gait analysis in hip and knee surgery. *Scand J Rehabil Med Suppl* 15:1, 1986.

ROPPER AH: Refined Romberg test. *Can J Neurol Sci* 12:282, 1985.

STOLZE H, KUHTZ-BUSCHBECK JP, DRUCKE H, et al: Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:289, 2001.

SUDARSKY L: Geriatrics: Gait disorders in the elderly. *N Engl J Med* 322: 1441, 1990.

SUDARSKY L, SIMON S: Gait disorder in late-life hydrocephalus. *Arch Neurol* 44:263, 1987.

THOMPSON PD, MARSDEN CD: Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Mov Disord* 2:1, 1987.

TINETTI ME, WILLIAMS CS: Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *N Engl J Med* 337:1279, 1997.

VERGEHESE J, LIPTON RB, HALL CB, et al: Abnormaltiy of gait as a predictor of non-Alzheimer dementia. *N Eng J Med* 347:1761, 2002.

YAKOVLEV PI: Paraplegia in flexion of cerebral origin. *J Neuropathol Exp Neurol* 13:267, 1954.

SECCIÓN 2

DOLOR Y OTROS TRASTORNOS DE LA SENSIBILIDAD SOMÁTICA, CEFALEA Y DORSALGIA

CAPÍTULO 8

DOLOR

Se ha dicho que el dolor es uno de los "signos más tempranos de morbilidad de la naturaleza" y es la más destacada entre todas las experiencias sensitivas con las que los seres humanos juzgan la existencia de una enfermedad. En realidad, el dolor es el síntoma más frecuente de afección. Son relativamente pocos los trastornos que no tienen una etapa dolorosa y, en muchos, el dolor es una característica sin la cual el diagnóstico debe ser dudoso.

Las experiencias dolorosas de los pacientes plantean muchísimos problemas prácticamente en todos los campos de la medicina y los clínicos deben comprender estos problemas y su manejo si practican su profesión de manera correcta. Deben prepararse para reconocer la enfermedad en los pacientes que han sentido sólo los primeros avisos del malestar, antes de la aparición de otros síntomas y signos. Aún más grave es el problema de los individuos que solicitan tratamiento para un dolor que parece tener muy pocas bases estructurales o ninguna; la investigación más a fondo puede descubrir que alguna molestia relativamente menor se ha visto agravada por miedo a un padecimiento, preocupación o depresión, o bien que la queja dolorosa se ha convertido en el medio para obtener sustancias psicoactivas o compensación económica. Además, deben afrontar los casos "difíciles" del dolor en los que ninguna investigación logra arrojar luz sobre una enfermedad médica o psiquiátrica. Por último, el médico debe estar preparado para tratar a los sujetos que exigen alivio del dolor resistente al tratamiento causado por una anomalía establecida e incurable. Afrontar de manera inteligente estos problemas por dolor exige familiaridad con la anatomía de las vías sensitivas y la inervación sensorial de los segmentos corporales, así como los factores psicológicos que influyen en la percepción y la reacción al dolor.

La naturaleza dual del dolor es la causa de algunas de las dificultades para comprenderlo. Un aspecto, el más fácil de comprender, es su inducción por estímulos particulares y la transmisión de los impulsos dolorosos a lo largo de ciertas vías, por ejemplo la sensación del dolor. Más difícil de comprender es su calidad como estado mental íntimamente relacionado con las emociones, como la calidad de la angustia o el sufrimiento, "una pasión del alma" en palabras de Aristóteles, que desafía la definición y la cuantificación. Esta dualidad tiene importancia práctica ya que ciertos fármacos o procedimientos quirúrgicos, como la cingulotomía, pueden reducir la reacción del paciente a los estímulos dolorosos y conservar su conciencia de la sensación prácticamente intacta. De manera alternativa, la interrupción de ciertas vías nerviosas puede abolir toda la sensación en una parte afectada, pero con persistencia del dolor (p. ej., disestesia de desnervación o anestesia dolorosa), incluso en una extremidad amputada ("dolor fantasma"). A diferencia de la mayor parte de las modalidades sensitivas, que se desencadenan tras estímulos específicos como tacto o presión, calor o frío, el dolor se puede suscitar con cualesquiera de estos estímulos si son de intensidad suficiente.

Es manifiesto para los autores que en los centros médicos de alta especialidad, y con frecuencia aun en las "clínicas de dolor", son pocos los médicos capaces de tratar los problemas dolorosos difíciles y raros los que pueden hacerlo de una manera completa. En realidad, es al neurólogo a quien otros médicos acuden con regularidad en busca de ayuda para este asunto. Aunque es mucho lo que se ha aprendido sobre la anatomía de las vías del dolor, sus mecanismos fisiológicos y las estructuras que deben suprimirse con objeto de producir analgesia, se sabe relativamente poco acerca de los pacientes que deben someterse a estas operaciones destructivas o la manera de tratar su dolor por medios médicos. Ésta es una subespecialidad que desafía a todo médico inteligente, puesto que exige al máximo las capacidades y habilidades de la medicina, neurología y psiquiatría.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL DOLOR

Perspectiva histórica

Por más de 100 años dos teorías principales dominaron la perspectiva de la naturaleza de la sensibilidad dolorosa. Una, conocida como la *teoría específica*, se relacionó desde el principio con el nombre de von Frey. Este científico afirmaba que la piel consistía en un mosaico de discretos puntos sensoriales y que cada uno de ellos, cuando se estimulaba, originaba una sensación, ya fuera de dolor, presión, calor o frío; desde su punto de vista, cada una de estas sensaciones poseía un órgano receptor distintivo en la piel y éste era específico para un estímulo y se encontraba conectado por medio de su propia vía particular al encéfalo. Una segunda teoría fue la de Goldscheider, quien abandonó su propio descubrimiento anterior de los puntos de dolor para señalar que sólo representaban puntos de presión, cuya estimulación de una intensidad suficiente produciría dolor. De acuerdo con esta última teoría, no existirían receptores específicos para el dolor y este tipo de sensación era el resultado de la sumación de impulsos provocados por estímulos de presión o térmicos aplicados a la piel. En un principio se le conoció como la teoría de la intensidad y más adelante recibió el nombre de *teoría del patrón* o *sumación*.

En un esfuerzo por conciliar las teorías del patrón y la especificidad, Head y colegas formularon en 1905 un nuevo concepto de la sensación dolorosa, con base en observaciones que siguieron a la división de la rama cutánea del nervio radial en el antebrazo del propio Head. La zona de alteración de la sensibilidad tenía un área más interna, en la cual la sensibilidad superficial estaba suprimida por completo. Ésta se hallaba rodeada por un área más estrecha ("intermedia"), en la cual se preservaba la sensibilidad de dolor aunque tenía una pobre localización; en la zona intermedia se reconocían los grados extremos de temperatura pero estaban abolidas la percepción de tacto, las diferencias menores de temperatura y la discriminación de dos puntos. Para explicar estos hallazgos, Head postuló la existencia de dos sistemas de receptores cutáneos y fibras conductoras: a) un antiguo sistema *protopático*, al servicio del dolor y de las diferencias extremas de temperatura y capaz de producir impresiones no graduadas y difusas del tipo todo o nada, y b) un sistema *epicrítico* de evolución más reciente, el cual interviene en el tacto, discriminación de dos puntos y diferencias menores de la temperatura, así como el dolor bien localizado. El dolor y la hiperestesia que siguen al daño del nervio periférico se atribuyeron a la pérdida de la inhibición que normalmente ejercía el sistema epicrítico sobre el protopático. Esta teoría se usó por muchos años para explicar las alteraciones de la sensibilidad que ocurren con lesiones periféricas y centrales (talámicas). Perdió credibilidad por varias razones, sobre todo porque las observaciones originales de Head (y las inferencias en las cuales estaban basadas) no se pudieron corroborar (véase Trotter y Davies; también Walshe). No obstante, después se confirmaron ambas, tanto la forma lenta como la rápida de conducción del dolor (véase más adelante).

Fue hasta después, en el año 1965, en que se logró un avance de los conceptos acerca del patrón y especificidad del dolor, cuando Melzack y Wall propusieron su teoría de la "compuerta del dolor". Ellos observaron, en gatos descerebrados y espinales, que la estimulación periférica de las fibras mielínicas grandes producía un potencial negativo de la raíz dorsal y que la estimulación de fibras

pequeñas C (del dolor) causaba un potencial positivo en dicha raíz. Postularon que esos potenciales, los cuales eran un reflejo de la inhibición o excitación presinápticas, modulaban la actividad de neuronas transmisoras secundarias (células T) en el asta dorsal y que esta modulación estaba mediada a través de células inhibitorias (I). La esencia de esta teoría radica en que las fibras de diámetro grande excitan las células I, que a su vez causan una inhibición presináptica de las células T; por el contrario, las fibras pequeñas aferentes de dolor inhiben las células I, lo que deja a las células T en un estado excitatorio. Melzack y Wall resaltaron que los impulsos de dolor del asta dorsal también deben estar bajo el control de un sistema descendente de fibras desde el tallo cerebral, tálamo y lóbulos límbicos.

Al principio, los mecanismos de la compuerta de control parecen ofrecer una explicación del dolor de un disco roto y de ciertas neuropatías crónicas (de ramas de fibras grandes) y se hicieron intentos por aliviar el dolor sometiendo los nervios periféricos y columnas dorsales (por su contenido de fibras mielínicas grandes) a la estimulación eléctrica transcutánea sostenida. Dicha estimulación selectiva podría en teoría "cerrar" la compuerta. En algunas situaciones clínicas, dichos procedimientos proporcionaron alivio al dolor, pero no necesariamente debido a la estimulación exclusiva de las fibras mielínicas grandes (véase Taub y Campbell). Pese a ello, en algunos otros casos que se relacionan con el dolor en neuropatías de fibras grandes y pequeñas, la conducta clínica ha sido bastante alejada de lo que se puede esperar con base en el mecanismo de la compuerta de control. Al igual que las teorías precedentes del dolor, se exponen sus errores a la luz de las observaciones fisiológicas sobre las cuales se basa el concepto. P. W. Nathan revisó de manera crítica éstos y otros aspectos de la teoría de la compuerta de control.

En las últimas décadas se presentó un notable crecimiento de la información acerca de la sensibilidad cutánea, lo que demanda la modificación de los conceptos anatomofisiológicos y clínicos anteriores. Resulta interesante que gran parte de esta información se describe y racionaliza mejor en el marco general de la especificidad, como será evidente durante la revisión correspondiente acerca del dolor y las otras formas de sensibilidad cutánea en el capítulo siguiente.

Receptores del dolor y vías aferentes periféricas

En lo que se refiere a los mecanismos del dolor periférico, como se acaba de señalar, se advierte un alto grado (no absoluto) de especificidad, según el concepto de von Frey. En concordancia con las diferenciaciones entre tipos de nervios, las fibras sensitivas (y las motoras) se clasificaron de acuerdo con su calibre y función (cuadro 8-1). Se ha definido que dos tipos de fibras aferentes en la porción distal de axones de las neuronas sensitivas primarias reaccionan en forma máxima a estímulos nociceptivos (es decir, que pueden ser lesivos a tejidos). Un tipo es la fibra C de conducción lenta, amielínica y finísima (diámetro de 0.3 a 1.1 μm); la otra es la fibra A delta (A-δ) de conducción más rápida y con una capa fina de mielina (diámetro de 2 a 5 μm). Las terminaciones periféricas de ambas aferencias primarias del dolor, o receptores, son las terminaciones nerviosas profusamente ramificadas y libres que se encuentran en la piel y otros órganos; están cubiertas por células de Schwann y contienen poca o nula mielina. Existe evidencia considerable, con base en sus características de reacción, de que existe un grado de subespecialización dentro de estas terminaciones nerviosas no encapsuladas de ramificación libre y de sus pequeñas fibras aferentes. Se reconocen tres extensas categorías de terminaciones libres o receptores: mecanorreceptores, termorreceptores y nociceptores polimodales. Cada terminación transduce la energía del estímulo en un potencial de acción en las membranas nerviosas. Los dos primeros tipos de receptores se activan mediante estimulaciones mecánica y térmica inocuas, respectivamente, para los tejidos; tanto las fibras A delta como las fibras C transmiten los efectos mecánicos, en tanto que las fibras C son las únicas que transmiten los efectos térmicos. La mayoría de las fibras C es polimodal y se excita con más eficiencia por estímulos nocivos o los que causan daño tisular, pero responden además a estímulos mecánicos y térmicos y a los mediadores químicos como los relacionados con la inflamación. Más aún, ciertas fibras A delta reaccionan a tacto superficial, temperatura y presión, lo mismo que a los estímulos dolorosos y son capaces de descargar en proporción a la intensidad del estímulo. La estimulación de fibras únicas por electrodos intranerviosos indica que pueden transmitir también información vinculada con la naturaleza y la localización del estímulo (signo local). Estas observaciones de las funciones polimodales de las fibras A delta y C explicarían las observaciones iniciales de Lele y Weddell según las cuales se pueden inducir modos de sensación distintos del dolor a partir de estructuras como la córnea, a la que inervan sólo terminaciones nerviosas libres.

Comienzan a obtenerse mejores conocimientos de la forma en que los estímulos dolorosos se "traducen" en despolarizaciones eléctricas en las terminaciones de los nervios. Diversas moléculas especializadas, si son activadas por los estímulos nocivos, abren canales catiónicos en membranas de la terminación nerviosa. La abertura de tales conductos a su vez activa canales de sodio regulados por voltaje y genera un potencial de acción en el axón sensitivo. Mannion y Woolf resumieron la regulación y activación de estas moléculas receptoras.

Las fibras aferentes periféricas del dolor de los tipos A delta y C tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal; las extensiones centrales de estas células nerviosas se proyectan, a través de la raíz dorsal, hacia el asta dorsal de la médula espinal (o, en el caso de las aferentes craneales del dolor, hacia el núcleo del nervio trigémino, el análogo bulbar del asta dorsal). Las aferencias del dolor ocupan sobre todo la parte lateral de la zona de entrada de la raíz. Dentro de la médula espinal, muchas de las fibras más

Cuadro 8-1
Clasificación y función de las fibras periféricas sensitivas y los síntomas vinculados con la disfunción intrínseca de cada tipo

TIPO DE FIBRA	NOMBRE ALTERNATIVO	DIÁMETRO DE LA FIBRA	VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN (M/S)	FUNCIONES Y SÍNTOMAS DE DISFUNCIÓN
A alfa y beta Gruesas y muy mielinizadas	II	5-20	30-70	Tacto, presión
A gamma	Ia	3-6	15-30	Aferentes fusales
A delta Finas, apenas mielinizadas	III	2-5	12-30	Dolor y temperatura, tacto del soma (dolor punzante, lancinante o penetrante)
B		1-3	3-15	
C Finas, amielínicas; polimodales	IV	0.3-1.1	0.5-2	Dolor y temperatura lentos (dolor sordo, ardoroso y poco localizado)

delgadas (fibras C) forman un fascículo definido que se conoce como fascículo de Lissauer (fig. 8-1*A*). Que el fascículo de Lissauer es de manera predominante una vía de conducción del dolor (en animales) lo demuestra la analgesia segmentaria ipsolateral que se produce al seccionarlo, aunque contiene también fibras sensoriales profundas o propioespinales. No obstante que se ha vuelto costumbre hablar de una división lateral y otra medial de la raíz posterior (la primera contiene fibras pequeñas del dolor y la segunda grandes fibras mielínicas), la separación en haces funcionales discretos no es completa y en el ser humano no se pueden interrumpir de manera diferencial ambos grupos de fibras mediante rizotomía selectiva.

Distribución dermatómica de las fibras del dolor

(Véanse fig. 9-1 y pág. 129)

Cada unidad sensitiva (la célula nerviosa sensitiva en el ganglio de la raíz dorsal, sus extensiones central y periférica y sus terminaciones cutáneas y viscerales) tiene una topografía única que se conserva por todo el sistema sensitivo, desde la periferia hasta la corteza sensitiva. La distribución segmentaria definida de las unidades sensitivas permite la elaboración de mapas sensitivos, de gran utilidad para los clínicos (véase fig. 9-1). Este aspecto de la anatomía sensitiva se trata en el próximo capítulo, en el que se incluyen mapas de los dermatomas sensitivos y los nervios cutáneos. Sin embargo, como medio de orientación rápida sobre la topografía de las vías periféricas del dolor, es de utilidad recordar que las estructuras faciales y la parte anterior del cráneo pertenecen al territorio de los nervios trigéminos; el dorso de la cabeza, al segundo dermatoma cervical; el cuello, al tercer dermatoma cervical; la región del hombro, al cuarto dermatoma cervical; la región deltoidea, al quinto dermatoma cervical; la porción radial del antebrazo y el pulgar, al sexto dermatoma cervical; los dedos índice y medio, al séptimo dermatoma cervical; el dedo meñique y el borde cubital de la mano y el antebrazo, al octavo dermatoma cervical y al primero torácico; el pezón, al quinto torácico; el ombligo, al décimo torácico; la ingle, al primero lumbar; el lado medial de la rodilla, al tercero lumbar; el dedo gordo del pie, al quinto lumbar; el dedo pequeño del pie, al primer sacro; el dorso del muslo, al segundo sacro; por último, las zonas anogenitales, al tercero, cuarto y quinto dermatomas sacros. La distribución de las fibras del dolor de las estructuras profundas, aunque no se corresponde por completo con la proveniente de la piel, sigue también un patrón segmentario. La primera a la cuarta raíces nerviosas torácicas son vías sensitivas importantes del corazón y los pulmones; la sexta a la octava raíces torácicas lo son para los órganos abdominales superiores, y las torácicas bajas y las lumbares superiores para las vísceras de la parte baja del abdomen.

Asta dorsal

Las fibras aferentes del dolor, después de atravesar el fascículo de Lissauer, terminan en la sustancia gris posterior del asta dorsal, sobre todo en la zona marginal. La mayor parte de las fibras termina dentro del segmento de entrada en la médula espinal; algunas se extienden en sentido ipsolateral hacia uno o dos segmentos rostrales y caudales adyacentes; por último, algunas se proyectan, por medio de la comisura anterior, hacia el asta dorsal contralateral. Los estudios citoestructurales de Rexed en el gato (la misma organización tiene correspondencia en los primates y quizá también en el ser humano) han demostrado que las neuronas de segundo orden, los sitios de sinapsis de fibras sensoriales aferentes del asta dorsal, están distribuidas en una serie de seis capas o láminas (fig. 8-1*B*). Hay fibras mielínicas finas (A delta) que terminan principalmente en la lámina I de Rexed (capa de células marginales de Waldeyer) y también en la parte más externa de la lámina II; algunas fibras A delta del dolor penetran en la sustancia gris dorsal y terminan en la parte lateral de la lámina V. Las fibras amielínicas (C) concluyen en la lámina II (sustancia gelatinosa). Otras células más que reaccionan a la estimulación cutánea o dolorosa se localizan en las láminas VII y VIII del asta ventral. Estas últimas neuronas reaccionan a los impulsos descendentes desde los núcleos del tallo cerebral, lo mismo que a los impulsos sensitivos segmentarios. Desde estas células de terminación, los axones de segundo orden se conectan con células ventrales y laterales del asta en el mismo segmento raquídeo y en otros segmentos adyacentes, y funcionan al participar en los reflejos somáticos y autónomos. El haz principal de fibras de las neuronas secundarias que funcionan en la sensación del dolor se proyecta en sentido contralateral (y en menor extensión en sentido ipsolateral) hacia niveles superiores; esto constituye el haz espinotalámico, que se considera más adelante.

En los últimos años se efectuaron varias observaciones importantes relacionadas con el modo de transmisión y la modulación de los impulsos del dolor en el asta dorsal y el tallo cerebral. Los transmisores supuestos en las terminaciones de las aferencias sensitivas primarias A delta son aminoácidos excitatorios (glutamato, aspartato) y nucleótidos como trifosfato de adenosina (ATP). También las aferencias A delta del dolor, cuando se estimulan, descargan diversos neuromoduladores que participan en la transmisión de la información nociva. La neurotransmisión más lenta de las neuronas C abarca a otras sustancias, de las cuales la más importante es el péptido de 11 aminoácidos conocido como sustancia P. Se ha demostrado en los animales que la sustancia P excita neuronas nociceptivas del ganglio de la raíz y el asta dorsales; más aún, la destrucción de las fibras que funcionan por medio de la sustancia P produce analgesia. En los pacientes con el raro padecimiento llamado neuropatía congénita e insensibilidad al dolor se observa un notable agotamiento de la sustancia P del asta dorsal.

Se cuenta con numerosas pruebas indicativas de que los opiáceos son moduladores importantes de los impulsos del dolor que se relevan a través del asta dorsal y de centros de bulbo raquídeo y mesencéfalo. Por lo tanto, se ha observado que los opiáceos disminuyen la sustancia P; al mismo tiempo, los reflejos espinales flexores, que induce el dolor segmentario, se reducen. Se encuentran receptores de opiáceos de tres tipos en las terminaciones aferentes primarias presinápticas y en las dendritas postsinápticas de las pequeñas neuronas de la lámina II. Además, las neuronas de esta lámina, cuando se activan, liberan encefalinas, endorfinas y dinorfinas, todas las cuales son péptidos opioides endógenos que se unen de manera específica a los receptores opiáceos e inhiben la transmisión del dolor en el asta dorsal. A continuación se discute con mayor amplitud la modulación del dolor por los opiáceos y las sustancias endógenas del tipo de la morfina.

Vías aferentes espinales para el dolor

Fascículo espinotalámico lateral Como se indicó con anterioridad, los axones de las neuronas secundarias que conducen la sensación del dolor se originan en las láminas I, II, V, VII y VIII de la sustancia gris espinal. El haz principal de estos axones se decusa en la comisura espinal anterior y asciende por el fascículo anterolateral para terminar en varias estructuras del tallo cerebral y el tálamo (fig. 8-2). Existe una consecuencia clínica de que los axones de cada dermatoma se decusen uno a tres segmentos arriba del nivel de la entrada de la raíz; de esta manera, una lesión discreta de la porción lateral de la médula espinal da lugar a la pérdida de la sensibilidad de dolor y temperatura del tronco contralateral, en el nivel dermatómico que está *dos a tres segmentos por debajo del de la lesión de la médula espinal*. A medida que las fibras ascendentes cruzan la médula espinal, se agregan al lado interno del *fascículo espinotalámico* (la principal vía aferente del fascículo anterolateral), de donde resulta que las fibras más largas de los segmentos sacros se acomodan en la parte más superficial y las fibras de los segmentos sucesivos más rostrales ocupan en forma progresiva posiciones más profundas (fig. 8-3). Esta distribución somatotópica tiene importancia para el neurocirujano, puesto que de la profundidad a la que se corte el cordón depende el nivel de analgesia logrado; para el neurólogo ofrece una explicación del “ahorro sacro” de las sensaciones creado por lesiones en la médula espinal situadas en forma central.

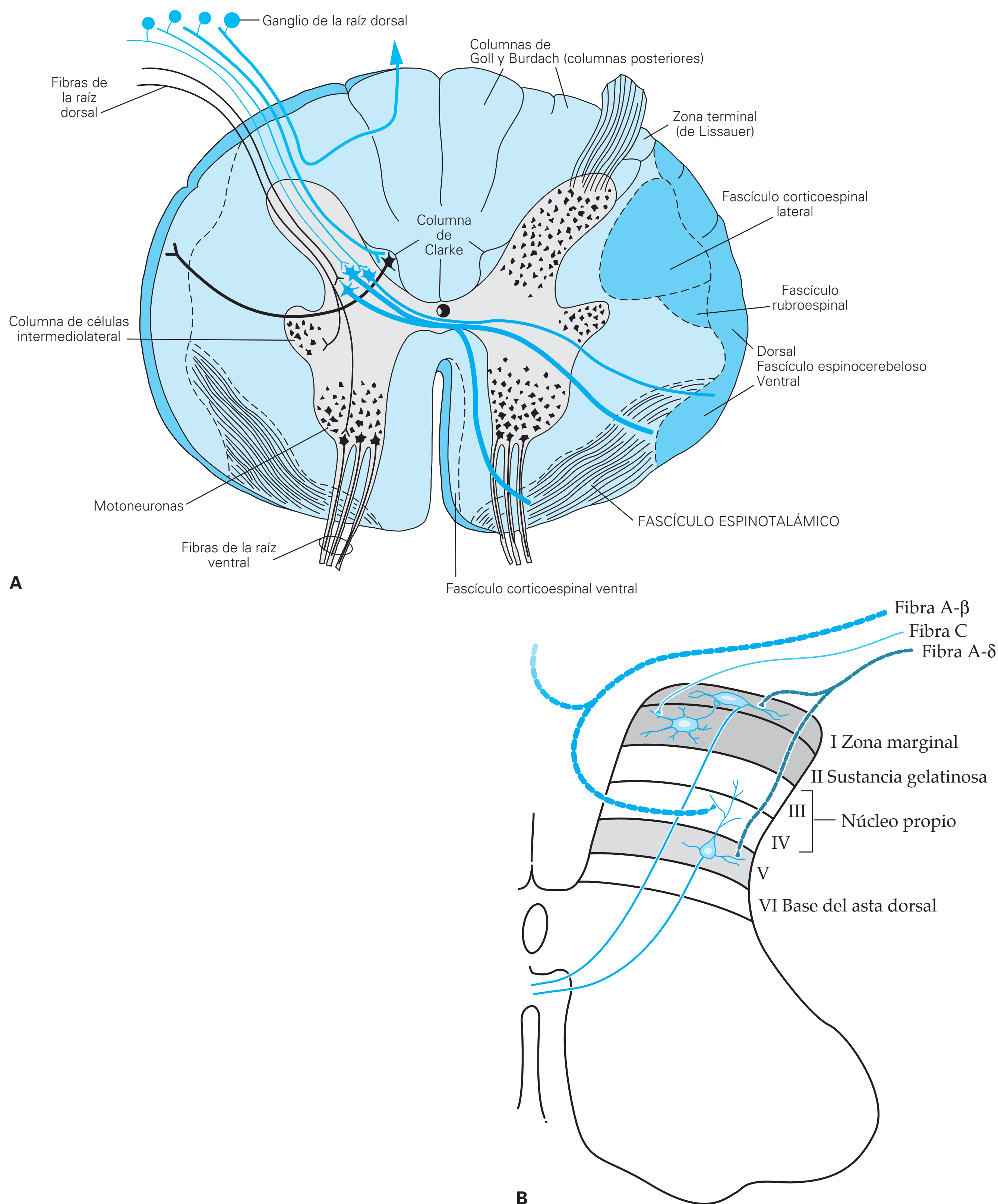


Figura 8-1. *A,* corte transversal de la médula espinal en que se observa el trayecto de fibras aferentes y las principales vías ascendentes. Las fibras del dolor de conducción rápida no se circunscriben al haz espinotalámico sino que están dispersas de modo difuso en el cordón anterolateral (véase también fig. 8-3). *B,* corte transversal a través del segmento cervical de la médula en que se advierte la subdivisión de la sustancia gris en láminas, según la clasificación de Rexed y la penetración y terminación de las principales fibras sensitivas. (Con autorización de Martin, JH: *Neuroanatomy*: *Text and Atlas*. New York, McGraw-Hill, 2003.)

Otros fascículos aferentes espinocerebrales Además del fascículo espinotalámico lateral, la vía de conducción rápida que se proyecta de manera directa al tálamo, el fascículo anterolateral de la médula espinal contiene asimismo varios sistemas de fibras de conducción lenta y localización medial. Un grupo de estas fibras se proyecta directamente hacia la porción reticular central del bulbo raquídeo y el mesencéfalo y a continuación hacia los núcleos medial e intralaminar del tálamo; este grupo de fibras se conoce como vía *espinorreticulotalámica* o *paleoespinotalámica*. A la altura del bulbo raquídeo, estas fibras hacen sinapsis en el núcleo gigantocelular; en sentido más rostral se conectan con los núcleos de la región parabraquial, la formación reticular del mesencéfalo, la sustancia gris periacueductal y el hipotálamo. Una segunda vía de ubicación más medial asciende hacia la sustancia reticular del tallo cerebral por una serie de enlaces interneuronales cortos. No está claro si estas fibras espinorreticulares son colaterales de los fascículos espinotalámicos, como señaló originalmente Cajal, o si representan un sistema independiente, como parecen indicar los datos de obtención más reciente. Es probable que ambas afirmaciones sean correctas. Hay también una tercera vía espinotalámica directa en el fascículo anterolateral.

Se atribuye a estas vías la conducción del dolor difuso y mal localizado que se origina en los tejidos profundos y viscerales (intestino, periostio). Melzack y Casey han propuesto que este sistema de fibras (a las que se refiere como fibras *paramedianas*), con su proyección difusa a través de tallo cerebral y tálamo hasta llegar a los lóbulos límbicos y frontales, se encarga de los aspectos afectivos del dolor, es decir, las sensaciones desagradables engendradas por éste. Es evidente que dichas vías espinorreticulotalámicas siguen induciendo la experiencia psíquica del dolor incluso cuando se interrumpen las vías espinotalámicas directas (anterolaterales). No obstante, ésta es la vía lateral que se proyecta hacia el núcleo ventroposterolateral (VPL) del tálamo y desde ahí hacia sitios definidos de la corteza sensitiva, la que se encarga de los aspectos *sensitivos discriminativos* del dolor, esto es, los procesos subyacentes a la localización, la calidad y, posiblemente, la intensidad del estímulo nocivo. Además, las vías del *dolor visceral* del esófago, estómago, intestino delgado y porción proximal del colon discurren a lo largo del nervio vago y terminan en el núcleo del fascículo solitario antes de proyectarse al tálamo, como se describe más adelante. Otras vísceras abdominales continúan activando el núcleo del fascículo solitario después de la lesión del nervio vago en animales, por lo que es probable que pasen a través del plexo esplácnico.

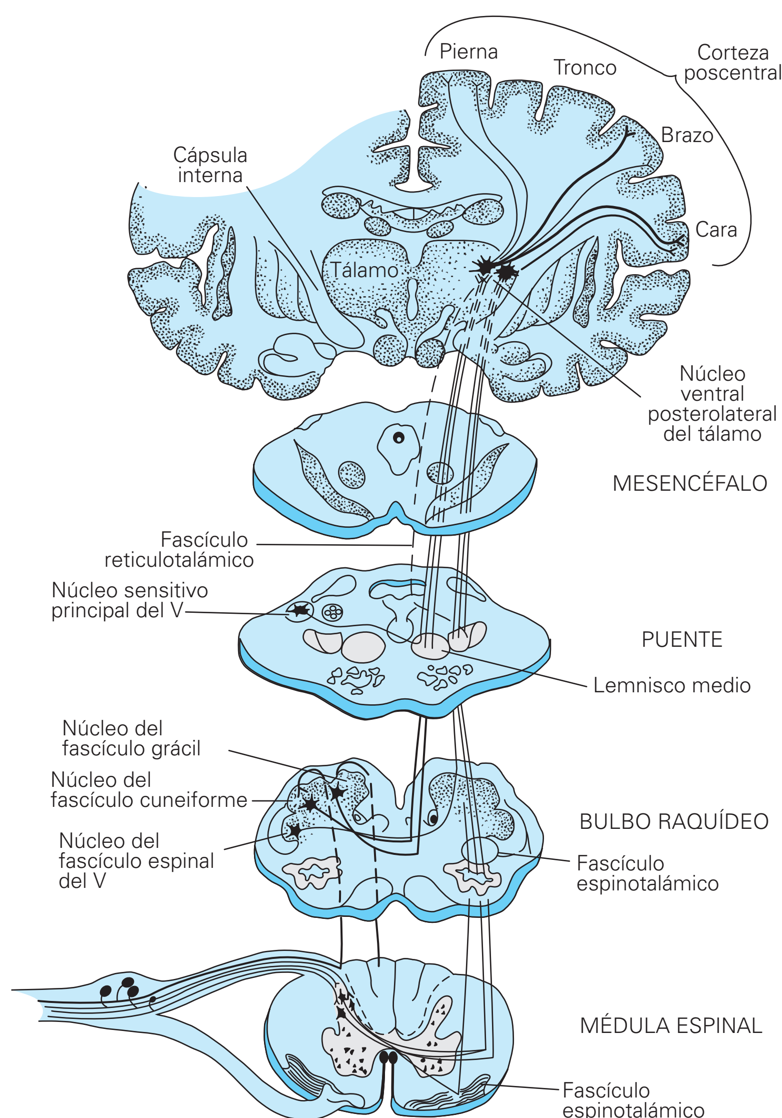


Figura 8-2. Las principales vías somatosensitivas. Se señalan el haz espinotalámico (dolor, sensibilidad térmica) y el sistema de columna posterior-lemnisco (tacto, presión y posición articular). Se indican las ramas que nacen del fascículo anterolateral ascendente (haz espinotalámico) a núcleos del bulbo, el puente, el mesencéfalo y las terminaciones nucleares del haz. En forma general se incluye una representación cortical de la sensibilidad; se expone con mayor detalle en la figura 9-4 y en el capítulo 9.

Debe insistirse en que los datos mencionados que se relacionan con las células de terminación de los estímulos nociceptivos cutáneos y las células originadas en las vías espinales aferentes ascendentes se obtuvieron de estudios efectuados en animales (entre ellos monos). En el ser humano no se han identificado por completo las células de origen de las fibras largas del fascículo espinotalámico (directo). La información sobre esta vía en el ser humano se obtuvo del estudio de material de necropsia y de la exploración de pacientes sometidos a cordotomía anterolateral por dolor resistente al tratamiento. Lo único que puede señalarse de importancia clínica es que el corte unilateral del cordón anterolateral origina la pérdida relativamente completa del dolor y la sensibilidad térmica en la mitad contraria del cuerpo que llega a un nivel que está dos o tres segmentos por debajo de la lesión, como se explicó en párrafos anteriores. Después de un periodo variable suele recuperarse la sensación del dolor, a la que tal vez conducen vías que se encuentran fuera de los cuadrantes anterolaterales de la médula espinal y que incrementan de manera gradual su capacidad para conducir los impulsos del dolor. Uno de éstos es un fascículo polisináptico longitudinal de fibras mielínicas pequeñas situadas en el centro del asta dorsal (fascículo intracornal dorsal); otro más está constituido por axones de células de la lámina I que avanzan por la parte dorsal del funículo lateral.

Terminación talámica de las fibras del dolor

Las fibras espinotalámicas directas se separan en dos haces conforme se aproximan al tálamo. La división lateral termina en los grupos de los núcleos ventrobasal y posterior, el más importante de los cuales es el núcleo VPL. El contingente medial termina sobre todo en el complejo intralaminar de núcleos y en el núcleo submedio.

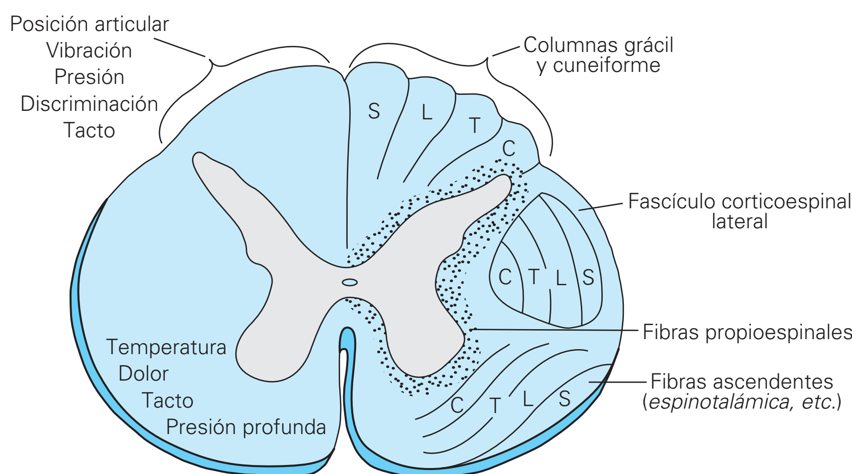


Figura 8-3. Corte transversal de la médula espinal que ilustra la distribución segmentaria de las fibras nerviosas dentro de los fascículos principales. En el lado izquierdo se indican las "modalidades sensitivas" que parecen mediadas por las dos vías ascendentes principales. C, cervical; L, lumbar; S, sacra; T, torácica. (Adaptada con autorización de Brodal A: *Neurological Anatomy,* 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1981.)

Las fibras espinorreticulotalámicas (paleoespinotalámicas) se proyectan hacia los núcleos talámicos intralaminares mediales (sobre todo parafascicular y contralateral), es decir, se sobreponen con las terminaciones de la vía espinotalámica directa de proyección medial. Las proyecciones provenientes de los núcleos de la columna dorsal, que tienen influencia moduladora sobre la transmisión del dolor, se encuentran primordialmente en los grupos ventrobasal y ventroposterior del núcleo. Cada uno de los cuatro grupos nucleares talámicos que reciben proyecciones nociceptivas desde la médula espinal posee una proyección cortical definida y parece desempeñar una función diferente en la sensación del dolor (véase abajo).

Una conclusión práctica inferible a partir de estos estudios anatómicos y fisiológicos señala que, en el tálamo, las fibras y las estaciones celulares que transmiten los impulsos nociceptivos no se organizan en sitios precisos. En general, las pruebas neurofisiológicas indican que a medida que se asciende desde un nervio periférico por los niveles espinal, bulbar, mesencefálico, talámico y límbico disminuye la capacidad de predicción de la reacción neuronal a los estímulos nocivos. Por lo tanto, no debe sorprender que los procedimientos neuroquirúrgicos para interrumpir las vías aferentes tengan cada vez menos resultados a niveles progresivamente más elevados del tallo cerebral y el tálamo.

Proyecciones talamocorticales

El complejo talámico ventrobasal y el grupo nuclear ventroposterior se proyectan hacia dos zonas corticales principales: la corteza primaria sensorial (poscentral) (un número pequeño termina en la corteza precentral) y el banco superior de la fisura de Silvio. Estas áreas corticales se describen con mayor amplitud en el capítulo 9, pero se las puede mencionar aquí porque se relacionan en especial con la recepción de estímulos táctiles y propioceptivos, al igual que todas las funciones sensitivas discriminativas, entre ellas el dolor. Es incierta la extensión a la que los estímulos térmicos y dolorosos activan cualquiera de las áreas corticales. Desde luego, la estimulación de éstas (o de cualquier otra) no produce dolor en un ser humano alerta normal. Los núcleos intralaminares, que también se proyectan hacia el hipotálamo, los núcleos amigdalinos y la corteza límbica, median probablemente la excitación y los aspectos afectivos del dolor y las respuestas autónomas.

Las proyecciones talámicas a la corteza sensitiva primaria, que se distribuyen siguiendo el giro o circunvolución poscentral del lóbulo parietal anterior, se señalan en la figura 9-4 (el "homúnculo sensitivo"). La representación cortical permite la localización precisa del sitio de origen de un estímulo doloroso, pero se caería en una simplificación excesiva si se planteara que las proyecciones talámicas terminan únicamente en dicha región.

No se conoce bien la localización talámica y cortical cerebral de la *sensibilidad visceral*. Sin embargo, se han demostrado potenciales evocados cerebrales y el incremento del flujo sanguíneo cerebral (mediante estudios TEP) en el tálamo y los giros precentral y poscentral de pacientes sometidos a distensión rectal con balón (Silverman y col.; Rothstein y col.).

Sistemas descendentes moduladores del dolor

Tuvo gran importancia el descubrimiento de un sistema de fibras descendentes, y estaciones de relevo de éstas, que modula la actividad de las vías nociceptivas. El sistema estudiado más extensamente surge desde la corteza frontal y el hipotálamo y se proyecta hacia células de la región periacueductal del mesencéfalo, desde las cuales pasa hacia la porción ventromedial del bulbo raquídeo. A partir de ahí desciende en la parte dorsal del fascículo lateral de la médula espinal hasta las cuernos posteriores (láminas I, II y V; véase análisis posterior bajo el título "Mecanismos endógenos para controlar el dolor"). Se originan otras varias vías descendentes, noradrenérgicas y serotoninérgicas en el *locus ceruleus*, núcleo del rafe dorsal y núcleo reticular gigantocelular, que son también modificadores importantes de la respuesta nociceptiva. Se analiza con más amplitud la relevancia de estas vías moduladoras del dolor.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL DOLOR

Los estímulos que activan a los receptores del dolor varían de un tejido a otro. Como se señaló con anterioridad, el estímulo adecuado para la piel es el que tiene el potencial de lesionar los tejidos, es decir, pinchazo, corte, trituración, quemadura y congelación. Estos estímulos son ineficaces cuando se aplican al estómago y el intestino, sitios en los que el dolor se produce a causa de ingurgitación o inflamación de la mucosa, distensión o espasmo del músculo liso y tracción sobre la inserción mesentérica. En el músculo esquelético el dolor se debe a isquemia (ésta es la base de la claudicación intermitente), necrosis, hemorragia e inyección de soluciones irritantes, así como a lesiones de las vainas de tejido conectivo. La contracción prolongada del músculo esquelético suscita un tipo de dolor sordo. La isquemia es también la causa más notoria de dolor en el músculo cardiaco. Las articulaciones son insensibles a los pinchazos, los cortes y la cauterización, pero la inflamación y la exposición a solución salina hipertónica pueden desencadenar dolor en la membrana sinovial. El estiramiento y el desgarro de los ligamentos que rodean a una articulación ocasionan dolor grave. Las lesiones del periostio provocan dolor pero tal vez ninguna otra sensación. Las arterias son origen de dolor cuando las atraviesa una aguja o participan en un proceso inflamatorio. La distensión de las arterias, como ocurre en la oclusión trombótica o embólica y en la pulsación arterial excesiva, por ejemplo en la migraña, puede ser causa de dolor; otros mecanismos de la cefalea se relacionan con tracción sobre las arterias y las estructuras meníngeas en las cuales están sostenidas (cap. 10). El dolor secundario a lesiones intraneurales procede probablemente de las vainas de los nervios. Al sufrir compresión, las raíces nerviosas y los ganglios sensoriales (p. ej., a causa de un disco intervertebral roto) tienen como resultado dolor.

Cuando se dañan los tejidos se descargan enzimas proteolíticas, que actúan en forma local sobre las proteínas tisulares para liberar sustancias que excitan a nociceptores periféricos. Estas sustancias productoras de dolor (sobre todo histamina, prostaglandinas, serotonina y polipéptidos similares, lo mismo que iones de potasio) desencadenan dolor cuando se inyectan por vía intraarterial o se aplican a la base de una ampolla. Otras sustancias inductoras de dolor, como las cininas, se liberan desde las terminaciones nerviosas sensitivas o se transportan por la circulación. Además, tales sustancias pueden incrementar la permeabilidad vascular.

Además, la estimulación directa de los nociceptores hace que se descarguen polipéptidos mediadores que incrementan la percepción del dolor. El mejor estudiado de estos polipéptidos es la sustancia P, que se libera desde las terminaciones nerviosas de las fibras C en la piel durante la estimulación nerviosa periférica. Produce eritema al dilatar los vasos cutáneos y edema por liberación de histamina desde los mastocitos; también actúa como quimiotáctico para leucocitos. Esta reacción, que White y Helme denominaron *inflamación neurógena*, es mediada por potenciales de acción antidrómicos provenientes de las células nerviosas pequeñas situadas en los ganglios espinales y es la base del reflejo axónico de Lewis. Esta reacción se encuentra abolida en ciertas enfermedades de los nervios periféricos y se puede estudiar con medios electrofisiológicos como ayuda para la localización clínica.

Percepción del dolor

El *umbral o límite de percepción del dolor,* es decir, la menor intensidad de un estímulo que el sistema nervioso identifica como dolor, es aproximadamente el mismo en todas las personas. La inflamación disminuye el umbral de percepción, por un proceso llamado *sensibilización*; éste permite que los estímulos normalmente inocuos originen dolor en tejidos sensibilizados. El umbral del dolor está elevado, desde luego, por otros anestésicos locales y por ciertas lesiones del sistema nervioso, así como por los fármacos analgésicos de acción central. Tienen importancia también los mecanismos distintos de la disminución o la elevación del umbral del dolor. Los placebos reducen el dolor en cerca de la tercera parte de los pacientes en los que se han registrado estos efectos. La acupuntura en sitios anatómicamente remotos de los campos dolorosos operatorios reduce aparentemente con muy buenos resultados el dolor en algunos individuos. La distracción y la sugestión al apartar la atención de la región adolorida atenúan la percepción del dolor y la reacción a él. Las emociones intensas (miedo o ira) suprimen el dolor, posiblemente al activar el sistema adrenérgico descendente (descrito antes). La experiencia del dolor parece estar disminuida en los estados maniacos e intensificada en caso de depresión. En general, los pacientes neuróticos tienen el mismo umbral doloroso que los sujetos normales, pero su reacción puede ser excesiva o anormal. Los umbrales del dolor de los sujetos con lobotomía frontal persisten también sin cambios, pero reaccionan sólo con brevedad de manera casual, en el mejor de los casos, a los estímulos dolorosos. Los grados de reacción emocional y verbalización varían también de acuerdo con la personalidad y el carácter del individuo.

La percepción consciente del dolor ocurre sólo cuando los impulsos dolorosos llegan al nivel talamocortical. Empero, no han podido dilucidarse las funciones precisas del tálamo y de las áreas sensitivas corticales en este proceso mental. Durante muchos años se creyó que el reconocimiento de un estímulo nocivo era una función del tálamo y que se requería la corteza parietal para que pudieran percibirse intensidad, localización y otros aspectos discriminativos de las sensaciones. Esta separación tradicional de la sensación (en este caso percepción del dolor) y la percepción (percatarse de la naturaleza del estímulo doloroso) se ha abandonado en favor del concepto de que sensación, percepción y diversas reacciones conscientes e inconscientes a un estímulo doloroso constituyen un proceso indivisible. Aun así, no puede dudarse que es la corteza cerebral la que gobierna la reacción del paciente al dolor. También es probable que la corteza suprima o modifique de alguna otra manera la percepción del dolor, del mismo modo que las proyecciones corticofugales desde la corteza sensitiva modifican la transmisión rostral de otros impulsos sensitivos provenientes de los núcleos talámicos y la columna dorsal. Se ha demostrado que la transmisión central en el fascículo espinotalámico se puede inhibir mediante estimulación de las áreas sensitivas motoras de la corteza cerebral y, como se indicó con anterioridad, se ha trazado un buen número de sistemas de fibras descendentes hasta las láminas del asta dorsal en los cuales se origina este fascículo. En párrafos siguientes se exponen otros mecanismos intrínsecos por los cuales la percepción del dolor puede modularse en gran medida.

Mecanismos endógenos para controlar el dolor

En años recientes, la contribución más importante a los conocimientos acerca del dolor ha sido el descubrimiento de un sistema de analgesia neuronal que se puede activar con la administración de opiáceos o mediante sustancias encefálicas naturales que tienen las propiedades farmacológicas de estos agentes. Reynolds fue el primero en demostrar este sistema endógeno, aunque encontró que la estimulación de la sustancia gris periacueductal ventrolateral en la rata producía analgesia profunda sin alterar la conducta o la actividad motora. Más tarde se demostró que tenía el mismo efecto la estimulación de estos sitios discretos en las regiones medial y caudal del diencéfalo y de los núcleos bulbares rostrales (de manera notable el rafe magno y la región paragigantocelular). Bajo la influencia de esta estimulación eléctrica, el animal podía someterse a un procedimiento quirúrgico sin anestesia y desplazarse de manera normal a pesar de la administración de estímulos nocivos. La investigación descubrió que el efecto de la analgesia producido por la estimulación consiste en inhibir las neuronas de las láminas I, II y V del asta dorsal, es decir, las neuronas activadas por los estímulos nocivos. En el ser humano la estimulación de la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo mediante electrodos implantados de manera estereotáxica produjo también un estado de analgesia, aunque no de manera sostenida. Otros sitios en los que es eficaz la estimulación eléctrica para suprimir las reacciones nociceptivas son la parte rostroventral del bulbo raquídeo (núcleo del rafe medio y formación reticular adyacente) y el tegmento pontino dorsolateral. Estos efectos se relevan en la sustancia gris del asta dorsal por una vía que discurre por el funículo dorsolateral de la médula espinal. También son importantes para activar la redecilla moduladora las vías ascendentes provenientes del asta dorsal que transportan los impulsos somáticos nocivos.

Como ya se indicó, los opiáceos actúan también a niveles presináptico y postsináptico sobre las neuronas de las láminas I y V del asta dorsal y anulan los impulsos dolorosos aferentes transmitidos por las fibras A delta y C. Más aún, estos efectos se pueden corregir con el antagonista de los narcóticos naloxona. Resulta interesante que la naloxona pueda reducir algunas formas de analgesia producida por estimulación. Levine y colaboradores demostraron que la naloxona no sólo aumenta el dolor clínico sino que también interfiere con el alivio del dolor que producen los placebos. Estas observaciones sugieren que los efectos benéficos misteriosos de los placebos (y quizá de la acupuntura) se pueden deber a la activación de un sistema endógeno que mitiga el dolor a través de la liberación de opioides endógenos supresores del dolor, o *endorfinas* (véase más adelante). El dolor prolongado y el miedo son los activadores más poderosos de este sistema modulador mediado por péptidos endógenos. Es probable que el mismo sistema trabaje bajo diversas condiciones estresantes; por ejemplo, algunos soldados heridos en batalla casi no requieren medicación analgésica (“analgesia inducida por el estrés”). Los opiáceos también actúan en diversas estructuras en el tallo cerebral, en sitios que corresponden a los productores de analgesia cuando se estimulan por medios eléctricos, y que se ajustan en general a las áreas en las cuales se localizan las neuronas con receptores para las endorfinas.

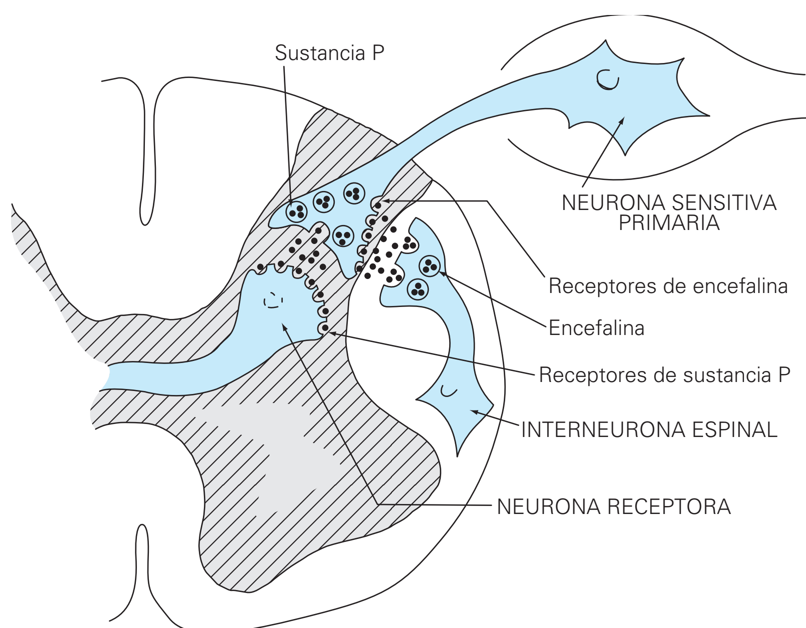


Figura 8-4. Mecanismo de acción de la encefalina (endorfina) y la morfina sobre la transmisión de los impulsos dolorosos desde la periferia hacia el sistema nervioso central. Las interneuronas espinales que contienen encefalina hacen sinapsis con las terminaciones de las fibras del dolor e inhiben la descarga del supuesto transmisor, la sustancia P. Como resultado, la neurona receptora en el asta dorsal recibe menos impulsos excitatorios (dolorosos) y transmite menos impulsos dolorosos hacia el encéfalo. La morfina se fija en los receptores de encefalina desocupados y reproduce los efectos supresores del dolor del opiáceo endógeno encefalina.

Poco después del descubrimiento de receptores específicos de los opiáceos en el sistema nervioso central (SNC), se identificaron diversos péptidos naturales que tenían un efecto analgésico potente comprobado y se fijaban de manera específica en los receptores de opiáceos (véase un resumen de estas sustancias en Hughes y col.). Estos compuestos endógenos del tipo de la morfina se conocen con el término genérico de *endorfinas*, que significa "morfinas interiores". Los estudiados con más amplitud de estos compuestos son la endorfina beta, una secuencia peptídica de la hormona hipofisaria lipotrofina beta, y otros dos péptidos, *encefalina* y *dinorfina*. Se encuentran en su mayor concentración en relación con los receptores de opiáceos en el mesencéfalo. En la médula espinal los receptores de opiáceos son, en esencia, receptores de encefalina. En la figura 8-4 se ilustra de manera esquemática la teoría de las funciones de la encefalina (y la sustancia P) en el punto de entrada de las fibras del dolor en la médula espinal. Existe un subgrupo de interneuronas del asta dorsal que contiene también encefalina; éste se halla en contacto con las neuronas del fascículo espinotalámico.

En consecuencia, parecería que los efectos centrales de un trastorno doloroso dependen de muchos sistemas ascendentes y descendentes que emplean diversos transmisores. La deficiencia en una región particular explicaría el dolor persistente o excesivo. El planteamiento anterior podría explicar algunos aspectos de la adicción a opiáceos y también las molestias que surgen cuando se deja de consumir un fármaco. Por consiguiente, se sabe que algunos de los péptidos mencionados, además de aliviar el dolor, suprimen los síntomas de abstinencia.

Por último, debe señalarse que los sistemas descendentes de control del dolor contienen probablemente enlaces noradrenérgicos, serotoninérgicos y también opiáceos. Como ya se mencionó, se ha logrado rastrear una vía descendente que contiene noradrenalina desde la parte dorsolateral del puente hasta la médula espinal y se ha visto que su activación bloquea las neuronas nociceptoras espinales. La parte rostroventral del bulbo raquídeo contiene gran número de neuronas serotoninérgicas. Las fibras descendentes desde este último sitio inhiben las células del asta dorsal relacionadas con la transmisión del dolor, lo que tal vez ofrece una base razonada para el empleo de ciertos agonistas de la serotonina en los pacientes que experimentan dolor crónico.

ASPECTOS CLÍNICOS Y PSICOLÓGICOS DEL DOLOR

Terminología (cuadro 8-2) A menudo se emplean varios términos en forma alterna en relación con la alteración de la sensibilidad y el dolor, pero cada uno de ellos tiene un significado específico. La *hiperestesia* es un término general para el incremento de la sensibilidad cutánea. El de *hiperalgesia* se refiere a un aumento de la sensibilidad y una disminución del umbral a los estímulos dolorosos. La inflamación y las quemaduras cutáneas son causas comunes de hiperalgesia. El término *hipalgesia*, o *hipoalgesia*, alude al estado opuesto, esto es, a una sensibilidad atenuada y un mayor umbral a los estímulos dolorosos. Un defecto demostrable en la percepción del dolor (es decir, un umbral elevado) en la parte afectada, vinculado con un incremento de la reacción al estímulo una vez que se percibe, se refiere algunas veces como *hiperpatía* (un poco diferente que el de hiperalgesia). En estas circunstancias existe una reacción excesiva a todos los estímulos, incluso a aquellos (como el tacto simple) que casi nunca inducen dolor, un síntoma llamado *alodinia*. El dolor alodínico producido puede tener características fuera de lo común, es difuso, modificado por la fatiga, emoción, etc., y a menudo se mezcla con otras sensaciones. El mecanismo de estas anormalidades no es claro, pero tanto la hiperpatía como la alodinia son características comunes del dolor neuropático o neurógeno, esto es, dolor generado por una neuropatía periférica. Estas características se ejemplifican en la causalgia, un tipo especial de dolor quemante que resulta de la interrupción de un nervio periférico (véase pág. 121).

Cuadro 8-2
Nomenclatura en la descripción del dolor y las sensaciones anormales (véase también el cuadro 9-1)

Disestesia: sensación anormal descrita como desagradable por el paciente
Hiperalgesia: reacción dolorosa intensificada, a partir de un estímulo normalmente doloroso; suele incluir aspectos de sumación con la repetición del estímulo de intensidad constante, y sensación residual
Hiperpatía: reacción anormalmente dolorosa y demasiado intensa a un estímulo doloroso; vinculada con hiperalgesia
Hiperestesia (hipestesia): percepción demasiado intensa de un estímulo táctil
Alodinia: percepción anormal del dolor, nacido de un estímulo mecánico o térmico que de manera normal es indoloro; por lo común tiene elementos de retraso en la percepción y de la sensación residual
Hipoalgesia (hipalgesia): disminución de la sensibilidad e incremento del umbral a estímulos dolorosos
Anestesia: disminución en la percepción de todas las sensaciones, en particular las táctiles
Analgesia: disminución de la percepción del estímulo doloroso
Parestesia: más bien se trata de la sensación anormal espontánea, que no es desagradable; suele ser descrita como "alfilerazos"
Causalgia: dolor ardoroso en la distribución de uno o más nervios periféricos

Dolor cutáneo y sensibilidad profunda Como se señaló antes, las terminaciones nerviosas de cada tejido se activan por mecanismos diferentes y el dolor resultante se caracteriza por su calidad, localización y atributos temporales. El *dolor cutáneo* es de dos tipos: un dolor punzante, suscitado de inmediato por la penetración de la piel con la punta de una aguja, y un dolor urente o quemante que sobreviene uno a dos segundos después. En conjunto constituyen la "doble respuesta" de Lewis. Ambos tipos de dolor dérmico se pueden ubicar con precisión. La compresión del nervio por aplicación de un torniquete en una extremidad anula el dolor punzante antes que el urente. A semejanza de la sensación de que una extremidad "queda insensible", no es causado por isquemia, como suele pensarse. Se considera que el primer dolor (rápido) lo transmiten las fibras A delta de mayor tamaño y el segundo (lento), que es un tanto más difuso y de mayor duración, las fibras C amielínicas más delgadas.

El *dolor profundo* originado en las estructuras viscerales y musculoesqueléticas es, en términos básicos, de calidad sorda; si es intenso puede ser agudo y penetrante (terebrante). En ocasiones se produce un tipo quemante de dolor, la "pirosis" de la irritación esofágica, y rara vez en caso de angina de pecho. El dolor se percibe como profundo en relación con la superficie corporal. El dolor es difuso y mal localizado y no se reconocen con claridad los límites de la zona dolorosa, quizá por la escasez relativa de terminaciones nerviosas en las vísceras. El dolor visceral origina dos sensaciones adicionales. En primer lugar hay hipersensibilidad en sitios superficiales muy distantes ("hiperalgesia referida"), y en segundo lugar, mayor sensibilidad al dolor en el mismo órgano y en otros vecinos ("hiperalgesia visceral"). Ello representaría un replanteamiento de las primeras observaciones de Head, que se expusieron en párrafos anteriores, y del "mapa" de MacKenzie de las "zonas de Head" comentadas, en que hay superposición de las sensibilidades somática y visceral, como se expone más adelante. El concepto de hiperalgesia visceral ha recibido notable atención en diversos síndromes de dolor, en concreto en la transición del dolor de agudo a crónico, sobre todo en la cefalea. Se supone que en el mecanismo central de dichos síndromes interviene el ácido glutámico.

Dolor referido La localización del dolor profundo de origen visceral plantea diversos problemas. El dolor profundo no tiene demarcación precisa y su sitio está lejos de la estructura visceral afectada. Tiende a "referirse" no sólo a la piel que cubre a las vísceras de las que nace, sino también a otras áreas de piel inervadas por el mismo segmento medular (o segmentos). Dicho dolor, que se proyecta a algún sitio fijo lejos de su origen, recibe el nombre de *referido*. Esta explicación del sitio de "proyección" es que las fibras aferentes de dolor finas, provenientes de estructuras profundas, se proyectan en muy diversas neuronas de la lámina V en el asta dorsal, al igual que lo hacen las aferentes cutáneas. Es probable que el fenómeno del dolor referido lo explique la convergencia de las aferencias profundas y cutáneas en las mismas células del asta posterior, acoplada con el hecho de que las aferencias cutáneas son mucho más numerosas que las viscerales y tienen diversas conexiones con el tálamo.

Como los receptores y los nervios nociceptivos de cualquier estructura visceral o esquelética se pueden proyectar sobre las astas dorsales de varios segmentos espinales o del tallo cerebral adyacentes, el dolor puede distribuirse con bastante amplitud. Por ejemplo, las fibras aferentes que proceden de las estructuras cardiacas, las cuales se distribuyen por los segmentos T1 a T4, se pueden proyectar de manera superficial hacia el borde interno del brazo y el borde cubital de la mano y el brazo (T1 y T2), lo mismo que hacia el precordio (T3 y T4). Una vez activadas las neuronas sensitivas de este grupo situadas en las astas dorsales de la médula espinal, los estímulos nocivos adicionales pueden incrementar la actividad de todo el campo sensitivo ipsolateral y, en menor grado, también del contralateral.

Otra peculiaridad de la localización es la *referencia aberrante*, que se explica como alteración del estado fisiológico de las reservas de neuronas en los segmentos adyacentes de la médula espinal. Por ejemplo, la artritis cervical o la colecistitis, que causan malestar de grado bajo por activación constante de sus neuronas segmentarias particulares, pueden inducir un cambio del dolor cardiaco en sentidos cefálico o caudal a partir de su localización ordinaria. Cualquier dolor, una vez que se torna crónico, puede extenderse con bastante amplitud en dirección vertical por un lado del cuerpo. Por otra parte, los estímulos dolorosos provenientes de un sitio distante ejercen un efecto inhibitorio sobre los reflejos nociceptivos segmentarios de flexión en la pierna (DeBroucker y col.). Otra peculiaridad clínica más del dolor segmentario es la reducción de la fuerza de la contracción muscular que puede ocasionar (parálisis refleja o debilidad algésica).

Dolor crónico Uno de los aspectos más desconcertantes en el estudio del dolor es la forma en que surgen los síndromes crónicos. Se han planteado algunas teorías, pero ninguna de ellas explica satisfactoriamente todos los fenómenos que se observan en la clínica. Una hipótesis indica que en un nervio lesionado, las "yemas" amielínicas de las fibras A-δ y C se tornan capaces de excitación ectópica espontánea y descarga residual y son susceptibles de activación efáptica (consúltese el resumen de Rasminsky). El segundo planteamiento provino de la observación de que los nervios lesionados también son sensibles a catecolaminas aplicadas de manera local o por vía intravenosa por una abundancia grande de receptores adrenérgicos en las fibras en regeneración. Se cree que este mecanismo o la efapsis (activación cruzada nervio a nervio) constituyen la base de la causalgia y otras formas de distrofia simpática refleja; cualquiera de estos mecanismos podría explicar el alivio logrado con el bloqueo simpático. Se comenta este tema con mayores detalles en relación con las lesiones de nervios periféricos (págs. 121 y 189).

Las estructuras centrales sensoriales, como las neuronas sensitivas en las astas dorsales de la médula espinal o el tálamo, pueden volverse hiperactivas de manera autónoma si se bombardean con impulsos dolorosos (y se conservan en ese estado quizá por acción de aminoácidos excitatorios) y pueden permanecer así después que se interrumpen las vías periféricas. Se ha demostrado que las lesiones de nervio periférico inducen trastornos duraderos del procesamiento central (médula espinal) (Fruhstorfer y Lindblom). El arrancamiento de nervios o raíces nerviosas puede ocasionar dolor crónico incluso en zonas analgésicas (analgesia dolorosa o "dolor de desaferentación"). En animales desaferentados de manera experimental, las neuronas de la lámina V comienzan a emitir descargas irregulares en ausencia de estimulación. Más tarde la descarga anormal desaparece en la médula espinal pero puede registrarse aún en el tálamo. De aquí que en estados dolorosos como la causalgia, el dolor de la médula espinal y el dolor fantasma no desaparezcan tan sólo mediante corte de nervios o fascículos espinales.

Ninguno de los fenómenos mencionados puede explicar adecuadamente la entidad llamada dolor crónico. El clínico sospecha que los cambios estructurales en la médula espinal, del tipo comentado, pueden originar la estimulación persistente de vías de dolor. Indo y colaboradores han revisado conocimientos nuevos sobre los cambios moleculares en la médula que pudieran originar la persistencia del dolor después que cesó el episodio lesivo. Es un tema aún no resuelto si el tratamiento temprano del dolor evita la "cascada" de fenómenos bioquímicos que permite la propagación y la persistencia del dolor en situaciones como la causalgia.

El dolor tiene otros atributos singulares. No parece ser sujeto de adaptación negativa, es decir, el dolor puede persistir en tanto prosiga el estímulo, mientras que otros estímulos somáticos, si se aplican de manera continua, pronto dejan de percibirse. Además, la estimulación prolongada de los receptores del dolor los sensibiliza y los hace reaccionar incluso a grados inferiores de estimulación, como el tacto (alodinia).

Reacción emocional al dolor Otra característica notable del dolor es la sensación intensa o afecto de que está dotado, casi siempre desagradable. Como el dolor tiene este elemento afectivo, los factores psicológicos adquieren gran importancia en todos los estados dolorosos persistentes. Es de interés que, a pesar de este aspecto afectivo poderoso del dolor, es difícil recordar con precisión, o reexperimentar a partir de la memoria, un dolor agudo sufrido con anterioridad. Además, la tolerancia del paciente al dolor y su capacidad para experimentarlo sin queja reciben la influencia de raza, cultura y personalidad. Algunos individuos, en virtud de su capacitación, hábitos y temperamento flemático, se conservan estoicos cuando sufren dolor y otros reaccionan de la manera contraria. En otras palabras, se advierten variaciones inherentes de una persona a otra, que son las que rigen la respuesta del sistema límbico al dolor. En este sentido es importante destacar que el dolor pudiera ser el síntoma inicial o predominante en una enfermedad depresiva (cap. 57); este tema de la dimensión afectiva del dolor lo revisó en detalle Price, pero hay que aceptar que los modelos que él plantea son en gran medida teóricos.

Por último, deben comentarse los efectos devastadores del dolor crónico sobre la conducta. Según Ambroise Paré, cirujano francés del siglo XVI, "no hay nada que agote tanto las fuerzas como el dolor". El dolor continuo aumenta la irritabilidad y la fatiga, trastorna el sueño y altera el apetito. Las personas ordinariamente fuertes pueden caer en un estado de llanto intenso que hará que las menosprecien los observadores sanos. Los sujetos con dolor pueden parecer irracionales sobre su enfermedad y exigir demandas fuera de lugar a sus familiares y médico. Es característica también la falta de voluntad para enfrascarse en la actividad que podría intensificar el dolor o para continuar con ella. Se apartan de la corriente principal de los asuntos de la vida diaria a medida que sus pensamientos y lenguaje están dominados por el dolor. Una vez que una persona queda sometida a la tiranía del dolor crónico, se añaden prácticamente siempre síntomas depresivos. La demanda de narcóticos y la dependencia de éstos suele complicar el problema clínico.

ATENCIÓN DEL PACIENTE CON DOLOR COMO SÍNTOMA PREDOMINANTE

Se aprende con rapidez a atender a los individuos en los que no todo el dolor es efecto de una afección grave. Todos los días las personas sanas de todas las edades tienen dolores que deben considerarse parte de la experiencia sensitiva normal. Para mencionar unos cuantos, cabe tomar como ejemplos los "dolores del crecimiento" de los niños; el dolor momentáneamente intenso en un ojo o en las regiones temporal u occipital que ataca de manera tan repentina que plantea la sospecha de un aneurisma intracraneal roto; el malestar más persistente en la parte carnosa del hombro, la cadera o una extremidad que cede de manera espontánea o lo hace como reacción a un cambio de posición; el malestar precordial fluctuante de origen gastrointestinal que hace pensar en una enfermedad cardiaca; el "pinchazo en un lado del tórax" al hacer una inspiración profunda a causa de una contracción intercostal o diafragmática durante el ejercicio. Estos dolores normales, como deben llamarse, tienden a ser breves y desaparecer con el mismo misterio con que aparecieron y llegan al conocimiento de la persona sólo cuando los desencadena el médico inquisitivo o cuando los experimenta el paciente proclive a la pesadumbre y la introspección. Deben distinguirse siempre del dolor de causa patológica.

En todos los casos en que el dolor, por su intensidad, duración y circunstancias en que ocurre, parece ser anormal o constituye la queja mayor o uno de los síntomas principales, el médico debe llegar a una decisión preliminar respecto de su mecanismo y origen. Esto se logra mediante el interrogatorio pormenorizado del paciente, durante el cual el clínico busca con mucho cuidado las características principales del dolor en términos de:

1. Localización.
2. Modo de inicio.
3. Factores que lo provocan y alivian.
4. Calidad y atributos de tiempo e intensidad.
5. Duración.
6. Gravedad.

En toda enfermedad el conocimiento de estos factores es el máximo saber de la medicina. A menudo es difícil valorar la gravedad del dolor. La conducta del sujeto pone de manifiesto los grados extremos de dolor, pero se pueden estimar en forma burda los grados menores por la extensión en que este fenómeno ha interferido con el sueño, el trabajo y otras actividades del individuo o por la necesidad de éste de reposar en cama. Algunos médicos encuentran de utilidad, sobre todo cuando quieren cuantificar los efectos de los agentes analgésicos, emplear una "escala del dolor", es decir, hacer que el paciente califique la intensidad de su dolor sobre una escala que va desde el cero (sin dolor) hasta 10 (el peor dolor) o para graficarlo sobre una línea. Sobra decir que este criterio general se utiliza en el ejercicio diario de la medicina interna. Junto con la exploración física, que incluye pruebas diseñadas para reproducir y aliviar el dolor, y los procedimientos diagnósticos habituales, permite al clínico identificar el origen de la mayor parte de los dolores y las enfermedades de las que estos dolores son una manifestación.

Una vez que se eliminan los dolores causados por las anomalías más frecuentes y fácilmente reconocibles de cada sistema orgánico, persiste un número considerable de dolores crónicos agrupados en una de cuatro categorías: a) dolor por una enfermedad médica no bien definida, cuya naturaleza no ha podido descubrirse aún con los procedimientos diagnósticos; b) dolor relacionado con afección de los sistemas nerviosos central o periférico (es decir, neurógeno o neuropático); c) dolor atribuible a padecimientos psiquiátricos, y d) dolor cuya causa no se ha identificado.

Dolor consecutivo a una enfermedad médica sin diagnosticar

En este caso, el origen del dolor suele ser periférico y se debe a una lesión que irrita y destruye terminaciones nerviosas. De ahí que el término *dolor nociceptivo* se use con frecuencia, pero es ambiguo. Por lo general significa la afección de estructuras que presentan la terminación de las fibras del dolor. La carcinomatosis es el ejemplo más común. Pueden ser dolorosas en extremo las metástasis óseas, implantaciones peritoneales, invasión de los tejidos peritoneales o del hilio pulmonar y compresión de los nervios de los plexos braquial o lumbosacro y, en tales casos, permanece sin aclararse durante un tiempo prolongado el origen del dolor. Algunas veces es necesario repetir todos los procedimientos diagnósticos después de dejar transcurrir unos cuantos meses, aunque al principio fueran negativos. Por experiencia, se aprende a tener precaución con el establecimiento de un diagnóstico a partir de datos insuficientes. El tratamiento se centra en el alivio del dolor y al mismo tiempo se insta a la persona a colaborar en un programa de observación.

Dolor neurógeno o neuropático

Estos términos se emplean casi siempre de manera indistinta para referirse al dolor originado en la estimulación directa del propio tejido nervioso, central o periférico, y son exclusivos del dolor ocasionado por estimulación de las fibras C sensibilizadas por lesiones de otras estructuras corporales (esto es, el dolor nociceptivo descrito

antes). Esta categoría incluye diversos trastornos que afectan a uno o múltiples nervios, de manera notable la neuralgia del trigémino y los secundarios a herpes zoster, diabetes y traumatismo (incluida la causalgia); varias polineuropatías de tipos diversos; irritación radicular, es decir, por prolapso de disco; aracnoiditis espinal y lesiones de la médula espinal; el síndrome de dolor talámico de Déjerine-Roussy; y rara vez el infarto del lóbulo parietal (Schmahmann y Leifer). Schott revisó las características clínicas que distinguen al dolor central (1995). En los capítulos apropiados se analiza cada una de las enfermedades particulares que suscitan dolor neuropático. Las observaciones que siguen son de naturaleza general y aplicables a todos los estados dolorosos que constituyen este grupo.

Las propiedades que caracterizan al dolor neuropático son variables y a menudo múltiples; se han descrito algunas como ardoroso, mordicante, sordo y lancinante. De manera invariable hay un vínculo con uno o más de los síntomas como hiperestesia, hiperalgesia, alodinia e hiperpatía (véase antes). En muchos casos las sensaciones anormales coexisten con un déficit sensitivo y una disfunción local del sistema autónomo. Además, incluso en ausencia del estímulo, el dolor puede persistir y por lo regular es inadecuada su respuesta al tratamiento, que incluye la administración de opioides. Los dolores en cuestión se clasifican en clínica con base en el mecanismo que los desencadenó o en la distribución anatómica de la molestia.

Dolor de nervio periférico Los estados dolorosos agrupados en esta categoría se relacionan, en la mayor parte de los casos, con afección de los nervios periféricos y es al dolor de este origen al que es aplicable de manera más estricta el término *neuropático*. Los estados de dolor inducidos en los nervios periféricos superan con gran ventaja a los producidos por enfermedad de médula espinal, tallo cerebral, tálamo y encéfalo. Aunque el dolor se localiza en un territorio sensitivo e inerva un plexo nervioso o una raíz nerviosa, muchas veces se refiere a las zonas adyacentes. En ocasiones el inicio del dolor es inmediato tras la lesión; más a menudo aparece en algún momento durante la evolución o la remisión del trastorno. La enfermedad del nervio puede ser manifiesta y expresarse con los cambios sensitivos, motores, reflejos y vegetativos ordinarios, o bien estos cambios pueden ser imperceptibles con las pruebas estándar. En este último caso se utiliza con frecuencia el término *neuralgia*.

Los mecanismos planteados para explicar el dolor de nervios periféricos son heterogéneos y difieren de los aducidos en trastornos del sistema nervioso central. Algunas de las ideas actuales se mencionaron en la primera sección sobre dolor crónico. Un mecanismo sería la hipersensibilidad de desnervación, descrito originalmente por Walter Cannon. El investigador mencionado advirtió que cuando un grupo de neuronas son privadas de su inervación natural se tornan hiperactivas. Otros autores se orientan a una disminución del número de algunos tipos de fibras y nervios que se distribuyen en una zona causálgica, lo cual, en su opinión, sería el origen del dolor ardoroso, pero la comparación del número de nervios en el caso de neuropatías dolorosas y las no dolorosas no ha sido siempre diferente. Por ejemplo, Dyck y colaboradores en un estudio de neuropatías axónicas dolorosas, al compararlas con las no dolorosas, concluyeron que no había diferencia entre unas y otras en términos del tipo de degeneración de fibras. Asimismo, la aparición de la generación de impulsos ectópicos en toda la superficie de los axones lesionados y la posibilidad de activación efáptica de axones sin mielina al parecer cobraría valor, en particular, en algunos estados causálgicos. Asbury y Fields plantearon como mecanismo que explicara el dolor de algún tronco nervioso la estimulación de los *nervi nervorum* de los troncos de mayor calibre por una lesión intraneural en expansión o por algún cambio vascular. La aparición de yemas en los axones simpáticos adrenérgicos en reacción a una lesión del nervio, como se menciona en párrafos anteriores, sería una explicación manifiesta para la anulación del dolor causálgico, por medio del bloqueo simpático; todo lo anterior abonó el surgimiento del término *dolor simpáticamente sostenido*, para señalar algunos casos de causalgia, como se expone más adelante.

Las yemas axónicas en regeneración, como en el caso de un neuroma, son también hipersensibles a los estímulos mecánicos. A nivel molecular, se ha demostrado que en el sitio del neuroma se acumulan los canales de sodio así como en todo el trayecto del axón después de lesionarse el nervio, todo lo cual origina actividad ectópica y espontánea de las neuronas sensitivas y sus axones. El desencadenamiento de impulsos se ha demostrado en humanos después de lesión de nervios; dicho mecanismo concuerda con el alivio del dolor neurógeno por medio de anticonvulsivos que bloquean los canales del sodio. Según algunos autores, la actividad espontánea de las fibras C nociceptivas origina el dolor ardoroso; otros piensan que la estimulación de las fibras mielínicas A gruesas produce el dolor disestésico inducido por estímulos táctiles. La respuesta anormal a la estimulación también recibe la influencia de la sensibilización de las vías centrales del dolor, tal vez en las astas dorsales de la médula espinal, como lo señala la revisión de Woolf y Manion. Según expertos, la hiperalgesia es resultado de dicho mecanismo medular. También se han hecho algunas observaciones en cuanto a los mecanismos neuroquímicos que pudieran explicar tales cambios, pero ninguna las explica de manera definitiva y constante. Es probable que en cualquier enfermedad de nervios periférico intervengan varios de los mecanismos comentados.

Causalgia y distrofia simpática refleja (síndrome del dolor regional complejo)

Causalgia (consultar también las páginas 119 y 189) es el nombre que Weir Mitchell aplicó a un tipo raro (excepto en épocas de guerra) de neuralgia periférica que surgía con traumatismos, con interrupción parcial de los nervios mediano o cubital y, con menor frecuencia, del nervio ciático o peroneo. Se caracteriza por dolor intenso y persistente en la mano o pie, más notable en los dedos, la palma o la planta. El dolor es ardoroso e irradia a menudo más allá del territorio del nervio lesionado. Las zonas adoloridas son extraordinariamente sensibles al contacto (como estímulo), de modo que el individuo no soporta la presión de las mismas ropas o de corrientes de aire; los síntomas causálgicos se intensifican con elementos como calor y frío, ruidos ambientales o estímulos emocionales, inclusive. El sujeto conserva "protegida" e inmóvil la extremidad afectada, a menudo cubierta por un lienzo humedecido con agua fría. Signos acompañantes usuales son anormalidades sudomotoras, vasomotoras y más tarde tróficas. La piel de la zona afectada está húmeda y caliente o fría, y pronto se torna lustrosa y lisa y a veces exfoliada y con manchas.

Se han planteado diversas teorías para explicar el síndrome causálgico. Durante muchos años se le atribuyó a un cortocircuito de impulsos que es resultado de la conexión artificial entre las fibras aferentes somáticas de dolor y simpáticas eferentes en el punto de la lesión del nervio. La demostración de que el dolor causálgico podía desaparecer cuando se agotaban los neurotransmisores en las terminaciones adrenérgicas simpáticas desplazó el supuesto sitio de interacción aferencias-simpáticas a las terminaciones nerviosas y sugirió que la excitación cruzada anormal era de tipo químico y no eléctrico. Una explicación más aceptada en años recientes es que surge sensibilidad adrenérgica anormal en los nociceptores lesionados, y que los neurotransmisores simpáticos circulantes o secretados en el punto afectado desencadenan la actividad aferente dolorosa. Otra teoría plantea que un periodo sostenido de "bombardeo" por impulsos dolorosos sensitivos provenientes de una región origina la sensibilización de las estructuras sensitivas centrales. Según los partidarios de tal idea, la "causalgia verdadera" de este tipo reaccionaría favorablemente, aunque sólo de modo temporal, al bloqueo con procaína de los ganglios simpáticos apropiados y a la larga a la simpatectomía regional. El enfriamiento duradero y la in-

yección intravenosa de algún fármaco bloqueador simpático como la guanetidina en la extremidad afectada (en la circulación venosa bloqueada durante varios minutos) podría aliviar el dolor durante días o semanas. El goteo de soluciones epidurales, en particular de analgésicos o ketamina, el goteo intravenoso de bisfosfonatos y los estimuladores de médula espinal constituyen otras formas de tratamiento (consúltese Kemler). Schott y Schwartzman así como McLellan hicieron una revisión crítica de la participación de los sistemas nerviosos central y simpático en el dolor causálgico.

Investigaciones recientes comenzaron a definir los cambios moleculares que se suceden en las neuronas sensitivas y en la médula espinal en el dolor crónico del tipo mencionado. Se ha dicho que participan (Woolf) alteraciones de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), la inducción de la síntesis de ciclooxigenasa y prostaglandina y los cambios en la inhibición GABAérgica en las astas dorsales.

Sería mejor reservar el término *causalgia* para el síndrome descrito en párrafos anteriores, es decir, dolor ardoroso persistente y anormalidades de la inervación simpática que son consecuencia de traumatismo de un grueso nervio en una extremidad. Otros clínicos aplican el término a cuadros de muy diversa índole que se caracterizan por dolor ardoroso persistente, pero tienen sólo un vínculo inconstante con los cambios sudomotores, vasomotores y tróficos y una respuesta impredecible al bloqueo simpático. Los cuadros anteriores que se han descrito con diversos términos (como atrofia de Sudeck del hueso, causalgia menor, síndrome de hombro-mano, algoneurodistrofia), pueden aparecer después de lesiones no traumáticas de nervios periféricos e incluso las del sistema nervioso central (“mimocausalgia”).

Los autores no hallan explicación al llamado síndrome de causalgia-distonía (Bhatia y col.), en que se injerta una postura distónica fija en un sitio de dolor causálgico. A veces no eran frecuentes en los casos publicados signos clínicos de elementos causálgicos y distónicos del síndrome. El grado de lesión a menudo era insignificante o inexistente y no había signos de lesión neuropática. Como dato destacable, la causalgia y la distonía se propagan de los sitios iniciales en que surgen hasta zonas totalmente diferentes e inconstantes de las extremidades y el cuerpo. El síndrome no mejora con ningún tipo de tratamiento, aunque algunos pacientes se han recuperado de manera espontánea. No hay explicación de su origen.

En gran medida el tratamiento de la distrofia simpática refleja es insatisfactorio, aunque cabe esperar mejoría mediana si el tratamiento se comienza en fecha temprana y se moviliza la extremidad. En párrafos siguientes se exponen las alternativas disponibles para tratamiento.

Dolor neurógeno central En las lesiones centrales, la desaferentación de las neuronas secundarias en las astas posteriores o de las células del ganglio sensitivo que terminan en ellas puede hacer que las células desaferentadas se vuelvan sostenidamente activas y, si se estimulan con un microelectrodo, reproduzcan el dolor. En el sujeto que ha sufrido sección transversal de la médula espinal puede haber dolor intolerable en las regiones que están por debajo del nivel de la lesión. Éste se puede exacerbar o activar con movimientos, fatiga o descargas emocionales que se proyectan hacia áreas desconectadas de las estructuras suprasegmentarias (lo que es similar al dolor fantasma de la parte faltante de una extremidad amputada). En estos casos, y en las raras ocasiones de dolor resistente al tratamiento de las lesiones bulbares o pontinas laterales, parece una explicación probable la pérdida de los sistemas inhibitorios descendentes. Esto podría explicar también el dolor del síndrome talámico de Déjerine-Roussy, que se describe en la página 141. Posibilidades alternativas son la sensibilidad alterada y la hiperactividad de las neuronas centrales.

En los escritos de Scadding y de Woolf y Mannion (véanse las referencias) pueden encontrarse más detalles relacionados con el tema del dolor neuropático.

Dolor relacionado con enfermedades psiquiátricas

No es raro que los pacientes con depresión endógena experimenten dolor como síntoma predominante. Además, como ya se insistió, la mayoría de los sujetos que experimentan dolor crónico está deprimida. Wells y colaboradores, en un estudio de un gran número de personas deprimidas y con dolor crónico, corroboraron de manera convincente esta impresión clínica. Fields plantea una explicación teórica a la sobreposición del dolor y la depresión. En estos casos se afronta un problema clínico difícil en extremo: determinar si el estado depresivo es primario o secundario. En el síndrome clínico se entremezclan quejas de debilidad y fatiga, depresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, palpitaciones y otras más, lo cual atestigua el predominio del trastorno psiquiátrico. En algunos casos se encuentra la respuesta en los criterios diagnósticos citados en el capítulo 57, pero en otros es imposible realizar esta determinación. Una manera de resolver el problema consiste en iniciar el tratamiento empírico con una medicación antidepresiva o, si ésta fracasa, mediante tratamiento electroconvulsivo.

El dolor resistente al tratamiento puede ser el síntoma principal tanto de histeria como de neurosis compensatoria. A todo médico con experiencia le consta el “abdomen lleno de cicatrices de guerra” de las mujeres histéricas (la llamada enfermedad de Briquet), que ha exigido y dado por resultado un procedimiento quirúrgico tras otro con pérdida de apéndice, ovario, trompas de Falopio, útero, vesícula biliar, etc., en el proceso (“diagnóstico por evisceración”). En el capítulo 56 se discute el reconocimiento y tratamiento de la histeria.

La neurosis por compensación se acompaña a menudo de quejas persistentes como cefalalgias, dolor en el cuello (lesiones en fusta de látigo), dorsalgia baja, y otras. En ocasiones surge la posibilidad de rotura de disco intervertebral y quizá se efectúen laminectomía y fusión raquídea (a veces más de una vez) con base en los diagnósticos radiológicos dudosos. El retraso prolongado del establecimiento de un litigio con la supuesta finalidad de identificar la gravedad de la lesión sólo incrementa los síntomas y prolonga la incapacidad. Las profesiones médica y legal no cuentan con un criterio preciso ante estos problemas y con frecuencia funcionan con finalidades cruzadas. Los autores han observado que sirven para los mejores intereses de todos los participantes la valoración franca y objetiva de la lesión, la verificación del problema psiquiátrico y el aliento para abandonar las reclamaciones legales tan pronto como sea posible. Aunque la sugestión excesiva y el alivio del dolor con placebos, y otras medidas, pueden reforzar la creencia del médico de que hay un factor prominente de histeria o simulación (cap. 56), es difícil interpretar estos datos.

Dolor crónico de causa indeterminada

Los pacientes que experimentan este tipo de dolor constituyen el grupo más difícil y se quejan de dolor en el tórax, abdomen, flanco, espalda, cara u otras partes del cuerpo que no se pueden rastrear hasta una anomalía visceral. Al parecer se han excluido mediante exploraciones y procedimientos imagenológicos repetidos todos los orígenes neurológicos, por ejemplo tumor de médula espinal. No se puede delinear un trastorno psiquiátrico al cual se le atribuyan los síntomas y conducta de la persona. Aun así, el enfermo se queja de manera continua de dolor, está incapacitado y gasta mucha energía y dinero en busca de atención médica.

En tal situación, algunos médicos y cirujanos, más que proporcionar ayuda, pueden recurrir a medidas extremas como toracotomía exploratoria, laparotomía o laminectomía. En otros casos quizá intenten aliviar de manera imprudente el dolor y evitar la farmacodependencia mediante sección de las raíces y los fascículos espinales, a menudo con el resultado de que el dolor pasa a un segmento adyacente a otra parte del cuerpo.

El clínico tiene que ofrecer consultas frecuentes a los individuos de este tipo. Deben revisarse todos los hechos médicos y repetir los exámenes clínicos y de laboratorio si ha pasado cierto tiempo desde que se efectuaron por última vez. Se sabe que suponen dificultades diagnósticas difíciles los tumores situados en el hilio pulmonar o mediastino, espacios retrofaríngeo, retroperitoneal y paravertebral, o útero, testículo, riñón y próstata, y muchas veces pasan inadvertidos durante muchos meses. Más de una vez se atiende a un paciente por meses antes de que salga a la luz un tumor renal o pancreático. El neurofibroma que produce dolor en un sitio inusual, por ejemplo a un lado del recto o la vagina, es otro tipo de tumor que puede desafiar al diagnóstico durante tiempo prolongado. El dolor neurológico se acompaña casi invariablemente de trastornos de la sensibilidad cutánea y otros signos neurológicos, cuya identificación facilita el diagnóstico; empero, quizá se prolongue demasiado la aparición de los signos neurológicos, por ejemplo en la neuritis braquial.

Debe descartarse la posibilidad de adicción a sustancias psicotrópicas. Es imposible valorar el dolor en el sujeto con este problema puesto que sus malestares están sobrepuestos a su necesidad de medicación. Es necesario valorar con cuidado los cambios del humor y el temperamento día con día; el médico no debe olvidar que el individuo deprimido suele negar que lo está y en ocasiones sonríe. Cuando no se puede establecer la existencia de una enfermedad médica, neurológica o psiquiátrica, el clínico debe resignarse a tratar el estado doloroso mediante medicaciones no narcóticas y revaloraciones clínicas frecuentes. Es preferible lo anterior, aunque no sea del todo satisfactorio, a prescribir opiáceos en exceso o someter a la persona a resecciones quirúrgicas.

Debido a la complejidad y dificultad en el diagnóstico y el tratamiento del dolor crónico, la mayoría de los centros médicos ha establecido *clínicas de dolor*. En estos lugares, un equipo de internistas, anestesiólogos, neurólogos, neurocirujanos y psiquiatras revisa a cada paciente en términos de la dependencia a fármacos, padecimientos neurológicos y problemas psiquiátricos. El éxito se consigue por medio del tratamiento de cada aspecto del dolor crónico, con énfasis en el incremento de la tolerancia del paciente al dolor por medio de la biorretroalimentación, meditación y técnicas relacionadas, con el uso de procedimientos anestésicos especiales invasivos (revisados más adelante en este capítulo), establecimiento de un régimen de medicación para el dolor y control de la anormalidad depresiva.

Trastornos raros e inusuales de la percepción del dolor

Las lesiones de las regiones parietooccipitales o de un hemisferio cerebral ejercen en ocasiones efectos peculiares sobre la capacidad del sujeto para percibir el dolor y reaccionar en consecuencia. Con el título de *hemiagnosia al dolor*, Hecaen y Ajuriaguerra describieron varios casos de parálisis del lado izquierdo por una lesión parietal derecha, la cual causaba al mismo tiempo hipersensibilidad a los estímulos nocivos. Cuando se realizaron punciones en el lado afectado, el individuo, después de un retraso, se agitaba, gritaba y parecía angustiado, pero no realizaba ningún esfuerzo para repeler o retirar el estímulo doloroso con la otra mano. Por el contrario, si se pinchaba el lado sano, el paciente reaccionaba de manera normal y movía la mano normal hacia el sitio de aplicación del estímulo y lo retiraba. Las respuestas motoras parecían ya no estar guiadas por la información sensitiva de un lado del cuerpo.

Existen también dos variedades de individuos raros quienes desde el nacimiento son por completo indiferentes al dolor ("insensibilidad congénita al dolor") o incapaces de sentir dolor ("analgesia universal"). Indo y colaboradores observaron que en el primer caso aparece una mutación en el receptor nervioso de cinasa de tirosina, un receptor del factor de crecimiento nervioso; los del segundo grupo presentan una ausencia congénita de neuronas del dolor en ganglios de la raíz dorsal, una polineuropatía o la desaparición de los receptores de dolor en la neurona aferente primaria. En el síndrome de Riley-Day (disautonomía congénita, páginas 464 y 1159) se observa una pérdida similar de la sensibilidad al dolor.

Otro trastorno raro y extraordinario es el fenómeno llamado *asimbolia para el dolor*, en el cual se dice que el paciente, aunque capaz de distinguir los diferentes tipos de estímulos dolorosos entre sí y entre éstos y el tacto, no manifiesta ninguna de las reacciones emocionales, motoras o verbales al dolor. Esta clase de sujeto parece no percatarse en lo absoluto de la naturaleza dolorosa o dañina de los estímulos que se le aplican en cualquier parte del cuerpo, ya sea un lado o el otro. La interpretación de la asimbolia al dolor que se acepta en la actualidad es que representa un tipo particular de agnosia (analgagnosia) o apractagnosia (cap. 22), situación en la cual el organismo pierde su capacidad para adaptar sus acciones emocionales, motoras y verbales a la percepción de una impresión nociceptiva. *Le sujet a perdu la compréhension de la signification de la douleur* ("el sujeto ha perdido la comprensión del significado del dolor"). Los autores no han tenido experiencia con este síndrome.

Tratamiento del dolor rebelde

Una vez que se determinan la naturaleza del dolor que sufre el paciente y la enfermedad subyacente, el tratamiento debe abarcar cierto tipo de control del dolor. Al principio, desde luego, se concede atención a la afección de base con la finalidad de eliminar el origen del dolor con medidas médicas, quirúrgicas o radioterapéuticas apropiadas. Si es imposible aliviar el dolor porque la enfermedad primaria es rebelde, el médico, si lo permiten las circunstancias y el tiempo, ha de intentar utilizar en primer término las medidas menos intensivas de analgesia, por ejemplo, analgésicos no narcóticos y antidepresivos o antiepilépticos, antes de recurrir a los narcóticos, a los bloqueos locales de nervios y a las estrategias quirúrgicas para aliviarlo. No todas las situaciones permiten esta estrategia graduada y a veces se necesitan desde el comienzo de la enfermedad grandes dosis de narcóticos, por ejemplo, para combatir el dolor del cáncer de vísceras y huesos. La misma estrategia "gradual" es adecuada para tratar el dolor neuropático y el de origen desconocido, excepto que el clínico se abstiene de practicar métodos ablativos permanentes que lesionan los nervios de manera irreversible.

Todo el campo del alivio del dolor se ha modificado con la introducción de procedimientos analgésicos que bloquean nervios, alteran la conducción de los mismos o incluyen la administración de fármacos corrientes en formas poco convencionales. Todo ello de práctica corriente diaria en los servicios del dolor en clínicas y hospitales, por lo común coordinados por departamentos de anestesiología. Además, algunos métodos especiales o fármacos particulares muestran enorme eficacia como analgésicos, pero pueden aplicarse sólo en situaciones específicas; ellos incluyen algunas formas de cefalea y dolor de extremidades (arteritis temporal y polimialgia reumática tratados con corticoesteroides o alivio de migraña con "triptanos"); neuralgia del trigémino que puede ceder por medio de la descompresión microvascular de una rama del tronco basilar o la lesión "controlada" del ganglio de Gasser; trastornos distónicos dolorosos que ceden por la inyección de toxina botulínica y otros casos más. Las técnicas especiales creadas para combatir diversas formas de lumbalgia pertenecen a la misma categoría. Los comentarios siguientes brindan orientación en cuanto a la necesidad de que el médico emprenda el tratamiento del dolor crónico o el neuropático, que a menudo es parte de las tareas que le corresponden al neurólogo.

Uso de opioides y opiáceos Una manera útil de instituir el tratamiento del dolor crónico que afecta a diversas partes del cuerpo, como sucede en el paciente con metástasis, consiste en administrar codeína, oxicodona o propoxifeno junto con aspirina, acetaminofe-

no u otro agente antiinflamatorio no esteroideo. Los efectos analgésicos de estos dos tipos de fármacos son aditivos, lo que no es el caso cuando se combinan narcóticos con diacepam o fenotiacina. Los antidepresivos pueden tener un efecto benéfico sobre el dolor, incluso en ausencia de depresión franca. En particular ocurre así en los casos de dolor neuropático (polineuropatía dolorosa y algunos tipos de dolor radicular). En ocasiones estos agentes no narcóticos son suficientes por sí mismos, o en combinación con otras modalidades terapéuticas, para controlar el dolor y se puede mantener en reserva el empleo de los narcóticos.

Si las medidas anteriores son ineficaces, debe recurrirse a agentes narcóticos más potentes. Los fármacos iniciales de mayor utilidad son la metadona y el levorfanol en virtud de su eficacia por vía oral y el desarrollo relativamente bajo de tolerancia. Algunas clínicas del dolor prefieren el uso de fármacos de acción más breve como oxicodona, que se administran con mayor frecuencia durante el transcurso del día. Se usa la vía oral en todos los casos posibles puesto que es más cómodo para el sujeto que la vía parenteral. Además, el suministro por vía oral se relaciona con menos efectos adversos, salvo náuseas y vómito, que tienden a empeorar en contraste con la administración por vía parenteral. Si se vuelve necesaria esta última, exigen atención las tasas de las dosis oral y parenteral requeridas para inducir analgesia equivalente. En el cuadro 8-3 se indican estas equivalencias.

Si la medicación oral no logra controlar el dolor, se torna necesaria la administración parenteral de codeína y opiáceos más potentes. También en estos casos se debe empezar con metadona, dihidromorfina o levorfanol a intervalos de cuatro a seis horas, por la duración relativamente breve de su acción (sobre todo en comparación con el efecto de la meperidina). De manera alternativa, quizá se recurra primero al empleo de parches transdérmicos de sustancias como el fentanilo, que brindan alivio durante 24 a 72 horas y que los autores encuentran de especial utilidad para tratar el dolor que produce la invasión tumoral de los plexos braquial o lumbosacro y por neuropatías dolorosas como las debidas a diabetes y amiloidosis sistémica. Son alternativas útiles los preparados de morfina de acción prolongada. Si resulta necesario el suministro prolongado de inyecciones de opiáceos, se empieza con la dosis óptima para aliviar el dolor y el fármaco se administra a intervalos regulares durante las 24 horas del día, en vez de hacerlo “según sea necesario”. La administración de morfina (y otros narcóticos) de esta manera produce un cambio laudable de actitud entre los médicos. Durante muchos años se creyó que el fármaco debía suministrarse a las dosis más pequeñas posibles, espaciadas entre sí al máximo, y que se repitieran sólo cuando reapareciera el dolor intenso. Se ha puesto de manifiesto que esta manera de administrar el fármaco tiene como resultado malestar innecesario y, en última instancia, necesidad de instituir dosis mayores. En la actualidad la mayoría de los médicos está consciente de que el miedo a crear dependencia a los narcóticos y el fenómeno esperado de tolerancia creciente deben ponderarse contra la necesidad urgente de aliviar el dolor. El aspecto más pernicioso de la dependencia de sustancias, el de la búsqueda compulsiva de éstas y su autoadministración, es raro en estos casos y por lo regular ocurre en personas con antecedentes de dependencia a sustancias o alcoholismo, con depresión como problema primario, o en caso de ciertos defectos del carácter que se designan laxamente como “proclividad a la adicción”. Incluso en los individuos con dolor agudo o posoperatorio intenso los mejores

Cuadro 8-3
Fármacos de uso común para tratar el dolor crónico

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS ORAL EN MG	INTERVALO	COMENTARIOS
Analgésicos no opioides			
Ácido acetilsalicílico	650	c/4 h	Se cuenta con preparados con cubierta entérica
Acetaminofeno	650	c/4 h	Pocas veces genera reacciones adversas
Ibuprofeno	400	c/4-6 h	
Naproxeno	250-500	c/12 h	Los efectos tardíos provienen de su vida media duradera
Ketorolaco	10-20	c/4-6 h	Útil después de operaciones y para interrumpir poco a poco el uso de narcóticos. Se puede utilizar por vía intramuscular
Trisalicilato	1 000-1 500	c/12 h	Menores efectos gastrointestinales o plaquetarios que la aspirina
Indometacina	25-50	c/8 h	Son frecuentes las reacciones adversas en vías gastrointestinales
Tramadol	50	c/6 h	Producto no narcótico potente con efectos adversos similares, pero una menor frecuencia de depresión respiratoria
Analgésicos narcóticos			
Codeína	30-60	c/4 h	Es frecuente la náusea
Oxicodona	–	5-10 c/4-6 h	En el comercio se le distribuye a menudo en combinación con acetaminofeno o aspirina
Morfina	10 c/4 h	60 c/4 h	
Morfina de liberación sostenida	–	90 c/12 h	Preparado ingerible de liberación lenta
Hidromorfona	1-2 c/4 h	2-4 c/4 h	Reacción más breve que la del sulfato de morfina
Levorfanol	2 c/6-8 h	4 c/6-8 h	Acción más larga que la del sulfato de morfina; se absorbe perfectamente después de ingerido
Metadona	10 c/6-8 h	20 c/6-8 h	La sedación tardía se debe a su semivida larga
Meperidina	75-100 c/3-4 h	300 c/4 h	Casi no se absorbe después de ingerido; la normeperidina es un metabolito tóxico
Fentanilo	25 a 100 μg	Aplicar c/72 h	Vías parenteral y transcutánea (“parche”)
Antiepilépticos y fármacos similares			
Difenilhidantoína	100	c/6-8 h	
Carbamacepina	200-300	c/6 h	
Clonacepam	1	c/6 h	
Mexiletina	150-200	c/4-6 h	
Gabapentina	300-2 700	c/8 h	

resultados se obtienen al permitir al paciente determinar la dosis y la frecuencia de su medicación intravenosa, lo que se denomina analgesia controlada por el paciente (ACP). También en estos casos es mínimo el peligro de causar adicción.

El artículo de Cherny y Foley y la publicación del *U.S. Department of Health and Human Services* (véanse las referencias) contienen excelentes guías para el uso de opioides por administración oral y parenteral para el dolor originado por cáncer; por desgracia, la segunda ya no es fácil de adquirir.

El régimen que acaba de referirse concuerda con la información actual acerca de los mecanismos de control del dolor. Se cree que la aspirina y otros analgésicos antiinflamatorios no esteroides impiden la activación de los nociceptores al inhibir la síntesis de prostaglandinas en piel, articulaciones, vísceras y otros sitios. La morfina y meperidina suministradas por las vías oral, parenteral o intratecal inducen al parecer analgesia al actuar como neurotransmisores "falsos" en los sitios receptores de las astas posteriores de la médula espinal, sitios activados en condiciones normales por los péptidos opioides endógenos. Los diferentes sitios de acción de analgésicos no esteroides y opioides brindan una explicación a la utilidad terapéutica de combinar estos fármacos. Los opioides no sólo actúan directamente sobre los sistemas sensitivos centrales conductores del dolor sino que ejercen, además, una acción poderosa sobre el componente afectivo del dolor.

Medicaciones suplementarias Los antidepresivos tricíclicos, en especial las formas metiladas (imipramina, amitriptilina y doxepina) bloquean la recaptación de serotonina y, por tanto, intensifican la acción de este neurotransmisor en las sinapsis y es factible que faciliten la acción del sistema analgésico opioide intrínseco. Como regla general, el alivio se obtiene con antidepresivos tricíclicos en límite posológico equivalente de 75 a 125 mg diarios de amitriptilina, aunque existe escaso incremento del beneficio con dosis más altas. Los más recientes antidepresivos serotoninérgicos parecen no ser tan efectivos para el tratamiento del dolor neuropático crónico (véase la revisión de McQuay y col.), pero estos agentes no se han investigado tanto en esta situación clínica.

Los anticonvulsivos ejercen un efecto benéfico en muchos síndromes dolorosos neuropáticos centrales y periféricos, pero de manera habitual son menos efectivos para el dolor causálgico debido a la lesión parcial de un nervio periférico. No se conoce con detalle mecanismo de acción de difenilhidantoína, carbamacepina, gabapentina, levetiracetam y otros antiepilépticos para suprimir el dolor lancinante del tic doloroso, algunas polineuropatías y el dolor que sigue a la lesión de médula espinal y mielitis, pero los productos mencionados se utilizan bastante. Su acción se atribuye al bloqueo excesivo de los canales del sodio y con ello la disminución de la actividad provocada y espontánea en las fibras nerviosas. La explicación podría ser mucho más compleja y el dolor quizá nazca de sitios centrales y periféricos independientes, como resumió Jensen. A menudo hay que usar dosis grandes, por ejemplo, más de 2 400 mg de gabapentina al día, para obtener efecto total, pero a veces el enfermo no tolera los efectos soporíficos y atáxicos.

En el cuadro 8-3 se resume el empleo de analgésicos (no narcóticos y narcóticos), anticonvulsivos y antidepresivos para tratar el dolor crónico.

Tratamiento del dolor del cáncer Si la persona está muy enferma y sólo le quedan semanas o meses de vida, no acepta alguna operación o padece dolor generalizado, es imposible recurrir a las medidas quirúrgicas. Empero, el dolor de las metástasis muy diseminadas en huesos, incluso en personas con tumores que no son sensibles a hormonas, puede ceder por medio de radioterapia o hipofisectomía. Si es imposible practicar los dos métodos comentados, se necesitan opioides y son eficaces, pero es necesario utilizarlos en dosis adecuadas. Por lo común, el corte de un nervio no constituye una forma satisfactoria de aplacar el dolor limitado del tronco y extremidades porque la distribución superpuesta de nervios vecinos impide la desnervación total. Otros métodos por considerar incluyen la administración regional de análogos narcóticos como el fentanilo o la ketamina por medio de una bomba externa y un catéter implantado por vía percutánea en el espacio epidural, muy cerca de las raíces de los nervios dorsales en la región afectada; el dispositivo puede utilizarse de manera segura en el hogar.

Tratamiento del dolor neuropático

El tratamiento del dolor inducido por afección de raíces nerviosas o enfermedad intrínseca de nervios periféricos representa un gran problema para el neurólogo y, como ya se mencionó, contra éste se utilizan diversas técnicas que pertenecen al dominio del anestesista. Por lo común, en primer lugar, se recurre a uno de los antiepilépticos señalados en párrafos anteriores y que se incluyen en el cuadro 8-3. Los tratamientos siguientes más sencillos son tópicos; si el dolor es regional y es más bien ardoroso cabe aplicar crema de capsaicina, con el cuidado especial de que no se ponga en contacto con los ojos y la boca. El efecto irritante de tal producto al parecer aplaca el dolor en algunos casos. También se obtienen buenos resultados con algunas mezclas "eutéticas" de cremas de anestésicos locales (EMLA) o el gel de lidocaína, que es un producto más sencillo, combinado con ketorolaco, gabapentina y otros medicamentos; se les aplica de manera directa en el área afectada, por lo común los pies. Con los preparados mencionados se puede obtener notable alivio en casos de neuralgia posherpética y algunas neuropatías periféricas dolorosas, pero son por completo ineficaces en otros casos. Según se plantea, la mezcla de aspirina con cloroformo en ungüento es muy eficaz en el tratamiento tópico de la neuralgia posherpética, como sugiere King (cap. 10).

Desde hace mucho se utilizan para combatir el dolor algunos tipos de productos inyectables en el raquis, en el espacio epidural, las raíces, o en facetas interarticulares. Las inyecciones de corticoesteroides o mezclas de analgésicos y corticoesteroides en el espacio epidural son útiles en casos escogidos de dolor de raíces de nervios lumbares o torácicos y a veces en neuropatías periféricas dolorosas, pero restan por definirse los criterios exactos para emplear tal procedimiento. Los datos de algunos estudios no indican que se obtenga un efecto beneficioso, pero en opinión de los autores es innegable que produce alivio en pacientes escogidos, sólo de días o semanas (cap. 11). A veces son útiles los bloqueos de raíces con lidocaína y anestésicos locales de mayor acción para definir el punto preciso de origen del dolor radicular. En la experiencia de los autores, su empleo terapéutico principal se circunscribe a la radiculitis torácica por herpes, dolor de pared torácica después de toracotomía y radiculopatía diabética. Se utilizan inyecciones locales en forma semejante para tratar la neuralgia occipital. La inyección de analgésicos en las facetas interarticulares y alrededor de las mismas y la extensión de dicho procedimiento así como la ablación por radiofrecuencia de nervios finos que se distribuyen en la articulación son igual de controversiales, como las inyecciones epidurales; en muchos estudios no se detecta un beneficio constante. A pesar de los inconvenientes comentados, los autores consideran que tales procedimientos son útiles si es posible detectar el origen del dolor en alguna alteración de las articulaciones comentadas, como se expone en el capítulo 11.

La solución de lidocaína intravenosa ejerce un efecto benéfico breve sobre muchos tipos de dolor, entre ellos las variedades neuropáticas, las cefaleas localizadas y el dolor facial, y puede servir para predecir la reacción a los agentes de acción más prolongada como su análogo oral, mexiletina, aunque en la experiencia de los autores esta relación resulta errática (cuadro 8-1). La mexiletina se administra a la dosis inicial de 150 mg al día y se incrementa con lentitud hasta llegar a un máximo de 300 mg tres veces al día; se debe usar con mucha precaución en los sujetos que experimentan bloqueo cardiaco.

Reducir la actividad simpática dentro de los nervios somáticos mediante inyección directa de los ganglios simpáticos en las regiones afectadas del cuerpo (ganglio estrellado para el dolor del brazo y ganglios lumbares para el de las piernas) ha tenido resultados mixtos

en el dolor neuropático, incluidas la causalgia y la distrofia simpática refleja. Una variante de esta técnica utiliza el suministro intravenoso regional de un fármaco de bloqueo simpático (bretilio, guanetidina, reserpina) en un brazo que se encuentra aislado de la circulación general mediante torniquete. Se conoce como "bloqueo de Bier", en honor de quien desarrolló la anestesia regional para las operaciones de una sola extremidad. La aplicación de estas técnicas y la administración intravenosa de solución del agente de bloqueo adrenérgico fentolamina se basan en el concepto del "dolor sostenido de manera simpática", lo que significa dolor mediado por la interacción de fibras nerviosas simpáticas y del dolor ("sinapsis falsa" o "efapsis") o por los retoños de los axones adrenérgicos en los nervios lesionados de manera parcial. Esta forma de tratamiento se encuentra aún bajo estudio, pero se logran las reacciones más sostenidas del bloqueo simpático en los casos de causalgia verdadera resultante de lesión nerviosa parcial y en la distrofia simpática refleja. Estos síndromes dolorosos se refieren con diversos nombres, de los que el más reciente es "síndrome del dolor regional complejo", pero todos aluden a la misma constelación de dolores quemantes y otros regionales que pueden o no conformar la distribución de un nervio o su raíz, según se mencionó. Se han probado otros tratamientos con éxito en algunos pacientes con distrofia simpática refleja, pero el clínico no debe ser tan optimista acerca de las posibilidades de éxito a largo plazo. Quizá lo más reciente y prometedor en ese sentido sea el uso de difosfonatos (pamidronato, alendronato), los cuales han resultado benéficos en trastornos dolorosos de hueso, por ejemplo, la enfermedad de Paget y las lesiones óseas metastásicas. Se plantea la teoría de que este tipo de fármacos revierte la pérdida ósea consecutiva a la distrofia simpática refleja, pero no se ha dilucidado la forma en que ello se vincula con la analgesia (Schott, 1997). Como se comenta más adelante, ha tenido aceptación la estimulación eléctrica de las columnas posteriores de la médula por medio de un dispositivo implantado. Otro tratamiento de último recurso es la administración epidural de fármacos en goteo, como la ketamina; a veces produce un efecto duradero en el dolor causálgico.

Por lo común, las estrategias terapéuticas mencionadas se utilizan en sucesión ordenada; casi siempre se necesita alguna combinación de fármacos como gabapentina, narcóticos y clonidina, además de alguna técnica anestésica; ello traduce la ineficacia general de los tratamientos actuales y la incertidumbre en cuanto a los mecanismos del dolor neuropático. Sin embargo, la atención y el apoyo constante del neurólogo constituyen el cimiento de la atención al paciente. A veces se obtienen buenos resultados, aunque temporales. Se puede obtener mayores datos de la revisión minuciosa de Katz sobre el tema.

Indicación de la cirugía ablativa en el control del dolor

Es opinión de los autores que a las medidas quirúrgicas ablativas debe precederlas siempre un programa de tratamiento médico. Sólo cuando fracasan por completo las diversas medicaciones analgésicas (entre ellas los opiáceos) combinadas con fenotiacinas y anticonvulsivos, y sólo cuando sucede así con ciertas medidas prácticas como la analgesia o la anestesia regionales, es necesario recurrir a los procedimientos neuroquirúrgicos. Además, se debe tener gran precaución para sugerir un procedimiento de último recurso para el dolor que no tiene una causa establecida, por ejemplo, el dolor de una extremidad que se ha identificado correctamente como causálgico a causa del componente quemante del dolor, pero sin que exista una lesión de nervio.

La técnica menos destructiva comprende la exploración quirúrgica en busca de un neuroma, si alguna lesión u operación anteriores seccionó de modo parcial algún nervio periférico. En primer lugar se practica la resonancia magnética de la región en la que se identificaron muchas de las lesiones de ese tipo, pero no hay certidumbre de que se visualicen neuromas tan pequeños y esta ambigüedad es la que justifica la exploración. Otra técnica no destructiva es la implantación de un estimulador eléctrico espinal, por lo común junto a las columnas posteriores. El método mencionado, por el cual resurgió el interés, permite sólo el alivio incompleto del paciente y es difícil conservar el aparato en su sitio. No obstante, Kemler y colaboradores detectaron una disminución sostenida en la intensidad del dolor y una mejoría en la calidad de vida en sujetos con distrofia simpática refleja rebelde incluso dos años después de un estudio aleatorizado. Se puede observar con claridad que el elemento que mejor asegura la obtención de buenos resultados es la selección cuidadosa de los pacientes. Con base en su experiencia, los autores agregarían que es recomendable emprender un lapso temporal de prueba con el estimulador antes de intentar su empleo permanente. En el apartado de "Tratamiento del dolor rebelde" se expuso que no se recomienda la sección de nervios y la rizotomía dorsal como métodos definitivos para aliviar el dolor regional.

La tractotomía espinotalámica, procedimiento en el cual se secciona la mitad anterior de la médula espinal de un lado a un nivel torácico más alto, resuelve con eficacia el dolor en la pierna y la parte baja del tronco del lado opuesto. Esto se puede efectuar como operación abierta o procedimiento transcutáneo en el que se crea una lesión de radiofrecuencia con un electrodo. La analgesia y la termoanestesia pueden durar un año o más, después de lo cual el grado de la analgesia tiende a disminuir y el dolor a reaparecer. Es también posible la cordotomía bilateral, pero implica mayor riesgo de pérdida del control esfinteriano y, a niveles más altos, de parálisis respiratoria. Se conserva indemne casi siempre la fuerza motora a causa de la posición del fascículo corticoespinal en la parte posterior del cordón lateral.

El dolor en brazo, hombro y cuello es más difícil de suprimir por medios quirúrgicos. Se ha practicado con buenos resultados la cordotomía transcutánea cervical alta, con logro de analgesia hasta el nivel de la barbilla. También se efectúa con resultados variables la mielotomía comisural mediante incisión longitudinal de la comisura anterior o posterior de la médula espinal sobre muchos segmentos. La tractotomía bulbar lateral es otra posibilidad, aunque debe llevarse casi hasta la línea media para que el dolor cervical remita. Los riesgos de este último procedimiento y también de la tractotomía mesencefálica lateral (que puede en realidad ocasionar dolor) son tan grandes que los neurocirujanos abandonaron todos los intentos de llevar a cabo estas intervenciones.

En algunas clínicas se efectúa todavía la operación estereotáxica sobre el tálamo para el dolor crónico unilateral y los resultados han sido muy instructivos. Se afirma que las lesiones en el núcleo ventroposterior reducen el dolor y la sensación térmica sobre el lado contralateral del cuerpo, a la vez que dejan al paciente con el sufrimiento o la afección del dolor; las lesiones de los núcleos centromedianos intralaminar o parafascicular resuelven el estado doloroso sin alterar la sensibilidad (Mark). Como estos procedimientos no ofrecen los beneficios esperados por el sujeto, es raro que se practiquen en la actualidad. De igual modo son impredecibles los resultados de las ablaciones corticales. Los pacientes en los que hay depresión grave del humor acompañada de síndrome de dolor crónico se pueden someter a cingulotomía estereotáxica bilateral o su equivalente, la tractotomía subcaudada. Se asevera que son notorios los resultados con estas operaciones, pero es difícil valorarlos. Se ha descartado virtualmente la leucotomía orbitofrontal por los cambios de personalidad que produce.

Métodos extraordinarios para el tratamiento del dolor

Se incluyen bajo este encabezado ciertas técnicas como la bioretroalimentación, meditación, imaginación, acupuntura, ciertas formas de manipulaciones espinales y estimulación eléctrica transcutánea. Cada uno de estos métodos puede ser de utilidad en el con-

texto de un programa amplio, usualmente conducido por un clínico de tratamiento del dolor para aliviar el malestar y el sufrimiento, reducir la ansiedad y desviar la atención que concede el paciente a la parte corporal dolorosa, incluso aunque sea de manera temporal. Los intentos para cuantificar los beneficios de estas técnicas, que se juzgan casi siempre por reducción de la dosis de los fármacos como reacción a una forma particular de tratamiento, han dado resultados inconsistentes. En cualquier caso, no es conveniente que los médicos menosprecien estos métodos que están a su alcance dado que las personas bien motivadas y al parecer bien equilibradas informan mejoría subjetiva con algunos de ellos y, en el análisis final, esto es lo que importa en realidad. La psicoterapia ordinaria en combinación con el uso de medicamentos, y a veces de terapéutica electroconvulsiva, puede ser de gran beneficio en el tratamiento de síntomas depresivos adjuntos, como se revisó con anterioridad (véase bajo "Dolor relacionado con enfermedades psiquiátricas"), pero por lo demás no debe esperarse que cambie la experiencia de dolor.

BIBLIOGRAFÍA

AMIT Z, GALINA ZH: Stress-induced analgesia: Adaptive pain suppression. *Physiol Rev* 66:1091, 1986.

ASBURY AK, FIELDS HL: Pain due to peripheral nerve damage: An hypothesis. *Neurology* 34:1587, 1984.

BHATIA KP, BHATT MH, MARSDEN CD: The causalgia-dystonia syndrome. *Brain* 116:843, 1993.

CHERNY NI, FOLEY KM: Nonopioid and opioid analgesic pharmacotherapy of cancer pain. *Hematol Oncol Clin North Am* 10:79, 1996.

CLINE MA, OCHOA J, TOREBJORK HE: Chronic hyperalgesia and skin warming caused by sensitized C nociceptors. *Brain* 112:621, 1989.

DEBROUCKER TH, CESARO P, WILLER JC, LEBARS D: Diffuse noxious inhibitory controls in man: Involvement of the spino-reticular tract. *Brain* 113:1223, 1990.

DYCK PJ, LAMBERT EH, O'BRIEN PC: Pain in peripheral neuropathy related to rate and kind of fiber degeneration. *Neurology* 26:466, 1976.

FIELDS HL (ed): *Pain Syndromes in Neurology*. London, Butterworth, 1990.

FIELDS HL: Depression and pain: A neurobiological model. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 4:83, 1991.

FIELDS HL: *Pain*. New York, McGraw-Hill, 1987.

FIELDS HL, HEINRICHER MM, MASON P: Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 14:219, 1991.

FIELDS HL, LEVINE JD: Placebo analgesia—A role for endorphins? *Trends Neurosci* 7:271, 1984.

FRIEHS GM, SCHRÖTTNER O, PENDL G: Evidence for segregated pain and temperature conduction within the spinothalamic tract. *J Neurosurg* 83: 8, 1995.

FRUHSTORFER H, LINDBLOM U: Sensibility abnormalities in neuralgic patients studied by thermal and tactile pulse stimulation, in von Euler C et al (eds): *Somatosensory Mechanisms*. New York, Plenum Press, 1984, pp 353–361.

GOLDSCHEIDER A: *Ueber den Schmerz in Physiologischer und Klinischer Hinsicht*. Berlin, Hirschwald, 1884.

HEAD H, RIVERS WHR, SHERREN J: The afferent nervous system from a new aspect. *Brain* 28:99, 1905.

HECAEN H, AJURIAGUERRA J: Asymbolie à la douleur, étude anatomoclinique. *Rev Neurol* 83:300, 1950.

HUGHES J (ed): Opioid peptides. *Br Med Bull* 39:1, 1983.

HUGHES J, SMITH TW, KOSTERLITZ HW, et al: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258:577, 1975.

INDO Y, TSURATA M, HAYASHIDA Y, et al: Mutations in the TRK/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain and anhidrosis. *Nat Genet* 13:458, 1996.

JENSEN TS: Anticonvulsants in neuropathic pain: Rationale and clinical evidence. *Eur J Pain 6* (suppl A61): 2002.

KATZ N: Role of invasive procedures in chronic pain management. *Semin Neurol* 14:225, 1994.

KEMLER MA, HENRICA CW, BARENDSE G, et al: The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: Two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol* 55:13, 2004.

KING RB: Topical aspirin in chloroform and the relief of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Arch Neurol* 50:1046, 1993.

LELE PP, WEDDELL G: The relationship between neurohistology and corneal sensibility. *Brain* 79:119, 1956.

LEVINE JD, GORDON NC, FIELDS HL: The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 2:654, 1978.

LIGHT AR, PERL ER: Peripheral sensory systems, in Dyck PJ, Thomas PK, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 149–165.

MANNION RJ, WOOLF CJ: Peripheral nociception and genesis of persistent pain, in *Diseases of the Nervous System*, Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, et al (eds): 3rd ed. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2002, chap 58, pp 873–887.

MARK VH: Stereotactic surgery for the relief of pain, in White JC, Sweet WH (eds): *Pain and the Neurosurgeon*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1969, chap 18, pp 843–887.

MCQUAY HJ, TRAMER M, NYE BA, et al: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 68:217, 1996.

MELZACK R, CASEY KL: Localized temperature changes evoked in the brain by somatic stimulation. *Exp Neurol* 17:276, 1967.

MELZACK R, WALL PD: Pain mechanism: A new theory. *Science* 150: 971, 1965.

MOUNTCASTLE VB: Central nervous mechanisms in sensation, in Mountcastle VB (ed): *Medical Physiology*, 14th ed. Vol 1, Part 5. St Louis, Mosby, 1980, chaps 11–19, pp 327–605.

NATHAN PW: The gate-control theory of pain: A critical review. *Brain* 99: 123, 1976.

PRICE DD: Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288:1769, 2000.

RASMINSKY M: Ectopic impulse generation in pathologic nerve fibers, in Dyck PJ et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 2nd ed. Vol 1. Philadelphia, Saunders, 1984, chap 40, pp 911–918.

REXED B: A cytotectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 100:297, 1954.

REYNOLDS DV: Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 164:444, 1969.

ROTHSTEIN RD, STECKER M, REIVICH M, et al: Use of positron emission tomography and evoked potentials in the detection of cortical afferents from the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 91:2372, 1996.

SCADDING JW: Neuropathic pain, in Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System: Clinical Neurobiology*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 858–872.

SCHMAHMANN JD, LEIFER D: Parietal pseudothalamic pain syndrome: Clinical features and anatomic correlates. *Arch Neurol* 49:1032, 1992.

SCHOTT GD: From thalamic syndrome to central poststroke pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:560, 1995.

SCHOTT GD: Bisphosphonates for pain relief in reflex sympathetic dystrophy. *Lancet* 350:1117, 1997.

SCHOTT GD: Mechanisms of causalgia and related clinical conditions. *Brain* 109:717, 1986.

SCHOTT GD: Reflex sympathetic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:291, 2001.

Schwartzman RJ, McLellan TL: Reflex sympathetic dystrophy: A review. *Arch Neurol* 44:555, 1987.

Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, et al: Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 112:64, 1997.

Sinclair D: *Mechanisms of Cutaneous Sensation*. Oxford, England, Oxford University Press, 1981.

Snyder SH: Opiate receptors in the brain. *N Engl J Med* 296:266, 1977.

Taub A, Campbell JN: Percutaneous local electrical analgesia: Peripheral mechanisms, in *Advances in Neurology*. Vol 4: *Pain*. New York, Raven Press, 1974, pp 727–732.

Trotter W, Davies HM: Experimental studies in the innervation of the skin. *J Physiol* 38:134, 1909.

U.S. Department of Health and Human Services: *Management of Cancer Pain: Clinical Practice Guideline Number 9*. AHCPR Publications No. 94-0592 and 94-0593. March 1994.

Von Frey M: Untersuchungen über die Sinnesfunctionen der menschlichen Haut: I. Druckempfindung und Schmerz. *Königl Sächs Ges Wiss Math Phys Kl* 23:175, 1896.

Wall PD, Melzack R (eds): *Textbook of Pain*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1999.

Walshe FMR: The anatomy and physiology of cutaneous sensibility. A critical review. *Brain* 65:48, 1942.

Weddell G: The anatomy of cutaneous sensibility. *Br Med Bull* 3:167, 1945.

Wells KB, Stewart A, Hays RD, et al: The functioning and well-being of depressed patients. *JAMA* 262:914, 1989.

White D, Helme RD: Release of substance P from peripheral nerve terminals following electrical stimulation of sciatic nerve. *Brain Res* 336: 27, 1985.

Woolf CJ: Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 140:441, 2004.

Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353:1959, 1999.

Yaksh TL, Hammond DL: Peripheral and central substrates involved in the rostrad transmission of nociceptive information. *Pain* 13:1, 1982.

CAPÍTULO 9

OTRAS SENSACIONES SOMÁTICAS

Bajo condiciones normales, las funciones sensitivas y motoras son interdependientes, como lo ilustraron de manera impresionante los primeros experimentos en animales de Claude Bernard y Sherrington, en los que se abolían prácticamente todos los movimientos eficaces de la extremidad al eliminar sólo su inervación sensitiva (corte de las raíces posteriores). La interrupción de otras vías sensitivas y la destrucción de la corteza parietal tienen también un efecto profundo sobre la motilidad. Las neuronas sensitivas y las motoneuronas presentan conexiones estrechas en todos los niveles del sistema nervioso, desde la médula espinal hasta el cerebro. En mayor extensión, la actividad motora humana depende de un arribo constante de impulsos sensitivos (la mayor parte de ellos imperceptible de manera consciente). En verdad, en sentido fisiológico, el movimiento depende de manera inextricable de la sensación.

Sin embargo, bajo condiciones patológicas pueden afectarse de manera independiente las funciones motora y sensitiva. Puede haber pérdida o trastorno de la función sensitiva, que llega a representar la manifestación principal de la enfermedad neurológica. Lo anterior se infiere con claridad puesto que las vías anatómicas principales del sistema sensitivo son distintas de las del sistema motor y las puede trastornar de modo selectivo la enfermedad. El análisis de los síntomas sensitivos abarca el empleo de pruebas especiales, cuya finalidad es desentrañar la naturaleza de la alteración sensitiva y su localización; por lo tanto, los trastornos de la función sensitiva se consideran aquí a partir de este punto de vista.

Este capítulo se refiere a la sensación somática general, es decir, los impulsos aferentes originados en la piel, músculos y articulaciones. Ya se analizó en el capítulo 8 una forma de sensación somática, el dolor, y estos dos capítulos deben leerse como una unidad. Debido a su gran importancia clínica, se le concedió al dolor un capítulo particular, pero ambos son inseparables. En la próxima sección (caps. 12 a 15) se discuten los sentidos especiales: visión, audición (oído), gusto y olfato; la sensación visceral (interoceptiva) se estudia con los trastornos del sistema nervioso vegetativo o autónomo (cap. 26).

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS

Los conocimientos de los trastornos sensitivos dependen de cuánto se conozca la anatomía funcional. Es necesario familiarizarse con los receptores sensitivos de la piel y los órganos más profundos, la distribución de los nervios periféricos y las raíces nerviosas y las vías por medio de las cuales los impulsos sensitivos se transmiten desde la periferia, a través de la médula espinal y el tallo cerebral, hasta el tálamo y la corteza cerebral. Estos aspectos de la anatomía y la fisiología de la sensación se trataron con anterioridad en el capítulo 8, en relación con la percepción del dolor, y se mencionan otra vez aquí para abarcar todas las formas de sensación somática. Se incluyen mapas que muestran la distribución cutánea de los nervios periféricos (fig. 9-1).

Toda la sensación depende de impulsos producidos mediante estimulación adecuada de los receptores y transmitidos hacia el sistema nervioso central por fibras aferentes o sensitivas. Los receptores sensitivos son de dos tipos generales: los situados en la piel, que median la sensación superficial (*exteroceptores*), y los de los órganos somáticos más profundos (*propioceptores*). Los receptores cutáneos son particularmente numerosos y transducen cuatro tipos de experiencia sensitiva: calor, frío, tacto y dolor; estos tipos se conocen por consenso como *sensaciones* o *sentidos*, esto es, sensación táctil o sentido del

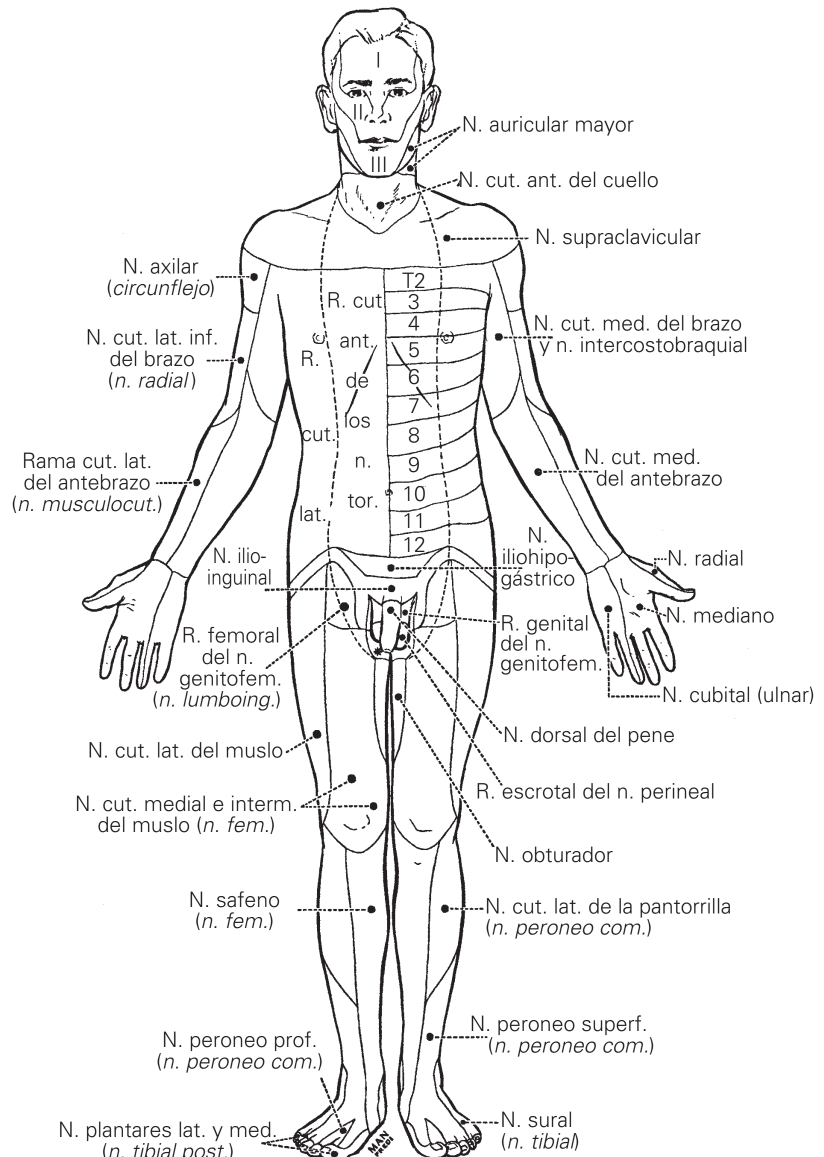


Figura 9-1. Campos cutáneos de los nervios periféricos. (Tomada con autorización de Haymaker W, Woodhall B: *Peripheral Nerve Injuries*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)

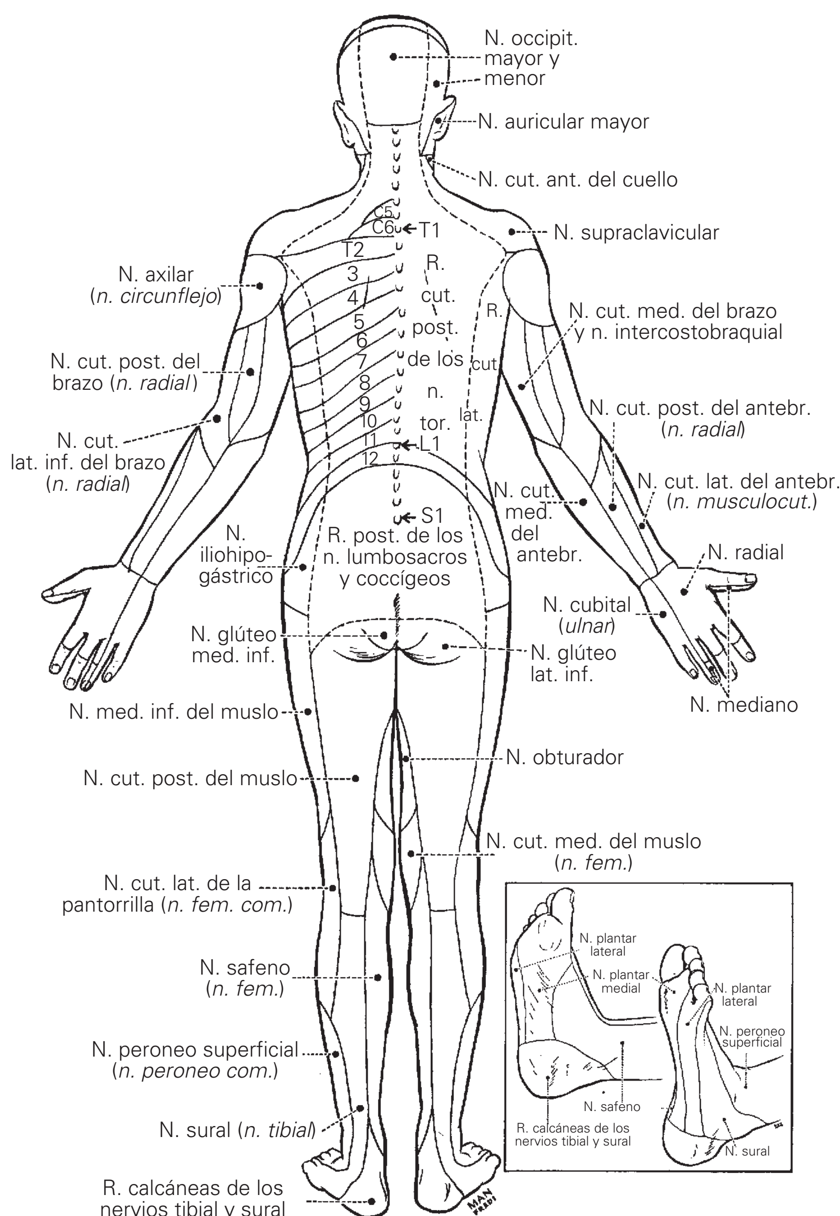


Figura 9-1 (continuación).

Merkel, presión; corpúsculos de Ruffini, calor; bulbos terminales de Krause, frío; corpúsculos de Pacini, vibración y tacto simple; y terminaciones nerviosas libres, dolor.

Esta *teoría de la especificidad*, como se designó, ha sido de utilidad para comprender mejor las cosas respecto de los mecanismos periféricos del dolor puesto que ciertas fibras aferentes primarias, llamadas fibras C y A delta y sus receptores de tipo de terminación nerviosa libre, reaccionan al máximo a los estímulos masivos. Pero incluso estos receptores que ramifican libremente sus terminaciones y sus denominadas fibras de dolor conducen una gran cantidad de información inocua, es decir, su especificidad como fibras del dolor no debe considerarse absoluta (cap. 8). Tampoco ha sido posible atribuir una función específica a cada uno de los otros muchos tipos de receptores. En consecuencia, estímulos táctiles móviles o estacionarios pueden activar discos de Merkel, corpúsculos de Meissner, plexos nerviosos que rodean a los folículos pilosos y terminaciones nerviosas libres. A la inversa, un solo tipo de receptor parece ser capaz de generar más de una modalidad sensitiva. Lele y Weddell encontraron que con estimulación apropiada de la córnea era posible reconocer las cuatro modalidades primarias de la sensibilidad somática (tacto, calor, frío, dolor), aunque la córnea contiene sólo filamentos nerviosos finos de terminación libre. En el oído externo, que también es sensible a estas cuatro modalidades, sólo se hallan dos tipos de receptores, los de terminaciones libres y los perifoliculares. La falta de receptores organizados, por ejemplo los bulbos terminales de Krause y los corpúsculos de Ruffini, en la córnea y el oído pone de manifiesto que estos tipos de receptores no son esenciales para el reconocimiento del frío y el calor, como habían postulado von Frey y otros anatomistas.

Son en particular instructivas a este respecto las observaciones de Kibler y Nathan, quienes estudiaron las reacciones de los puntos de calor y frío a los diferentes estímulos. (Los puntos de calor y frío son las pequeñas zonas de la piel que reaccionan de manera más sostenida a los estímulos térmicos con una sensación de calor o frío.) Observaron que la aplicación de un estímulo frío a un sitio caliente daba origen a una sensación de frío y que un estímulo nocivo aplicado a un punto caliente o frío originaba sólo una sensación dolorosa; advirtieron también que la estimulación mecánica de estos puntos suscitaba una sensación de tacto o presión. Tales observaciones indican que los receptores cutáneos, algunos no distinguibles con facilidad de otros a partir de bases morfológicas, están probablemente dotados de cierto grado de especificidad en el sentido de que cada uno reacciona de manera *preferencial* (esto es, posee un umbral más bajo) a una forma particular de estimulación. Pese a ello, entre los nociceptores de ramificación libre existe cierto grado de especialización, como se analizó en el capítulo 8. Estos órganos terminales se pueden clasificar por tanto como mecanorreceptores, termorreceptores o nociceptores, según sea su sensibilidad selectiva a los estímulos mecánicos, térmicos o nocivos, respectivamente (Sinclair; Light y Perl).

En estudios fisiológicos recientes se demostró que la *calidad* de la sensación depende del tipo de fibra nerviosa activada. Las diferentes enfermedades provocan en consecuencia cierta variedad de déficit sensitivos. La microestimulación de fibras sensitivas únicas en un nervio periférico del ser humano despierto desencadena diferentes sensa-

tacto. Los propioceptores informan al organismo acerca de la posición del cuerpo o las partes de éste, fuerza, dirección y límites de movilidad de las articulaciones (sentido cinestésico), además de la sensación de presión dolorosa e indolora. Se ha descrito una gran variedad de receptores sensitivos a partir del punto de vista histológico, desde terminaciones axónicas libres simples hasta estructuras muy ramificadas y encapsuladas, estas últimas designadas con los nombres de los anatomistas que las describieron por primera vez (véase abajo).

Mecanismos de la sensación cutánea

Como se indicó en el capítulo precedente, durante muchos años fue frecuente enseñar que un órgano terminal morfológicamente distinto recogía todas las modalidades primarias de la sensación cutánea, cada uno con sus fibras nerviosas periféricas separadas. Según esta formulación, relacionada tradicionalmente con el nombre de von Frey, se pensaba que cada tipo de órgano terminal respondía sólo a una variedad particular de estímulo y que servía a una modalidad específica de sensibilidad: corpúsculos de Meissner, tacto; discos de

ciones, lo que depende de las que se estimulan y no de la frecuencia de la estimulación. Por otra parte, la frecuencia de estimulación es el elemento que rige la intensidad de la sensación y también el número de unidades sensitivas estimuladas. Dicho en términos un poco diferentes, la frecuencia de los impulsos aferentes (*sumación temporal*) se codifica en el encéfalo en términos de magnitud o intensidad de la sensación. Por añadidura, conforme aumenta la intensidad de la estimulación se activan más unidades sensitivas (*sumación espacial*).

La *localización* de un estímulo se consideraba antes dependiente de la activación simultánea de unidades sensitivas sobrepuestas. Tower definió como unidad sensorial periférica una célula ganglionar monopolar de la raíz dorsal, sus prolongaciones central y periférica y todas las terminaciones sensitivas en el territorio inervado por la proyección distal (campo receptor). En la pulpa digital, que es tan sensible y en la cual el error de localización es menor de 1.0 mm, hay 240 mecanorreceptores de umbral bajo sobrepuestos por centímetro cuadrado. Se ha demostrado mediante técnicas fisiológicas muy refinadas que la activación de tan sólo una unidad sensitiva basta para localizar el punto estimulado y que el mapa del cuerpo que se encuentra en el lóbulo parietal es capaz, por su organización columnar nodular, de codificar la información mencionada. Es notable también que cada punto de la piel estimulado puede abarcar más de un tipo de receptor. Por consiguiente, es posible que un estímulo de intensidad incrementada, por ejemplo uno de tipo mecánico, active una terminación del dolor relacionada. Un estímulo, con el objeto de conseguir acceso a su receptor, debe pasar por la piel y poseer energía suficiente para transducirse, es decir, despolarizar la terminación nerviosa. No sólo varía el umbral de estimulación, sino que el impulso nervioso generado es de tipo graduado, no un fenómeno del todo o nada, como el potencial de acción de los nervios. Este potencial generador periférico mal dilucidado es el encargado de la frecuencia del impulso en el nervio y del grado en el que se sostiene o se disipa (esto es, se adapta al estímulo o se fatiga). En la actualidad se conoce parcialmente el mecanismo por el cual un estímulo es "traducido" hasta tornarse una experiencia sensitiva, es decir, su codificación. Moléculas especiales transducen las alteraciones físicas al abrir los canales catiónicos. Como se mencionó en el capítulo 8, los cambios anteriores permiten abrir los canales del sodio regulados por voltaje, lo cual genera un potencial de acción. Probablemente sea aceptable afirmar que cada tipo de terminación especializada tiene una estructura membranosa que facilita el proceso de transducción para un tipo particular de estímulo. En general, las terminaciones encapsuladas se sitúan a mayor profundidad, su umbral es bajo y se adaptan en forma variable a la estimulación sostenida (los corpúsculos de Meissner y Pacini son de adaptación rápida; los discos de Merkel y las terminaciones de Ruffini de adaptación lenta) y se conectan a fibras sensitivas grandes (véase Lindblom y Ochoa). Los receptores del dolor se encuentran a mayor profundidad de la piel que los del tacto.

Vías sensitivas

Nervios sensitivos Las fibras que median la sensación superficial se localizan en nervios cutáneos sensitivos o nervios mixtos sensoriomotores. En los nervios cutáneos, las fibras amielínicas de dolor y autónomas o vegetativas exceden a las fibras mielínicas en una proporción de 3 o 4:1. A diferencia de ello, las fibras propioceptivas se encuentran en nervios más profundos, predominantemente motores. Las fibras mielínicas son de dos tipos, las finas con poca mielina, de tipo A-δ para el dolor y el frío, como se expuso en el capítulo 8, y las más gruesas de conducción más rápida, A-α, para el tacto y la presión. Las fibras de tipo autónomo amielínicas son eferentes (posganglionares) e inervan los músculos piloerectores, glándulas sudoríparas y vasos sanguíneos. Por añadidura, estos nervios contienen fibras aferentes y eferentes y fibras del órgano tendinoso de Golgi, lo mismo que aferentes del dolor más delgadas. Las diferentes velocidades de conducción de estas fibras se revisan en el capítulo 45.

Un solo axón cutáneo (tacto, dolor y temperatura) se conecta con varios receptores, todos de un mismo tipo, distribuidos de manera irregular en la piel donde constituyen los puntos sensitivos. Los estímulos provenientes de un punto determinado se transmiten por dos o más fibras. Las fibras propioceptivas se encargan de la sensación de presión y, con terminaciones en estructuras articulares, la sensación de posición y movimiento; permiten al cuerpo distinguir entre forma, tamaño, textura y peso de los objetos. Se cree que las sensaciones de pinchazos, prurito y humedad se originan en combinaciones de varios tipos de receptores.

El *prurito* es una sensación característica que es necesario diferenciar del dolor sobre bases clínicas y neurofisiológicas. Se identifican en él dos elementos: el prurito breve más bien localizado, en el sitio de estímulo o lesión, y una sensación ulterior más difusa, que se intensifica en grado sumo por el tacto suave. Las fibras C específicas transmiten la sensación pruriginosa en forma semejante a como lo hacen neuronas específicas del asta dorsal de la médula y directamente a través de las proyecciones espinotalámicas al tálamo, las cuales difieren de las estructuras similares utilizadas por el dolor. Empero, no hay un receptor periférico especializado para el prurito, y en vez de ello la sensación depende de las conexiones medulares a las vías del prurito. El prurito activa algunas regiones del prosencéfalo, es decir, no hay un "centro del prurito". Desde el punto de vista neurológico y no dermatológico, la principal causa del prurito es la neuralgia posherpética, pero se sabe que ha habido casos de prurito paroxístico de origen central por esclerosis múltiple. Greaves y Wall revisaron la fisiopatología del prurito y también se ocuparon de éste con mayor detalle Yosipovitch y colaboradores.

Raíces espinales Todas las neuronas sensitivas tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales. Las extensiones periféricas de estas células constituyen los nervios sensitivos; las proyecciones centrales de estas mismas células forman las raíces posteriores (dorsales) y entran a la médula espinal. Cada raíz dorsal contiene todas las fibras provenientes de piel, músculos, tejido conjuntivo, ligamentos, tendones, articulaciones, huesos y vísceras que se encuentran dentro de la distribución de un solo segmento corporal, o somita. Esta inervación segmentaria se ha demostrado con amplitud en el ser humano y los animales mediante observación de los efectos de las lesiones que afectan a uno o dos nervios espinales, como en el caso de: a) herpes zoster, que también produce vesículas visibles en el área cutánea correspondiente, b) los efectos de un prolapso de disco intervertebral, que ocasiona hipoalgesia en una sola zona radicular y c) sección quirúrgica de varias raíces a cada lado de una raíz intacta (método de la sensibilidad residual). En las figuras 9-2 y 9-3 se encuentran mapas de los dermatomas derivados de estos diversos tipos de datos. Debe observarse que hay sobreposición notable entre un segmento dermatómico y el otro, en mayor grado aún respecto del tacto que en relación con el dolor. En contraste, existe poca sobreposición entre las ramas del nervio trigémino. Además, los mapas difieren en cierto grado según sean los métodos empleados para elaborarlos. En contraste con la mayor parte de las ilustraciones de los dermatomas, las de Keegan y Garrett (basadas en la inyección de anestésico local en un solo ganglio de la raíz dorsal) ponen de manifiesto bandas de hipoalgesia que se continúan en sentido longitudinal desde la periferia hasta la columna vertebral (fig. 9-3). Sigue también un patrón segmentario la distribución de las fibras del dolor desde los tejidos profundos, aunque sin corresponder por completo a la de las fibras del dolor procedentes de la piel.

Columnas posteriores En las raíces dorsales, las fibras sensitivas se distribuyen en primer lugar de acuerdo con su función. Las fibras grandes y muy mielinizadas entran en la médula espinal en un sitio justamente medial en relación con el asta dorsal y se dividen en ramas ascendente y descendente. Las fibras descendentes y algunas de las ascendentes entran en la sustancia gris del asta dorsal dentro de unos cuantos segmentos desde su punto de entrada y hacen sinapsis con células nerviosas en las astas posteriores, así como con las grandes células del asta ventral que sirven a los reflejos segmentarios. Algunas de las fibras ascendentes discurren de

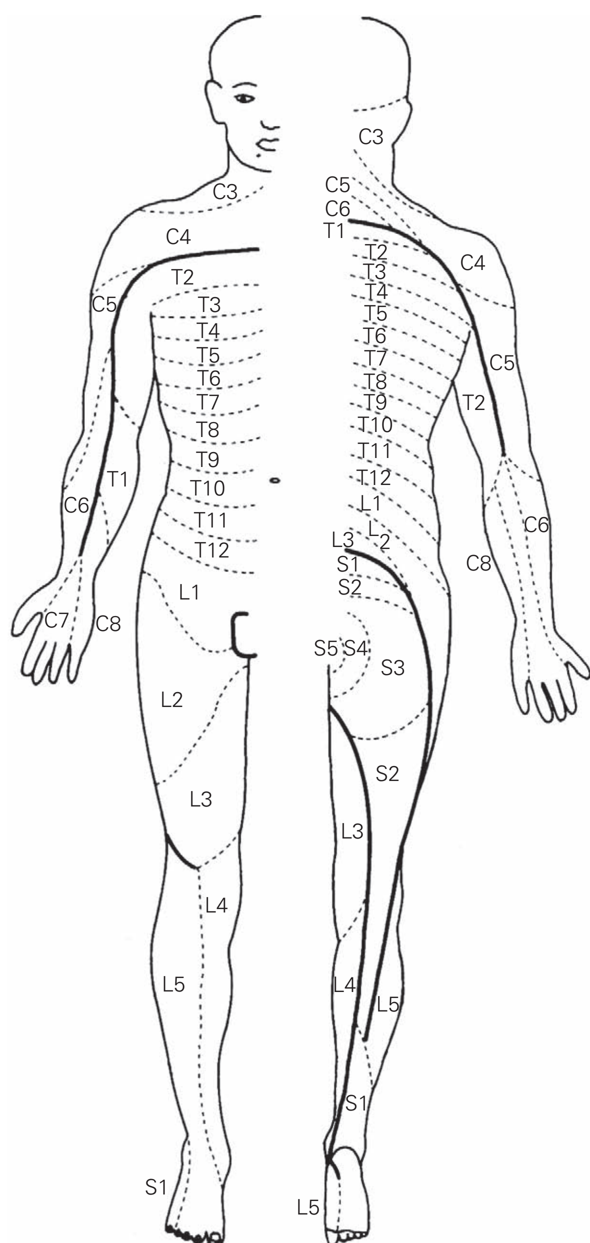


Figura 9-2. Distribución de las raíces espinales sensitivas sobre la superficie del cuerpo. (Reproducida con autorización de Sinclair.)

manera ininterrumpida por las columnas dorsales del *mismo lado de la médula espinal* y terminan en los núcleos grácil y cuneiforme. Los axones centrales de las neuronas sensitivas primarias se unen en las columnas posteriores con los de otras neuronas cuyos cuerpos celulares se hallan en las astas posteriores de la médula espinal (véase más adelante). Las fibras de las columnas posteriores se desplazan en dirección medial a medida que se agregan sucesivamente nuevas fibras de cada una de las raíces superiores, con lo que se crean laminaciones somatotópicas (fig. 8-3).

De las fibras largas ascendentes de la columna posterior, activadas por estímulos mecánicos sobre piel y tejidos subcutáneos y por el movimiento de las articulaciones, sólo cerca de 25% (desde la región lumbar) llega a los núcleos gráciles en la médula cervical superior. Las restantes emiten colaterales hacia las astas dorsales de la médula espinal o terminan en ellas, por lo menos en el gato (Davidoff). Se calcula que 20% de las fibras ascendentes se origina en células de las capas de Rexed IV y V de las astas posteriores (véase fig. 8-1) y que transmiten impulsos desde mecanorreceptores de umbral bajo que son sensibles al movimiento del pelo, a la presión sobre la piel o a los estímulos nocivos. Existen también fibras descendentes en las columnas posteriores, entre ellas fibras provenientes de las células de los núcleos de la columna dorsal.

Las columnas posteriores contienen una parte de las fibras para el sentido del tacto, así como las fibras que median los sentidos de tacto, presión, vibración, dirección de los movimientos y posición de las articulaciones, la estereoestesia, que es el reconocimiento de texturas superficiales, forma, números y figuras escritos sobre la piel y discriminación de dos puntos, todos ellos dependientes de patrones de tacto y presión (fig. 8-2). Las células nerviosas de los núcleos grácil y cuneiforme y de los núcleos cuneiformes accesorios dan lugar a una vía aferente secundaria que cruza la línea media en el bulbo raquídeo y asciende como lemnisco medial hasta el tálamo posterior. Sin embargo, las vías de las fibras de las columnas posteriores no son las únicas mediadoras de la propiocepción en la médula espinal (véase "Síndrome de la columna posterior", más adelante).

Además de estas vías bien definidas de la columna posterior, existen células en la porción "reticular" de los núcleos de la columna dorsal que reciben fibras secundarias ascendentes provenientes de las astas dorsales de la médula espinal y las columnas posterolaterales. Estas fibras de la columna dorsal se proyectan hacia ciertos núcleos del tallo cerebral, el cerebelo y los núcleos talámicos. Otras

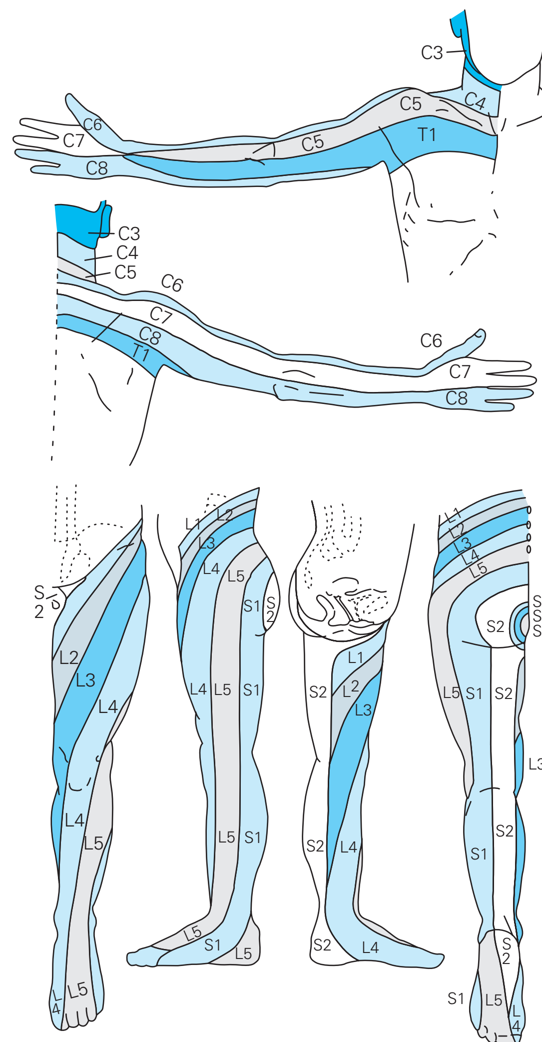


Figura 9-3. Dermatomas de las extremidades superior e inferior trazadas sobre el patrón de pérdida de la sensación después de lesiones de raíces nerviosas aisladas. (Reproducida con autorización de Keegan y Garrett.)

muchas células de los núcleos de la columna dorsal son interneuronas, con efectos excitatorios e inhibitorios sobre los reflejos locales o las neuronas ascendentes primarias. Se hallan bajo la influencia de la corteza sensitivomotora. Algunas actúan sobre las motoneuronas corticoespinales descendentes. No se han podido dilucidar las funciones de muchas de las proyecciones extratalámicas de las células de la columna dorsal (Davidoff).

Entran fibras levemente mielínicas o amielínicas en la médula espinal sobre la superficie lateral del asta dorsal y hacen sinapsis con células del asta dorsal, sobre todo a un segmento o dos desde su punto de entrada en la médula. A su vez, las células del asta dorsal emiten fibras sensitivas secundarias, algunas de las cuales pueden ascender de manera ipsolateral, pero casi todas se decusan y ascienden en los fascículos espinotalámicos, como se describió en el capítulo 8 (figs. 8-1 y 8-2). Las observaciones basadas en la interrupción quirúrgica del cordón anterolateral indican que las fibras que median el dolor y la temperatura ocupan la porción dorsolateral del funículo (fascículo espinotalámico lateral), y las de tacto y presión profunda ocupan la porción ventromedial (fascículo espinotalámico anterior). Además, como se señaló en el capítulo 8, existe un fascículo ascendente de axones sensitivos secundarios que se encuentra en el sistema corticoespinal descendente o en localización medial en relación con éste.

Después que las columnas posteriores terminan en los núcleos grácil y cuneiforme de la zona rostral de la médula cervical y el bulbo, establecen sinapsis con fibras que cruzan la línea media y ascienden para formar los lemniscos mediales en el tallo encefálico. El sistema de lemniscos está en posición paramediana, cambia poco su orientación a medida que asciende por el tallo cerebral, para terminar por unirse al sistema espinotalámico en la porción rostral del mesencéfalo hasta terminar en los núcleos talámicos posteriores (véase más adelante y también fig. 8-2).

Conexiones trigeminales Las vías que median la sensación cutánea de cara y cabeza, en especial tacto, dolor y temperatura, se transmiten hacia el tallo cerebral por el nervio trigémino. Después de entrar en el puente, las fibras de dolor y temperatura se desvían en dirección caudal y avanzan a través del bulbo como el tracto descendente del trigémino, para terminar en un núcleo largo de orientación vertical, localizado junto a éste, y que se extiende hasta el segundo o tercer segmentos cervicales de la médula espinal, sitios en los que se continúa con el asta posterior de la sustancia gris espinal. Los axones de las neuronas de este núcleo cruzan la línea media y ascienden como lemnisco trigeminal a lo largo del lado medial del fascículo espinotalámico (fig. 8-2).

Conexiones talamocorticales El complejo talámico posterior recibe las fibras de los fascículos lemniscal medial, lemniscal trigeminiano y espinotalámico y establece proyecciones más bien a dos áreas corticales somatosensitivas. La primera área (S1) corresponde a la corteza poscentral o áreas 3, 1 y 2 de Brodmann. Las aferencias S1 se derivan en primer lugar de los núcleos VPL y VPM (ventral posteromedial, terminación de las fibras del trigémino) y se distribuyen de manera somatotópica, con la pierna representada en la parte más alta y la cara en la más baja (la cara y la mano en yuxtaposición). La estimulación eléctrica de esta área produce sensaciones de hormigueo, adormecimiento y calor en regiones específicas del lado *opuesto* del cuerpo. La información transmitida hasta S1 es táctil y propioceptiva y se deriva en particular del sistema de la columna dorsal y el lemnisco medio y se relaciona en especial con la discriminación sensitiva. La segunda área somatosensitiva (S2) se encuentra situada en el banco superior de la cisura de Silvio, junto a la ínsula. La localización de la función es menos definida en S2 que en S1, pero S2 se encuentra también organizada de manera somatotópica, con la cara en ubicación rostral y la pierna en ubicación caudal. Las sensaciones suscitadas por la estimulación eléctrica de S2 son muy parecidas a las de S1 pero, en contraste con esta última, se pueden sentir en ambos lados. Cabe mencionar la incapacidad de la estimulación cortical para provocar la sensación de dolor.

Indudablemente, la percepción de los estímulos sensitivos abarca una porción más grande de la corteza cerebral que las dos áreas definidas que se describieron con anterioridad. Algunas fibras sensitivas se proyectan probablemente hacia la circunvolución precentral y otras lo hacen hacia el lóbulo parietal. Además, S1 y S2 no son de función puramente sensitiva; se pueden lograr efectos motores mediante estimulación eléctrica de estas áreas. Se ha demostrado que las neuronas sensitivas de los núcleos VPL, cuneiforme y grácil y las neuronas sensitivas de las astas dorsales de la médula espinal reciben proyecciones corticales descendentes, al igual que otras ascendentes. Esta distribución recíproca influye tal vez en el movimiento, transmisión e interpretación del dolor, como se describió en el capítulo 8.

Si están intactas las estructuras subcorticales, en particular el tálamo, pueden llegar al conocimiento ciertas sensaciones como dolor, tacto, presión y extremos de temperatura. No obstante, su localización precisa, lo mismo que la capacidad del paciente para efectuar otras distinciones sensitivas finas, depende en gran medida de la integridad de la corteza sensitiva. Esta diferencia clínica se desarrolla en la revisión de los síndromes sensitivos, más adelante.

En la figura 9-4 se incluye la representación cortical de la información sensitiva en la circunvolución poscentral ("homúnculo sensitivo"). Tal como ocurre en la representación motora (fig. 3-4), se advierte que una zona desproporcionada se ocupa de los estímulos que provienen de dedos, labios y cara.

A partir de este relato breve de los diversos conductos de la información sensitiva es inevitable concluir que a cada nivel existe la posibilidad de controlar la retroalimentación desde los niveles superiores. La mayor parte de los estímulos externos y algunos de los internos son muy complejos e inducen actividad en más de un sistema sensitivo. En cada sistema se presenta suficiente redundancia para permitir que los elementos menos usados compensen los déficit provocados por la enfermedad.

EXAMEN DE LA SENSACIÓN

La mayoría de los neurólogos concordaría en que las pruebas de la sensibilidad constituyen la parte más difícil de la exploración neurológica. En cierto sentido, los procedimientos de prueba son relativamente burdos e insuficientes y muy distintos a los modos naturales de estimulación con los que está familiarizado el paciente. También cabe señalar que muy pocos diagnósticos se efectúan solamente con base en la exploración sensitiva; más a menudo ésta sirve para complementar la exploración motora. Con bastante frecuencia no se llega a demostrar ninguna pérdida sensitiva objetiva a pesar de los síntomas que sugieren la presencia de una anomalía de este tipo. Sólo raras veces ocurre lo contrario, es decir, en ocasiones se descubre un déficit de la sensibilidad cuando el paciente nunca se ha quejado de síntomas de este tipo. En el primer caso, los síntomas sensitivos de la naturaleza de las parestesias o las disestesias pueden generarse a lo largo de axones de nervios no enfermos lo suficiente para trastornar o reducir la función sensitiva; en el último caso, la pérdida de la función puede haber sido tan leve y gradual que pasó inadvertida. Siempre se encuentran algunas dificultades para valorar la reacción a los estímulos sensitivos puesto que ésta depende de la interpretación del sujeto de sus experiencias sensitivas. Lo anterior, a su vez, depende de la percepción general y la capacidad de reacción del individuo y su habilidad para colaborar, lo mismo que de su inteligencia, su educación y lo sugestionable que sea. Algunas veces los niños y las personas relativamente poco educadas, en virtud de sus reacciones simples y directas, son mejores testigos que los individuos más cultos, que tal vez tienden a efectuar análisis de sus sentimientos de manera minuciosa e informan diferencias pequeñas e insignificantes en la intensidad de los estímulos.

Consideraciones generales

Antes de proseguir con las pruebas sensitivas, el médico debe interrogar a sus pacientes en relación con sus síntomas, lo que plantea

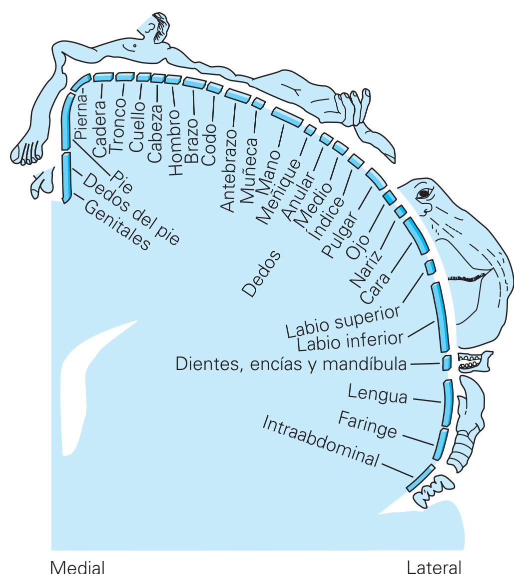


Figura 9-4. "Homúnculo sensitivo" o representación cortical de la sensación en la circunvolución poscentral; comparar con la distribución de las áreas corporales en la corteza motora (véase también fig. 3-4). (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM: *Principle of Neural Science*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

también problemas especiales. Los sujetos experimentan trastornos de la sensación que pueden ser distintos respecto de lo que han experimentado con anterioridad y cuentan con pocas palabras para describir lo que sienten. Quizá aseguren que una extremidad se siente "dormida" y "muerta" cuando, en realidad, lo que quieren señalar es debilidad. A veces se identifica de modo casi accidental la pérdida de la sensación, es decir, ausencia de dolor al tacto con un objeto lo bastante caliente como para producir ampollas, o no percibir artículos de vestir y otros objetos en contacto con la piel. No obstante, más a menudo la enfermedad induce experiencias sensitivas nuevas y no naturales como una banda constrictiva, la sensación de que los pies están dentro de una mezcla de cemento, dolor lancinante, una sensación antinatural cuando se golpea la piel, y otras más.

Si están lesionados o interrumpidos de modo parcial nervios, raíces sensitivas o fascículos espinales, el individuo puede quejarse de hormigueo o pinchazos ("como si me inyectaran novocaína" o como la sensación de una extremidad que ha "quedado dormida", coloquialismo frecuente para la compresión de un nervio), sensaciones similares a calambres o dolor quemante o cortante que se produce de manera espontánea o como reacción a la estimulación.

Los informes experimentales sostienen la postura de que las fibras de tacto, presión, temperatura y dolor con daño parcial se vuelven hiperexcitables y generan impulsos ectópicos a lo largo de su trayecto, ya sea de manera espontánea o como respuesta a una serie de impulsos inducidos por estímulos (Ochoa y Torebjork). Estas sensaciones anormales se denominan *parestesias*, o *disestesias* si son graves o molestas, como se indica en el cuadro 8-2. Otro síntoma sensitivo positivo es la *alodinia*, término que se refiere al fenómeno en el que un tipo de estímulo precipita otro tipo de sensación (p. ej., el tacto puede inducir dolor).

Las características clínicas de una sensación pueden "traducir" las acciones de las fibras sensitivas particulares que en ella intervienen (cuadro 9-1). Se sabe que la estimulación de las fibras táctiles origina una sensación de hormigueo y "zumbido"; de los propioceptores musculares, un seudocalambre, sensación de calambre sin que haya en realidad contracción muscular; de fibras térmicas, de calor (incluido ardor) y frío; y de las fibras A-δ, de sensación punzante y dolor. Es posible inducir por compresión nerviosa, hipocalcemia y algunas enfermedades de nervios, parestesias que nacen de descargas ectópicas en gruesas fibras sensitivas. La sensación de constricción en banda suele ser resultado de disfunción de gruesas fibras sensitivas en la periferia o su continuación en las columnas posteriores. Asimismo, *algunos síntomas sensitivos sugieren una localización anatómica de alguna enfermedad de nervios;* por ejemplo, los dolores lancinantes que irradian al dorso o al cuello denotan la presencia de una afección de raíces o, con menor frecuencia, de ganglios sensitivos.

La presencia de parestesias persistentes debe despertar la sospecha de que existe una lesión que abarca vías sensitivas en los nervios, médula espinal o estructuras superiores. Muy a menudo hay afección de fibras gruesas en nervios periféricos o columnas posteriores. Desde luego, pueden carecer de importancia las parestesias evanescentes. Toda persona ha tenido la experiencia de descansar una extremidad, de tal forma que se comprimen los nervios cubital, ciático o peroneo, y por tanto de que se "duerma" esa extremidad. Esto se debe a la interrupción por compresión del transporte axónico y no a la isquemia del nervio u otros componentes de la extremidad, como suele interpretarse. La hiperventilación de la ansiedad puede producir parestesias de los labios y las manos (en ocasiones unilaterales) por disminución del CO_2 y por consiguiente del calcio ionizado; puede sobrevenir también tetania con espasmos carpopédicos. Sin embargo, las experiencias sensitivas mencionadas son transitorias y es importante no confundirlas con las parestesias persistentes, aunque a menudo fluctuantes, de enfermedades estructurales del sistema nervioso. Las parestesias periféricas y distantes intensas con perversión de las sensaciones de calor y frío son características de algunas intoxicaciones por neurotoxinas de crustáceos (*ciguatera*).

También es importante comentar las parestesias vibratorias que aparecen en unos cuantos pacientes. Un médico consciente describió la sensación de una especie de "zumbido" de baja frecuencia y gran amplitud, por completo diferente de las parestesias punzantes más frecuentes, el ardor, la insensibilidad y otros síntomas. Se tiene la impresión de que las sensaciones en cuestión casi siempre son manifestación de un trastorno central de tipo sensitivo, en un caso quizá atribuible a las columnas posteriores y en otro a un ataque del cerebro. Más allá de lo mencionado, es poco lo que se sabe de tal síntoma.

Efecto de la edad sobre la función sensitiva Un tema de gran relevancia en la exploración de la sensibilidad es la alteración progresiva de la percepción sensorial que ocurre con el avance de la edad. Esto requiere que los umbrales sensoriales, en particular en los pies y piernas, siempre se valoren en relación con los estándares de la edad. El efecto del envejecimiento es más evidente respecto del sentido de la vibración, pero la propiocepción, tacto y dolor rápido también se atenúan con la edad. Además se reducen los reflejos de sudación y vasomotor. Estos cambios, que se revisan en

Cuadro 9-1
Origen de sensaciones aberrantes

SÍNTOMAS	ESTRUCTURAS AFECTADAS
Parestesias, hormigueo, "zumbido"	Fibras gruesas (en nervios o columnas posteriores)
Ardor, calor, frío	Fibras finas
Dolor punzante	Combinación de fibras finas y gruesas
Seudocalambre	Un tipo de parestesia quizá relacionado con disfunción de fibras gruesas
Constricción por banda	Sistema lemniscal de la médula
Dolor lancinante	Neuropatía de fibras finas y radiculopatía
Hiperalgesia	Daño parcial de nervios periféricos

forma más amplia en el capítulo 29, se deben con toda probabilidad a la pérdida neuronal en los ganglios de la raíz dorsal y se reflejan en una disminución progresiva de las fibras en las columnas posteriores. Los receptores cutáneos y órganos especiales de los sentidos (gusto, olfato) también se desvanecen con la edad.

Terminología (véase también cuadro 8-1) Algunos términos más requieren definirse, ya que se pueden encontrar en las revisiones de la sensibilidad. Algunos de éstos, relacionados con la sensibilidad del dolor, se discutieron en el capítulo 8 y se enumeran en el cuadro 8-1. *Anestesia* se refiere a una pérdida completa e *hipoestesia* a la pérdida parcial de todas las formas de sensibilidad. La pérdida o alteración de la sensibilidad cutánea específica se puede indicar por un prefijo o sufijo apropiado, por ejemplo *termoanestesia* o *termohipoestesia*, *analgesia* (pérdida de la sensibilidad al dolor), *hipoalgesia* (reducción de la sensibilidad al dolor), *anestesia táctil* y *palanestesia* (pérdida de la sensibilidad a la vibración). El término *hiperestesia*, como se explicó en el capítulo 8, se refiere a un incremento de la sensibilidad a diversos estímulos y por lo general se usó en relación con la sensibilidad cutánea. Representa un incremento de la actividad del aparato sensitivo. En determinadas situaciones (p. ej., quemadura solar), parece ocurrir un aumento de la sensibilidad de los receptores cutáneos, pero casi siempre la presencia de hiperestesia altera un defecto sensitivo subyacente. La exploración cuidadosa demuestra una elevación del umbral a estímulos táctiles, dolorosos o térmicos, pero una vez que el estímulo se percibe puede tener una calidad muy dolorosa o desagradable (*hiperpatía*). Algunos clínicos usan este último término para aludir a una respuesta exagerada a un estímulo doloroso (hiperalgesia que es sutilmente distinta de hiperpatía). En la *aloestesia*, o *alestesia*, un estímulo táctil o doloroso aplicado en el lado de la pérdida hemisensorial se percibe en un área correspondiente del lado opuesto. Este último fenómeno se observa con frecuencia en lesiones del putamen del lado derecho (por lo general una hemorragia) y con lesiones anterolaterales de la médula espinal cervical; es probable que dependa de la existencia de una vía espinotalámica ipsolateral directa (véanse los estudios originales de Ray y Wolff).

Exploración de la función sensitiva

Los detalles con los que se somete a prueba la sensación dependen de la situación clínica. Si el paciente no manifiesta ninguna queja sobre su sensibilidad, es suficiente someter a prueba los sentidos de vibración y posición en los dedos de las manos y los pies, y la percepción de los pinchazos de alfiler sobre cara, tronco y extremidades, y determinar si los datos observados son los mismos en las partes simétricas del cuerpo. En ocasiones la investigación burda de esta clase puede identificar defectos sensitivos que el sujeto no había advertido. Por otra parte, están indicadas pruebas más específicas si el paciente se queja de problemas relacionados con el sistema sensitivo o si se reconocen atrofia o debilidad localizadas, ataxia, cambios tróficos de las articulaciones o úlceras indoloras.

Es importante mencionar otras reglas generales. Es más fácil para el paciente percibir el límite de una zona anormal de sensación si el explorador realiza su revisión de un área de menor sensación al área normal. No se debe efectuar exploración de la sensibilidad en presencia de fatiga puesto que la persona que no presta atención es un mal testigo. Además, el examinador no debe sugerir síntomas al individuo. Después de explicarle en los términos más simples lo que se requiere, el clínico interpone tan pocas preguntas y observaciones como pueda. Por lo tanto, no debe preguntársele a los pacientes "¿siente usted esto?" cada vez que tiene lugar el contacto; se les pide tan sólo que digan "sí" o "pinchazo" cada vez que se les toque o sientan dolor. Deben evitarse los pinchazos repetidos en una zona pequeña de piel, ya que ocultan la hipoalgesia sutil. En los sujetos que interpretan en forma excesiva los cambios sutiles de los pinchazos, muchas veces es más informativo hacerlos distinguir entre caliente y frío que diferenciar entre "agudo" y "romo". La persona no debe ver la parte que se explora. No obstante, un paciente cooperador puede, si se le pide usar un alfiler o la punta de los dedos, delinear un área de analgesia o anestesia o determinar si hay una pérdida graduada de la sensibilidad en las partes distales de una pierna o brazo. Por último, deben anotarse con mucha precisión los datos obtenidos durante la exploración de la sensibilidad en el expediente mediante sombreado de las regiones afectadas en una figura impresa del cuerpo o en un esquema de mano, pie, cara o extremidad.

Más adelante se describen los métodos habituales de cabecera de la exploración de la función sensitiva. Con atención a ciertos detalles del procedimiento, estas pruebas suelen ser suficientes para la mayor parte de los propósitos clínicos. Para la investigación clínica y los estudios de la fisiología del dolor, los cuales requieren la detección de valores umbral y la cuantificación de la alteración sensitiva, se dispone de una extensa variedad de instrumentos. Dyck y colaboradores describieron su uso (véanse también Lindblom y Ochoa y Bertelsmann y col.).

Exploración de la sensibilidad táctil Por lo regular se lleva a cabo con una torunda de algodón. Los sujetos reconocen primero la naturaleza del estímulo mediante su aplicación a una parte normal del cuerpo. A continuación, con los ojos cerrados, se les pide que digan "sí" cada vez que se toquen otras partes. El individuo que simula una pérdida sensitiva puede decir "no" como reacción a un estímulo táctil. Las áreas cornificadas de la piel, como las plantas de los pies y las palmas de las manos, requieren un estímulo más pesado que otras áreas, y las zonas que contienen pelo uno más ligero a causa de las numerosas terminaciones nerviosas que rodean a los folículos. El paciente es más sensible al estímulo de contacto móvil de cualquier clase y menos al estático. Un refinamiento de utilidad es la aplicación hábil de los dedos en movimiento del examinador o, de preferencia, del propio paciente, lo cual ayuda a delimitar una zona de pérdida táctil, como demostraron originalmente Trotter y Davies.

Es posible efectuar pruebas más precisas mediante un cabello de von Frey. Por este método se puede aplicar un estímulo de fuerza constante, con determinación del umbral para la sensación táctil, al medir la fuerza requerida para doblar un cabello de longitud conocida. Surgen dificultades especiales en las pruebas de la percepción táctil cuando los estímulos de contacto en serie producen disminución de la sensación, ya sea por adaptación del órgano terminal o porque la sensación inicial supera al estímulo y parece diseminarse. En estos momentos, el sujeto puede dejar de informar el estímulo táctil en una zona en la que previamente había sensibilidad o quizá notifique contacto sin que lo haya.

Prueba de la percepción del dolor Este sentido se valora de modo más eficiente con pinchazos de alfiler, aunque se puede inducir con gran diversidad de estímulos nocivos. Los pacientes deben comprender que tienen que informar la sensación de pinchazo, y no simplemente la sensación de contacto o presión de la punta del alfiler. Si se aplican los pinchazos con rapidez en una zona, su efecto se puede sumar y puede ocurrir una elevación de la percepción del dolor; por lo tanto, deben aplicarse con un ritmo aproximado de uno por segundo y no sobre el mismo sitio. Es importante eliminar las diferencias pequeñas de intensidad. Un enfoque eficaz es orientar a la persona a que compare la sensación de pinchazo con alfiler en dos áreas en una escala de 1 a 10; por lo común, no tiene importancia un señalamiento de "8 o 9" en comparación con "10".

Cuando se utiliza un alfiler ordinario, es casi imposible aplicar cada estímulo con la misma intensidad. Algunas veces es más eficaz una rueda de alfileres, puesto que permite la aplicación de presión más constante. Esta dificultad se puede superar en cierto grado si se usa un algesímetro, que permite aplicar los estímulos con una intensidad constante y también graduar la intensidad y determinar los valores umbrales. Incluso con este instrumento se puede informar que un estímulo aislado es demasiado agudo, al parecer por contacto directo con un punto doloroso.

Si se encuentra una zona en la que están disminuidas o ausentes las sensaciones de tacto o dolor, deben marcarse sus límites para saber si tiene una distribución nerviosa segmentaria o periférica o si se pierde por debajo de cierto nivel en el tronco. Como ya se dijo, estas zonas se demarcan con mayor precisión desde la región en que está trastornada la sensación hasta la región normal. Los cambios se pueden confirmar mediante deslizamiento ligero de la punta de un alfiler sobre las partes en cuestión.

Prueba del dolor profundo Se puede valorar esta modalidad sólo por una punción o presión ligera en la profundidad de los tendones, músculos o prominencias óseas. Con frecuencia se puede inducir dolor con la elevación de la presión incluso cuando la sensibilidad superficial esté disminuida; por el contrario, en algunas enfermedades como la neurosífilis tabética la pérdida del dolor profundo puede ser más notable que la del dolor superficial.

Evaluación del sentido térmico Una forma rápida aunque poco precisa de evaluar la pérdida térmica (o de corroborar una zona de hipalgesia detectada) es calentar una cara de un diapasón al frotarlo en forma enérgica contra la palma y aplicar sus lados alternos en la piel del paciente. Tal procedimiento basta en casi todos los estudios directos con el paciente.

Si se necesita un estudio más cuidadoso, en primer lugar se descubre la piel para exponerla al aire ambiente por un lapso breve antes de efectuar la exploración. Los objetos para la prueba deben ser grandes, en circunstancias óptimas, dos tubos de ensayo con tapón que contengan agua caliente (45ºC) y fría (20ºC) con termómetros que se extiendan al interior del agua o a través de los tapones. Se comienza utilizando calor y frío extremos (p. ej., de 10 y 45ºC) para definir en forma general un área en que haya deficiencia de la sensibilidad térmica. De manera sucesiva el operador aplica la cara lateral de cada tubo a la piel unos segundos y pide al paciente que indique si percibe que el tubo es “menos caliente” o “menos frío” en comparación con la zona normal. Después se cuantifica el cambio cualitativo hasta donde sea posible, al registrar las diferencias de temperatura que el individuo puede reconocer, a medida que disminuya poco a poco la diferencia térmica entre uno y otro tubo. La persona normal detecta una diferencia de 1ºC o incluso menos en los límites de 28 a 32ºC; en el espectro del calor, se pueden identificar diferencias entre los 35 y 40ºC y en el espectro del frío, entre 10 y 20ºC. Si la temperatura del objeto de prueba es menor de 10ºC o por arriba de 50ºC, las sensaciones de frío o calor se han de confundir con las de dolor. La técnica mencionada ha sido sustituida en gran medida por aparatos electrónicos comerciales que generan una serie de estímulos térmicos levemente distintos, en sucesión, desde una sonda colocada en el dedo de la mano o del pie. Se utilizan algoritmos especiales para el orden y magnitud de los cambios térmicos y para saber si los señalamientos del enfermo son congruentes y válidos. Los resultados se señalan en la forma de “diferencia apenas perceptible” entre las temperaturas o intensidades del dolor.

Exploración de la sensibilidad propioceptiva La conciencia de la posición y movimientos de las extremidades, dedos de las manos y los pies procede de receptores situados en los músculos, tendones (órganos tendinosos de Golgi, de acuerdo con Roland y col.) y articulaciones, tal vez facilitada por la activación de receptores cutáneos (Moberg). Las dos modalidades comprendidas por la propiocepción, es decir, el sentido de movimiento y el de posición, se pierden juntas, aunque aparecen situaciones clínicas en las que se pierde la percepción de posición de una extremidad o de los dedos de una mano, en tanto que se conserva el movimiento pasivo y activo (cinestesia) de estas partes. Se ha dicho también que ocurre lo contrario, pero es raro.

Es posible identificar las anomalías del sentido de posición de diversas maneras. Mientras la persona estira los brazos y cierra los ojos, el brazo afectado efectúa movimientos errantes a partir de su posición original; si se separan entre sí los dedos de la mano, pueden experimentar una serie de posturas cambiantes (movimientos de “tocar el piano” o seudoatetosis); cuando intenta tocarse la punta de la nariz con el dedo índice, el paciente puede equivocar el blanco repetidamente, pero corrige su ejecución cuando tiene los ojos abiertos.

La falta del sentido de posición en las piernas se demuestra haciendo que se desplace una extremidad desde su posición original y solicitándole al paciente, con los ojos cerrados, que coloque la otra pierna en la misma posición o que apunte con ésta hacia el dedo gordo de la otra. Si el sentido de posición es defectuoso en ambas piernas, el individuo es incapaz de conservar el equilibrio con los pies juntos y los ojos cerrados (*signo de Romberg*). El último término se usa a menudo de manera imprecisa. En la posición de Romberg, incluso una persona normal que cierra los ojos puede tambalearse un poco, pero el paciente que carece de equilibrio debido a ataxia cerebelosa o vestibulopatía o algún otro trastorno motor, vacila de manera más marcada si se suprimen las referencias visuales. Sólo se califica como signo de Romberg la discrepancia notable del equilibrio con los ojos abiertos y cerrados. La mejor indicación de anormalidad es la necesidad de dar un paso hacia un lado para no caer. Los grados medios de inestabilidad en los pacientes nerviosos o sugestionables se pueden superar si se desvía su atención, por ejemplo, al pedirles que se toquen la nariz alternativamente con el dedo índice de cada mano mientras están de pie con los ojos cerrados, o en tanto siguen con la vista el dedo del examinador en movimiento.

La percepción de los movimientos pasivos se somete a prueba primero en los dedos de las manos y los pies, puesto que el defecto, cuando está presente, se manifiesta al máximo en esos sitios. Es importante sujetar el dedo con firmeza por los lados, perpendicular al plano de movilidad; de otra manera, la presión aplicada por el examinador para desplazar el dedo puede hacer que la persona identifique la dirección del movimiento. Esto se aplica también en las pruebas de los segmentos más proximales de la extremidad. Además, debe instruirse al individuo para que notifique si cada movimiento es “hacia arriba” o “hacia abajo” a partir de la posición previa (cinestesia direccional). Es de utilidad demostrar la prueba con un movimiento amplio y fácilmente identificado, pero una vez que el paciente tiene la idea clara deben determinarse los cambios más pequeños perceptibles. La sensibilidad de la prueba aumenta mediante el uso de los dedos tercero y cuarto de las manos y los pies. La parte sometida a prueba debe moverse con rapidez. En condiciones normales, se reconoce un grado muy ligero de movimiento en los dedos de las manos (tan bajo como 1° de un arco). La prueba debe repetirse las veces que sea necesario para limitar la casualidad (50% de la respuesta). La percepción defectuosa del movimiento pasivo se jugza al establecer comparaciones con una extremidad normal o, si la percepción es defectuosa en ambos lados, con base en lo que el examinador considera normal, según lo aprendido en su experiencia. Los movimientos rápidos se detectan con más facilidad que los lentos. El deterioro ligero puede identificarse mediante una lentitud de reacción o, si el dedo se desplaza con mucha lentitud, al no percatarse el paciente o no estar seguro de que ocurrió un movimiento; o bien, después que se desplaza el dedo en la misma dirección varias veces, la persona puede juzgar erróneamente el primer movimiento en la dirección opuesta; en otros casos, una vez que el examinador mueve el dedo gordo del pie, el individuo puede realizar un número de pequeños movimientos voluntarios de dicho dedo, en un intento aparente para identificar su posición o la dirección del movimiento. La falta de atención también puede ocasionar algunos de estos errores.

Prueba del sentido de la vibración Se trata de una sensación compuesta que abarca el tacto y las interacciones rápidas del sentido de presión profunda. La única estructura cutánea capaz de registrar estos estímulos rápidos es el corpúsculo de Pacini, de adaptación rápida. La conducción del sentido de la vibración depende de fibras aferentes cutáneas y profundas que ascienden de manera preponderante por las columnas dorsales de la médula. En consecuencia, rara vez se afecta por lesiones de nervios únicos, pero

se trastorna en los pacientes con enfermedad de múltiples nervios periféricos, columnas dorsales, lemnisco medio y tálamo. Suelen perderse de manera conjunta los sentidos de vibración y posición, aunque uno de ellos (más a menudo el de vibración) puede estar afectado de manera desproporcionada. Con el paso de la edad, la sensación que disminuye más a menudo es la de la vibración en los dedos de los pies y los tobillos (véase más adelante).

El sentido de vibración se somete a prueba al colocar un diapasón vibrante con vibraciones de frecuencia baja y duración prolongada (128 Hz) sobre las prominencias óseas, asegurando que el individuo comunique que percibe la vibración, y no simplemente la presión del diapasón, y que no pretende escucharla. Como en el caso del examen de la sensibilidad térmica y al dolor, existen dispositivos mecánicos para cuantificar el sentido de vibración, pero es suficiente para las finalidades clínicas comparar el sitio sometido a prueba con una parte normal del paciente o del examinador. El clínico puede identificar la vibración, después que el propio paciente deja de percibirla, al poner un dedo por debajo de la articulación interfalángica distal con el mango del diapasón colocado sobre la superficie dorsal de dicha articulación. En otros casos, se desliza el diapasón vibrante hasta que no se percibe ya la vibración, momento en el cual se transfiere el instrumento con rapidez a la parte correspondiente del examinador y se percibe el tiempo de extinción. Existe un pequeño grado de acomodación al estímulo vibrante, de modo que deben interpretarse de manera apropiada las asimetrías identificadas al cambiar con rapidez el diapasón desde un sitio del cuerpo hacia otro. Indican neuropatía periférica la percepción de las vibraciones en la tuberosidad tibial después que desaparecen del tobillo o la percepción en la espina iliaca anterosuperior después que dejan de percibirse sobre la tuberosidad tibial. Se puede corroborar el nivel aproximado de la lesión de la médula espinal mediante prueba de la sensación vibratoria sobre las crestas iliacas y sobre apófisis espinosas vertebrales sucesivas.

Evaluación de la sensación discriminativa El daño de la corteza sensitiva del lóbulo parietal o las proyecciones talamocorticales origina un tipo especial de alteración, en particular: incapacidad de efectuar discriminaciones sensitivas e integrar los estímulos sensitivos espaciales y temporales (consúltese “Pérdida sensitiva a causa de lesiones del lóbulo parietal” y el cap. 22). Por lo común, las lesiones de tales estructuras perturban el sentido de posición pero dejan casi intactas las llamadas modalidades primarias (tacto, dolor, temperatura y sentido de vibración). La integridad de las funciones sensitivas de discriminación se evalúa sólo si se conoce, en primer lugar, que son en gran medida normales las modalidades sensitivas primarias de las que dependen (sobre todo el tacto). Si se sospecha una lesión cerebral se debe estudiar la función discriminativa con mayor detalle en las formas siguientes.

Discriminación de dos puntos Se somete a prueba la capacidad para distinguir dos puntos mediante un compás, cuyas puntas deben ser romas y aplicarse de manera simultánea sin causar dolor. La distancia a la que pueden reconocerse estos estímulos como dobles varía, pero es burdamente de 1 mm en la punta de la lengua, 2 a 3 mm sobre los labios, 3 a 5 mm en las puntas de los dedos, 8 a 15 mm sobre la palma de la mano, 20 a 30 mm sobre los dorsos de manos y pies y 4 a 7 cm sobre la superficie corporal. Es característico que el sujeto que sufre una lesión de la corteza sensitiva confunda los dos puntos con uno solo, aunque algunas veces ocurre lo contrario.

Localización cutánea y dibujo de figuras (grafestesia) La localización de los estímulos cutáneos táctiles o dolorosos se somete a prueba mediante contacto de varios puntos sobre el cuerpo y al solicitarle al paciente que coloque la punta del dedo índice sobre el punto estimulado o sobre el punto correspondiente de la extremidad del examinador. El reconocimiento de los números o las letras (que deben medir más de 4 cm en la palma de la mano) o de la dirección de las líneas trazadas sobre la piel depende también del sitio de los estímulos táctiles. En condiciones normales, se pueden identificar números trazados que miden tan sólo 1 cm sobre el pulpejo de los dedos si se trazan con la punta de un lápiz afilada. Según Wall y Noordenbos, estas pruebas son también las más útiles y más sencillas para evaluar la función de la columna posterior.

Percepción de textura, tamaño y forma La percepción de la textura depende sobre todo de las impresiones cutáneas, pero el reconocimiento de la forma y el tamaño de los objetos se basa también en impresiones que detectan receptores más profundos. La falta de reconocimiento de la forma es a menudo una manifestación de enfermedad cortical, pero se produce un defecto clínico semejante si se interrumpen los fascículos que transmiten la sensación propioceptiva y táctil por lesiones de la médula espinal y el tallo cerebral (y, desde luego, de los nervios periféricos). El último tipo de defecto sensitivo se denomina *estereoanestesia* [véase más adelante, en “Síndrome de la columna posterior (dorsal)”] y hay que distinguirlo de la *astereognosia*, que indica incapacidad para identificar un objeto por palpación aunque se hallen intactos los otros sentidos (tacto, dolor, temperatura y vibración). En la práctica es raro encontrar astereognosia pura y el término se utiliza cuando el trastorno de la sensación superficial y vibratoria en las manos parece ser de intensidad insuficiente para explicar el defecto de la identificación táctil de los objetos. Definida de esta manera, la astereognosia es derecha o izquierda y, con las calificaciones que se mencionan más abajo, es el efecto de la lesión en el hemisferio opuesto que abarca la corteza sensitiva, en particular a nivel de S2, o las proyecciones talamoparietales.

La doctrina tradicional, según la cual la sensación somática se representa sólo en el lóbulo parietal contralateral, no es absoluta. A partir de lo señalado por Oppenheim en 1906, se han publicado informes esporádicos de individuos que manifestaron astereognosia bilateral o pérdida de la sensación táctil como resultado de una lesión cerebral al parecer unilateral. Verificaron lo correcto de estas observaciones Semmes y colaboradores, quienes sometieron a prueba a los pacientes de una gran serie que experimentaban lesiones traumáticas que afectaban los hemisferios cerebrales derecho o izquierdo. Observaron que el trastorno de la sensación (en particular de la sensación discriminativa), después de las lesiones de los lados derecho e izquierdo, no era estrictamente equivalente; se identificó una propensión a trastornarse tanto la mano izquierda como la derecha a causa de lesión de la región sensitivomotora izquierda, en tanto que sólo la mano izquierda tendió a verse afectada cuando la lesión se produjo en la región sensitivomotora derecha. Carmon y también Corkin y colegas corroboraron asimismo estas observaciones, con calificaciones menores, al investigar los efectos sensitivos de las resecciones corticales en los sujetos con epilepsia focal. Caselli describió los casos de seis pacientes con infartos cerebrales derechos extensos, acompañados en cada caso de trastorno bilateral del reconocimiento táctil de los objetos pero sin anomalía de las modalidades sensitivas primarias en la mano derecha. En cada uno de estos individuos había también heminegación profunda, pues confundían la interpretación de los signos sensitivos del lado izquierdo. Por consiguiente, parece que ciertas funciones sensitivas somáticas se encuentran mediadas no sólo por el hemisferio contralateral sino también por el ipsolateral, aunque la contribución del primero es, sin duda alguna, la más importante.

Carmon y Benton han puesto en duda el concepto tradicional de la dominancia hemisférica izquierda en relación con la percepción táctil; estos investigadores observaron que el hemisferio derecho es de particular importancia para percibir la dirección de los estímulos táctiles. Asimismo, Corkin comprobó que los pacientes con lesiones del hemisferio derecho ponen de manifiesto una incapacidad sostenidamente mayor de aprender la trayectoria táctil de un laberinto en comparación con los que tenían lesiones del lado izquierdo, lo que señala un dominio relativo del hemisferio derecho en la mediación del funcionamiento táctil que incluye un componente espacial. En realidad, el fenómeno de la desatención o la extinción sensitiva es más acentuado en caso de lesiones del lóbulo parietal derecho, en comparación con el izquierdo, y es informativo

al máximo si están indemnes las áreas corticales sensitivas primaria y secundaria. A continuación, y también en el capítulo 22, se consideran más a fondo estos aspectos.

Por último, debe efectuarse una distinción entre la astereognosia y la agnosia táctil. Algunos autores (p. ej., Caselli) definen la agnosia táctil como un padecimiento unilateral estricto, derecho o izquierdo, en el cual la alteración del reconocimiento táctil del objeto queda al descubierto por un trastorno de las modalidades sensitivas primarias. Esta anormalidad se designaría, según otros, como una forma pura de astereognosia (véase antes). En opinión de los autores, la *agnosia táctil* es un trastorno en el que la lesión de un lado por detrás de la circunvolución poscentral del lóbulo parietal *dominante* da por resultado la incapacidad para reconocer un objeto por tacto en *ambas* manos. Según este criterio, la agnosia táctil es una anomalía de la percepción de los estímulos y de la traducción de éstos en símbolos equivalentes al defecto en la designación de las partes del cuerpo, la visualización de un plano o una trayectoria o la comprensión del significado de una palabra escrita o hablada (agnosia verbal, visual o auditiva). En el capítulo 22 se analizan éstas y otras agnosias.

SÍNDROMES SENSITIVOS

Cambios sensitivos a causa de la interrupción de un solo nervio periférico

En estos casos varía la distribución de la pérdida sensitiva con arreglo al hecho de que el nervio afectado sea predominantemente de tipo muscular, cutáneo o mixto. Después de la sección de un *nervio cutáneo*, el área de pérdida de la sensibilidad siempre es menor que su distribución anatómica a causa de la sobreposición de nervios adyacentes. Que el área de pérdida táctil sea mayor que el área para la percepción del dolor se relaciona tanto con la falta de colateralización (regeneración) a partir de fibras táctiles adyacentes (en contraste con la regeneración colateral rápida de las fibras del dolor), como con la mayor sobreposición de las unidades sensitivas del dolor. Si se encuentra afectada una gran zona de la piel, el defecto sensitivo consiste de manera característica en una porción central, en la cual se pierden todas las formas de sensación cutánea, rodeada por una zona de pérdida parcial que se vuelve menos notable conforme se avanza desde el centro hacia la periferia. Las percepciones de la presión profunda y de los movimientos pasivos quedan intactas, ya que estas modalidades están mediadas por fibras nerviosas provenientes de estructuras subcutáneas y articulaciones. A lo largo del borde de la zona hipoestésica la piel se torna excesivamente sensible (disestésica); el contacto ligero se puede percibir como penetrante y levemente doloroso y su intensidad es mayor desde la periferia de la zona afectada hasta la parte central. Según Weddell, las disestesias son atribuibles a la mayor sensibilidad de las fibras colaterales regenerativas, que se abren camino desde las fibras del dolor sanas circundantes hacia la región desnervada.

Los tipos particulares de lesiones tienen efectos diferentes sobre las fibras nerviosas sensitivas, pero casi siempre son multimodales. La *compresión* puede eliminar la función de las grandes fibras de tacto y presión y deja intacta la función de las pequeñas fibras del dolor, térmicas y vegetativas; la procaína y la isquemia tienen el efecto opuesto. La prueba del torniquete es muy ilustrativa a este respecto. Se aplica el manguito de un esfigmomanómetro por arriba del codo, se insufla a un punto bastante más allá de la presión sistólica y se conserva así hasta durante 30 minutos. (Esto no es en particular doloroso si el paciente no hace contacto con los músculos del antebrazo y la mano.) Aparecen parestesias en un plazo de unos cuantos minutos, seguidas por pérdida de la sensación, primero del tacto y la vibración, y a continuación del frío, dolor rápido, calor y dolor lento, en este orden y extendiéndose en sentido centrípeto. Los estudios fisiológicos confirmaron la teoría de Lewis y colaboradores, según la cual la compresión bloquea la función de las fibras nerviosas en orden relacionado con su tamaño. La liberación del manguito da por resultado parestesias poscompresión, en las cuales se reconoce un incremento espontáneo a lo largo de las fibras nerviosas mielínicas, desde sitios ectópicos que se localizan a cierta distancia del sitio de la compresión. En un lapso de segundos aparecen cambios posisquémicos: la mano fría y pálida se torna roja y caliente y sobreviene una serie de sensaciones hormigueantes, pinchantes y a manera de calambres que llegan a su intensidad máxima en 90 a 120 segundos, y que se disipan con lentitud (Lewis). La función sensitiva se recupera en orden inverso en relación con la forma en que se perdió. Las descargas espontáneas y ectópicas similares explican el predominio de los síntomas parestésicos muy al principio en las neuropatías desmielinizantes agudas, incluso antes que apareciera la pérdida sensitiva o el adormecimiento. Es importante destacar que estos signos de compresión no provienen de isquemia nerviosa, como suele afirmarse, sino que son consecuencia de cambios fisiológicos reversibles en la mielina y las fibras axónicas.

Ejemplos de la susceptibilidad de un nervio dañado a la presión son ciertas maniobras habituales para la provocación de fenómenos sensitivos positivos, como el *signo de Tinel*, que consiste en hormigueo a la percusión de un nervio periférico en regeneración, y el *signo de Phalen*, que se caracteriza por parestesias en el territorio del nervio mediano al flexionarse la muñeca. En el caso de un nervio seccionado, la regeneración del extremo proximal se inicia en un plazo de días. Las yemas finas y en regeneración son extraordinariamente sensibles a la estimulación mecánica que produce hormigueo o signo de Tinel y a algunas sustancias químicas endógenas como la P.

Cambios sensitivos causados por afección de múltiples nervios (polineuropatía)

(Cuadro 9-2)

En la mayor parte de los casos de polineuropatía, los cambios sensitivos se acompañan de grados variables de pérdida motora y refleja. Por lo general, el trastorno de la sensibilidad es simétrico en ambos lados. Como en la mayor parte de los casos de polineuropatía se afectan al máximo las fibras más largas y más gruesas, la pérdida de la sensibilidad es más grave en los pies y las piernas y, si existe compromiso de las extremidades superiores, las manos. El término *guante y media*, utilizado a menudo para describir la distribución de la pérdida sensitiva en la polineuropatía, atrae la atención hacia un patrón predominantemente distal de ataque, pero no indica que el cambio de la sensación normal a la deteriorada, de modo característico, es gradual (a diferencia de ello, en la histeria hay definición neta en el borde de la sensación normal y la ausencia de ella). El abdomen, tórax y cara están indemnes, con excepción de los casos más graves, en los cuales pueden encontrarse cambios de la sensibilidad sobre la región púbica y alrededor de la boca.

Cuando la neuropatía es primordialmente desmielinizante, en vez de axónica, las parestesias son una manifestación temprana y se observan en los territorios distales de los nervios; cuando se afectan nervios cortos (p. ej., el trigémino), las parestesias aparecen en porciones corporales proximales como la región peribucal.

La pérdida de la sensibilidad suele afectar todas las modalidades de la sensación, aunque es difícil igualar los grados de trastorno de los sentidos de dolor, tacto, temperatura, vibración y posición, pues una modalidad puede estar al parecer indemne fuera de proporción respecto de las otras. Esta característica clínica puede explicarse probablemente porque la enfermedad de los nervios periféricos puede dañar de manera selectiva las fibras sensitivas de tamaño diferente. Por ejemplo, la degeneración axónica o la desmielinización de las grandes fibras cinestésicas producen pérdida de los sentidos vibratorio y de posición, y dejan relativamente indemnes a los sentidos de dolor, temperatura y, en cierto grado, percepción táctil. La polineuropatía mencionada, si es extrema, origina movimientos seu-

Cuadro 9-2
Signos de los síndromes sensitivos periféricos y de médula espinal en la exploración (consúltese el texto y el cap. 46)

Polineuropatía
- Pérdida sensitiva distal simétrica
- La pérdida sensitiva puede afectar preferentemente una modalidad
- Arreflexia o hiporreflexia
- Debilidad (si está presente) simétrica

Polirradiculopatía
- Pérdida sensitiva y motora asimétrica
- Hay ataque diferencial de zonas proximales y distales de extremidades
- La pérdida refleja se limita a la región de las raíces afectadas

Ganglionopatía
- Afecta todas las modalidades sensitivas
- Hay ataque de las porciones proximales del cuerpo
- Ataxia

Síndrome tabético
- Los signos más notables son pérdida del sentido vibratorio y de posición de los pies
- Signo de Romberg
- Deformidades articulares secundarias (Charcot)
- Arreflexia

Mielopatía
- Lesión transversa completa; pérdida de todas las modalidades sensitivas por debajo del nivel de la lesión
- Siringomielia: pérdida del sentido del dolor y térmico con conservación del sentido del tacto y posición articular/vibración en una región restringida de cuello, cabeza, brazos y manos
- Síndrome de arteria espinal anterior: pérdida del sentido del dolor con conservación de los sentidos de vibración y articular por debajo del nivel de la lesión
- Columna posterior: igual que en la tabes, pero no se pierden los reflejos
- Hemimédula (Brown-Séquard): pérdida del sentido del dolor en la mitad contraria a la lesión y que comienza varios niveles abajo; la pérdida del sentido de vibración y de posición articular se manifiesta en el lado de la lesión y por debajo de ella

doatetoides en los dedos extendidos (manos o pies); también puede originar ataxia sensitiva que proviene de la afección de nervios de grueso diámetro destinados a los haces espinocerebelosos.

A diferencia de ello, el ataque de axones mielínicos y amielínicos de fino calibre afecta el dolor, la temperatura y la sensación de tipo autónomo con conservación de los sentidos propioceptivo, de vibración y táctil, y así genera un síndrome llamado "seudosiringomiélico" dado que estimula el dolor disociado proveniente de la pérdida sensitiva táctil, que se observa en enfermedades de la médula espinal (consúltese "Síndromes sensitivos de médula espinal"). La analgesia duradera puede ocasionar úlceras tróficas y articulaciones de Charcot. Estos perfiles especiales de pérdida y también los producidos por las plexopatías y la mononeuritis múltiple se exponen con mayor detalle en el capítulo 46.

Cambios sensitivos por ataque de raíces nerviosas (radiculopatía) (Figs. 9-1 a 9-3 y cuadro 9-2)

La inervación superficial de las raíces sensitivas constituye uno de los medios de orientación más útiles y fiables para la localización neurológica, y los dermatomas son conocidos de todos los médicos. En virtud de la sobreposición considerable de las raíces adyacentes, la sección de una sola raíz sensitiva no produce pérdida completa de la sensación en alguna zona particular de la piel. No obstante, la compresión de una sola raíz sensitiva cervical o lumbar (p. ej., por una hernia del disco intervertebral) puede ocasionar una alteración segmentaria de la sensibilidad cutánea. Cuando dos o más raíces contiguas se han dividido por completo, se puede demostrar una zona de pérdida de la sensibilidad rodeada por una estrecha región de pérdida parcial de la sensibilidad, en la cual puede o no ser evidente una elevación del umbral acompañada por sensibilidad excesiva (disestesia). Por razones aún no definidas, la pérdida sensitiva parcial por lesiones radiculares es más fácil de demostrar mediante el uso de un estímulo doloroso respecto de uno táctil o de presión. Se pueden perder los reflejos tendinosos y cutaneomusculares (abdominales, cremasteriano), pero sólo en la zona de inervación de la raíz o las raíces afectadas. Si se conserva la sensibilidad de dolor, se puede intensificar mediante el movimiento de la columna vertebral y entonces se irradia en dirección proximodistal.

La enfermedad de las raíces nerviosas origina "descargas de dolor" y sensación de ardor que se proyecta a lo largo del curso de sus nervios sensitivos. Los ejemplos comunes son la ciática, por la compresión de las raíces lumbares inferiores o sacras superiores y el dolor agudo que se irradia desde el hombro y avanza hacia la porción superior del brazo por la protrusión de un disco cervical.

Cuando se afectan varias raíces (*polirradiculopatía*) por un proceso infiltrativo, inflamatorio o compresivo, el síndrome es más complejo y necesita diferenciarse de la polineuropatía. Sus características distintivas son la debilidad muscular asimétrica, la afección diferencial de las partes proximales y distales de las extremidades y el dolor y la pérdida de la sensibilidad, que concuerda con la afección de varias raíces, no necesariamente las contiguas. Los detalles se encuentran en el capítulo 46.

Cambios sensitivos secundarios a la afección de los ganglios sensitivos (neuronopatía sensitiva, ganglionopatía) (Cuadro 9-2)

Los padecimientos extensos de los ganglios de las raíces dorsales producen muchos de los mismos defectos sensitivos de las afecciones de las raíces, pero es única porque las áreas proximales del cuerpo muestran una pronunciada pérdida sensorial; la cara, mucosa bucal, bóveda del cráneo, tronco y genitales pueden ser los sitios de hipoestesia e hipoalgesia. La propiocepción está disminuida o abolida en las partes corporales distales y hasta cierto grado en las proximales, lo que provoca también ataxia, algunas veces muy notable, y seudoatetosis. Se pierden los reflejos tendinosos. Con frecuencia se reconocen signos de disautonomía, pero la fuerza se conserva por completo. El reconocimiento de este patrón inusual de pérdida pansensorial es de gran importancia diagnóstica, ya que se origina de la consideración de diferentes enfermedades subyacentes que pueden de otra forma descartarse; éstas se revisan en el capítulo 46. Las causas principales de este síndrome son paraneoplásicas, conjuntivopatías, en particular síndrome de Sjögren, exposición a tóxicos e inflamación idiopática.

Síndrome tabético El síndrome mencionado puede considerarse como un tipo especial de polirradiculopatía o ganglionopatía, pero se le suele incluir dentro de las enfermedades de la médula espinal. Este síndrome es consecuencia de la lesión de las grandes fibras propioceptivas y de otros tipos de las raíces lumbosacras posteriores (y en ocasiones también de las cervicales). Se debe típicamente a neurosífilis, pero también a diabetes mellitus y a otras enfermedades de las raíces posteriores, los ganglios de la raíz dorsal o ambas cosas. Quejas frecuentes son adormecimiento o parestesias y dolores centelleantes o lancinantes; durante la exploración se encuentran arreflexia, anomalías de la marcha (pág. 103) e hipotonía sin debilidad muscular significativa. La pérdida de la sensibilidad puede afectar sólo a los sentidos de vibración y posición en las extremidades inferiores, pero en los casos graves se pueden añadir la pérdida o el

trastorno del sentido del dolor superficial o profundo o del tacto. Los pies y las piernas son los más afectados, mucho menos a menudo los brazos y el tronco. El signo de Romberg es notorio. Con frecuencia se observan atonicidad de la vejiga urinaria y cambios tróficos articulares (articulaciones de Charcot) así como crisis de "dolor gástrico".

También se han de mencionar los casos raros de ausencia congénita de toda sensación cutánea que es consecuencia de que no hubo desarrollo de las pequeñas neuronas ganglionares sensitivas. Un defecto semejante aunque parcial puede observarse en el síndrome de Riley-Day (págs. 464 y 1159). Se observan también otras formas de polineuropatía hereditaria que originan insensibilidad universal. El colega R.D. Adams ha comentado el caso de un hermano y una hermana adolescentes que atendió con dicho trastorno.

Síndromes sensitivos de la médula espinal

(Fig. 9-5)
Véase también el capítulo 44.

Síndrome sensitivo espinal completo En caso de lesión transversal completa de la médula espinal, la pérdida más llamativa se refiere al poder motor; no obstante, lo más característico es la pérdida de todas las formas de sensación por debajo del nivel que corresponde a la zona lesionada. Puede haber una zona estrecha de hiperestesia a la altura del borde superior de la zona anestésica. La pérdida de la sensación de dolor, temperatura y tacto se inicia uno a dos segmentos por debajo del nivel de la lesión; tienen niveles menos definidos las pérdidas de los sentidos vibratorio y de posición. La pérdida de la sensibilidad (y motora) en las lesiones de la médula espinal que abarca tanto a la sustancia gris como a la sustancia blanca se expresa en patrones correspondientes a los segmentos corporales o dermatomas. Éstos se ilustran en las figuras 9-2 y 9-3, y son más precisos en el tronco, sitio en el que cada nervio intercostal presenta distribución transversal.

Además, es importante recordar que durante la evolución subaguda y crónica de una lesión transversal de la médula espinal puede haber mayores discrepancias entre el nivel de la lesión y el de la pérdida de la sensibilidad; esta última asciende a medida que progresa la lesión. Dicha característica se puede comprender si se concibe una lesión que evoluciona desde la periferia hacia el centro de la médula espinal y que afecta primero a las fibras más externas que transmiten la sensación de dolor y temperatura desde las piernas. A la inversa, la lesión que avanza desde el centro de la médula afecta a estas modalidades en el orden contrario con la llamada preservación sacra.

Hemisección de la médula espinal (síndrome de Brown-Séquard) En algunos casos raros, la enfermedad está confinada o predomina en un lado de la médula espinal; se afectan las sensaciones de dolor y térmica en el lado opuesto del cuerpo y se altera la sensación propioceptiva en el mismo lado de la lesión. La pérdida de la sensación de dolor y temperatura se inicia uno o dos segmentos por debajo de la lesión. El síndrome queda completo con parálisis motora espástica acompañante en el lado de la lesión (fig. 9-5). No se afecta la sensación táctil, puesto que las fibras de un lado del cuerpo están distribuidas en fascículos (columnas posteriores, fascículos espinotalámicos anterior y lateral) en ambos lados de la médula.

Síndrome siringomiélico (lesión de la sustancia gris central) Debido a que las fibras que conducen las sensaciones de dolor y temperatura cruzan la médula espinal en la comisura anterior, la lesión de extensión vertical considerable en esta localización anula, de manera característica, estas modalidades en uno o ambos lados sobre varios segmentos (dermatomas), aunque deja incólume la sensación táctil (fig. 9-5). Este tipo de *pérdida disociada de la sensibilidad* suele ocurrir con una distribución segmentaria y como la lesión afecta a menudo otras partes de la sustancia gris, de manera habitual hay también grados variables de amiotrofia segmentaria y pérdida de los reflejos. Si la lesión se extiende hasta la sustancia blanca, se unen los signos de los fascículos corticoespinal, espinotalámico y de la columna posterior. La causa más frecuente de las lesiones de este tipo en la región cervical es el desarrollo de siringomielia;

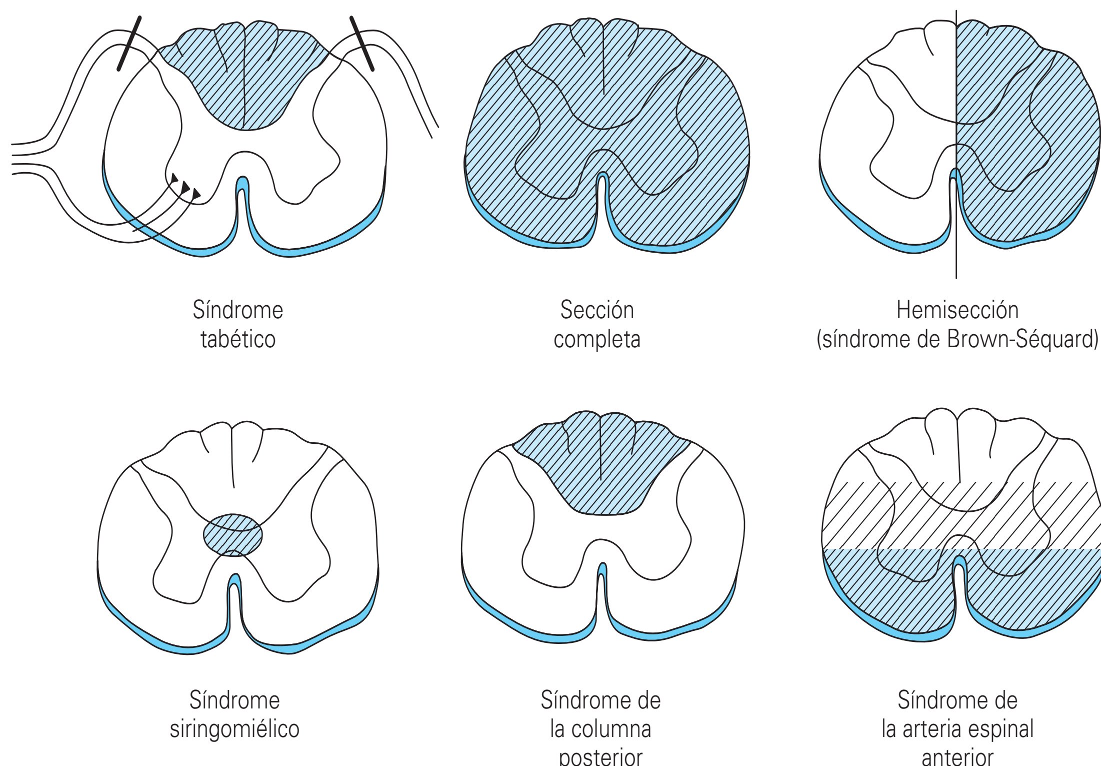


Figura 9-5. Sitios de lesiones que ocasionan síndromes característicos de la médula espinal (las áreas sombreadas indican las lesiones).

causas menos frecuentes son tumor, traumatismo y hemorragia intrabulbares. Antes se aludió al síndrome *seudosiringomiélico* en relación con neuropatías de fibras pequeñas que simulan siringomielia (véase también la pág. 1114).

Síndrome de la columna posterior (dorsal) Las parestesias en la forma de sensaciones de hormigueo y pinchazos o de constricción de una banda o "cinto" son señalamientos frecuentes en casos de ataques de la columna posterior. En algunas situaciones, como signo adicional, puede haber una sensación difusa ardorosa y desagradable en respuesta al pinchazo de alfiler. Se produce la pérdida del sentido de vibración y posición por debajo del nivel de la lesión, pero es poca la alteración en la percepción del dolor y la temperatura y por lo común se conservan indemnes. Las lesiones de la columna posterior provienen de la interrupción de las proyecciones centrales de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, razón por la cual es difícil diferenciar de algún cuadro que ataque fibras gruesas en raíces sensitivas (síndrome tabético); sin embargo, no hay deterioro, en el primer caso, de los reflejos tendinosos, y quedan eliminados en la tabes. En algunas enfermedades que afectan las columnas dorsales puede haber afección predominante de la sensación vibratoria, en tanto que el sentido de otras posiciones muestra mayor menoscabo. En el caso de lesiones completas de la columna posterior, de las cuales sólo unas cuantas han sido corroboradas en el examen *post mortem*, además de que el paciente carece de la percepción del movimiento y la posición de parte de su cuerpo por debajo de la lesión, hay disminución o ausencia de todos los tipos de discriminación sensitiva (consúltese la revisión de Nathan y col.). Si la lesión se produce en un punto alto de la región cervical se verifica torpeza y dificultad para palpar los objetos e incapacidad de reconocer sus características por tacto, a pesar de que esté relativamente intacta la sensación de tacto y presión. La estereoanestesia se expresa por deficiencias de la grafestesia y la localización táctil. Puede haber perturbaciones poco comunes del tacto y la presión que se manifiestan por la labilidad del umbral, persistencia de la sensación después de eliminar el estímulo, y a veces alucinaciones táctiles y posturales. Nathan y colaboradores confirmaron la observación no intuitiva de que las lesiones de la columna posterior causan sólo defectos leves en la sensación de tacto y presión, y que las lesiones de los haces espinotalámicos anterolaterales causan sólo defectos mínimos o no los causan en tales modalidades sensitivas. Sin embargo, la lesión combinada de las dos vías origina una pérdida total de la sensibilidad táctil y de presión, por debajo de la lesión; ello no se compagina fácilmente con las observaciones clínicas antes mencionadas.

La pérdida de las funciones sensitivas que surge después de una lesión de la columna posterior (como deficiencia en la discriminación de dos puntos; trazado de una figura; detección de la forma, el tamaño, el peso y la contextura de objetos y la capacidad para detectar la dirección y velocidad de un estímulo móvil por la piel) puede remedar una lesión "cortical" parietal, pero difiere en cuanto a que en los síndromes de médula espinal también se pierde el sentido vibrátil. En varios casos registrados, la interrupción de las columnas posteriores mediante incisión quirúrgica u otros tipos de lesión no produjo pérdida permanente de las modalidades sensitivas que supuestamente conducen estas vías (Cook y Browder, Wall y Noordenbos). Como no se efectuaron estudios de necropsia de estos casos, es posible que hayan permanecido indemnes algunas de las fibras de la columna posterior. Además, no hay que olvidar que no todas las fibras propioceptivas ascienden hacia los núcleos grácil y cuneiforme; algunas dejan las columnas posteriores en la región lumbar y hacen sinapsis con neuronas secundarias en la sustancia gris espinal, desde las que ascienden fibras por el cordón posterolateral del mismo lado. Sólo prosiguen hacia los núcleos grácil y cuneiforme las fibras cutáneas. La proposición de Wall y Noordenbos, que es discutible, sostiene que estos pacientes no pierden las modalidades atribuidas por consenso general a las columnas posteriores, sino la capacidad para efectuar tareas que exigen análisis simultáneo de las características espaciales y temporales del estímulo.

Las causas usuales del síndrome de columna posterior son esclerosis múltiple, deficiencia de vitamina B_{12}, tabes dorsal e infección por HIV y HTLV-1.

Mielopatía anterior (síndrome de la arteria espinal anterior) En caso de infarto de la médula espinal en el territorio irrigado por la arteria espinal anterior, o de otras lesiones destructivas que afectan la porción ventral de la médula de manera predominante, como sucede en algunos casos de mielitis, se encuentran pérdida de la sensación del dolor y la temperatura por debajo del nivel de la lesión y sensación propioceptiva indemne de manera relativa o absoluta (véase también pág. 1068). Como los fascículos corticoespinales y la sustancia gris ventral se hallan también dentro del área de distribución de la arteria espinal anterior, la parálisis espástica es una característica marcada de este síndrome (fig. 9-5).

Trastornos de la sensación secundarios a lesiones del tallo cerebral

Un aspecto característico de las lesiones bulbares es la ocurrencia, en muchos casos, de un trastorno cruzado de la sensibilidad, es decir, pérdida de la sensación de dolor y temperatura en un lado de la cara y en el lado opuesto del cuerpo. Esto se explica por la afección del fascículo trigémino descendente, o de su núcleo, y del fascículo espinotalámico lateral cruzado en un lado del tallo cerebral y casi siempre se debe a infarto bulbar lateral (síndrome de Wallenberg). En la parte alta del bulbo raquídeo, puente y mesencéfalo discurren juntos los fascículos espinotalámico lateral y trigeminotalámico cruzado y la lesión a estos niveles produce pérdida de la sensación de dolor y temperatura en la mitad opuesta de la cara y el cuerpo. No hay parestesias táctiles, sólo disestesias térmicas o dolorosas. En la parte alta del tallo cerebral el fascículo espinotalámico y el lemnisco medial se vuelven confluentes, de modo que la lesión situada en un punto apropiado causa pérdida contralateral de todas las sensaciones superficiales y profundas. A menudo se relacionan parálisis de nervios craneales, ataxia cerebelosa o parálisis motora, como se indica en la revisión de apoplejías en esta región (cap. 34). En otras palabras, es poco factible que una lesión a cualquier altura del tallo encefálico origine una perturbación sensitiva aislada.

Pérdida hemisensitiva a causa de una lesión del tálamo (síndrome de Déjerine-Roussy)

La afección de los núcleos ventrales posterolateral (VPL) y posteromedial (VPM) del tálamo, habitualmente a causa de una lesión vascular y menos a menudo por un tumor, provoca pérdida o disminución de todas las formas de sensación en el lado opuesto del cuerpo. El sentido de la posición se afecta con más frecuencia que cualquier otra función sensorial y por lo regular, pero no siempre, en forma más acentuada que la pérdida del tacto y el piquete de alfiler. En caso de recuperación parcial de la sensación, pueden aparecer en el lado afectado del cuerpo dolor o malestar espontáneo (dolor talámico), a veces de tipo exasperante y, por tanto, cualquier estímulo puede encerrar una cualidad desagradable difusa persistente (pág. 676). Los estímulos térmicos, en especial fríos, los trastornos emocionales, sonidos fuertes e incluso ciertos tipos de música pueden agravar el estado doloroso. A pesar de la reacción excesiva a los estímulos punzantes, térmicos o de otros tipos, el paciente suele manifestar un umbral elevado del dolor, esto es, se requiere un estímulo más intenso que el normal para inducir la sensación dolorosa (hipoalgesia con hiperpatía). En ocasiones el mismo tipo de síndrome doloroso acompaña a las lesiones de la sustancia blanca del lóbulo parietal o el lemnisco medio, o incluso de las columnas posteriores de la médula espinal.

Es importante destacar que un síndrome hemisensitivo sintomático, por lo común con pocos cambios objetivos, se observa a menudo sin signos manifiestos de daño talámico o de médula espinal; ello se observa sobre todo en mujeres jóvenes, como ha destacado Toth. Diversos pacientes atendidos por los autores con este cuadro benigno tuvieron también migraña, y una, como en la serie Toth, un síndrome antifosfolípidos.

Pérdida sensitiva a causa de lesiones del lóbulo parietal

En el síndrome del lóbulo parietal anterior (síndrome de Verger-Déjerine) están trastornadas sobre todo las funciones sensitivas discriminatorias de la pierna, el brazo y el lado de la cara opuestos, sin anormalidades de las modalidades primarias de la sensación (a menos que la lesión sea profunda). Los hallazgos más notables son la pérdida del sentido de la posición y el movimiento, la alteración de la capacidad para localizar estímulos táctiles y dolorosos (topagnosia), incremento del umbral de dos puntos y astereognosia, como se describe en una sección anterior de este capítulo y en la página 400.

Otra manifestación característica de las lesiones del lóbulo parietal es la *desatención sensitiva*, *extinción* o *negación*. Como reacción a las pruebas bilaterales simultáneas de partes simétricas por medio de estímulos táctiles o dolorosos, el individuo puede reconocer sólo el estímulo en el lado sano; en contraste, si se tocan o pinchan la cara y la mano o el pie del lado afectado, solamente se puede observar el estímulo de la cara. Al parecer, las estructuras craneales regulan más la atención que cualesquiera otras partes menos inervadas. Se produce un fenómeno similar cuando se descargan de modo simultáneo estímulos visuales en los campos periféricos derecho e izquierdo. Aun así cada estímulo, cuando se aplica por separado a cada lado o a cada parte del lado afectado, se percibe y localiza de manera apropiada. En la negación sensitiva el paciente ignora un lado del cuerpo y el espacio extrapersonal contralateral a la lesión parietal, que suele encontrarse en el hemisferio no dominante. Las lesiones parietales izquierdas pueden inducir también negación sensitiva (derecha), pero con menor frecuencia. Este tipo de negación sensitiva o extinción de la sensación, que puede ocurrir también de manera ocasional en caso de lesiones de la columna posterior y del lemnisco medio, puede identificarse en personas que no manifiestan síntomas de la sensibilidad. En el capítulo 22 se consideran con mayor profundidad estos fenómenos y otros aspectos de las lesiones del lóbulo parietal.

Existe otro síndrome más del lóbulo parietal (Déjerine- Mouzon) que se distingue por trastorno grave de las modalidades primarias de la sensación (sensaciones dolorosa, térmica, táctil y vibratoria) sobre la mitad del cuerpo. La parálisis es variable y, con recuperación parcial, puede presentarse una torpeza que semeja la ataxia cerebelosa. Puesto que el trastorno sensitivo simula al ocasionado por una lesión talámica, Foix y colaboradores lo llamaron *seudotalámico*. Se observa también hiperpatía, de manera semejante a la del síndrome de Déjerine-Roussy (véase más adelante), en pacientes con lesiones parietales corticosubcorticales. Foix y colegas atribuyeron el síndrome seudotalámico a un infarto silviano; Bogousslavsky y colaboradores lo rastrearon hasta un infarto parietal consecutivo a oclusión de la rama parietal ascendente de la arteria cerebral media. En cada uno de los síndromes del lóbulo parietal que se han mencionado, si se afecta el hemisferio dominante, puede haber afasia, agnosia táctil bimanual o síndrome de Gerstmann; en las lesiones no dominantes puede reconocerse anosognosia (pág. 401).

En el caso de las lesiones parietales, muchas veces las reacciones del paciente a los estímulos sensitivos son variables. Un error frecuente es atribuir esta anomalía a la histeria. Una lesión que se confina sólo a una parte de la corteza parietal (los mejores ejemplos son los casos de heridas craneales por proyectil de arma de fuego o fragmentos de granada) puede dar por resultado pérdida circunscrita de la sensibilidad superficial en una extremidad opuesta, lo que da la impresión de una lesión de raíz o nervio periférico.

Pérdidas de la sensación por sugestibilidad e histeria (Véase también cap. 56)

La posibilidad de pérdida de la sensación por sugestión en un paciente es real, como se indicó con anterioridad. Las personas histéricas rara vez se quejan espontáneamente de pérdida sensitiva cutánea, aunque pueden recurrir al término *adormecimiento* para indicar parálisis de una extremidad. La exploración, por otra parte, puede revelar hemianestesia completa, a menudo con reducción de los sentidos de audición, vista, olfato y gusto, lo mismo que trastorno del sentido de vibración sobre toda la mitad del cráneo, la mayor parte de estas imposibilidades anatómicas. Puede observarse también anestesia de toda una extremidad o pérdida de la sensación precisamente definida sobre parte de una extremidad, que no se ajusta a la distribución de una raíz o un nervio cutáneo. Lo mejor es efectuar el diagnóstico de hemianestesia histérica mediante desencadenamiento de los otros síntomas importantes de histeria o, si no es posible lograrlo, observando discrepancias entre este tipo de pérdida de la sensibilidad y la que ocurre como parte de los síndromes sensitivos conocidos con verificación anatómica.

Algunas veces, en un sujeto en el que no hay otra anomalía neurológica o en el que padece un síndrome neurológico definido, el médico queda sorprendido ante los datos de la sensibilidad que son por completo inexplicables y discordantes. En estos casos debe intentarse razonar a fondo el diagnóstico sin tomar en cuenta los datos de la sensibilidad.

Diagnóstico de síndromes somatosensoriales

Con frecuencia es posible la afirmación de síndromes clínicos sensitivos mediante la aplicación de las *pruebas electrofisiológicas*. En las lesiones de los nervios se encuentra lentificación y reducción de la amplitud de la conducción de los nervios sensitivos en las lesiones de los nervios, pero sólo si la afección es distal al ganglio sensitivo. Por lo tanto, una pérdida sensitiva grave en un patrón neuropático con preservación de los potenciales de acción del nervio sensitivo apunta a una radiculopatía. La pérdida de las reacciones H y F, o la lentificación de ellas, constata la presencia de lesiones en partes proximales de nervios, plexos y raíces. Por medio de los potenciales evocados somatosensitivos es posible demostrar conducción más lenta en el nervio periférico, en la médula espinal hasta un punto en la parte baja del bulbo raquídeo, entre el lemnisco medio y el tálamo, y en la vía que corre desde el tálamo hasta la corteza cerebral. En el contexto de la pérdida sensitiva regional, se obtiene la máxima utilidad de los potenciales evocados porque demuestran enfermedad radicular cuando son normales los datos de conducción de los nervios sensitivos; por lo demás, a menudo se les utiliza para corroborar el diagnóstico de esclerosis múltiple, y en estos casos puede haber o no manifestaciones sensitivas correspondientes (consúltese el cap. 2 para mayores comentarios).

En la práctica, rara vez es necesario examinar todas las modalidades de la sensación y la percepción. En el caso de las lesiones de un solo nervio periférico, las más informativas son las pruebas de tacto y pinchazo de alfiler. En caso de enfermedad de la médula espinal, los estímulos de pinchazo y térmicos son los más reveladores de lesiones de la columna lateral; las pruebas de los sentidos de vibración, posición y movimiento, en particular del sentido de dirección de un estímulo dérmico, indican con toda seguridad lesiones de la columna posterior. La de menos utilidad es la prueba del tacto. En las lesiones del tallo cerebral se afectan con regularidad todos los modos de sensación, entre ellos el tacto, y esto se aplica en general a las lesiones talámicas. Por consiguiente, la localización de la enfermedad es la que guía al médico en la selección de las pruebas.

BIBLIOGRAFÍA

BERTELSMANN FW, HEIMANS JJ, WEBER EJM, et al: Thermal discrimination thresholds in normal subjects and in patients with diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:686, 1985.

BOGOUSSLAVSKY J, ASSAL G, REGLI F: Aphasie afferente motrice et hemisyndrome sensitif droite. *Rev Neurol* 138:649, 1982.

BRODAL A: The somatic afferent pathways, in *Neurological Anatomy*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1981, pp 46–147.

CARMON A: Disturbances of tactile sensitivity in patients with unilateral cerebral lesions. *Cortex* 7:83, 1971.

CARMON A, BENTON AL: Tactile perception of direction and number in patients with unilateral cerebral disease. *Neurology* 19:525, 1969.

CASELLI RJ: Rediscovering tactile agnosia. *Mayo Clin Proc* 66:129, 1991.

COOK AW, BROWDER EJ: Function of the posterior column. *Trans Am Neurol Assoc* 89:193, 1964.

CORKIN S, MILNER B, RASMUSSEN T: Tactually guided maze learning in man: Effects of unilateral cortical excision and bilateral hippocampal lesions. *Neuropsychologia* 3:339, 1965.

CORKIN S, MILNER B, RASMUSSEN T: Effects of different cortical excisions on sensory thresholds in man. *Trans Am Neurol Assoc* 89:112, 1964.

DAVIDOFF RA: The dorsal columns. *Neurology* 39:1377, 1989.

DYCK PJ, KARNES J, O'BRIEN PC, ZIMMERMAN IR: Detection thresholds of cutaneous sensation in humans, in Dyck PJ, Thomas PK, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 706–728.

FOIX C, CHAVANY JA, LEVY M: Syndrome pseudothalamique d'origine parietale. *Rev Neurol* 35:68, 1965.

GREAVES MS, WALL PD: Pathophysiology of itching. *Lancet* 348:938, 1996.

KEEGAN JJ, GARRETT FD: The segmental distribution of the cutaneous nerves in the limbs of man. *Anat Rec* 102:409, 1948.

KIBLER RF, NATHAN PW: A note on warm and cold spots. *Neurology* 10: 874, 1960.

LELE PP, WEDDELL G: The relationship between neurohistology and corneal sensibility. *Brain* 79:119, 1956.

LEWIS T, PICKERING GW, ROTHSCHILD P: Centrifugal paralysis arising out of arrested blood flow to the limb, including notes on a form of tingling. *Heart* 16:1, 1931.

LIGHT AR, PERL ER: Peripheral sensory systems, in Dyck PJ, Thomas PK, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, chap 8, pp 149–165.

LINDBLOM U, OCHOA J: Somatosensory function and dysfunction, in Asbury AK, McKhann GM, McDonald IW (eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, chap 16, pp 213–228.

LOH L, NATHAN PW: Painful peripheral states and sympathetic blocks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41:664, 1978.

MARKEL R: Human cutaneous mechanoreceptors during regeneration: Physiology and interpretation. *Ann Neurol* 18:165, 1985.

MAYO CLINIC: *Examinations in Neurology*, 7th ed. St Louis, Mosby, 1998.

MOBERG E: The role of cutaneous afferents in position sense, kinaesthesia and motor function of the hand. *Brain* 106:1, 1983.

MOUNTCASTLE VG: Central nervous mechanisms in sensation, in Mountcastle VB (ed): *Medical Physiology*, 14th ed. Vol 1. Part 5. St Louis, Mosby, 1980, chaps 11–19, pp 327–605.

NATHAN PW, SMITH MC, COOK AW: Sensory effects in man of lesions in the posterior columns and of some other afferent pathways. *Brain* 109: 1003, 1986.

OCHOA JL, TOREBJORK HE: Paraesthesiae from ectopic impulse generation in human sensory nerves. *Brain* 103:835, 1980.

RAY BS, WOLFF HG: Studies on pain: Spread of pain: Evidence on site of spread within the neuraxis of effects of painful stimulation. *Arch Neurol Psychiatry* 53:257, 1945.

ROLAND PE, LADEGAARD-PEDERSON H: A quantitative analysis of sensations of tension and of kinaesthesia in man. *Brain* 100:671, 1977.

SEMMES J, WEINSTEIN S, GHENT L, TEUBER H-L: *Somatosensory Changes after Penetrating Brain Wounds in Man*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1960.

SINCLAIR D: *Mechanisms of Cutaneous Sensation*. Oxford, England, Oxford University Press, 1981.

TOREBJORK HE, VALLBO AB, OCHOA JL: Intraneural micro-stimulation in man: Its relation to specificity of tactile sensations. *Brain* 110:1509, 1987.

TOTH C: Hemisensory syndrome is assoicated with a low diagnostic yield and a nearly uniform benign prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1113, 2003.

TOWER SS: Unit for sensory reception in the cornea. *J Neurophysiol* 3: 486, 1940.

TROTTER W, DAVIES HM: Experimental studies in the innervation of the skin. *J Physiol* 38:134, 1909.

WALL PD, NOORDENBOS W: Sensory functions which remain in man after complete transection of dorsal columns. *Brain* 100:641, 1977.

WEDDELL G: The multiple innervation of sensory spots in the skin. *J Anat* 75:441, 1941.

YOSIPOVITCH G, GREAVES MW, SCHMETZ M: Itch. *Lancet* 361:690, 2003.

CAPÍTULO 10

CEFALEA Y OTROS DOLORES CRANEOFACIALES

De todos los estados dolorosos que afligen al ser humano, sin duda la cefalea es el que ocurre más a menudo y compite con la dorsalgia como el motivo más frecuente para la búsqueda de atención médica. De hecho, hay tantos casos de cefalea que se han establecido clínicas especiales para su tratamiento. Como son muchas las cefaleas que se deben a enfermedades médicas más que neurológicas, el problema le corresponde al médico general. En todo caso, siempre se plantea la interrogante de una afección intracraneal, de modo que es difícil tratar de manera adecuada estos casos sin tener conocimientos sobre medicina neurológica.

Tiene cierto interés el hecho de que sean tantos los dolores que se concentran en la cabeza. Son varias las explicaciones que pueden formularse. Por una parte, la cara y el cuero cabelludo tienen mayor cantidad de receptores al dolor que otras partes del cuerpo, quizá con la finalidad de proteger el valioso contenido del cráneo. Además, las cavidades nasal y bucal y los ojos y oídos, todos ellos delicados y muy sensibles, se encuentran en la cabeza y deben quedar por tanto protegidos del mismo modo; cuando se ven afectadas por enfermedad, cada una de estas partes puede inducir dolor a su propia manera. Por último, para una persona con alta preparación cultural, es mayor la preocupación acerca de lo que ocurre en la cabeza respecto de lo que sucede en otras partes del cuerpo puesto que la primera alberga al encéfalo y la cefalea plantea con frecuencia el espectro de un tumor cerebral u otros padecimientos del contenido craneal.

Desde el punto de vista semántico, el término *cefalea* debe incluir todos los dolores y molestias localizados en la cabeza, pero en la práctica su aplicación se restringe al malestar que se percibe en la región de la bóveda craneal. Los dolores faciales, linguales y faríngeos se conciben como aspectos un poco diferentes, por lo que se analizan por separado en la parte final de este capítulo y en el capítulo 47, dedicado a los pares craneales.

CONSIDERACIONES GENERALES

En el capítulo introductorio sobre dolor se aludió a la necesidad, cuando se enfrenta un caso caracterizado por dolor, de determinar su calidad, gravedad, localización, duración y evolución con el tiempo, lo mismo que de identificar los trastornos que lo producen, exacerban o alivian. Cuando se considera la cefalea en estos términos, se obtiene cierto grado de información útil, pero a menudo menor de lo que cabría esperar. Tampoco es probable que la exploración sea fructífera. La auscultación del cráneo puede descubrir un soplo (en caso de grandes malformaciones arteriovenosas) y la palpación identificar las arterias hipersensibles y endurecidas de la arteritis temporal, áreas sensibles sobre una metástasis craneal, un seno inflamado o un nervio occipital irritado. Sin embargo, con la excepción de dichos casos especiales, la exploración de la cabeza, aunque siempre necesaria, rara vez revela el diagnóstico.

En cuanto a la *calidad* (*características*) de la cefalea, puede ser de utilidad o no la descripción que ofrece el paciente. El interrogatorio persistente sobre este aspecto puede incluso sorprender algunas veces puesto que el sujeto suele asumir que las palabras *cefalea* o *dolor de cabeza* deben transmitir información suficiente al examinador sobre la naturaleza de su molestia. La mayor parte de las cefaleas, sin importar cuál sea su tipo, tienden a ser sordas, vagas y de localización imprecisa, como en el caso de las enfermedades de los tejidos que están en la profundidad en relación con la piel. Rara vez describe el individuo el tipo punzante del dolor que se origina en la piel. Cuando se le pide que compare el dolor con alguna otra experiencia sensitiva, puede aludir a cualidades como apretado, compresivo, explosivo, penetrante o pulsátil. La información más relevante que debe obtenerse es saber si la cefalea es pulsátil, pues indicaría un origen vascular. Pero no debe olvidarse que los pacientes emplean muchas veces la palabra *pulsátil* para referirse a la cefalea que aparece y desaparece sin ninguna relación con el pulso, mientras que la auténtica pulsación o palpitación, en especial si es hemicraneal, es muy característica de la migraña.

De manera semejante, deben aceptarse con precaución las afirmaciones sobre la *intensidad del dolor*, puesto que reflejan tanto la actitud de la persona como la manera acostumbrada de experimentar y reaccionar al dolor, lo mismo que su verdadera intensidad. A causa de su temperamento, algunas personas tienden a minimizar el malestar y otros lo magnifican. Un mejor índice de la intensidad es el grado al cual el dolor incapacita al paciente, sobre todo si no es propenso a enfermarse. Rara vez un ataque agudo de migraña permite la ejecución de las tareas diarias. Otro índice burdo de la gravedad de la cefalea es la cualidad de despertar al sujeto del sueño o impedirle dormir. Los dolores craneales más intensos son los relacionados con meningitis y hemorragia subaracnoidea, que tienen implicaciones graves, al contrario de la migraña, cefalea en racimos o tic doloroso, que no las tienen.

Los datos en cuanto a la *localización* de la cefalea tienden a ser menos informativos. La inflamación de una arteria extracraneal produce dolor localizado en el sitio del vaso. Las lesiones de senos paranasales, piezas dentarias, ojos y vértebras cervicales superiores inducen un dolor menos localizado, pero que aún se refiere a cierta región, por lo general frente, maxilares o zonas periorbitarias. Las lesiones intracraneales en la fosa posterior causan habitualmente dolor en la región occipitonucal y son homolaterales en el caso de que la lesión se halle en un lado. Las lesiones supratentoriales suscitan dolor frontotemporal, que también permite aproximarse al sitio en que se encuentra la lesión. La localización puede ser también engañosa. El dolor en las regiones frontales puede deberse a lesiones y mecanismos tan diversos como glaucoma, sinusitis, trombosis de las arterias vertebral o basilar, presión sobre el tentorio o elevación de la presión intracraneal. De manera semejante, la otalgia puede indicar afección del propio oído, aunque con más frecuencia este dolor se refiere desde otras regiones como garganta, músculos cervicales, columna vertebral o elementos de la fosa posterior. El dolor periorbitario y supraorbitario, si bien indicador a veces de alteración local, puede reflejar disección de la porción cervical de la arteria carótida interna. Las cefaleas localizadas en la bóveda craneal o las regiones biparietales son poco frecuentes, y deben plantear la sospecha de enfermedad de los senos esfenoidales o etmoidales o trombosis del seno sagital superior.

Son también datos de utilidad la *forma de inicio*, *curva de tiempo e intensidad* y *duración* de la cefalea respecto de un ataque único y su perfil temporal durante un periodo de años. En un extremo, la cefalea de la hemorragia subaracnoidea (a causa de aneurisma roto) ocurre como ataque súbito que alcanza su gravedad máxima en cuestión de segundos o minutos; en cambio, en el caso de la meningitis, puede sobrevenir de manera más gradual, durante varias horas o algunos días. En los individuos migrañosos es más frecuente el dolor intenso y breve que dura unos cuantos segundos en el globo ocular (oftalmodinia) o el cráneo (dolores de "picahielo"); la "cefalea de los helados", a causa del enfriamiento faríngeo,

es más común en migrañosos, con las características de la cefalea o sin ellas, pero por lo demás no se puede interpretar y es importante sólo por razón de su benignidad. La migraña típica aparece en las primeras horas de la mañana o el día, suele alcanzar el pico de su intensidad en el transcurso de unos pocos minutos hasta media hora y dura, a menos que se trate, de cuatro a 24 h y en ocasiones se mantiene hasta por 72 h. A menudo desaparece con el sueño. Es muy raro que se presente más de un ataque de migraña en varias semanas. Por lo regular, en un sujeto migrañoso que sufre varios ataques por semana se demuestra una combinación de migraña y cefalea tensional, una "cefalea de rebote" analgésica o, rara vez, alguna lesión intracraneal nueva e inadvertida. En contraste, es característico de una cefalea en racimos la presentación de dolor orbitotemporal unilateral intenso e insoportable, que inicia una o dos horas después de quedarse dormido o a horas predecibles durante el día y que recurre en la noche o el día por un periodo de varias semanas a meses; casi siempre un ataque individual se disipa en 30 a 45 minutos. Las cefaleas causadas por un tumor intracraneal pueden aparecer en cualquier momento del día o de la noche; interrumpir el sueño, variar de intensidad y durar minutos u horas; ello depende del incremento de la presión intracraneal. En el caso de masas en la fosa posterior el dolor tiende a empeorar en la mañana, al despertar la persona. Las cefaleas por tensión, que se describen con mayor amplitud, pueden persistir con intensidad variable durante semanas a meses o incluso más. En general, las cefaleas que recurren con regularidad durante muchos años resultan ser de tipo vascular o tensionales.

Siempre merece atención la *relación más o menos constante de la cefalea con ciertos sucesos biológicos y también con algunos factores precipitantes o agravantes (o mitigantes)*. Las cefaleas que ocurren con regularidad durante el periodo premenstrual suelen ser generalizadas y de grado leve ("tensión premenstrual"), pero también pueden ocurrir en estos momentos ataques de migraña. Las cefaleas que tienen su origen en un padecimiento de la columna vertebral cervical se distinguen por ser más intensas después de un periodo de inactividad, por ejemplo, después de dormir toda la noche y los primeros movimientos del cuello son tensos y dolorosos. Las cefaleas de las infecciones de los senos nasales pueden aparecer con regularidad cronométrica, al despertarse o hacia la mitad de la mañana; empeoran de manera habitual al levantarse y con los cambios de la presión atmosférica. Las cefaleas por esfuerzo visual, desde luego, ocurren después de emplear los ojos de manera prolongada, como sucede después de periodos largos y sostenidos de lectura, mirar luces resplandecientes o exponerse al resplandor de los monitores de video. En ciertos individuos, el alcohol, ejercicio intenso (como levantamiento de pesas), agacharse, esfuerzos, tos y el coito precipitan un tipo especial de cefalea súbita que dura unos cuantos segundos o minutos. Si la cefalea empeora con los movimientos repentinos o al toser o esforzarse, debe pensarse en un origen intracraneal. En ciertas personas susceptibles, la ira, la excitación o las preocupaciones pueden inducir una migraña. En otros sujetos, la migraña ocurre después de varias horas o un día de actividad intensa y estrés ("migraña del fin de semana"). Algunos individuos han descubierto que su migraña se alivia en forma momentánea con la compresión suave de la arteria carótida o temporal superficial en el lado adolorido y otros notan que la misma carótida es sensible durante la cefalea. O bien, la persona percibe el dolor cuando al peinarse golpea suavemente el cuero cabelludo, lo cual sugiere inflamación de las arterias temporales (arteritis temporal).

Estructuras craneales sensibles al dolor

Los conocimientos sobre la cefalea aumentaron en gran medida gracias a las observaciones efectuadas durante las operaciones cerebrales (Ray y Wolff). Estas experiencias informan que sólo son sensibles al dolor ciertos elementos del cráneo: a) piel, tejido subcutáneo, músculos, arterias extracraneales y periostio craneal; b) elementos delicados de ojo, oído, cavidades nasales y senos paranasales; c) senos venosos intracraneales y sus grandes vasos tributarios, en especial las estructuras pericavernosas; d) partes de la duramadre en la base del cráneo y arterias dentro de duramadre y piaracnoides, en particular porciones proximales de las arterias cerebrales anterior y media y segmento intracraneal de la arteria carótida interna; e) arterias meníngea media y temporal superficial, y f) nervios óptico, oculomotor, trigémino, glosofaríngeo, vago y primeros tres nervios cervicales. Es de interés que el dolor es prácticamente la única sensación producida por la estimulación de estas partes de la anatomía; el dolor se origina en las paredes de los vasos sanguíneos pequeños que contienen fibras del dolor (más adelante se analiza la naturaleza del dolor vascular).

Son de importancia también los sitios de referencia del dolor a partir de los elementos anatómicos mencionados. Los impulsos del dolor surgidos por la distensión de la arteria meníngea media se proyectan hacia la parte dorsal del ojo y la región temporal. El dolor proveniente del segmento intracraneal de la arteria carótida interna y las partes proximales de las arterias cerebrales media y anterior se percibe en el ojo y la región orbitotemporal. Carecen de sensibilidad el cráneo (hueso), gran parte de la piaracnoides y la duramadre sobre la convexidad del cerebro, parénquima cerebral, epéndimo y plexos coroideos.

Las vías por medio de las cuales los estímulos sensitivos, cualquiera que sea su naturaleza, se transmiten hacia el sistema nervioso central (SNC) son nervio trigémino, en particular su primera división y, en cierto grado, la segunda, que transmite impulsos desde frente, órbita, fosas anterior y media del cráneo y superficie superior del tentorio. Las ramas esfenopalatinas del nervio facial transmiten impulsos desde la región nasoorbitaria. Los nervios craneales noveno y décimo, y los tres primeros nervios cervicales transmiten impulsos desde la superficie inferior del tentorio y desde toda la fosa posterior. Las fibras simpáticas de los tres ganglios cervicales y las fibras parasimpáticas del ganglio esfenopalatino se mezclan con las fibras del trigémino y otras fibras sensitivas. El tentorio delimita bruscamente las zonas de inervación del trigémino y cervical. En el capítulo precedente se describieron las conexiones sensitivas centrales que ascienden por la médula espinal cervical y el tallo cerebral hasta el tálamo.

En resumen, el dolor proveniente de las estructuras supratentoriales se refiere hacia los dos tercios anteriores de la cabeza, es decir, hacia el territorio de la inervación sensitiva de la primera y la segunda divisiones del nervio trigémino; el de las estructuras infratentoriales se refiere hacia la bóveda craneal y el dorso de la cabeza y el cuello por las raíces cervicales superiores. Los nervios craneales séptimo, noveno y décimo refieren el dolor hacia la región nasoorbitaria, el oído y la garganta. Puede haber hipersensibilidad local sobre la piel cabelluda en el sitio del dolor referido. El dolor dentario o de la articulación temporomandibular puede tener también referencia craneal. Con excepción de la porción cervical de la arteria carótida interna, desde la cual el dolor se irradia hacia la ceja y la región supraorbitaria, y la parte superior de la columna cervical, desde la cual se puede referir hacia el occipucio, el dolor causado por enfermedad extracraneal no se propaga hacia la cabeza. Sin embargo, hay casos raros de angina de pecho que pueden producir molestia en el vértex craneal o sitios vecinos y, por supuesto, en la mandíbula.

Mecanismos del dolor craneal

Los estudios de Ray y Wolff demostraron también que operan relativamente pocos mecanismos en la génesis del dolor craneal. De manera más específica, las *lesiones intracraneales que ocupan espacio* producen cefalea sólo en una posición que deforma, desplaza y ejerce tracción sobre los vasos sanguíneos y las estructuras dura-

les en la base del cerebro y esto puede ocurrir mucho antes de que se eleve la presión intracraneal. De hecho, la elevación artificial de las presiones intrarraquídea e intracraneal por inyección subaracnoidea o intraventricular de solución salina estéril no da por resultado cefalea sostenida. Esto significa que la presión intracraneal elevada no produce cefalea, una conclusión cuestionable cuando se considera el alivio de la cefalea que ocurre después de la punción lumbar y de reducir la presión del líquido cerebroespinal (CSF) en algunos pacientes, en particular luego de hemorragia subaracnoidea. De hecho, la mayoría de los sujetos con presión intracraneal elevada se queja de cefalea bioccipital y bifrontal cuya gravedad fluctúa, probablemente a causa de la tracción sobre los vasos o la duramadre.

La *dilatación de las arterias intracraneales o extracraneales* (y posiblemente la sensibilización de estos vasos), cualquiera que sea la causa, tiende a producir cefalea. Las cefaleas que aparecen después de crisis convulsivas, administración intravenosa de solución de histamina e ingestión de alcohol se deben quizá a vasodilatación cerebral. La nitroglicerina, los nitritos de las carnes frías ("cefalea del *hot-dog*") y el glutamato monosódico de la comida china pueden ocasionar cefalea por el mismo mecanismo. Es posible que la cefalea pulsátil o constante que acompaña a la enfermedad febril tenga también un origen vascular; al parecer, el incremento de la pulsación de los vasos meníngeos activa estructuras sensibles al dolor alrededor de la base del encéfalo. Ciertos agentes infecciosos, enumerados más adelante, parecen tener una tendencia a provocar cefalea intensa. La cefalea febril puede ser generalizada o predominar en las regiones frontales u occipitales y es muy parecida a la cefalea histamínica por aliviarse en un lado por compresión de la arteria carótida o temporal superficial, y en ambos lados por la compresión de la vena yugular. Como la migraña, se acentúa al sacudir la cabeza.

En las cefaleas pulsátiles intensas y bilaterales, relacionadas con elevaciones extremas de la presión sanguínea, puede presentarse un mecanismo similar, como ocurre en el feocromocitoma, la hipertensión maligna, la actividad sexual y en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa. A pesar de ello, grados leves o moderados de hipertensión originan dolor de cabeza, a pesar de la opinión popular en sentido contrario. Las llamadas cefaleas por tos y por ejercicio también pueden provenir de distensión de los vasos intracraneales.

Por muchos años, después de las investigaciones de Harold Wolff, la cefalea de la migraña se atribuyó a la dilatación de las arterias extracraneales. Ahora parece que éste no es un vínculo constante y que la cefalea es de origen intracraneal al igual que extracraneal, quizá vinculada con la sensibilización de los vasos sanguíneos y sus estructuras circundantes. A la activación del sistema trigeminovascular (las ramas del nervio trigémino y los vasos sanguíneos que las irrigan), que provoca una "inflamación estéril", también se le asigna un papel en la génesis de la migraña. Las teorías anteriores de origen y otras más han sido resumidas por Cutrer y se exponen con mayor detalle en los apartados siguientes sobre migraña.

En lo que se refiere a enfermedades cerebrovasculares que originan dolor de cabeza, las arterias extracraneales temporales y occipitales, cuando las afecta la inflamación de células gigantes (arteritis craneal o "temporal"), pueden originar dolor intenso y persistente, que en primer lugar se localiza en la piel cabelluda y después se vuelve más difuso. Con la oclusión o disección de la arteria vertebral, el dolor es posauricular o en la región occipital baja; la trombosis de la arteria basilar causa dolor que se proyecta a la región occipital y algunas veces a la frente. El ojo y ceja ipsolaterales y la frente son los sitios más comunes del dolor proyectado por la disección de la arteria carótida y el tronco de la cerebral media. La expansión o rotura de aneurismas intracraneales suscitan dolor proyectado desde la arteria comunicante posterior hasta el ojo.

La *infección o el bloqueo de los senos paranasales* se acompañan de dolor sobre los senos maxilar o frontal afectados. Por lo general, este dolor se relaciona con hipersensibilidad de la piel en la misma distribución. El dolor proveniente de los senos etmoidales y esfenoidales se localiza hacia la profundidad en la línea media, por detrás de la raíz nasal o en ocasiones a nivel de la parte más alta de la cúpula craneal (en especial cuando hay enfermedad de los senos esfenoidales) o hacia otras partes del cráneo. En estos casos el mecanismo abarca cambios de la presión e irritación de las paredes sinusales sensibles al dolor. El dolor sinusal reaparece y cede de manera periódica según sea el drenaje de los senos. En caso de sinusitis frontal y etmoidal el dolor tiende a empeorar al despertarse y cede de manera gradual cuando el sujeto está de pie; sucede lo contrario en el caso de la sinusitis maxilar y esfenoidal. Se cree que estas relaciones descubren su mecanismo; el dolor se atribuye al llenado de los senos y el alivio de éste a su vaciamiento, inducido por la posición del *ostium*. Agacharse intensifica el dolor al producir cambios de la presión y ocurre también al sonarse la nariz si el *ostium* del seno infectado es permeable; durante los viajes en avión tienden a producirse tanto otalgia como cefalea sinusal en el momento del descenso porque se eleva la presión relativa dentro del seno bloqueado. Los fármacos simpatomiméticos, como el clorhidrato de fenilefrina, que reducen la tumefacción y la congestión, tienden a aliviar el dolor. Sin embargo, éste puede persistir después que desaparecen las secreciones purulentas, tal vez por bloqueo del orificio por membranas abultadas y absorción de aire desde el seno bloqueado (*cefaleas por vacío sinusal*). El trastorno se alivia cuando se restablece la ventilación.

La *cefalea de origen ocular*, localizada como regla en órbitas, frente o regiones temporales, es de tipo sostenido y suele ocurrir después del empleo prolongado de los ojos en el trabajo de visión cercana. Las deficiencias principales en estos casos son hipermetropía y astigmatismo (rara vez miopía), que dan por resultado contracción sostenida de los músculos extraoculares, lo mismo que de los músculos frontales, temporales e incluso occipitales. La corrección del error de refracción resuelve la cefalea. La tracción sobre los músculos extraoculares o sobre el iris durante la operación ocular induce dolor. Los pacientes que desarrollan diplopía por causas neurológicas o que se ven forzados a emplear un ojo porque el otro ha quedado ocluido por un parche se quejan a menudo de cefalea frontal. Otro mecanismo participa en la *iridociclitis* y en el *glaucoma agudo* y consiste en que la presión intraocular elevada produce dolor sostenido en la región del ojo, que se irradia hacia la frente. Como sucede con la cefalea en general, es importante que se efectúe refracción de los ojos, pero el esfuerzo ocular no es una causa tan frecuente como cabría esperar si se toman en cuenta las grandes cantidades de anteojos vendidos con el fin de aliviarlo.

Las *cefaleas que acompañan a las enfermedades de ligamentos, músculos y articulaciones apofisarias en la parte superior de la columna vertebral* se irradian hacia el occipital y la nuca en el mismo lado y en ocasiones hacia las regiones temporal y frontal. Estas cefaleas se han reproducido en parte mediante inyección de solución salina hipertónica en ligamentos, músculos y articulaciones cigoapofisarias afectadas. Dichos dolores son en especial frecuentes en la vida tardía debido a la frecuencia de los cambios degenerativos de la columna vertebral cervical y con frecuencia aparecen también después de las lesiones de "latigazo" u otras formas de flexión, extensión o torsión repentinas de la cabeza sobre el cuello. Si el dolor es de origen artrítico, los primeros movimientos después de haber estado inmóvil durante algunas horas son rígidos y dolorosos. El dolor de la fibromialgia, que se hace evidente como áreas sensibles cercanas a la inserción craneal de los músculos cervicales, es un tema controvertido. No se cuenta con datos patológicos sobre la naturaleza de estas lesiones vagamente palpables y no está claro si se origina en realidad dolor en ellas. Puede representar sólo la hipersensibilidad profunda percibida en la región del dolor referido o el espasmo muscular protector secundario involuntario. A menudo se refiere un trastorno del sueño al igual que la depre-

sión. El masaje de los músculos y la aplicación de calor e inyección de un anestésico local en los sitios hipersensibles tienen efectos impredecibles, aunque alivian el dolor en algunos casos. La cefalea occipital unilateral se interpreta muchas veces de manera errónea como neuralgia occipital (véase más adelante).

La *cefalea de la irritación meníngea* (infección o hemorragia) es de inicio agudo, por lo general grave, generalizada, profunda, constante y acompañada de rigidez del cuello, en particular durante la flexión hacia delante. Se atribuye al aumento de la presión intracraneal; de hecho, la extracción de líquido cerebroespinal puede brindar cierto alivio. No obstante, la dilatación e inflamación de los vasos meníngeos e irritación química de los receptores del dolor en los grandes vasos y en las meninges por agentes químicos, en particular serotonina y cininas plasmáticas, son probablemente factores más importantes en la producción del dolor y el espasmo de los músculos extensores del cuello. En la meningitis inducida por sustancias químicas o rotura de un quiste epidermoide, por ejemplo, la presión del líquido cefalorraquídeo suele ser normal, pero la cefalea es intensa.

La hemorragia subaracnoidea produce un dolor peculiar; su comienzo es intensísimo y paroxístico, como ya se mencionó, y se acompaña de vómitos y rigidez de cuello; este último signo traduce irritación meníngea. La persona puede caer transitoriamente en inconsciencia. El examen del ojo y su fondo asume importancia porque se pueden identificar hemorragias subhialoideas. A veces un aneurisma que se rompe origina hemorragia subaracnoidea desencadenada por ejercicio, por mínimo que sea. Muy pocos síndromes más de cefalea remedan a dicha enfermedad (pág. 716).

La *cefalea por punción lumbar* (PL), como se detalla en el capítulo 2, se caracteriza por dolor occipitonucal y frontal sostenido que aparece unos cuantos minutos después de levantarse desde la posición de decúbito y se alivia en uno o dos minutos luego de recostarse. La causa es la fuga persistente de CSF hacia los tejidos lumbares por la trayectoria de la aguja. La presión del CSF es baja (a menudo de cero en la posición de decúbito lateral) y la inyección de solución salina isotónica estéril por vía intratecal o la colocación de un "parche sanguíneo" epidural alivia la cefalea. Por lo general, la cefalea de este tipo se incrementa con la compresión de las venas yugulares, pero no se modifica por la obliteración digital de una arteria carótida. Es probable que en la posición erguida, las presiones intrarraquídea baja e intracraneal negativa permitan el desplazamiento caudal del cerebro con tracción sobre las inserciones y senos durales. Pannullo y colaboradores demostraron este desplazamiento del contenido craneal hacia abajo mediante estudios de imágenes de resonancia magnética. Es menos frecuente la cefalea que sigue a la punción cisternal. La cefalea desaparece tan pronto como se detiene la fuga de CSF y se restablece su presión (de manera habitual en unas horas o días). La cefalea "espontánea" de baja presión puede ocurrir después de un estornudo, un esfuerzo o una lesión deportiva, quizá por rotura del manguito aracnoideo a lo largo de una raíz nerviosa (pág. 542). Menos a menudo, la punción lumbar se complica por rigidez de nuca y dolor sobre el dorso y la región occipital (pág. 541); en algunos casos una segunda punción lumbar descubre una ligera pleocitosis pero no una disminución de la glucosa, una meningitis estéril o química. Esta reacción benigna debe distinguirse de la rara presentación de meningitis bacteriana secundaria a la introducción de las bacterias a través de la aguja de PL.

Las *cefaleas que se agravan al recostarse* se producen en caso de hematoma subdural crónico y algunos tumores, sobre todo los de la fosa posterior. Al aparecer, la cefalea causada por un hematoma subdural es sorda y unilateral y se percibe sobre gran parte de la mitad afectada de la cabeza. El dolor proveniente de la hipertensión intracraneal también suele empeorar al asumir la persona el decúbito dorsal (cap. 31). En todos esos casos de hipertensión del interior del cráneo el dolor típicamente empeora en las primeras horas de la mañana, después de un periodo prolongado de decúbito.

Las *cefaleas de esfuerzo* suelen ser benignas, pero en ocasiones se relacionan con feocromocitoma, malformación arteriovenosa u otras lesiones intracraneales. Se aplica lo mismo a las cefaleas inducidas por inclinación del cuerpo hacia delante (véase después).

PRINCIPALES VARIEDADES DE CEFALEA

Debe haber pocas dificultades para reconocer las cefaleas agudas del glaucoma, sinusitis purulenta, hemorragia subaracnoidea y meningitis bacteriana o vírica y la cefalea subaguda o más crónica del tumor cerebral, en tanto no se olviden los orígenes de este síntoma. En los capítulos finales de esta obra, en los que se describen las enfermedades subyacentes, se encuentra una descripción más completa de estos tipos de cefalea. Cuando la cefalea es crónica, recurrente y acompañada de otros síntomas y signos de afección neurológica, el médico afronta un problema diagnóstico más difícil.

En estas condiciones, deben considerarse los tipos de cefaleas que siguen (cuadro 10-1). En general, la clasificación de estas cefaleas y otros tipos de dolor craneofacial se basan en las elaboradas por la *International Headache Society* (véase Olesen). Un área de controversia de la clasificación se vincula con la categoría (y de hecho con la existencia) de la cefalea tensional. Un criterio actual, con el cual no concuerdan por completo los autores, consiste en que hay una continuidad entre la migraña y la cefalea tensional. Esta relación se considera enseguida.

Migraña

Es un trastorno familiar frecuente reconocible por cefalea periódica, casi siempre unilateral y muchas veces pulsátil, que inicia en la infancia, adolescencia o al principio de la vida adulta y recurre con menor frecuencia con el paso de los años.

Se identifican dos síndromes clínicos muy relacionados. El primero se llama *migraña con aura* y el segundo *migraña sin aura* (terminología de la *International Headache Society*). Durante muchos años se hizo referencia al primer síndrome como una migraña *típica* o *neurológica* y a la segunda como migraña *común*. La relación de la migraña típica con la común es de 1:5. A cualquiera de los dos tipos le pueden preceder cambios premonitorios vagos en el estado de ánimo y apetito (pródromo). La *migraña con aura*, el término ahora usado para referirse a la migraña típica, se presenta como un evidente trastorno de la función nerviosa, más a menudo visual, seguido en unos minutos por una cefalea hemicraneal o, en cerca de un tercio de los casos, bilateral, náusea y algunas veces vómito, que duran horas o incluso hasta un día o dos. La migraña sin aura se distingue por la aparición sin previo aviso de una cefalea hemicraneal o, con menor frecuencia, generalizada, con o sin náusea y vómito, que entonces sigue el mismo patrón de la migraña con aura. La sensibilidad a la luz y el ruido afecta a ambos tipos y es común la intensificación con el movimiento de la cabeza. Si el dolor es intenso, el paciente prefiere permanecer acostado en un cuarto silencioso y oscuro y trata de dormir. Los signos más característicos de la migraña son su carácter *hemicraneal* y *pulsátil* en comparación con otros tipos de dolor; cada persona muestra propensión a que el dolor afecte una mitad u otra de la cabeza, pero no exclusivamente.

La naturaleza genética de la migraña típica (con aura) es aparente por su presentación en varios miembros de la familia de la misma generación y de las sucesivas en el 60 a 80% de los casos; la frecuencia familiar de la migraña común es ligeramente menor. Estudios en gemelos y en la descendencia no revelaron un patrón mendeliano consistente, ya fuera en la forma típica o la común, y la herencia con toda seguridad es poligénica. Ciertas formas raras

Cuadro 10-1
Tipos frecuentes de cefalea

TIPO	SITIO	EDAD Y SEXO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PATRÓN DIURNO	PERFIL DE VIDA	FACTORES PRECIPITANTES	ASPECTOS CONCOMITANTES	TRATAMIENTO
Migraña sin aura (migraña ordinaria)	Frontotemporal Unilateral o bilateral	Adolescentes, adultos jóvenes a maduros, en ocasiones niños, más frecuente en mujeres	Pulsátil; peor por detrás de un ojo o en un oído Se vuelve dolor sordo y generalizado Piel cabelluda sensible	Al despertarse o más tarde durante el día Duración: 4-24 h en la mayor parte de los casos, en ocasiones más	Intervalos irregulares, semanas a meses Tiende a disminuir durante la madurez y el embarazo	Luz intensa, ruido, tensión, alcohol Se alivia en la oscuridad y con el sueño	Náusea y vómito en algunos casos	Ergotamina, sumatriptán, agentes antiinflamatorios no esteroides Propranolol o amitriptilina para la prevención
Migraña con aura (migraña neurológica)	Igual que arriba	Igual que arriba	Igual que arriba Antecedentes familiares frecuentes	Igual que arriba	Igual que arriba	Igual que arriba	Luces centelleantes, pérdida visual y escotomas Parestesias unilaterales, debilidad, disfagia, vértigo, rara vez confusión	Igual que arriba
En racimos (cefalea histamínica, neuralgia migrañosa)	Orbitotemporal Unilateral	Varones adolescentes y adultos (90%)	Intensa, no pulsátil	Por lo general nocturna, 1-2 h después de dormirse Algunas veces diurno	Nocturna o diaria durante varias semanas o algunos meses Recurrencia después de muchos meses o años	Alcohol en algunos casos	Lagrimeo Congestión nasal Rinorrea Hiperemia conjuntival Ptosis	Ergotamina antes del ataque esperado, O_2, sumatriptán Metisergida, corticoesteroides, verapamilo, valproato y litio en casos refractarios

Cefalea tensional	Generalizada	Principalmente adultos, ambos sexos, más frecuente en mujeres	Presión (no pulsátil), sensación de opresión, dolor sordo	Continuas, intensidad variable, por días, semanas o meses	Uno o más periodos de meses a años	Fatiga y tensión nerviosa	Depresión, pesar, ansiedad	Ansiolíticos y antidepresivos
Irritación meníngea (meningitis, hemorragia subaracnoidea)	Generalizada o bioccipital o bifrontal	Cualquier edad, ambos sexos	Dolor profundo, intenso y sostenido, puede ser peor en el cuello	Evolución rápida: minutos a horas	Una sola crisis	Ninguno	Cuello rígido para la flexión hacia delante Signos de Kernig y Brudzinski	Para meningitis o hemorragia (véase texto)
Tumor cerebral	Unilateral o generalizada	Cualquier edad, ambos sexos	Intensidad variable Puede despertar al paciente Dolor sostenido	Dura minutos a horas; peor al principio de la mañana, gravedad creciente	Una vez en la vida: semanas a meses	Ninguno A veces la posición	Papiledema Vómito Alteraciones mentales Convulsiones Signos focales	Corticoesteroides Manitol Tratamiento de los tumores
Arteritis temporal	Unilateral o bilateral, por lo general temporal	Más de 50 años, cualquier sexo	Pulsátil, a continuación dolor sordo y quemante persistente, arterias engrosadas e hipersensibles	Intermitente, después continua	Persiste durante semanas a meses	Ninguno	Pérdida de la visión Polimialgia reumática Fiebre, pérdida de peso, aumento de la eritrosedimentación	Corticoesteroides

de migraña, como la migraña hemipléjica familiar, son al parecer trastornos monogénicos, pero el papel de estos genes, uno de los cuales codifica un canal del calcio (véase más adelante) en las migrañas típica y común, es especulativo.

La migraña, con o sin aura, es una alteración bastante común; su frecuencia en la raza caucásica oscila en los límites de 4 a 6% entre los hombres y 13 a 18% en las mujeres (véase Stewart y col.). Las cifras publicadas son inferiores en los asiáticos. La migraña pudo haber comenzado en la niñez, aunque suele hacerlo en la adolescencia; en más de 80% de los pacientes comienza antes de los 30 años de vida y el médico debe ser cauto al calificar como migraña a las cefaleas que surgen por primera vez después de tal límite de edad.

En las mujeres, las cefaleas tienden a aparecer en el periodo premenstrual y casi en 15% de ellas los ataques son exclusivamente perimenstruales ("migraña menstrual verdadera"), aunque los valores de estrógeno y progesterona en todo el ciclo menstrual son iguales entre quienes padecen migraña y las mujeres normales. La *migraña de tipo menstrual* que se expondrá con mayor detalle, según los expertos, depende de la supresión de estradiol y no de progesterona (según el estudio de Somerville). Se sabe ahora que la influencia de las hormonas sexuales en la cefalea es más compleja. Los ataques cesan durante el embarazo en 75 a 80% de las mujeres y en otras continúan con una frecuencia menor; menos a menudo, los ataques de migraña o los síntomas neurológicos adjuntos aparecen por primera vez durante el embarazo, casi siempre en el primer trimestre.

Aunque la migraña suele atenuar su intensidad y frecuencia con la edad, bien podría empeorar en mujeres posmenopáusicas y la terapéutica con estrógenos puede incrementar o, de manera paradójica, reducir la incidencia de cefaleas. El consumo de pastillas anticonceptivas se relaciona con una mayor frecuencia e intensidad de la migraña y en casos raros se produjo un déficit neurológico permanente.

Algunos pacientes relacionan sus ataques con ciertos alimentos, en particular el chocolate, queso, alimentos grasosos, naranjas, jitomates y cebollas, pero estas conexiones se sobrevaloran, de acuerdo con la opinión de los autores. Algunos de estos alimentos son ricos en tiramina, que se ha referido como un factor desencadenante de la migraña. El alcohol, en particular el vino tinto u Oporto, desencadena de manera habitual un ataque en algunas personas; en otras, la cefalea se produce de manera consistente por la exposición a la luz intensa u otros estímulos sensitivos intensos, el golpeteo de la cabeza ("la migraña del futbolista") o los cambios rápidos de la presión barométrica. Es posible que el elemento desencadenante más ostensible sea el consumo excesivo de cafeína o la abstinencia de bebidas cafeinadas.

La migraña con aura tiene con frecuencia su inicio poco después de despertar, pero puede ocurrir a cualquier hora del día. Durante el día anterior o un poco antes son posibles cambios en el estado de ánimo (algunas veces un incremento súbito de la energía o una sensación de bienestar), hambre o anorexia, somnolencia y bostezos frecuentes. A continuación sobreviene de manera abrupta un trastorno de la visión que consiste habitualmente en destellos en forma de luces blancas o, rara vez, multicolores (fotopsia), un alargamiento de la mancha ciega con un borde reluciente (*escotoma centelleante*) con formaciones de líneas brillantes en zigzag (dispuestas como las almenas de un castillo y de allí el término *espectro de fortificación* o *teicopsia*). Otros individuos se quejan de visión borrosa, brillante o nublada, como si vieran a través de un vidrio grueso o ahumado o las distorsiones onduladas producidas por la elevación de la temperatura del asfalto. Estas alucinaciones luminosas se mueven con lentitud a través del campo visual durante varios minutos y pueden dejar una isla de pérdida visual en su estela (escotomas); por lo general, estos últimos son bilaterales y homónimos (incluyen las partes correspondientes del campo visual de cada ojo), lo que apunta a su origen en la corteza visual. Casi invariablemente los pacientes atribuyen tales síntomas visuales a un ojo y no a partes de los campos de ambos órganos. En algunos casos, aunque son atípicos (consúltese adelante), se describen anormalidades oftalmológicas en los vasos que riegan la retina y el nervio óptico.

Otros síntomas neurológicos focales, mucho menos frecuentes que los visuales, incluyen adormecimiento y hormigueo de los labios, la cara y la mano (en uno o ambos lados), confusión ligera del pensamiento, debilidad de un brazo o una pierna, afasia o disartria, vértigo e inestabilidad de la marcha o somnolencia. Sólo uno o unos pocos de estos fenómenos neurológicos se presentan en un paciente particular y tienden a ocurrir en más o menos la misma combinación en cada ataque. Si la debilidad o el entumecimiento se extienden de una parte del cuerpo a otra, o si un síntoma neurológico sigue a otro, lo anterior tiene lugar de manera relativamente lenta en un periodo de minutos (no en segundos, como en una crisis epiléptica, o de manera simultánea en todas las partes afectadas, como en un ataque isquémico transitorio). Estos síntomas neurológicos duran de 1 a 15 minutos, algunas veces un poco más; a medida que comienzan a ceder, les sigue un dolor sordo unilateral que progresa a una cefalea pulsátil (por lo general, pero no siempre, en el lado del trastorno cerebral), el cual incrementa poco a poco su intensidad. En el punto máximo de dolor, después de unos minutos hasta una hora, el sujeto se ve obligado a recostarse y evitar la luz y el ruido. La luz es un irritante y puede ser dolorosa para los ojos o se percibe como demasiado brillante (resplandeciente) y los olores intensos son muy desagradables. Pueden sobrevenir náuseas y, menos a menudo, vómito. La cefalea dura horas y en ocasiones un día o más y es siempre el aspecto más desagradable de la enfermedad. Los vasos temporales pueden ser hipersensibles y la cefalea se intensifica con los esfuerzos o las sacudidas del cuerpo o un movimiento rápido de la cabeza. La presión sobre los vasos del cráneo o la arteria carótida puede reducir de manera momentánea el dolor.

Entre los ataques, el paciente migrañoso no presenta anormalidades. Durante un tiempo, cuando la medicina psicosomática contaba con gran aceptación, se insistía en la existencia de una personalidad migrañosa, identificable por tensión, rigidez en la actitud y pensamiento, meticulosidad y perfeccionismo; empero, los estudios posteriores no establecieron un tipo de personalidad particular en el migrañoso. Además, el hecho de que la cefalea pueda iniciar al principio de la infancia, cuando la personalidad es relativamente amorfa, contradice esta idea. No existe una relación clara, a pesar de las muchas declaraciones en sentido contrario, entre la migraña y la neurosis. Algunos individuos advierten que sus ataques de migraña tienden a ocurrir durante el "periodo de abatimiento", después de muchos días de trabajo intenso o tensión nerviosa, pero no se ha demostrado consistencia en las relaciones temporales entre la cefalea y las actividades diarias o semanales. La conexión con la epilepsia también es tenue; la incidencia de crisis convulsivas es un poco más alta en los pacientes migrañosos y sus parientes que en la población general. Lance y Anthony no encontraron un mecanismo común para la migraña y epilepsia. Al parecer, los migrañosos tienen una mayor susceptibilidad al mareo de traslación y los desmayos.

Variantes de la migraña Se conocen muchas variaciones. La cefalea puede ser demasiado intensa y abrupta durante su aparición ("migraña estrepitosa"), lo que plantea la posibilidad de una hemorragia subaracnoidea. Por medio del interrogatorio cuidadoso se detecta a veces que la cefalea no alcanza rápidamente su punto máximo de intensidad, sino que evoluciona en cuestión de minutos o media hora, aunque a menudo la diferenciación con la hemorragia subaracnoidea se puede hacer solamente por el estudio de líquido cefalorraquídeo y técnicas imagenológicas del encéfalo (consultar "Variedades especiales de cefalea").

El dolor a veces antecede o acompaña anormalidades neurológicas de la migraña con aura y no aparece después de ellas. Aunque es en su forma típica hemicraneal (se dice que la palabra

migraña deriva del francés *megrim*, que a su vez proviene del latín *hemicrania* y su forma descompuesta es *hemigranea* y *migranea*), el dolor puede ser frontal, temporal o generalizado.

Las formas más ligeras de migraña, en especial si se controlan de manera parcial con medicación, no llevan a la suspensión de las actividades rutinarias. Puede faltar cualquiera de los tres componentes principales, anormalidades neurológicas, cefalea, náusea y vómito. Con el avance de la edad, la cefalea y las náuseas tienden a ser menos intensas y dejan al final sólo la anormalidad neurológica ("migraña sin aura"), la cual por sí misma recurre con una frecuencia decreciente. Esto último también está sujeto a variación. Los trastornos visuales son por mucho los más comunes y difieren en detalles de una persona a otra; los siguientes en frecuencia son el adormecimiento y el hormigueo de los labios y los dedos de una mano, seguidos por una afasia transitoria o cambio del tono de la voz (voz ronca) y hemiparesia, como ya se dijo. Es raro que haya ceguera o hemianopsia súbita durante la cefalea leve. Es importante diferenciar todos los síndromes neurológicos comentados de los ataques isquémicos transitorios (TIA) y de los accidentes cerebrovasculares de poca monta, con los cuales se asemejan si la cefalea no aparece después de los síntomas del sistema nervioso (consúltese "Accidente cerebrovascular y TIA con migraña").

Migraña basilar Bickerstaff describió una forma menos común del síndrome migrañoso con síntomas cerebrales acentuados. Estos individuos, habitualmente mujeres jóvenes con un antecedente familiar de migraña, desarrollan primero fenómenos visuales similares a los de la migraña típica, con la excepción de que ocupan la totalidad de ambos campos visuales (puede ocurrir ceguera cortical temporal). Se pueden presentar vértigo, bamboleo, descoordinación de las extremidades, disartria y hormigueo en ambas manos y pies y algunas veces alrededor de ambos lados de la boca. Estos síntomas duran de 10 a 30 minutos y anticipan la cefalea, que casi siempre es occipital. Algunos pacientes, en la etapa en la que la cefalea parece ser benigna, se desmayan y otros presentan confusión o estupor, un estado que puede persistir por varias horas o más. De manera excepcional surge un alarmante periodo de coma o cuadriplejía. Los síntomas se parecen mucho a los consecutivos a la isquemia en el territorio de las arterias basilar y cerebrales posteriores, de allí el nombre de *migraña de la arteria basilar* o *vertebrobasilar.* Los estudios subsecuentes indicaron que la migraña basilar, aunque más común en niños y adolescentes, afecta más o menos por igual a hombres y mujeres en amplios límites de edad y que la alteración no siempre es benigna y transitoria (véase más adelante "Migraña complicada").

Migraña oftalmopléjica y retiniana Las primeras son cefaleas unilaterales recurrentes vinculadas con debilidad de los músculos extraoculares. El cuadro ordinario consiste en parálisis transitoria del tercer nervio con ptosis y afección o no de la pupila; rara vez está dañado el sexto nervio. Este trastorno es más frecuente en niños. La paresia suele persistir durante días o semanas tras la desaparición de la cefalea; después de muchos ataques pueden quedar como defectos permanentes midriasis ligera y, rara vez, oftalmoparesia.

Se ha comprobado también la isquemia retiniana y de la parte anterior del nervio óptico. En algunos casos las arteriolas retinianas están adelgazadas y algunas veces hay hemorragias retinianas; en otros se observa estrechamiento de las vénulas de la retina durante el ataque, como se describe en los casos informados por Berger y colaboradores. En otros casos la ceguera monocular se acompaña de edema del disco y hemorragias peripapilares y la visión se recupera sólo en parte después de varios meses (Hupp y col.). Estos sucesos, que se conocen como *migraña retiniana*, deben denominarse, con mayor precisión, *migraña ocular* debido a que la circulación retiniana o la ciliar pueden alterarse. Es conveniente recordar que en los adultos el síndrome de cefalea, oftalmoparesia unilateral y pérdida de la visión pueden tener causas más graves, incluida la arteritis temporal (craneal).

Migraña secundaria a traumatismo craneal Una variante de la migraña, en particular problemática, se presenta en un niño o adolescente; el sujeto, luego de un traumatismo craneal insignificante, puede perder la vista, sufrir cefalea intensa o sumergirse en un estado de confusión, con una conducta beligerante e irracional que dura varias horas o días antes de recuperarse. Una variante más es la aparición súbita de una parálisis unilateral o afasia después de cada traumatismo craneal menor (los autores han encontrado esta alteración en varias ocasiones en atletas universitarios), pero sin síntomas visuales y una cefalea ligera o nula. Aunque es frecuente un antecedente familiar de migraña en dichos casos, no se ha presentado hemiplejía en otros miembros de la familia.

Migraña en niños pequeños La migraña representa dificultades particulares para su diagnóstico en niños pequeños dada su limitada capacidad para realizar una descripción precisa. En vez de quejarse de cefalea, el niño luce débil y pálido y sufre dolor abdominal; el vómito es más frecuente que en el adulto y puede presentar fiebre. Los pediatras se refieren a los ataques recurrentes como el "síndrome periódico". Otra variante en el niño es el vértigo episódico y el tambaleo (desequilibrio paroxístico) seguido por cefalea (Watson y Steele). También existen pacientes problemáticos con brotes de fiebre o trastornos transitorios del estado de ánimo (equivalentes psíquicos) y dolor abdominal (*migraña abdominal*), entidades difíciles de diagnosticar. Los autores también han visto varios lactantes y niños pequeños que sufren ataques recurrentes en semanas de hemiplejía (sin cefalea), primero en un lado y después en el otro. La recuperación fue completa y la arteriografía cerebral en un niño, después de más de 70 ataques, fue normal. La relación de esta anomalía con la migraña neurológica aún es incierta. La única ventaja de considerar dichos ataques como migrañosos radica en que se pueden proteger algunos pacientes de procedimientos diagnósticos innecesarios y de una intervención quirúrgica; empero, en la misma forma, se puede retrasar la investigación y tratamiento apropiados.

Migraña hemipléjica En un trastorno relacionado conocido como *migraña hemipléjica*, un lactante, niño o adulto tienen episodios de parálisis unilateral que pueden durar más que la cefalea. Se conocen varias familias en las que esta alteración se heredó como un rasgo autosómico dominante (*migraña hemipléjica familiar*). Los estudios de análisis de ligandos localizaron el gen causante en el cromosoma 19 en un tercio de las familias (Joutel y col.); en otras familias, el gen se ubicó en el cromosoma 1 y en otras todavía no se reconocen dichos ligandos. El gen en el cromosoma 19 codifica una proteína de un canal del calcio regulado por voltaje, el cual incrementa la posibilidad de que otras formas de migraña se deban también a un trastorno de los canales iónicos, idea que resulta muy atractiva. Algunos casos de migraña hemipléjica son causa de infartos cerebrales inexplicables en mujeres jóvenes y adultos ancianos de ambos sexos. Sin embargo, la situación es más compleja: Ducros y colaboradores detectaron otras manifestaciones neurológicas en tales familias, que incluyen ataxia cerebelosa persistente y nistagmo en 20% de sus miembros; otros mostraron ataques de coma y hemiplejía, aunque se recuperaron.

Un elemento que complica la situación es la existencia indudable de migraña esporádica con hemiplejía transitoria sin rasgos familiares. Los síntomas del sistema nervioso que se prolongan por más de una hora, aproximadamente, deben obligar a la búsqueda de otras causas de cefalea, aunque a veces no se detecta alguna.

Infarto y ataque isquémico transitorio con migraña (véase también cap. 34) Los ataques de migraña, en vez de iniciar en la infancia y recurrir en forma estereotípica a intervalos de varias semanas o meses con disminución de la frecuencia en la vida adulta media y tardía, pueden aparecer en los periodos tardíos o incrementar de

manera súbita su frecuencia durante la menopausia o en relación con la hipertensión o la enfermedad vascular. Algunos de los episodios transitorios hemianestésicos o hemipléjicos en la vida tardía pueden tener un origen migrañoso ("acompañantes migrañosos"); Fisher ha aportado pruebas para esta hipótesis.

Rara vez los síntomas neurológicos, en vez de ser transitorios, pueden dejar un déficit permanente (p. ej., un defecto homónimo del campo visual), como un infarto isquémico. Esto se conoce como *migraña complicada* o *infarto migrañoso*. Se han mencionado la agregación plaquetaria, el edema de la pared arterial, la hipercoagulabilidad sanguínea y el espasmo intenso prolongado de los vasos en la patogenia de la oclusión arterial y el infarto cerebral que complican la migraña (Rascol y col.). Los informes de la incidencia de esta complicación varían. En la Clínica Mayo, en un grupo de 4 874 pacientes de 50 años o menores con un diagnóstico de migraña, equivalente de migraña o cefalea vascular, 20 tuvieron infartos vinculados con la migraña (Broderick y Swanson). Las notificaciones de Dorfman y colaboradores, en las que se demostró el infarto cerebral por tomografía computadorizada (CT) en cuatro adultos jóvenes (16 a 32 años de edad) con migraña y los de Caplan, quien describió a siete sujetos en los que los ataques de migraña se complicaron por infartos en el territorio vertebrobasilar, concuerdan con la experiencia de los autores y sugieren que estas complicaciones pueden prevalecer más de lo que generalmente se acepta. Las evidencias patológicas útiles para interpretar el mecanismo de infarto relacionado con la migraña son escasas.

En niños con la enfermedad mitocondrial MELAS (por sus siglas en inglés) (pág. 844) y en adultos con la rara vasculopatía CADASIL (por sus siglas en inglés) (pág. 707) la migraña puede ser una característica sobresaliente. Estos temas se revisan más adelante en el capítulo 34.

El problema especial de los trastornos cerebrales focales que se acompañan de vasoespasmo segmentario después que el paciente recibe algún fármaco del tipo de los "triptanos" se expone en párrafos siguientes, y en la página 730 se presenta un síndrome similar aunque espontáneo de cefalea intensa y síntomas neurológicos focales fluctuantes causados por vasoespasmo (el llamado síndrome de Call-Fleming).

Otras variantes En algunas personas, la migraña, por razones desconocidas, puede intensificar su frecuencia en el lapso de meses. Cada semana pueden surgir incluso tres o cuatro ataques de modo que la piel cabelluda siempre está dolorosa al tacto. Un problema clínico todavía más difícil que se observa con alguna regularidad en el servicio clínico de los autores es la migraña que aparece y se transforma en un cuadro de dolor intenso diario o casi continuo (*estado migrañoso*). En el comienzo el dolor es unilateral, más tarde se generaliza y tiene un carácter más o menos pulsátil y discapacitante; desde el comienzo son frecuentes el vómito o la náusea, aunque por lo común ceden. Casi sin excepción hay un antecedente compatible con migraña; el hecho de que antes no aparecieran cefaleas debe despertar la sospecha de que el problema es mucho más grave. El estado migrañoso a veces surge después de una lesión craneoencefálica o una infección vírica, pero en muchos casos no es explicable. Se busca el alivio por medio del incremento de las dosis de preparados de cornezuelo de centeno o incluso opiáceos, a menudo hasta un grado alarmante, aunque sólo se obtiene alivio temporal. No se ha esclarecido el mecanismo de la migraña y lo único que cabe suponer es que se ha intensificado en grado sumo el proceso básico. En párrafos siguientes se describe el tratamiento.

En el diagnóstico de los casos mencionados hay que considerar siempre la posibilidad de que la migraña se combine con cefalea tensional (migraña tensional o cefalea con un perfil mixto) o se transforme en la llamada cefalea con rebote por analgésicos o por ergotamina o cefalea que depende de triptanos, como describieron Taimi y colaboradores. Otro factor en el que cabe pensar es alguna narcomanía. Los autores tienen la costumbre de hospitalizar a tales pacientes, interrumpir el uso de todos los fármacos derivados del cornezuelo así como los narcóticos y administrar corticoesteroides, alguno de los triptanos o derivados del cornezuelo por vía endovenosa en pacientes escogidos (consúltese más adelante los detalles del tratamiento).

Migraña con pleocitosis en líquido cerebroespinal En la persona con migraña que presenta pleocitosis a base de linfocitos en el líquido cerebroespinal surge un problema muy desconcertante. En la experiencia de los autores, muchos de los casos en cuestión al final resultaron ser casos sencillos de meningitis aséptica que habían desencadenado la migraña en personas susceptibles. En otros enfermos se identificaron escasas células en el líquido cerebroespinal durante un ataque de migraña, sin explicación obvia; es probable que una reacción celular de poca monta pase inadvertida si no existe fiebre. Sin embargo, con el título de "Seudomigraña con síntomas neurológicos temporales y pleocitosis linfocítica", Gomez-Aranda y colegas describieron que aún es posible otra variante de la migraña. Sus series incluyeron a 50 adolescentes y adultos jóvenes, predominantemente varones, que desarrollaron varios episodios de déficit neurológicos transitorios (horas), acompañados por cefaleas migrañosas y algunas veces fiebre. La cuarta parte de este grupo tenía un antecedente de migraña y un número similar una infección de tipo vírica dentro de las tres semanas anteriores a la aparición del problema neurológico. El CSF contenía 10 a 760 linfocitos por milímetro cúbico y las proteínas totales estaban elevadas. Los déficit neurológicos eran sobre todo sensitivomotores y afásicos; sólo seis individuos presentaron síntomas visuales. Los pacientes se encontraban asintomáticos entre los ataques y en ninguno persistió la enfermedad completa más allá de siete semanas. La causa y fisiopatología de este síndrome y su relación con la migraña se desconocen por completo, aunque se ha propuesto una inflamación aséptica de la vasculatura leptomeníngea. A los autores les ha tocado observar varios casos similares, que al parecer son parainfecciosos, y encuentran útiles los corticoesteroides. A veces es difícil diferenciar entre este síndrome y la meningitis aséptica recurrente de Mollaret y otros síndromes meningíticos crónicos; estos últimos se atribuyen a infecciones herpéticas en algunos casos (pág. 635).

Causa y patogenia Hasta este momento no se infiere, de las muchas observaciones e investigaciones clínicas, una teoría unificada como la causa y patogenia de la migraña. La tensión y otros estados emocionales, que según consideran algunos migrañosos anteceden a sus ataques, son tan inconsistentes que no son más que factores agravantes. Es bastante claro que interviene un factor genético subyacente, aunque se expresa en un patrón mendeliano reconocible (autosómico dominante) en un número bastante pequeño de familias (véanse las secciones anteriores). Se desconoce cómo este defecto genético se manifiesta de manera periódica en un déficit neurológico regional, cefalea unilateral o ambos. Durante muchos años, el conocimiento de la patogenia de la migraña fue dominado por los enfoques de Harold Wolff y otros, según los cuales la cefalea se debía a la distensión y pulsatilidad excesiva de las ramas de la arteria carótida externa. Es cierto que la calidad punzante, el carácter pulsátil de la cefalea y su alivio por medio de la compresión de la arteria carótida común apoyaban este enfoque, al igual que la antigua observación de Graham y Wolff de que la cefalea y la amplitud de la pulsación de las arterias extracraneales disminuirían después de la administración intravenosa de tartrato de ergotamina.

Aún se destaca la importancia de los factores vasculares por los hallazgos más recientes. En un grupo de 11 pacientes con migraña típica, Olsen y colaboradores, con el uso del método de inhalación de xenón, advirtieron una reducción regional de la circulación cerebral durante el periodo en que aparecieron los síntomas neurológicos. Concluyeron que la reducción del flujo sanguíneo

era suficiente para ocasionar la isquemia y los déficit neurológicos y que estos últimos tenían un origen vascular. En un estudio subsecuente, Woods y colegas describieron a un paciente que durante la tomografía por emisión de positrones (PET) tuvo de manera fortuita un ataque de migraña común. Las complejas mediciones mostraron una reducción del flujo sanguíneo que inició en la corteza occipital y se extendió con lentitud hacia delante en ambos lados, en una forma muy parecida a como se extiende la depresión de Leão (véase más adelante). Cutter y colaboradores, con el uso de MRI en secuencia de perfusión, corroboraron el hallazgo del menor flujo sanguíneo cerebral occipital durante el aura en cuatro sujetos. No obstante, un estudio que empleó la tomografía computadorizada por emisión de fotón único en 20 pacientes, durante y después de los ataques de migraña sin aura, no descubrió cambios focales detectables del flujo sanguíneo cerebral; tampoco se observaron cambios después del tratamiento de los ataques con 6 mg de sumatriptán subcutáneo (Ferrari y col.). Iversen y colegas, por medio de mediciones ultrasónicas, documentaron una dilatación de la arteria temporal superior en el lado de la migraña durante el periodo de cefalea. Se infirió que ocurría la misma dilatación en las arterias cerebrales medias por observaciones con imágenes de Doppler transcraneal. La complicación bien establecida de infarto cerebral también se mantiene en la hipótesis vascular, pero incluye sólo una pequeña proporción de la migraña. La hipótesis vascular mencionada debe considerarse como poco cierta, aunque a menudo se observa disminución de la corriente sanguínea durante el aura. La opinión original expresada por Wolff de que un elemento vascular es el que explica el dolor craneal de la migraña no ha sido confirmada, aunque tal criterio lo aceptan muchos expertos en cefaleas.

Son interesantes otras relaciones entre los cambios vasculares y la evolución de los síntomas neurológicos de la migraña. Lashley, quien estudió su propia aura visual, calculó que la alteración cortical progresaba a una velocidad de 2 a 3 mm/min. Además, como se señaló antes, durante el aura tenía lugar una reducción regional del flujo sanguíneo. Comenzaba en el lóbulo occipital y se extendía hacia delante con lentitud (2.2 mm/min) una onda de "expansión de la oligoemia" que no respeta los límites arteriales (Lauritzen y Olesen). Estos dos sucesos son intrigantemente similares al fenómeno de "expansión de la depresión cortical" que observó por primera vez Leão en animales de experimentación. Demostró que a un estímulo nocivo aplicado a la corteza de la rata le seguía la vasoconstricción y la difusión lenta de ondas de inhibición de la actividad eléctrica de las neuronas corticales que se movían a una velocidad de cerca de 3 mm/min. Lauritzen y Olesen atribuyeron el aura y la expansión de la oligoemia a la expansión de la depresión cortical de Leão y muchos trabajos desde entonces corroboraron esta idea. Sin embargo, estas observaciones se aplican sólo al aura.

Moskowitz ha planteado otra hipótesis no necesariamente excluyente que vincula el aura y la fase dolorosa de la migraña por medio de un mecanismo nervioso que nace del nervio trigémino; lo anterior se basa en el hecho de que los vasos afectados, fuera y dentro del cráneo, son inervados por finas fibras amielínicas provenientes del nervio trigémino, que se ocupan de funciones del sistema autónomo y del dolor (el complejo "trigeminovascular"). Tal modelo plantea la posibilidad de que la cefalea tiene origen neurógeno y proviene del ganglio de Gasser. La activación de tales fibras también determina que se libere sustancia P, el péptido vinculado con el gen de calcitonina (CGRP) y otros péptidos al interior de la pared del vaso, lo cual dilata los vasos cerebrales e incrementa su permeabilidad. De este modo surge la cefalea pulsátil. Es probable que actúen mecanismos nerviosos y vasculares. En la revisión de Goadsby y colaboradores se hace una representación gráfica de dicha teoría. En fecha reciente, también se ha dicho que participa el óxido nítrico generado por células endoteliales como causa del dolor de la cefalea migrañosa, pero queda por confirmarse la causa de su liberación y la relación que guarda con los cambios en la corriente sanguínea.

Blau y Dexter y también Drummond y Lance confían en que la presencia o ausencia de cefalea no dependen de factores vasculares extracraneales. Los hallazgos de estos autores indican que la oclusión del flujo sanguíneo a través de la circulación de la cabeza o carótida común no alivia el dolor de la migraña en un tercio a la mitad de los pacientes. De manera alternativa, Lance sugirió que las vías trigeminianas se encuentran en un estado persistente de hiperexcitabilidad en el sujeto migrañoso y que descargan de manera periódica, quizá en respuesta a un estímulo hipotalámico. Esto concuerda con las teorías actuales de la sensibilización central al dolor por la estimulación nociva repetida de una región. Además, existe un considerable cuerpo de evidencias circunstanciales de que la serotonina actúa como un neurotransmisor y mediador humoral en los componentes neural y vascular de la cefalea en la migraña. Lance y Goadsby revisaron con detalle esta evidencia y el papel de otros factores en la patogenia de la migraña. Se ha mencionado el potencial papel del óxido nítrico y se ha reforzado su relevancia en la migraña por la observación de que los fármacos que bloquean la producción de ácido nítrico aminoran la cefalea.

Las observaciones precedentes dejan varias preguntas sin contestar. ¿Se puede concluir que las migrañas, con y sin aura, son enfermedades diferentes, que afectan arterias extracraneales en un caso e intracraneales en otro?, ¿es el cambio circulatorio la causa primaria de la cefalea o es un fenómeno secundario o coincidente?, ¿es la disminución de la actividad neuronal (expansión de la depresión) la causa primaria de los síntomas neurológicos (lo cual es probable) y la cefalea (incierto) y es la disminución del flujo sanguíneo regional secundario a la reducción de la demanda metabólica?, ¿por qué tan a menudo intervienen las porciones posteriores del cerebro (auras visuales)?

No es posible en este momento la reconciliación final de estos datos conflictivos y el mecanismo de la migraña permanece sin una explicación completa. Sin embargo, varios aspectos parecen claros. Los autores continúan a favor de un mecanismo único de expansión de la depresión como la mejor explicación del déficit neurológico, así como el enfoque de que un reflejo vascular trigeminiano, que libera sustancias vasógenas en las paredes vasculares, es la explicación más plausible de la cefalea. Aún son oscuros los mecanismos neurales que inducen estos cambios y lo que se altera en forma precisa por la predisposición genética a la migraña. Existen cambios vasculares consistentes durante el aura (reducción del flujo regional, sobre todo en regiones posteriores del cerebro) y, al mismo tiempo, dilatación de los vasos de la base y los de la bóveda craneal, pero la relación de este cambio de calibre con el dolor, la explicación tradicional de la cefalea, no es clara. Quizá la emoción, fatiga, ayuno, lesión traumática ligera, y así sucesivamente, activen en individuos vulnerables los mecanismos neurales.

Diagnóstico La migraña neurológica no debe ocasionar dificultad en el diagnóstico si se tienen en mente los hechos anteriores y se consigue un buen historial clínico. Las dificultades surgen si no se considera que: a) un síndrome neurológico que se descubre progresivamente puede ser de origen migrañoso, b) el trastorno neurológico puede ocurrir sin cefalea y c) las cefaleas recurrentes, en ocasiones un fenómeno aislado, pueden asumir muchas formas, algunas de las cuales representan dificultades para distinguirlas de otros tipos comunes de cefalea. Algunos de estos problemas merecen atención debido a su relevancia práctica.

La parte neurológica de la migraña puede semejar la epilepsia focal, los efectos clínicos de una hemorragia de evolución lenta de una malformación arteriovenosa o un aneurisma, un ataque is-

quémico transitorio o un accidente vascular cerebral trombótico o embólico. Es el paso de los síntomas neurológicos de la migraña, más que su carácter, lo que distingue de manera confiable la alteración de la epilepsia.

La migraña oftalmopléjica sugiere un aneurisma carotídeo, pero en niños normotensos es una gran rareza un aneurisma sacular y en cada uno de los pocos casos adultos la angiografía carotídea revela dicha anormalidad. De manera semejante, en el grupo de edad afectado predominantemente por la migraña rara vez surge ceguera monoocular transitoria por estenosis de la carótida, pero el síndrome antifosfolípidos (pág. 735), que guarda una relación poco precisa por la migraña, origina pérdida visual unilateral y episódica en tal grupo y hay que identificarlo como un diagnóstico unificador. Ha habido algunas afirmaciones de que la aparición invariable de migraña en el mismo lado de la cabeza incrementa la posibilidad de que exista una malformación arteriovenosa primaria (MAV). R. D. Adams, que estudió a más de 1 200 sujetos con MAV, advirtió que las cefaleas que aparecían en más de 30% de ellos por lo común no incluían las demás características de la migraña o de la cefalea "en brotes" o histamínica. Sin embargo, en 5%, aproximadamente, de tales pacientes las cefaleas se acompañaron de aura visual, lo cual las tornó idénticas a la migraña neurológica. En la mayoría de los pacientes, la MAV se encontraba en la región occipital, en el lado de la cefalea, y en casi todos ellos aconteció el aura visual inicial. Cerca de la mitad de los individuos con MAV y migraña tenía antecedentes familiares de migraña. De esta manera, la MAV debe considerarse una causa reconocida de cefalea recurrente y esta última puede ser frecuente y problemática durante años antes que se revele la malformación a partir de una hemorragia o se descubran otras manifestaciones.

Un problema especial, pero bastante frecuente, depende de los paroxismos de cefalea pulsátil que no muestran distribución hemicraneal, no los antecede un aura neurológica y tampoco se explican por otras causas conocidas. Es difícil afirmar que se trata de ejemplos de migraña común (no neurológica) o de otro tipo de cefalalgia. Por desgracia, el diagnóstico depende de la interpretación de los síntomas por parte del paciente y no se cuenta aún con una prueba confirmatoria válida de laboratorio; por ambas razones, la controversia respecto al límite o punto en que comienza y termina la migraña se torna polémico. Elementos que aumentan la posibilidad del diagnóstico de migraña son comienzo en la niñez o la adolescencia; antecedentes de toda la vida, antecedente familiar positivo, ataques previos o migraña hemicraneal más típica y mejoría de la cefalea con ergotamina o algún triptano. La observación de que la estimulación visual "configurada" y por "centelleo" induce ondas rápidas de gran amplitud en niños con migraña, en caso de corroborarse, podría ser útil (Mortimer y col.).

Tratamiento de la migraña Este apartado se subdivide en dos partes: control y prevención de los ataques individuales. El momento de iniciar el tratamiento de un ataque es durante el pródromo neurológico (visual) en el mismo comienzo de la cefalea (véase más adelante). Si las cefaleas son leves, el paciente ya sabe que el ácido acetilsalicílico, acetaminofeno u otro antiinflamatorio no esteroide (de acuerdo con la experiencia de los autores, los fármacos más efectivos para los casos leves y moderados) bastan para controlar el dolor. En la medida en que se pueda obtener una respuesta satisfactoria con algún tipo de antiinflamatorio no esteroide y no con otro, es recomendable probar dos o tres fármacos en algunos ataques sucesivos de cefalalgia y utilizar dosis moderadamente grandes si es necesario. Algunos colegas afirman que es posible dar pequeñas dosis de codeína u oxicodona a pacientes colaboradores y seguros, combinados con aspirina o acetaminofeno, por lapsos limitados. La combinación de aspirina o acetaminofeno, cafeína y butalbital, a pesar de ser aceptada por algunos enfermos, muestra eficacia incompleta si la cefalea es intensa y también puede ocasionar farmacodependencia; por tales razones, conviene administrarla de modo parco. Innumerables agentes han resultado eficaces y cada uno goza de un lapso de aceptación entre neurólogos (se recomienda la revisión de Schulman y Silberstein).

En forma general, en el caso de ataques intensos, quizá los mejores medicamentos sean el sumatriptán o algunos de los nuevos "triptanos" (como zolmitriptán, rizatriptán, etc.) y los alcaloides del cornezuelo como el tartrato de ergotamina y en particular la dihidroergotamina (DHE), y se deben administrar desde las fases iniciales del ataque.

Una sola dosis de 6 mg de sumatriptán (un agonista selectivo de los receptores 5-HT), suministrada por vía subcutánea, tiene la misma eficacia y es un tratamiento bien tolerado para los ataques de migraña. Una ventaja de este agente es la facilidad de la autoadministración con el uso de equipos de inyección con jeringa prellenada, con lo cual se evitan las visitas frecuentes e inconvenientes al servicio de urgencias. El sumatriptán también se administra por vía oral en una tableta de 50 o 100 mg, el zolmitriptán en una tableta de 2.5 o 5 mg y el rizatriptán en una dosis de 10 mg y, si es necesario, se repite a las dos horas (y otros fármacos similares de esta clase), pero sus latencias son mucho más largas que las de la inyección subcutánea. En la revisión de Goadsby y colaboradores se presenta una comparación tabulada de los triptanos; con toda seguridad han de surgir otras más y también se destacarán diferencias sutiles, aunque éstas por lo regular son insignificantes en términos prácticos. El sumatriptán está disponible en un aerosol intranasal, que es en particular útil en pacientes con náusea y vómito. El índice de respuesta después de dos horas es similar al del fármaco suministrado por vía oral, aunque el aerosol nasal actúa con más rapidez.

La ergotamina es un agente de similar eficacia, pero algunos aspectos de inocuidad y el mercadeo intensivo de los triptanos determinaron que su empleo disminuya. Ésta es un agonista adrenérgico alfa con gran afinidad por los receptores de serotonina (5-HT) y tiene acción vasoconstrictora. El fármaco se toma en la forma de una tableta sin cubierta de 1 a 2 mg de tartrato de ergotamina mantenida bajo la lengua hasta que se disuelva (o se degluta) y se repite cada media hora hasta mitigar la cefalea o ingerir un total de 8 mg. Una sola dosis oral de prometacina, de 50 mg, o metoclopramida, de 20 mg, suministradas con la ergotamina, relaja al paciente y alivia las náuseas y vómitos. En las personas en quienes el vómito impide la administración oral se recomienda la ergotamina por supositorio rectal o DHE por aerosol nasal o inhalador (una aplicación al inicio y otra a los 30 min), o bien el individuo aprende a aplicarse una inyección subcutánea de DHE (la dosis habitual de 1 mg). Se piensa, por evidencias sutiles, que la dosis de 100 mg de cafeína potencia los efectos de la ergotamina y otros medicamentos para la migraña. Cuando la ergotamina se administra al inicio del ataque, se suprime la cefalea o se reduce su intensidad y duración en cerca del 70 a 75% de los pacientes.

Para los casos graves que llegan al servicio de urgencias o al consultorio médico, en los que fallaron los medicamentos antes señalados para la obtención del alivio, Raskin encontró que es efectiva la metoclopramida de 10 mg por vía IV seguida por dihidroergotamina de 0.5 a 1 mg por vía oral cada ocho horas durante dos días. Los autores utilizan también dicha estrategia en casos de estado migrañoso. En algunos enfermos refractarios resultan útiles los corticoesteroides intravenosos o ingeribles, como forma adecuada de yugular el estado mencionado, pero no se deben administrar de modo continuo. Hay que recordar los posibles resultados satisfactorios con la metoclopramida, como consta a los autores y otros más, al observar que la cefalalgia cede después de la inyección inicial de ese fármaco. El fármaco simpatomimético isometepteno, combinado con un sedante y acetaminofeno, es útil en algunos individuos y es probable que actúe en forma similar a la ergotamina y el sumatriptán. Se recomienda una amplia variedad de medicamentos como auxiliares terapéuticos, por ejemplo metoclopramida, proclorperacina, clorpromacina, ketorolaco y lidocaína intranasal.

Incluso los anticonvulsivos podrían ser de utilidad si la cefalea persiste por días. Cada uno de estos agentes, administrado solo, es efectivo para aliviar la cefalea en cerca de la mitad de los pacientes. Este hecho destaca la necesidad de pruebas ciegas de placebo para cualquier nuevo medicamento que se introduzca en el tratamiento de la cefalea.

El peligro de espasmo arterial duradero en personas con trastornos vasculares (en particular de coronarias) o en las embarazadas hace que no sea recomendable el empleo de ergotamina. En forma semejante, tampoco han de utilizarse triptanos en sujetos con hipertensión no controlada o en los que reciben antidepresivos serotoninérgicos o tricíclicos. Es importante la evaluación seriada de los ancianos por medio de electrocardiogramas y medición de tensión arterial durante la administración de los fármacos y después de ella. Incluso en personas sanas no se recomienda usar más de 10 a 15 mg de ergotamina o 6 mg de DHE por semana. Ha habido casos de empeoramiento de angina y de infarto transmiocárdico. En ocasiones se notifican casos de vasoespasmo cerebral intenso pero reversible después del uso de ergotamina (como a veces ocurre después de utilizar triptanos). En personas perfectamente conocidas por los autores sobrevino empeoramiento repentino de la cefalea y signos fluctuantes de isquemia cerebral focal. Muchos de los casos mencionados tienen como punto de partida la vasoconstricción cerebral difusa. Un peligro particular es el uso conjunto, a menudo inadvertido, de otros simpatomiméticos como la fenilpropanolamina, tal como aconteció en uno de los casos descritos por Singhal y colaboradores y por Meschia y colaboradores (se trata este punto en el síndrome de Call-Fleming, “Vasoconstricción difusa”, pág. 730). Otra complicación rara es la hemorragia cerebral que muy posiblemente se vincula con la hipertensión inducida por los derivados del cornezuelo o los triptanos.

Si en un ataque individual fracasan todas las medidas anteriores es mejor recurrir a los narcóticos, que por lo general permiten que el paciente repose en un sueño libre de dolor. Las medidas parciales son en este momento casi siempre inútiles. Sin embargo, se debe evitar el uso de narcóticos como la principal medicación de la terapéutica aguda o profiláctica.

En fecha reciente, se utilizaron con buenos resultados terapéuticos antagonistas nuevos del péptido vinculado con el gen de calcitonina (CGRP), cuya síntesis se basó en la acción de algunos péptidos en el complejo trigeminovascular (Olesen y col.). Los fármacos de este tipo actúan por un mecanismo distinto del de los triptanos y pudieran constituir un recurso terapéutico en el futuro.

Tratamiento profiláctico En individuos con ataques frecuentes de migraña, vale la pena realizar un esfuerzo para su prevención. Los agentes más efectivos son los bloqueadores beta, anticonvulsivos y antidepresivos. Se ha conseguido un considerable éxito con el propranolol, que se inicia con una dosis de 20 mg tres veces al día que se incrementa de manera gradual hasta 240 mg diarios; es posible que sea mejor administrarlo como una preparación de acción prolongada en los límites posológicos más altos. El uso de dosis inferiores es la principal razón de la inefectividad. Si no se consigue el efecto deseado con el propranolol, se puede probar la eficiencia de algún otro bloqueador beta: atenolol (40 a 160 mg/día), timolol (20 a 40 mg/día) o metoprolol (100 a 200 mg/día). En sujetos que no responden a estos fármacos en un periodo de cuatro a seis semanas se puede intentar el ácido valproico en 250 mg tomado tres a cuatro veces al día o uno de los antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, 75 a 125 mg en la noche); no es claro si los nuevos antidepresivos tienen la misma eficacia. Los bloqueadores de los canales del calcio (verapamilo, 320 a 480 mg/día; nifedipina, 90 a 360 mg/día) también son efectivos para reducir la frecuencia e intensidad de los ataques de migraña en algunos pacientes, pero existe un retraso característico de varias semanas antes de obtener los beneficios, y en la experiencia de los autores el éxito con ellos ha sido limitado. La metisergida, una preparación similar a la ergotamina, en dosis de 2 a 6 mg diarios por varias semanas o meses demostró ser un agente útil en la prevención de la migraña. Las fibrosis retroperitoneal y pulmonar son complicaciones raras pero graves que se pueden evitar con la interrupción del medicamento durante tres a cuatro semanas después de cada cinco meses del curso terapéutico. La clonidina, en dosis de 0.05 mg tres veces al día; la indometacina, 150 a 200 mg/día; y la ciproheptadina, 4 a 16 mg/día, son de utilidad en la prevención de los ataques predecibles de la migraña perimenstrual. La experiencia habitual con alguno de estos fármacos señala que decrece el número e intensidad de las cefaleas por varios meses y luego se torna menos efectivo, por lo cual puede ser de ayuda incrementar la dosis, en caso de tolerarse, o se puede intentar una de las muchas alternativas. El tratamiento propuesto más reciente para las cefaleas, migrañosa y tensional, es la inyección de toxina botulínica en los temporales y otros músculos craneales sensibles. Se ha notificado la supresión de la cefalea durante dos a cuatro meses, un resultado que justifica la continuación del estudio. Es incierto si estas inyecciones son de utilidad durante un ataque agudo.

Un grupo de cefaleas relativamente raro responde bien a la indometacina, al grado que algunos autores definieron una categoría de *cefaleas que reaccionan a la indometacina*. En este grupo se incluyen la migraña orgásmica, la hemicrania paroxística crónica (véase más adelante) y la hemicrania continua, la cefalea del ejercicio y algunos casos de migraña premenstrual.

Algunos pacientes saben o aducen que ciertos alimentos precipitan ataques (chocolate, salchichas, carnes ahumadas, naranjas y vino tinto son algunos de los más mencionados) y es tan obvio que, si es posible, deben evitarse. Es de utilidad limitar las bebidas que contienen cafeína. Se dice que en ciertos casos la corrección de un error de refracción, la supresión de la dieta o la modificación de la conducta reducen la frecuencia e intensidad de la migraña y cefaleas tensionales; sin embargo, los métodos de estudio y los resultados están tan poco controlados que es difícil evaluarlos. Todos los médicos experimentados reconocen la importancia de ayudar a los pacientes a reordenar sus programas de actividades para controlar las tensiones y las formas de vida difíciles de sobrellevar. No hay una forma única de lograrlo. La psicoterapia no ha resultado útil, o al menos se puede asegurar que no hay evidencia crítica de su valor. Los informes de una mejoría sostenida de la migraña con la manipulación quiropráctica son asimismo insostenibles y no concuerdan con la experiencia de los autores. La meditación, acupuntura y técnicas de biorretroalimentación tienen sus adeptos; empero, como en el caso anterior, los resultados no son interpretables, si bien no se pueden desechar.

Cefalea en brotes (racimos)

La cefalea de este tipo se ha descrito bajo diversos nombres, entre ellos *cefalalgia paroxística nocturna* (Adams), *neuralgia migrañosa* (Harris), *cefalalgia histamínica* (Horton), *migraña roja*, *eritromelalgia de la cabeza* y otros. Kunkle y colaboradores, quienes se impresionaron con el “patrón en brotes” característico de los ataques, acuñaron el término de uso actual *cefalea en brotes*. Este tipo aparece predominantemente en varones adultos jóvenes (límites de 20 a 50 años de edad; relación varón-mujer cercana a 5:1) y se distingue por su localización orbitaria unilateral constante. El dolor se percibe en la profundidad y alrededor del ojo. Como regla, es intenso y no pulsátil y con frecuencia se refiere hacia la frente, región temporal y mejilla, menos a menudo a oído, occipucio y cuello. Su otra característica es que recurre por las noches, entre 1 y 2 h después de iniciarse el sueño, o varias veces durante la noche y el día, sin que la preceda un aura o se acompañe de vómito. La cefalea recurre con marcada irregularidad cada día por periodos que duran hasta seis a 12 semanas, tras lo cual se observa la desaparición completa por muchos meses o incluso

años (de aquí el término *racimo*). No obstante, en cerca del 10% de los pacientes, la cefalea se vuelve crónica y persiste por años. La cefalea en brotes se identifica por algunos fenómenos vasomotores concomitantes: bloqueo de fosas nasales, rinorrea, hiperemia conjuntival, lagrimeo, miosis y rubor y edema de los carrillos, que duran en promedio 45 minutos (límites, 15 a 180 min). Algunos de los pacientes de los autores, cuando se les llama la atención sobre el signo, informan ligera ptosis en el lado del dolor orbitario; en unos cuantos sujetos, la ptosis se vuelve permanente después de los ataques repetidos. La arteria temporal ipsolateral puede tornarse prominente e hipersensible durante los ataques y quizá la piel cabelluda y de la cara adquiera una naturaleza hiperalgésica.

La mayoría de los individuos se levanta durante un ataque, se sienta en una mecedora y se balancea en ella, o bien camina sosteniendo una mano contra el lado afectado de la cabeza. El dolor de un ataque determinado puede desaparecer con la misma rapidez con que inició o desvanecerse en forma gradual. Casi siempre está afectada la misma órbita durante un racimo de cefaleas, al igual que en los brotes recurrentes. Durante el periodo libre de dolor, el alcohol, que a menudo precipita las cefaleas durante la ocurrencia de éstas en racimos, pierde la capacidad para inducirlo.

El cuadro de la cefalea en racimos suele ser tan característico que no se puede confundir con ninguna otra enfermedad, aunque los que no están familiarizados con ésta pueden sospechar el diagnóstico de migraña, neuralgia del trigémino, aneurisma carotídeo, arteritis temporal o feocromocitoma. Deben distinguirse también el *síndrome de Tolosa-Hunt* de dolor ocular, las parálisis motoras oculares (véase más adelante) y el *síndrome paratrigeminiano de Raeder*, que consiste en paroxismos de dolor un poco parecidos a los del tic doloroso en su distribución por las divisiones oftálmica y maxilar superior del quinto nervio, en relación con parálisis simpática ocular (ptosis y miosis pero con preservación de la capacidad de transpirar); con frecuencia se añaden pérdida de la sensibilidad en la distribución del nervio trigémino y debilidad de los músculos inervados por el quinto nervio craneal. Los autores han observado casos de dolor de cabeza, particularmente en mujeres, en los cuales se pueden reconocer las características tanto de la cefalea en racimos como del síndrome de Raeder; no se ha reconocido ninguna lesión en el ganglio trigémino o en sus cercanías.

Variantes de la cefalea en racimos Algunos casos de dolor paroxístico por detrás del ojo o la nariz o en el maxilar superior o la región temporal, acompañados por sensación de oclusión de la fosa nasal ipsolateral o fotofobia, y descritos con los términos *neuralgia esfenopalatina* (Sluder), *petrosa, vidiana* y *ciliar* (Charlin o Harris, cefalea de la "mitad inferior"), representan tal vez variantes de cefalea en racimos. Un dolor cefálico semejante a veces se circunscribe a las zonas facial inferior, retroauricular u occipital. Ekbom diferenció otro síndrome de "cefalea inferior en brotes" con irradiación infraorbitaria del dolor, síndrome de Horner parcial ipsolateral e hiperhidrosis ipsolateral. No hay datos que refuercen la diferenciación de tales neuralgias como entidades independientes.

La *hemicrania paroxística crónica* es el nombre que Sjaastad y Dale otorgaron a una forma unilateral de cefalea que semeja la de racimos en diferentes aspectos, si bien posee varios rasgos distintivos. Como la cefalea en racimos, es de corta duración (dos a 45 minutos) y por lo regular afecta la región temporoorbitaria de un lado, acompañada por hiperemia conjuntival, rinorrea y en algunos casos un síndrome de Horner parcial. Se aplica el acrónimo SUNCT al cuadro (ataques neuralgiformes unilaterales duraderos con hiperemia conjuntival y epífora). No obstante, a diferencia de la cefalea en racimos, los paroxismos ocurren muchas veces cada día, recurren a diario por periodos prolongados (el paciente de Price y Posner tuvo un promedio de 16 ataques diarios por más de 40 años) y, lo que es más importante, responde de manera notable a la administración de indometacina, 25 a 50 mg tres veces al día. Además, en contraste con la forma típica de la cefalea en racimos, la hemicrania paroxística crónica es más común en mujeres que en varones en una proporción de 3:1. Como aspecto por destacar, tal variante pudiera ser la manifestación de lesiones cerca del seno cavernoso (en forma predominante, adenoma hipofisario) o en la fosa posterior del cráneo; muchos de los casos son idiopáticos.

También se conoce la cefalea nocturna recurrente en ancianos ("cefalea hípnica"), que se describe después.

Aún son motivo de conjeturas las relaciones de la cefalea en racimos y la migraña. Sin duda, la cefalea tiene en ciertas personas algunas de las características de la migraña y la cefalea en racimos y de ahí el término *neuralgia migrañosa* y *migraña en racimos* (Kudrow). Empero, Lance y otros señalan diferencias que los autores encuentran importantes: el enrojecimiento de la mitad de la cara en una cefalea en racimos y la palidez correspondiente en caso de migraña; la elevación de la presión intraocular en la cefalea en racimos y la presión normal en caso de migraña; el aumento de la temperatura cutánea sobre la frente, región maxilar y mejilla en la cefalea en racimos y la disminución de la temperatura en caso de migraña; por último, distinciones notables en aspectos como distribución entre los sexos, edad de inicio, periodicidad y otras características clínicas descritas con anterioridad. Se constata que los racimos se activan en sujetos sensibles con el uso de nitroglicerina, lo cual rara vez ocurre en la migraña.

No se conocen la causa ni el mecanismo del síndrome de cefalea en racimos. Gardner y colaboradores postularon originalmente una descarga parasimpática paroxística mediada por el nervio petroso superficial mayor y el ganglio esfenopalatino. Estos autores obtuvieron resultados inconsistentes al cortar el nervio, pero otros (Kittrelle y col.) informaron que la aplicación de cocaína o lidocaína a la región de la fosa esfenopalatina (a través de una ventana nasal) elimina de manera sostenida los ataques de cefalea en racimos. La capsaicina, aplicada sobre la región afectada de la frente y bóveda del cráneo, puede tener el mismo efecto. Se asegura que la estimulación del ganglio reproduce el síndrome. Kunkle, a partir de su gran experiencia personal, concluyó que el dolor se origina en la arteria carótida interna, en su transcurso por el conducto por el que asciende a través del peñasco del temporal. En el curso de un arteriograma, durante el cual un paciente que experimentaba cefaleas en racimos desarrolló de manera fortuita un ataque, Ekbom y Greitz observaron estrechamiento de la arteria carótida interna ipsolateral. Se interpretó que la causa de este fenómeno era la tumefacción de la pared arterial que, a su vez, comprometió el plexo simpático pericarotídeo e indujo síndrome de Horner. Se ha relacionado, con bases totalmente especulativas, la naturaleza cíclica de los ataques con el mecanismo hipotalámico encargado del ritmo circadiano. Cuando surge la cefalea, la región del núcleo supraquiasmático parece activarse en los estudios de PET (May y col.).

El hecho de que fuera posible reproducir la cefalea en racimos mediante inyección intravenosa de 0.1 mg de histamina (técnica experimental inicial para estudiar el mecanismo de la cefalea) llevó a establecer el criterio, aceptado durante muchos años, de que esta forma de cefalea se debía a la liberación espontánea de histamina, y a indicar una forma de tratamiento que consistió en "desensibilizar" al paciente mediante inyecciones intravenosas lentas de este fármaco todos los días durante varias semanas. La experiencia demostró que con esta forma terapéutica no se logra casi nada. Debe señalarse que la inyección intravenosa de histamina induce o empeora muchas formas de cefalea focal o generalizada (a causa de fiebre, traumatismo, tumor encefálico) que dependen de la activación del tejido sensible al dolor alrededor de los vasos sanguíneos derivados de la arteria carótida interna.

Tratamiento Los ataques habituales nocturnos de la cefalea en racimos se pueden tratar con una sola dosis anticipada de ergota-

mina a la hora de acostarse (2 mg por vía oral). La inhalación de oxígeno al 100% por 10 a 15 minutos al aparecer la cefalea también puede anular el ataque, pero esto no siempre es práctico. La lidocaína intranasal o los medicamentos "triptán" (como los prescritos para la migraña, vistos con anterioridad) se pueden usar para suprimir un ataque. En otros individuos ha sido útil la ergotamina administrada una o dos veces durante el día cuando se espera un ataque de dolor.

En lo que se refiere a la prevención durante un brote de cefalea, si la ergotamina o el sumatriptán no son eficaces o se tornan inútiles en crisis ulteriores, muchos expertos en cefalea prefieren utilizar incluso 480 mg de veramapilo al día. Ekbom introdujo la administración de litio para tratar la cefalea en brotes (600 mg, incluso 900 mg al día) y Kudrow confirmó su eficacia en casos crónicos. Se pueden administrar juntos el litio y el verapamilo, aunque un problema frecuente radica en los efectos tóxicos de dicho mineral. Se han obtenido buenos resultados con 2 a 8 mg de metisergida al día, como medida profiláctica, pero es menos atractiva en comparación con otros fármacos por sus posibles efectos secundarios. Muchos pacientes resultaron beneficiados de un ciclo con prednisona, con 75 mg diarios en el comienzo durante tres días, para disminuir la dosis a intervalos de tres días. Por lo común se puede decidir en término de una semana si alguno de los medicamentos mencionados es eficaz. Según señalamientos, la indometacina (75 a 200 mg al día) ha sido eficaz en la forma crónica de la cefalea en racimos, pero en algunos de los pacientes de la serie de los autores no lo fue. Algunos expertos en cefalea sugieren usar propranolol como producto profiláctico. En resumen, ningún método es eficaz en todos los casos, pero la estrategia inicial mejor quizá incluya emplear uno de los compuestos del tipo del sumatriptán. Tal como han descrito Jarrar y colaboradores, en algunos pacientes ocasionales con cefalea en brotes rebelde en la cual el síndrome persiste semanas o más sin remisión, habrá que recurrir al corte parcial del nervio trigémino.

Cefalea tensional

Se trata de la variedad más común de cefalea y casi siempre es bilateral, con predominancia occipitonucal, temporal o frontal o extensión difusa sobre el vértex del cráneo. El dolor se describe habitualmente como sordo y molesto, pero en el interrogatorio muchas veces se descubren otras sensaciones, como plenitud, tensión o presión (como si la cabeza estuviera rodeada por una banda o atrapada en una pinza) o la percepción de que la cabeza está hinchada y puede explotar. En el caso de estas sensaciones, se sobreponen ondas de dolor agudo. Este último se puede interpretar como paroxístico o pulsátil y, si el dolor es mayor en un lado, la cefalea puede sugerir una migraña sin aura; a pesar de ello, carece de la calidad pulsátil persistente, náusea, fotofobia y fonofobia de ésta. La mayoría de las cefaleas tensionales no interfiere de modo adverso con las actividades diarias. La aparición es más gradual que en la migraña, y la cefalea, una vez que se establece, puede persistir con sólo ligeras fluctuaciones por días, semanas, meses o incluso años. De hecho, es el único tipo de cefalea que muestra la peculiaridad de presentarse durante todo el día, día tras día, por largos periodos. El término *cefalea crónica de tipo tensional* se emplea para referirse a esta clase de dolor de cabeza diario crónico, que a menudo se relaciona con ansiedad y depresión, como se comenta más adelante. Aunque no suele alterarse el sueño, la cefalea está presente cuando el sujeto despierta o aparece poco después y los remedios analgésicos ordinarios tienen pocos efectos benéficos o ninguno si el dolor es más que leve a moderado.

En realidad, la incidencia de cefalea tensional es mayor que la de la migraña; no obstante, muchos individuos tratan sus propias cefaleas tensionales y no solicitan atención médica. Al igual que la migraña, este tipo de cefaleas es más frecuente en las mujeres que en los varones. En cambio, rara vez inicia durante la infancia o la adolescencia y es más probable que se produzca durante la madurez y que coincida con ansiedad, fatiga y depresión en los momentos difíciles de la vida. En la gran serie de Lance y Curran, cerca de la tercera parte de los pacientes que experimentaban cefaleas tensionales sufría síntomas fácilmente reconocibles de depresión. De acuerdo con la experiencia de los autores, casi todos los casos de cefaleas prolongadas se presentan en la ansiedad o depresión crónicas de grados variables de intensidad. La migraña y la cefalea traumática se pueden acompañar de cefalea tensional, la cual, debido a su persistencia, causa a menudo preocupación acerca de un tumor cerebral u otra enfermedad intracraneal. Sin embargo, como destaca Patten, uno o dos pacientes por mil (pero no más) con cefaleas tensionales tienen un tumor intracraneal, y en la experiencia de los autores la identificación de dicha masa es más bien accidental (véase más adelante).

En un grupo sustancial de personas, cuando la cefalea es grave, se desarrolla una calidad pulsátil, a la cual se le aplica el término cefalea *tensional-vascular* (Lance y Curran). Éste es el caso particular de pacientes con cefaleas diarias prolongadas y crónicas. Las observaciones de éstos tienden a desvanecer las agudas diferencias entre las cefaleas migrañosas y las tensionales en algunos casos.

Por muchos años se enseñó que las cefaleas tensionales se debían a la contracción excesiva de los músculos craneocervicales y a una constricción concomitante de las arterias del cráneo. Empero, no está definido si estos mecanismos contribuyen a la génesis de la cefalea tensional, al menos en su forma crónica. Hasta fecha reciente se observó que en la mayoría de las personas con cefalea tensional los músculos craneocervicales estaban bastante relajados (a la palpación) y no mostraban evidencias de contracción persistente cuando se midió por registros electromiográficos (EMG) de superficie. Anderson y Frank no advirtieron diferencias en el grado de contracción muscular entre la migraña y la cefalea tensional. Empero, con el uso de un ingenioso dispositivo láser, Sakai y colaboradores comunicaron que los músculos pericraneales y trapecio estaban endurecidos en sujetos con cefaleas tensionales. En una publicación reciente se mencionó que el óxido nítrico intervenía en la génesis de las cefaleas de tipo tensional, en especial al causar una sensibilización central a la estimulación sensitiva por estructuras craneales. El más sólido apoyo para este concepto proviene de varios informes de un inhibidor del óxido nítrico que reduce el endurecimiento muscular y el dolor en pacientes con cefalea tensional crónica (Ashina y col.). Hasta el momento actual, representa una idea interesante pero especulativa.

Tratamiento de la cefalea tensional Los analgésicos simples como la aspirina o el acetaminofeno u otros agentes antiinflamatorios no esteroides son de utilidad, pero sólo por periodos breves. Las cefaleas tensionales responden mejor al uso cuidadoso de uno de los diferentes fármacos que alivian la ansiedad o la depresión, en especial cuando estos últimos síntomas están presentes. Se debe evitar la medicación analgésica más potente. Raskin notificó el éxito con los bloqueadores del canal del calcio, fenelcina o ciproheptadina. La ergotamina y el propranolol no son efectivos, a menos que existan síntomas de migraña y cefalea tensional. Algunos pacientes mejoran con medidas auxiliares como masaje, meditación y técnicas de retroalimentación. Las técnicas de relajación pueden ser útiles para que los pacientes aprendan la forma de superar la ansiedad y el estrés primarios (Lance).

Cefaleas en ancianos

En varias encuestas de la población anciana se halló que la cefalea con inicio en este periodo de edad era un síntoma prominente en hasta una de cada seis personas y a menudo tenía una importancia mayor que la cefalea en una población más joven. En una serie de dichos pacientes estudiados por Pascual y Berciano, más del 40% padecía cefaleas tensionales (las mujeres más que los hombres) y había una gran variedad de enfermedades en otros (cefaleas pos-

traumáticas, enfermedad cerebrovascular, tumores intracraneales, arteritis craneal, hipertensión grave). Se identificaron la cefalea por tos y la de racimos en algunos de los hombres. En este grupo de edad la migraña de reciente aparición es una rareza.

Raskin describe un síndrome de cefalea en ancianos que comparte con la cefalea en racimos su ocurrencia nocturna (*cefalea hípnica*). Puede ocurrir también durante las siestas diurnas. Sin embargo, difiere de aquélla en que es bilateral y no se acompaña de epífora y rinorrea. Además, se distingue de la migraña. Raskin ha tratado con buenos resultados a diversos pacientes con 300 mg de carbonato de litio a la hora de dormir. No ha podido establecerse la posición nosológica de este síndrome de cefalea hípnica.

A pesar de estas consideraciones, la causa más peligrosa y desatendida de la cefalea en la ancianidad es la arteritis temporal (craneal) con o sin polimialgia reumática, como se revisa más adelante.

Cefalea y otros dolores craneofaciales con enfermedad psiquiátrica

En la clínica de pacientes externos de los autores, las causas más frecuentes de cefalea generalizada persistente, tanto en adolescentes como en adultos, son la depresión o la ansiedad en una de sus muy diversas formas. Los autores han observado que muchos pacientes psiquiátricos graves se quejan de cefaleas frecuentes que no son del tipo tensional. Estos individuos refieren dolor cefálico pulsátil unilateral o generalizado de varias horas de duración cada uno o dos días. No se ha podido establecer la naturaleza de estas cefaleas, aunque en algunos casos se parecen a la migraña ordinaria. Otros tienen síntomas ilusorios que incluyen la distorsión física de las estructuras craneales. A medida que ceden los síntomas psiquiátricos, las cefaleas tienden a desaparecer del mismo modo.

Pueden sobrevenir dolores cefálicos extraños, por ejemplo sensación de martillar un clavo en la cabeza (*clavo histérico*) en caso de histeria, y representan problemas diagnósticos muy complejos. La naturaleza extraña de estos dolores, su persistencia después de aplicar todas las medidas terapéuticas conocidas, la falta de otros signos de enfermedad y la presencia de otras manifestaciones de histeria representan la base para establecer el diagnóstico correcto. Los niños más grandes y los adolescentes tienen algunas veces reacciones conductuales peculiares a la cefalea: gritan, lucen aturdidos, se aprietan la cabeza con un aspecto agonizante. Por lo regular, la migraña es el trastorno subyacente y las manifestaciones adicionales responden al apoyo terapéutico y la sugestión.

Cefalea postraumática

Las cefaleas graves, crónicas, continuas o intermitentes son el síntoma cardinal de diversos síndromes postraumáticos, que se pueden distinguir en cada caso de la cefalea observada inmediatamente después de un traumatismo craneoencefálico (p. ej., desgarro del cuero cabelludo y contusión cerebral con sangre en el CSF y elevación de la presión intracraneal).

La *cefalea del hematoma subdural crónico* es profunda, sostenida, unilateral o generalizada y suele acompañarse o ir seguida de somnolencia, confusión, estupor y hemiparesia fluctuante. En un número mayor de casos de *hematomas agudos*, los autores se impresionaron con el empeoramiento que sigue a los cambios de posición en algunos pacientes después de estar en decúbito dorsal o girar la cabeza hacia un lado. Los hematomas tentoriales producen el signo adicional de dolor ocular. La lesión craneoencefálica que originó un hematoma subdural fue a veces pequeña, como se describe en el capítulo 35, y el paciente y la familia la olvidaron. En forma típica, la cefalea y otros síntomas aumentan en frecuencia e intensidad en el curso de semanas o meses. Están particularmente en peligro de presentar tal situación las personas que recibieron anticoagulantes. El diagnóstico se confirma por tomografía computadorizada y resonancia magnética.

La cefalea es un aspecto destacado de un síndrome complejo que consiste en vértigos, fatiga, insomnio, nerviosismo, temblor, irritabilidad, incapacidad para concentrarse y tendencia al llanto, síndrome al que los autores denominan *inestabilidad nerviosa postraumática*. Este tipo de cefalea y sus síntomas acompañantes, que dan la impresión del síndrome de cefalea tensional, se describen con detalle en el capítulo 35, “Trauma craneoencefálico”. El individuo con inestabilidad nerviosa postraumática requiere tratamiento de apoyo en la forma de consuelo repetido y las explicaciones de la naturaleza benigna de los síntomas, un programa de incremento de la actividad física y empleo de fármacos que alivien la ansiedad y depresión. La terminación oportuna de un litigio, que es a menudo uno de los problemas, funciona sin duda en favor del paciente.

La hipersensibilidad y el dolor sordo localizado de manera precisa en la cicatriz de una herida de la piel cabelluda representan, con una gran probabilidad, un problema diferente y plantean la duda de una neuralgia traumática. Las cicatrices hipersensibles de heridas del cuero cabelludo se pueden tratar mediante inyecciones subcutáneas repetidas de anestésicos locales, como 5 ml de solución de procaína al 1%, lo que también actúa como prueba diagnóstica.

En los casos de *lesiones de latigazo* en cuello puede haber dolor retroauricular u occipital unilateral o bilateral, quizá debido a estiramiento o desgarro de los ligamentos y los músculos que se encuentran en la unión entre occipucio y nuca o empeoramiento de una artropatía cervical preexistente. Con mucho menos frecuencia están dañados los discos intervertebrales y las raíces nerviosas cervicales.

Bajo el encabezado de *cefalalgia disautonómica postraumática*, Vijayan y Dreyfus describieron un síndrome constituido por cefalea grave, punzante, pulsátil y unilateral, algunas veces acompañadas por midriasis ipsolateral y sudación excesiva de la cara, con lo que semeja migraña o cefalea en racimos. Entre las crisis de cefalea, unos cuantos pacientes manifestaron ptosis parcial y miosis, lo mismo que pruebas farmacológicas de desnervación simpática parcial. El padecimiento ocurrió después de lesión de los tejidos blandos del cuello en la región de las capas externas de las arterias carótidas. Las cefaleas no respondieron al tratamiento con ergotamina, pero se logró alivio con prontitud en cada caso mediante administración del agente bloqueador adrenérgico beta propranolol.

Cefaleas de los tumores cerebrales

Se afirma que la cefalea es un síntoma importante en cerca de dos tercios de todos los pacientes que portan un tumor cerebral, pero es mucho menos frecuente de acuerdo con la experiencia de los autores, en particular como el síntoma de inicio en un adulto. El dolor no tiene características específicas; tiende a ser profundo, por lo general de tipo no punzante (aunque en ocasiones sí lo es) y se describe como sordo o explosivo. Los ataques de dolor duran de unos cuantos minutos a una hora o más y se presentan una o varias veces durante el día. La actividad física y los cambios de posición de la cabeza pueden precipitar el dolor, en tanto que el reposo atenúa su frecuencia (en Rooke se expone la cefalea por esfuerzo). El despertar durante la noche a causa del dolor ocurre en pocos pacientes y esto no es diagnóstico de ningún modo. Los vómitos forzados inesperados (en proyectil) pueden caracterizar a la enfermedad en sus etapas finales. Si es unilateral, la cefalea aparece casi siempre en el mismo lado que el tumor. El dolor de los tumores supratentoriales se percibe por delante de la circunferencia interauricular del cráneo; el producido por los tumores de la fosa posterior se siente por detrás de esta línea. Las cefaleas bifrontales y bioccipitales que ocurren después de las cefaleas unilaterales indican elevación de la presión intracraneal.

Después de afirmar que la cefalea no equivale a un tumor encefálico, impresiona conocer su frecuencia como manifestación de quistes coloides, y los autores en varias ocasiones pudieron alcan-

zar el diagnóstico preciso sólo después del estudio imagenológico del encéfalo, ante el caso de una cefalea extraña e inexplicable. El mecanismo de la cefalea en casos de quiste coloide no se debe exclusivamente al bloqueo del flujo del líquido cerebroespinal en el agujero de Monro porque no se puede afirmar con base en la aparición de hidrocefalia. Como aspecto adicional, Harris ha descrito cefalea de tipo paroxístico en el caso de tumores encefálicos intraventriculares y periventriculares, y otros autores han comentado sobre el mismo tipo de cefalea con tumores del parénquima. Se trata de cefaleas intensas que en cuestión de segundos llegan a su máxima intensidad, duran minutos o incluso una hora, para desaparecer de modo rápido. Cuando se acompañan de vómitos, amaurosis transitoria, debilidad de extremidades pélvicas con “crisis de caídas” e inconsciencia, surge la gran posibilidad de que exista un tumor encefálico. La cefalea en cuestión, en lo que se refiere a su comienzo, se asemeja a la de la hemorragia subaracnoidea, pero esta última dura más tiempo. En forma global, dicha cefalea paroxística es más típica del quiste coloide mencionado en el tercer ventrículo, pero puede surgir también en otros tumores como los craneofaringiomas, pinealomas y masas cerebelosas.

Cefalea de la arteritis temporal (arteritis de células gigantes, arteritis craneal)

(Véase también cap. 34)

Este tipo particular de enfermedad inflamatoria de las arterias craneales es una causa importante de cefalea en los ancianos. Todos los pacientes de los autores tenían más de 50 años de edad y en su mayoría más de 65. A partir de un estado de salud normal, el individuo desarrolla una cefalea pulsátil o no cada vez más intensa, a menudo con dolores penetrantes agudos sobrepuestos. En algunas personas la cefalea tiene un inicio casi explosivo. Por lo regular es unilateral, algunas veces bilateral, y se localiza con frecuencia en el sitio de las arterias afectadas en el cuero cabelludo. El dolor persiste en cierto grado durante todo el día y es particularmente grave durante la noche. Dura muchos meses si no se instituye tratamiento (un año en promedio). Las arterias temporal superficial y otras de la piel cabelluda suelen hallarse engrosadas, hipersensibles y carentes de pulso. En los casos graves se describe claudicación del maxilar interior y nódulos isquémicos en la piel cabelluda, con ulceración de la piel suprayacente.

Muchos de los pacientes se sienten mal y pierden peso; algunos experimentan fiebre de grado bajo y anemia. Las más de las veces la velocidad de eritrosedimentación está muy elevada (>50 mm/h y de manera usual más de 75 mm/h) y algunos sujetos muestran leucocitosis neutrófila. Hasta 50% de los pacientes sufre dolores generalizados de los músculos proximales de las extremidades, lo que refleja la presencia de polimialgia reumática (pág. 189).

La importancia del diagnóstico oportuno se relaciona con la amenaza de ceguera por trombosis de las arterias oftálmicas y, menos a menudo, de las ciliares posteriores. A estas anomalías pueden precederlas varias crisis de amaurosis fugaz (pág. 692). Puede sobrevenir también oftalmoplejía, pero es menos frecuente, y la causa, sea nerviosa o muscular, aún no se establece. En ocasiones se afectan los grandes vasos intracraneales. Una vez que se pierde la visión, rara vez se recupera. Por esta razón, *la sospecha inicial* de la arteritis craneal conduce a la biopsia de la arteria apropiada del cráneo *y a la administración inmediata de corticoesteroides*. El examen microscópico descubre una arteritis granulomatosa intensa o de “células gigantes”. Si la biopsia de un lado no logra aclarar la situación y hay motivos clínicos firmes para sospechar el diagnóstico, debe obtenerse una muestra del lado contrario. La arteriografía de las ramas de la arteria carótida externa es tal vez la prueba más sensible, pero rara vez se solicita; de manera reciente se introdujo la exploración ultrasonográfica para demostrar un halo oscuro e irregularidad del engrosamiento de la pared vascular de las arterias temporales. La técnica mencionada aún no se incorpora dentro de los estudios de evaluación corrientes porque resta por definirse su sensibilidad; la experiencia de los autores sugiere que con su aplicación quizá no se identifique una proporción importante de enfermos. Tal vez sea útil para seleccionar el sitio de obtención de un fragmento de tejido de la arteria temporal.

Tratamiento En todos los casos está indicada la administración de prednisona, 45 a 60 mg/día, en una dosis simple o dividida en un periodo de varias semanas, con reducción gradual a valores de 10 a 20 mg/día y conservación de esta cifra durante varios meses o incluso años, si es necesario, para prevenir las recaídas. Cabe esperar que la cefalea mejore en plazo de un día o dos después de iniciarse el tratamiento, y si este esquema termina en fracaso pone en duda el diagnóstico. Cuando la velocidad de eritrosedimentación o la proteína C reactiva están elevadas, su regreso a la normalidad es un índice confiable de la respuesta terapéutica.

Cefaleas por seudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna o idiopática)

La cefalea del seudotumor cerebral adopta diversas formas. Es típica la sensación de presión occipital que empeora notablemente al recostarse, pero muchos pacientes tienen —en combinación o solas— cefaleas de tipo migrañoso o tensional. De hecho, algunos de ellos reaccionan a fármacos como propranolol o compuestos ergotamínicos. Ninguno de los mecanismos propuestos para el dolor del seudotumor cerebral parece adecuado como explicación, en particular la idea de que los vasos cerebrales se desplazan o están comprimidos, puesto que no se ha demostrado ninguno de estos dos aspectos. Cabe mencionar que el dolor facial puede ser también un aspecto de la enfermedad, aunque raro. En el capítulo 30 se hace una descripción más completa del cuadro clínico, aspectos fisiopatológicos y tratamiento.

VARIEDADES ESPECIALES DE CEFALEA

Cefalea por tensión baja y después de punción raquídea Los neurólogos conocen a detalle estos dos tipos de cefalea, como se destaca en los comienzos de este capítulo, y este último tipo es parte inevitable de las punciones lumbares en 5% de los casos, en promedio. La cefalea se vincula con la muy marcada reducción de la presión del compartimiento del CSF, lo que probablemente causa la tracción de los vasos sanguíneos craneales. Si se asume la posición supina el dolor craneal se alivia casi de inmediato y se elimina el vómito, pero puede requerirse un procedimiento de parche sanguíneo en los casos persistentes. En un número limitado de casos, los autores tienen éxito para suprimir la cefalea mediante inyecciones intravenosas de cafeína. La alteración y su tratamiento se revisan en las páginas 541 y 542.

Migraña menstrual, migraña del embarazo y otras cefaleas relacionadas con el ciclo hormonal En la página 150 se mencionó la relación de la cefalea con la disminución de las concentraciones de estradiol. También se indicó que el mecanismo probable es más complejo que el que podría explicar simplemente la disminución de los valores hormonales. En la práctica, tienen igual importancia factores como suspensión hípnica para desencadenar las cefaleas perimenstruales. La cefalea premenstrual, que adopta la forma de migraña o cefalea tensional y migrañosa combinada, suele reaccionar a la administración de un agente antiinflamatorio no esteroide iniciado tres días antes de la fecha anticipada del periodo menstrual; el sumatriptán oral (25 a 50 mg cuatro veces al día) y el zolmitriptán (2.5 a 5 mg dos veces al día) son igual de efectivos. La manipulación del ciclo hormonal con danazol (derivado de la testosterona) o estradiol también resulta eficaz pero rara vez se requiere.

El tratamiento de la migraña en el embarazo impone problemas especiales porque el médico desea limitar el "contacto" del feto con los medicamentos. Los compuestos adrenérgicos beta y los antidepresivos tricíclicos pueden utilizarse en forma inocua en una fracción pequeña de mujeres cuya cefalea persiste o se intensifica durante la gestación. Con base en datos de los escasos registros de personas que recibieron sumatriptán durante su embarazo y de algunos estudios pequeños que Fox y colaboradores resumieron, no hay que temer efectos teratógenos ni adversos en el embarazo, pero quizá conviene utilizar con parquedad los triptanos hasta que se confirme su inocuidad. En el caso de mujeres que utilizan antiepilépticos para evitar la cefalea se recomienda interrumpir su uso antes del embarazo o tan pronto se sepa que dio inicio la gestación.

Tos y cefalea de esfuerzo Hay pacientes que se quejan de un dolor craneal transitorio muy intenso al toser, estornudar, reír intensamente, levantar objetos pesados, inclinarse o efectuar la maniobra de Valsalva para evacuar el intestino. Por lo regular, el dolor se percibe en la frente, en ocasiones en el occipucio, y puede ser unilateral o bilateral. Como regla, aparece después de iniciar la acción en plazo de uno o dos segundos y dura de unos cuantos segundos a unos cuantos minutos. El dolor se describe a menudo como de una calidad de estallido y puede ser de tal intensidad que obliga al sujeto a sostener su cabeza entre sus manos, lo que semeja la cefalea de la hemorragia subaracnoidea aguda.

Con más frecuencia este síndrome toma la forma de un estado idiopático benigno que recurre en un periodo de varios meses hasta uno o dos años y entonces desaparece. En un informe de 103 pacientes vigilados durante tres años o más, Rooke encontró que se desarrollaban síntomas adicionales de enfermedad neurológica sólo en 10; Symonds también atestigua la benignidad ordinaria del trastorno. No se han identificado ni su causa ni su mecanismo. Durante el ataque, la presión del CSF es normal. La compresión yugular bilateral puede inducir un ataque, tal vez a causa de tracción de las paredes de las grandes venas y los senos durales. En algunos casos los autores constataron este tipo de cefalea después de punción lumbar o tras hemorragia por una malformación arteriovenosa.

Además de los raros casos de hemorragia subaracnoidea, los pacientes con cefalea por tos o esfuerzo tienen algunas veces una grave enfermedad intracraneal, con más frecuencia de la fosa posterior y agujero magno: una malformación arteriovenosa, malformación de Chiari, platibasia, impresión basilar o tumor. Por consiguiente, quizá sea necesario complementar la exploración neurológica mediante radiografías apropiadas del cráneo, CT e imágenes de resonancia magnética. Desde luego, son mucho más frecuentes los dolores temporales y maxilares que se deben a afección dental o sinusal y los induce la tos.

Una variante especial de la cefalea de esfuerzo es la "cefalea de los levantadores de pesas". Ocurre como un solo suceso o repetidamente durante un periodo de varios meses, pero cada crisis de cefalea puede durar muchas horas o varios días, lo que supone de nueva cuenta la sospecha de hemorragia subaracnoidea. El dolor comienza de inmediato o minutos después de levantar un peso. Si el dolor se resuelve en una hora o menos y no hay meningismo o signo de sangrado en la CT, los autores se abstienen de practicar punción lumbar y solicitar angiografía, pero se sugiere no volver a realizar el levantamiento de pesas durante varias semanas. Los atletas y corredores en general parecen sufrir cefaleas del ejercicio con bastante frecuencia, de acuerdo con la experiencia de los autores, y los episodios tienen casi siempre características migrañosas.

La indometacina puede ser muy eficaz para controlar las cefaleas de esfuerzo y se ha confirmado en pruebas controladas. Alternativas de utilidad son agentes antiinflamatorios no esteroides, preparados ergotamínicos y fenelcina. En algunos de los casos de los autores la punción lumbar pareció resolver el problema de una manera inexplicable.

Cefaleas relacionadas con la actividad sexual Lance describió 21 casos de este tipo de cefalea, 16 en hombres y cinco en mujeres. La cefalea tomó una de dos formas: en la primera, la cefalea de tipo tensional se desarrolló conforme aumentaba la excitación sexual y, en la otra, se registró una cefalea intensa, pulsátil y "explosiva" al momento del orgasmo que persistió durante varios minutos u horas. Las últimas cefaleas aparecieron de manera tan repentina y con tanta intensidad que sugirieron rotura de aneurisma, pero la exploración neurológica fue negativa en todos los casos, lo mismo que la arteriografía en siete pacientes sometidos a este procedimiento. En 18 sujetos que se vigilaron durante un periodo de dos a siete años no se desarrollaron otros síntomas neurológicos. La cefalea se caracterizó por ocurrir en varias ocasiones consecutivas y entonces desapareció sin explicación. En los casos de cefalea repetida del coito es efectiva la indometacina. La llamada cefalea orgásmica no siempre es benigna; durante el desarrollo del acto sexual pueden sobrevenir hemorragia hipertensiva, rotura de un aneurisma o de una malformación vascular, así como infarto del miocardio.

Cefalea "en trueno" (de desastre) Como se ha señalado en varias ocasiones, uno de los dolores cefálicos más repentinos e impresionantes es la cefalea de la hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma sacciforme (cap. 34). Existen algunos señalamientos que consideran que el dolor en estos casos es un "signo prodrómico" de la rotura e incluso algunas opiniones respetables sugieren que tales cefaleas surgen como consecuencia de aneurismas indemnes (a pesar de que estudios ulteriores alimentan la idea de que tal situación es muy poco probable); Day y Raskin introdujeron el calificativo de "*en trueno*" en relación con un caso de esa índole. Las personas que recibieron atención en el servicio de los autores manifiestan que sintieron "como si les golpearan la nuca".

En un corto número de casos de ese tipo, como destaca Dodick, el trastorno proviene de apoplejía hipofisaria, trombosis venosa cerebral, disección de arterias cervicales, crisis de hipertensión o hipotensión intracraneal. A la lista anterior cabría agregarle el espasmo arterial difuso, que puede ser idiopático (síndrome de Call-Fleming, pág. 730), o consecuencia de la administración de simpatomiméticos o serotoninérgicos, incluida la cocaína y fármacos para combatir la migraña. Sin embargo, en una proporción importante de personas con cefalea "en trueno" el dolor es idéntico al que surge en la hemorragia subaracnoidea, incluso al grado de acompañarse de vómitos e hipertensión aguda en unos cuantos pacientes. El diagnóstico se esclarece cuando después de practicar punción lumbar y algunos métodos de imagenología cerebral para excluir hemorragia y aneurisma, el dolor desaparece en cuestión de horas o menos tiempo, y al final no se encuentra una causa discernible.

Se trata de un cuadro benigno, confirmado por Wijdicks y colaboradores, quienes vigilaron a 71 enfermos por más de tres años y no identificaron lesiones cerebrovasculares graves. Por la razón anterior, se supone que estos casos constituyen una forma de migraña ("de desastre"), en particular con base en las cefaleas anteriores o ulteriores, y episodios migrañosos en sujetos afectados. En la experiencia de los autores, no todos los pacientes con tales características presentaron migraña en épocas pasadas. Es notable la tendencia que muestran las cefaleas en trueno a reaparecer.

Cefalea eritrocianótica Algunas raras veces tiene lugar una cefalea pulsátil intensa y generalizada junto con enrojecimiento de la cara y las manos y adormecimiento de los dedos de éstas (eritromelalgia). Las crisis tienden a producirse al despertar de un sueño profundo. Se ha informado este trastorno en diversas situaciones poco frecuentes: a) en caso de mastocitosis (infiltración de los tejidos por mastocitos, que elaboran histamina, heparina y serotonina); b) en caso de tumores carcinoides; c) en tumores secretores de serotonina; d) en

algunos tumores de los islotes pancreáticos, y e) como acompañante de feocromocitoma. De todos los individuos que experimentan feocromocitoma, 75% tiene cefaleas de tipo vascular coincidentes con los paroxismos de hipertensión y elaboración de catecolaminas (Lance y Hinterberger).

Cefalea relacionada con enfermedades médicas

Se puede presentar una cefalea intensa en diferentes enfermedades infecciosas causadas por virus banales de las vías respiratorias superiores, por microorganismos como *Mycoplasma* o *Coxiella* (fiebre Q), y en particular por la influenza. Aumenta la sospecha de meningitis, incluso de hemorragia subaracnoidea, pero es casi invariable que no haya reacción en el CSF.

Cerca del 50% de los pacientes con hipertensión se queja de cefalea, pero no están claras las relaciones entre un trastorno y el otro. Las elevaciones menores de la presión arterial pueden ser un resultado más que una causa de las cefaleas tensionales. La hipertensión grave (maligna), con presiones diastólicas que superan los 120 mmHg, se acompaña de manera regular de cefalea y la alivian las medidas que reducen la presión arterial. La elevación abrupta de la presión sanguínea, como ocurre en personas que toman inhibidores de la monoaminooxidasa y a continuación ingieren alimentos que contienen tiramina, puede ocasionar cefaleas que son repentinas y suficientemente intensas como para simular una hemorragia subaracnoidea. Sin embargo, es el individuo con hipertensión moderadamente grave y cefaleas intensas frecuentes quien causa la mayor preocupación. En algunos de estos sujetos la cefalea es del tipo de la migraña común o tensional, pero en otros es difícil la clasificación. Según Wolff, el mecanismo de la cefalea hipertensiva es semejante al de la migraña, es decir, intensificación de las pulsaciones vasculares. No obstante, las cefaleas no guardan una relación clara con las elevaciones modestas de la presión arterial. Es curioso que las cefaleas que ocurren hacia el final de la diálisis renal o poco después se acompañen de disminución de la presión arterial (lo mismo que reducción de las concentraciones de sodio y la osmolalidad de la sangre). Este último tipo de cefalea es bifrontal y pulsátil y en ocasiones hay náusea y vómito. No ha podido aclararse el mecanismo del dolor occipital que despierta al paciente hipertenso y se desvanece en el transcurso del día.

A menudo, las cefaleas surgen después de una crisis convulsiva y se notifican en la mitad de una gran serie de pacientes epilépticos estudiados en Inglaterra. En los sujetos que sufren migraña, la cefalea posictal puede reproducir un ataque de migraña típico. Rara vez un ataque migrañoso precede a las crisis convulsivas en los pacientes que portan una malformación vascular.

Los médicos con experiencia se percatan de muchos otros trastornos en los que la cefalea puede ser un síntoma dominante. Entre estas anomalías están fiebre de cualquier origen, exposición al monóxido de carbono, enfermedad pulmonar crónica con hipercapnia (cefaleas casi siempre nocturnas), hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, abstinencia de corticoesteroides, hipoglucemia, mal de montaña, exposición crónica a los nitratos, algunas veces insuficiencia suprarrenal, tumores suprarrenales que liberan aldosterona, administración de anticonceptivos orales y desarrollo de anemia aguda con hemoglobina menor de 10 g.

No se analiza aquí el tratamiento sintomático de la cefalea que puede acompañar a estos numerosos trastornos médicos. Desde luego, el principio que debe orientar la terapéutica consiste en descubrir y eliminar la enfermedad subyacente o la anormalidad funcional.

Cefalea relacionada con enfermedades de la columna vertebral cervical

Las cefaleas que acompañan a las enfermedades de la columna vertebral cervical superior son muy conocidas, pero su mecanismo no es claro. Las publicaciones recientes se enfocan en un amplio espectro de lesiones causales, como la artropatía cigoapofisaria, atrapamiento de la raíz dorsal de C2, calcificación del ligamento amarillo, hipertrofia del ligamento longitudinal posterior y artritis reumatoide de la región atlantoaxil. La CT y la MRI revelan algunas de estas anormalidades, que se revisan más adelante bajo el encabezado de "Cefalea del tercer nervio occipital" y en el capítulo 11.

OTROS DOLORES CRANEOFACIALES

Véase cuadro 10-2 y cap. 47.

Neuralgia del trigémino (tic doloroso)

Se trata de un trastorno común de la edad madura y la parte final de la vida que consiste en paroxismos de dolor pulsátil intenso en la distribución de las divisiones mandibular y maxilar (y rara vez la rama oftálmica) del quinto nervio craneal (trigémino). Es infrecuente que el dolor dure más de unos cuantos segundos o un minuto o dos, pero puede ser tan intenso que el paciente presenta movimientos involuntarios; de allí el término *tic*. No está claro si el tic es reflejo o casi voluntario. Los paroxismos aparecen con frecuencia, tanto de día como de noche durante varias semanas cada vez. Otro aspecto característico de la neuralgia del trigémino es el inicio del dolor al estimular ciertas zonas de la cara, labios o encías, por ejemplo cuando el individuo se afeita o cepilla los dientes o con los movimientos de estas partes al masticar, hablar o bostezar: éstas son las llamadas zonas desencadenantes. En estos casos no puede demostrarse pérdida sensitiva o motora en la distribución del quinto nervio, aunque hay excepciones menores a esta regla. Además del dolor paroxístico, algunos de los sujetos se quejan de malestar más o menos continuo, prurito y sensibilidad de la cara, aspectos que siempre se consideran atípicos aunque no infrecuentes.

Al estudiar las relaciones entre los estímulos aplicados a las zonas desencadenantes y los paroxismos de dolor, se observa que estos últimos se inducen más por el tacto que por un estímulo doloroso o térmico. Por lo general se requiere una suma espacial y temporal de los impulsos para precipitar un paroxismo de dolor, al que sigue un periodo refractario de hasta dos o tres minutos. Esto sugiere que el mecanismo del dolor paroxístico es de la naturaleza de la alodinia, una característica de otros dolores neuropáticos.

El *diagnóstico* del tic doloroso debe basarse en los estrictos criterios clínicos enumerados con anterioridad y es necesario distinguir este trastorno de otras formas de neuralgia facial y cefálica y del dolor que se origina en enfermedades de los maxilares, dientes o senos. La mayor parte de los casos de neuralgia del trigémino carece de una causa asignable (es idiopática), en contraste con la neuralgia sintomática del trigémino, en la cual el dolor facial paroxístico se debe a la afección del quinto nervio por alguna otra enfermedad: esclerosis múltiple (puede ser bilateral), aneurisma de la arteria basilar o tumor (neurinoma acústico o del trigémino, meningioma, tumor epidermoide) en el ángulo cerebelopontino. Sin embargo, se ha podido advertir que una proporción de casos ostensiblemente idiopáticos provinieron de compresión de las raíces del trigémino por un vaso flexuoso, como originalmente destacó Dandy. Jannetta observó tal signo en muchos de sus enfermos y alivió el dolor con la descompresión quirúrgica de la raíz trigeminiana, al eliminar el vaso fino patógeno y evitar su contacto con la porción proximal del nervio (véase adelante). Otros declaran una compresión vascular como la causa menos frecuente (Adams y col.). Cada una de las formas de neuralgia sintomática del trigémino puede causar sólo dolor en la distribución del quinto nervio o producir también pérdida de la sensibilidad. En el capítulo 47, "Enfermedades de los nervios craneales", se habla de éste y otros trastornos del quinto nervio, algunos de los cuales provocan dolor facial.

Cuadro 10-2
Tipos de dolor facial

TIPO	SITIO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FACTORES QUE LO AGRAVAN Y ALIVIAN	ENFERMEDADES ACOMPAÑANTES	TRATAMIENTO
Neuralgia del trigémino (tic doloroso)	Segunda y tercera divisiones del nervio trigémino, unilateral	Varones; mujeres = 1:3 Más de 50 años de edad Paroxismos (10-30 seg) de dolor pulsátil, quemante; persistente durante semanas o más Puntos desencadenantes No hay parálisis sensitiva o motora	Tocar puntos desencadenantes, masticar, sonreír, hablar, sonarse la nariz, bostezar	Idiopática Si ocurre en adultos jóvenes, esclerosis múltiple Anomalías vasculares Tumor del quinto nervio craneal	Carbamacepina, fenitoína, gabapentina, Inyección de alcohol, coagulación o descompresión quirúrgica (vascular) de la raíz
Neuralgia posterior al zoster	Unilateral Por lo general división oftálmica del quinto nervio	Antecedentes de zoster Dolor sordo, quemante; crisis de dolor Parestesias, pérdida sensitiva ligera Cicatrices dérmicas	Contacto, movimientos	Herpes zoster	Carbamacepina, antidepresivos y sedantes
Síndrome de Costen	Unilateral, por detrás o delante de la oreja, región temporal, cara	Dolor sordo intenso, intensificado por la masticación Hipersensibilidad sobre las articulaciones temporomandibulares Maloclusión, falta de molares	Masticación, presión sobre las articulaciones temporomandibulares	Pérdida de piezas dentarias, artritis reumatoide	Corrección de la mordida Quirúrgico en algunos casos
Síndrome de Tolosa-Hunt	Unilateral, principalmente retroorbitario	Dolor agudo intenso, acompañado de oftalmoplejía y pérdida de la sensibilidad sobre la frente; la pupila suele estar indemne	Ninguno	Lesión granulomatosa del seno cavernoso o la fisura orbitaria superior	Corticoesteroides
Síndrome paratrigémino de Raeder	Unilateral, frontotemporal y maxilar	Dolor sordo o agudo intenso, ptosis, miosis, sudación preservada	Ninguno	Tumores paraselares, lesiones granulomatosas, traumatismo, idiopática	Según sea el tipo de lesión
“Neuralgia migrañosa”	Orbitofrontal, región temporal, maxilar superior, ángulo de nariz y mejilla	Véase cefalea en racimos, cuadro 10-1	Alcohol en algunos casos		Ergotamina antes de un ataque anticipado
Carotidinia, cefalea de la mitad inferior, neuralgia esfenopalatina, otros	Un solo lado de la cara, oído, maxilares, piezas dentarias, parte alta del cuello	Ambos sexos, dolor sordo constante durante 2-4 h	La compresión de la arteria carótida primitiva a la altura de la bifurcación o por debajo reproduce el dolor en algunos casos	En ocasiones con arteritis craneal, tumor carotídeo, migraña y cefalea en brotes	Ergotamina en forma aguda; metisergida para la prevención Litio Bloqueadores de canales del calcio
Neuralgia facial atípica (dolor facial de causa indeterminada)	Unilateral o bilateral; mejilla o ángulo entre mejilla y nariz; parte profunda de la nariz	Predominantemente mujeres de 30-50 años Dolor continuo intolerable. Sobre todo regiones maxilares	Ninguno	Estados depresivos y de ansiedad Histeria Idiopática	Antidepresivos y ansiolíticos

Tratamiento Los fármacos anticonvulsivos como la fenitoína (300 a 400 mg/día), ácido valproico (800 a 1 200 mg/día), clonacepam (2 a 6 mg/día), gabapentina (300 a 900 mg/día), y en particular la carbamacepina (600 a 1 200 mg/día), solos o en combinación, suprimen o acortan la duración e intensidad de los ataques. La carbamacepina es efectiva en 70 a 80% de los pacientes, pero la mitad de ellos se vuelve tolerante después de un periodo de varios años. El baclofeno puede ser de utilidad en personas que no toleran la carbamacepina o la gabapentina, pero es más efectivo como un auxiliar de uno de los anticonvulsivos. La capsaicina aplicada en forma local en las zonas desencadenantes o la instilación tópica en el ojo de un anestésico son útiles en algunos sujetos (proparacaína al 0.5%). Se favorece la remisión espontánea en quizá uno de cada cinco pacientes mediante el uso temporal de estos agentes en un horario determinado.

Muchos de los pacientes con dolor rebelde terminaron por ser operados o sometidos a una forma equivalente de lisis de la raíz. Los métodos más utilizados son: 1) termocoagulación de las raíces trigeminianas con un generador de radiofrecuencia controlado por estereotaxia (Sweet y Wepsic) o radiación gamma enfocada en forma similar, y 2) el método de descompresión vascular planteado por Jannetta, que requiere una craneotomía de la fosa posterior pero no deja pérdidas sensitivas. Barker y colaboradores señalan que 70% de 1 185 enfermos mejoraron de su dolor al cambiar de sitio una fina rama del tronco basilar que comprimía el quinto par; este beneficio persistió y el índice anual de recidiva fue menor de 1% durante 10 años. No se sabe si la arteriografía es útil para identificar un vaso aberrante antes de la operación, pero en términos generales no se recomienda. La eficacia terapéutica de ambas técnicas quirúrgicas es casi equivalente; en años recientes hubo preferencia por la descompresión microvascular con base en que no lesiona la capacidad sensitiva, en especial a finales de la enfermedad (Fields).

En otro orden, la radiación con bisturí gamma surgió como otra posibilidad menos lesiva, pero no se advierte su efecto total durante muchos meses.

En la práctica se necesita algún antiepiléptico durante algún lapso, incluso después de cualquiera de estos métodos, cuyo uso puede reiniciarse ante la reaparición de los síntomas, como ocurrió con frecuencia en la práctica de los autores.

Neuralgia glosofaríngea

Este síndrome es mucho menos frecuente que la neuralgia del trigémino, si bien se parece a esta última en muchos aspectos. El dolor es intenso y paroxístico; se origina en la garganta, cerca de la fosa amigdalina, y lo provoca más a menudo la deglución, aunque también hablar, masticar, bostezar, reír, etc. El dolor puede localizarse en el oído o referirse desde la garganta hasta el oído, lo que incluye a la rama auricular del nervio vago. Por este motivo, White y Sweet sugirieron el término *neuralgia vagoglosofaríngea*. Representa la única neuralgia craneofacial que se puede acompañar de bradicardia, y aun de síncope, al parecer porque los impulsos dolorosos aferentes desencadenan reflejos cardioinhibitorios. No existe un déficit sensitivo o motor demostrable. Rara vez el carcinoma o el epitelioma de la región bucofaríngea-intracraneal o el absceso periamigdalino originan un dolor clínicamente indistinguible de la neuralgia glosofaríngea. Para la neuralgia glosofaríngea idiopática es útil probar la carbamacepina, gabapentina o baclofeno. Si no se consiguen los resultados esperados con estos fármacos, el procedimiento quirúrgico convencional consiste en interrumpir el nervio glosofaríngeo y las raíces superiores del nervio vago cerca del bulbo raquídeo. Estudios recientes sugieren que un procedimiento de descompresión vascular similar al practicado para el tic, pero dirigido a un asa vascular pequeña bajo el noveno nervio, alivia el dolor en cierta proporción de personas.

Zoster agudo y neuralgia posherpética

La neuralgia acompañada de erupción vesicular secundaria a infección por el virus del herpes zoster puede afectar los nervios craneales al igual que los periféricos. En la región de los nervios craneales son frecuentes dos síndromes: herpes zoster auricular y herpes zoster oftálmico. Ambos pueden ser sumamente dolorosos durante la fase aguda de la infección. En el primer caso, el herpes del conducto auditivo externo y la oreja, y en ocasiones del paladar, y la región occipital, con o sin sordera, zumbidos y vértigos, se combina con parálisis facial. El síndrome mencionado, desde que Ramsay Hunt lo describió en forma original, se conoce como herpes del ganglio geniculado, y su inclusión la reforzó sólo el estudio *post mortem* que Denny Brown y RD Adams llevaron a cabo (cap. 47). El dolor y la erupción herpética por infección del herpes zoster del ganglio de Gasser y de las vías periféricas y centrales del nervio trigémino suelen limitarse siempre a la primera división (herpes zoster oftálmico). Por lo regular, la erupción aparece cuatro a cinco días después de iniciarse el dolor y, si no lo hace, casi siempre se declara por sí misma alguna causa distinta del herpes zoster. No obstante, se notifican pocos casos en los cuales la localización característica del dolor a un dermatoma, con evidencias serológicas de infección por herpes zoster, no se acompaña de lesiones cutáneas.

El malestar agudo que acompaña a la erupción herpética suele ceder después de varias semanas o persistir durante varios meses. El tratamiento con aciclovir, junto con las medidas indicadas en el capítulo 33, acorta el periodo de la erupción y el dolor, pero no previene la ocurrencia del dolor crónico. Es común que en los ancianos el dolor se torne crónico y resistente al tratamiento. Se describe como una sensación quemante y constante, con ondas sobrepuestas de dolor pulsátil, y la piel del territorio de la erupción precedente es sensible en extremo a los estímulos táctiles más ligeros, a la vez que está elevado el umbral del dolor y la percepción térmica. Es frecuente la alodinia. Esta *neuralgia posherpética* intermitente de duración prolongada representa uno de los problemas de dolor más difíciles con los cuales tiene que luchar el médico. Se puede obtener cierto alivio por la aplicación de crema de capsaicina, un vibrador mecánico o la administración de fenitoína, gabapentina o carbamacepina. Los antidepresivos como la amitriptilina y la fluoxetina son útiles en algunos individuos y Bowsher sugirió, con base en un pequeño estudio controlado con placebo, que el tratamiento con amitriptilina durante la fase aguda previene el dolor persistente. Agregar una fenotiacina a un antidepresivo (p. ej., amitriptilina de 75 mg a la hora de dormir y flufenacina de 1 mg tres veces al día) demostró ser una medida útil, pero el uso a largo plazo de las fenotiacinas conlleva todos los muy conocidos riesgos, incluida la inducción de movimientos anormales. Se consiguen resultados casi equivalentes con una combinación de ácido valproico y un antidepresivo, como lo informó Raftery. King notificó que dos tabletas de aspirina (5 granos) trituradas y combinadas con una mezcla cremosa o cloroformo (15 ml) que se extiende sobre la zona dolorosa de la cara o tronco alivian el dolor por varias horas en la mayoría de los pacientes con neuralgia poszoster. Se sugiere como otro fármaco la crema de ketamina, aunque los autores carecen de experiencia con dichos tratamientos tópicos. Se debe evitar la rizotomía trigeminiana extensa u otros procedimientos destructivos ya que estas medidas quirúrgicas no se acompañan de un éxito universal y pueden imponer un componente disestésico refractario difuso al de la neuralgia (anestesia dolorosa).

Cefalea de origen troclear

Con la denominación de "cefalea troclear primaria" Yanguela y colaboradores describieron un dolor periorbitario que nace de la porción superomedial de la órbita, en la región de la polea (tróclea) del músculo oblicuo mayor. Muchos de los enfermos pertenecen al sexo femenino. El dolor empeoró por la aducción y elevación del globo de la mitad afectada y en dirección de acción del músculo mencionado. Los autores describieron un método diagnóstico de exploración en que al principio se pide a la persona que mire hacia abajo de tal forma que la tróclea o polea pueda palparse y comprimirse; después debe mirar hacia arriba, y así el explorador desencadena o intensifica el dolor mientras continúa la compresión. En muchos de estos enfermos la inyección de corticoesteroides en la polea alivió el dolor. No se observa limitación de los movimientos extraoculares ni cambios del sistema autónomo ni del perfil imagenológico de la órbita, que es normal. El síndrome con el cual los autores no han tenido experiencia recuerda a la entidad del síndrome de Brown de atrapamiento de la polea o tróclea con diplopía y dolor (cap. 13). Los autores mencionados también describen una "inflamación de la polea" con características similares y opinan que dicha estructura anatómica pudiera ser un punto del que nazca la migraña.

Otalgia

El dolor localizado en un oído y alrededor de éste es en ocasiones una queja primaria. Obedece a diferentes causas y mecanismos. Durante los procedimientos neuroquirúrgicos en pacientes despiertos, la estimulación de los nervios craneales V, VII, IX y X causa dolor de oído y la interrupción de estos nervios no produce casi nunca pérdida demostrable de la sensibilidad del conducto auditivo o de la oreja misma (la sensibilidad superficial de esta región depende del gran nervio auricular, el cual deriva de las raíces de C2 y C3). Los estudios neuroquirúrgicos publicados citan ejemplos de otalgia que se aliviaron mediante sección del nervio intermediario (porción sensitiva del VII nervio) o de los nervios IX y X. El médico se siente obligado a buscar un tumor nasofaríngeo o un aneurisma de arteria vertebral en estos casos. Antes, la trombosis del seno lateral era una causa frecuente en niños, pero cuando se elimina esta posibilidad mediante estudios apropiados quedan siempre ejemplos de otalgia idiopática primaria, cefalea inferior en racimos y neuralgia glosofaríngea. Algunos sujetos con migraña ordinaria tienen el dolor centrado en la región auditiva y el occipucio, pero los autores nunca observaron una neuralgia del trigémino en la cual el oído fuera el sitio predominante del dolor.

Neuralgia occipital

Algunas veces se experimenta dolor paroxístico en la distribución de los nervios occipitales mayor o menor (regiones suboccipital, occipital y parietal posterior). Puede haber hipersensibilidad en el sitio en que estos nervios cruzan la línea superior de la nuca, pero sólo existen pruebas dudosas de lesión del nervio occipital en estos casos. La carbamacepina puede brindar cierto alivio. El bloqueo de los nervios con lidocaína puede abolir el dolor y promover los intentos de sección de uno o más nervios occipitales o de la segunda o tercera raíces cervicales dorsales, aunque rara vez estos procedimientos se acompañan de buenos resultados y varios de los pacientes sometidos a ellos llegaron por último a manos de los autores con anestesia dolorosa incapacitante. Los autores recomiendan las inyecciones repetidas de anestésicos locales y el empleo de esteroides, tracción, calor local y agentes analgésicos y antiinflamatorios. A veces, el dolor puede ser difícil de distinguir del que se origina en las tres articulaciones apofisarias cervicales, un tipo de las cuales se describe más adelante.

Cefalea del "tercer nervio occipital"

Este trastorno, un dolor occipital y suboccipital unilateral, es un síntoma primordial en los individuos con dolor del cuello, en particular después de las lesiones de latigazo (prevalencia de 27%, según Lord y col.). Bogduk y Marsland atribuyen este tipo de cefalea a la artropatía degenerativa o traumática que incluye a las articulaciones apofisarias C2 y C3 con enclavamiento sobre el "tercer nervio occipital" (rama de la raíz dorsal C3 que cruza las superficies lateral y dorsal de la articulación apofisaria). La ablación del dolor de cuello y la cefalea por el bloqueo percutáneo del tercer nervio occipital bajo control fluoroscópico es diagnóstico y terapéutico por un tiempo. Se puede obtener un alivio más sostenido (semanas a meses) con la coagulación por radiofrecuencia del nervio o la inyección de esteroides en la articulación cigoapofisaria. Los antiinflamatorios no esteroides aportan cierto alivio.

Carotidinia

Temple Fay creó en 1927 este término para referirse a un tipo especial de dolor cervicofacial que podía desencadenarse mediante presión de las arterias carótidas primitivas (o comunes) de los pacientes con *neuralgia facial atípica* o la llamada cefalea de la mitad inferior de Sluder. Tanto la compresión de la arteria en estas personas como la estimulación eléctrica leve a la altura de la bifurcación o las cercanías de ésta precipitaron un dolor sordo irradiado hacia la parte ipsolateral de la cara, oreja, maxilares y dientes o incluso el cuello. Este tipo de sensibilidad de la carótida surge raras veces como parte de la arteritis craneal (de células gigantes) y del cuadro raro conocido como arteritis de Takayasu (cap. 34), así como durante ataques de migraña o cefalea en brotes. Se le describe también cuando la arteria carótida es desplazada por un tumor o un aneurisma disecante en su pared; de las dos causas mencionadas la última es la más problemática. La variedad idiopática pudiera relacionarse con edema o inflamación del tejido que rodea la bifurcación carotídea, cambio que Burton y colaboradores demostraron por medio de resonancia magnética.

Roseman comunicó una variante de la carotidinia con predilección por adultos jóvenes. Este síndrome adopta la forma de ataques recurrentes de dolor en la distribución mencionada que duran una semana o dos y que a continuación desaparecen por sí solos. Durante el ataque es característico el agravamiento del dolor por los movimientos de la cabeza, la masticación y la deglución. Este trastorno se trata con analgésicos simples. Se observa también otra variedad de la carotidinia en cualquier momento de la vida adulta, que reaparece en ataques que duran minutos a horas acompañados de cefaleas pulsátiles indistinguibles de la migraña ordinaria (Raskin y Prusiner). Esta forma reacciona de manera favorable a la administración de ergotamina, metisergida y otros fármacos que son eficaces para tratar la migraña.

Dolor de la articulación temporomandibular (síndrome de Costen)

Es una forma de dolor craneofacial secundario a la disfunción de la articulación temporomandibular. La maloclusión a causa de dentaduras mal ajustadas o pérdida de dientes molares de un lado, con alteración de la oclusión normal, pueden dar por resultado deformación y, por último, cambios degenerativos de la articulación y dolor por delante del oído con irradiación hacia la región temporal y sobre la cara. El diagnóstico se apoya en datos de hipersensibilidad sobre la articulación, crepitación al abrir la boca y limitación de la abertura bucal. La maniobra diagnóstica útil consiste en palpar la articulación desde su superficie posterior, colocando un dedo en el meato auditivo externo con el que se ejerce presión hacia delante. El diagnóstico se puede establecer con cierta confianza si la maniobra reproduce el dolor del individuo. Rara vez son de

utilidad la tomografía computadorizada y las radiografías simples, pero se demuestran derrames en las articulaciones mediante imagen de resonancia magnética. El tratamiento consiste en el ajuste cuidadoso de la oclusión dentaria por un especialista dentario; este procedimiento se realiza sólo cuando el paciente satisfaga los criterios diagnósticos estrictos para este trastorno. En la experiencia de los autores, casi todos los diagnósticos de síndrome de Costen han sido erróneos y el número de cefaleas y dolores faciales que se atribuyen a "disfunción de la articulación temporomandibular" es excesivo, en especial si se emite el juicio de acuerdo con la reacción al tratamiento. La articulación temporomandibular también puede ser la fuente de dolor cuando está afectada por artritis reumatoide u otras enfermedades del tejido conectivo.

Dolor facial de origen dental o sinusal

Los dolores de los maxilares superior e inferior son efectos frecuentes de la irritación de los nervios a causa de caries profundas, degeneración de la pulpa dental o absceso periodontal. El dolor que se origina en los nervios dentales es mucho más intenso durante la noche, ligeramente pulsátil y acompañado a menudo de hipersensibilidad local en la raíz de la pieza dentaria como reacción al calor, frío o presión. Por lo regular, se corrige tras la desnervación de la pieza dentaria.

La neuritis del trigémino después de extracciones dentarias o procedimientos bucales es otro problema complejo. Puede haber pérdida de la sensibilidad en la lengua o el labio inferior y debilidad de los músculos masetero o pterigoideo.

En ocasiones, el inicio del "dolor facial atípico" (véase adelante) es secundario a procedimientos como la extracción dentaria y, como suele ocurrir, ni el odontólogo ni el neurólogo son capaces de encontrar el origen del dolor o cualquier disfunción del nervio trigémino. Roberts y colaboradores, lo mismo que Ratner y colegas, han puntualizado que los microabscesos residuales y la infección ósea subaguda representan algunos de estos casos. Aislaron la región afectada mediante bloqueos anestésicos locales, legraron el hueso y administraron antibióticos, con lo que resolvieron el dolor. Los fragmentos óseos extraídos pusieron de manifiesto cambios vasculares e inflamatorios e infección por flora bacteriana bucal.

Dolor facial de origen desconocido (dolor facial "atípico")

Queda aún, después de excluir los síndromes dolorosos mencionados y todos los posibles orígenes intracraneales y locales del dolor en garganta, boca, senos, órbita y vasos carotídeos, un número pequeño de pacientes con dolor en la cara cuya causa no se puede encontrar. Estos sujetos son con más frecuencia mujeres jóvenes que describen el dolor como constante y de intensidad insoportable, en la parte profunda de la cara o en el ángulo de la mejilla y la nariz, y que no responde a ninguna de las variedades de medicamentos analgésicos. Como no se puede identificar una base orgánica del dolor, el médico se ve tentado a atribuirlo a factores psicológicos o emocionales o a rasgos anormales de la personalidad. Sólo una pequeña proporción de los individuos satisface los criterios diagnósticos de histeria, aunque se encuentra en casi la mitad de ellos depresión con gravedad variable. Muchos pacientes de esta clase, con depresión o sin ella, responden a los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa. Debe distinguirse siempre en este grupo el trastorno llamado neuropatía trigeminiana, que se describe en el capítulo 47. El dolor facial de "tipo atípico", como otras formas de dolor crónico de causa no identificada, requiere vigilancia cercana del paciente y la observación de las lesiones como el carcinoma nasofaríngeo que ellos mismos refieren. El dolor se debe tratar con métodos conservadores descritos en el capítulo precedente y no mediante procedimientos quirúrgicos cerebrales destructivos. Los antidepresivos pueden ser útiles, en particular si la persona muestra características obsesivas en relación con el dolor; algunos neurólogos europeos se inclinan por el uso de la clomipramina en diversos dolores faciales y de la piel cabelluda.

Otros tipos raros de dolor facial Se incluyen entre éstos la neuralgia ciliar, nasociliar, supraorbitaria y de Sluder. En el mejor de los casos son entidades vagas y algunas sólo representan diferentes términos descriptivos dados a dolores que se localizan alrededor de los ojos y la nariz (véase en la sección anterior "Cefalea en racimos"; también el cuadro 10-2). En el capítulo 47 se describe el síndrome de dolor de Tolosa-Hunt retroocular y granulomatoso, que afecta alguna combinación de los nervios craneales III, IV y VI y la rama oftálmica del V nervio y que responde a esteroides.

Se ha postulado una clase de *distrofia simpática refleja de la cara* como otra forma rara de dolor facial persistente que puede sobrevenir después de operaciones dentarias o lesiones penetrantes de la cara. Se caracteriza por dolor de tipo ardoroso, intenso e hiperpatía como reacción a todos los tipos de estímulos. No existen cambios sudomotores, vasomotores ni tróficos, a diferencia de la causalgia que afecta las extremidades. En cualquier caso, esta forma de dolor facial reacciona al bloqueo repetido o la resección del ganglio estrellado.

Bajo el nombre de *síndrome de cuello-lengua*, Lance y Anthony describieron la aparición de un dolor agudo con hormigueo de la parte superior del cuello o del occipucio al girar repentinamente la cabeza, junto con adormecimiento de la mitad ipsolateral de la lengua. Atribuyen el síndrome a la elongación de la rama ventral de C2, que contiene fibras propioceptivas de la lengua; estas fibras discurren desde el nervio lingual hasta el hipogloso y desde este último hasta la segunda raíz cervical.

Un problema difícil surgido con la denominación demasiado descriptiva de *síndrome de boca ardorosa (estomatodinia)* se observa más bien en mujeres de mediana edad y mayores, como se comenta en el capítulo 12. La afección se localiza sobre todo en la lengua u otros sitios de la boca o la persona puede sentir ardor en toda la mucosa del interior de dicho órgano. Se observa que unas cuantas personas padecen diabetes o hipovitaminosis B_{12} como causas posibles. En la inspección la mucosa de la boca es normal y no suele ser eficaz un solo tratamiento, pero se recomienda probar la gabapentina combinada con antidepresivos (consúltese la revisión de Grushka y col.). Uno de los pacientes autorales con una forma limitada del trastorno que abarcaba sólo el paladar en su porción superior y las encías, se benefició con bloqueos de nervios dentarios con lidocaína. El cloracepam puede ser útil.

BIBLIOGRAFÍA

ADAMS CBT, KAYE AH, TEDDY PJ: The treatment of trigeminal neuralgia by posterior fossa microsurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45: 1020, 1982.

ANDERSON CD, FRANK RD: Migraine and tension headache: Is there a physiological difference? *Headache* 21:63, 1981.

ASHINA M, LASSIN LH, BENDSTEN L, et al: Effect of inhibition of nitric oxide synthetase on chronic tension type headache: A randomised crossover trial. *Lancet* 353:287, 1999.

BARKER FG, JANNETTA PJ, BISSONETTE DJ, et al: The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 334:1077, 1996.

BERGER SK, SAUL RF, SELHORST JB, et al: Transient monocular blindness caused by vasospasm. *N Engl J Med* 325:870, 1991.

BICKERSTAFF ER: Basilar artery migraine. *Lancet* 1:15, 1961.

BLAU JN, DEXTER SL: The site of pain origin during migraine attacks. *Cephalalgia* 1:143, 1981.

BOGDUK N, MARSLAND A: On the concept of third occipital headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:775, 1986.

BOWSHER D: The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Mgt* 13:327, 1997.

BRODERICK JP, SWANSON JW: Migraine-related strokes. *Arch Neurol* 44: 868, 1987.

BURTON BS, SYMS MJ, PETERMAN GW, BURGESS LP: MR imaging of patients with carotidynia. *AJNR* 21:766, 2000.

CAPLAN LR: Migraine and vertebrobasilar ischemia. *Neurology* 41:55, 1991.

COLE AJ, AUBE M: Migraine with vasospasm and delayed intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 47:53, 1990.

CUTRER FM: Pain-sensitive cranial structures: Chemical anatomy, in Silberstein SD, Lipton RD, Dalessio DJ (eds): *Wolff's Headache and Other Head Pain*, 7th ed. Oxford, UK, Oxford University Press, 2001, chap 4, pp 50–56.

CUTTER FM, SORENSEN AG, WEISSKOFF RM, et al: Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migraine aura. *Ann Neurol* 43:25, 1998.

DANDY WE: Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg* 24: 447, 1934.

DAY JW, RASKIN NH: Thunderclap headache symptomatic of unruptured cerebral aneurysm. *Lancet* 2:1247, 1986.

DODICK DW: Thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 6, 2001.

DORFMAN LS, MARSHALL WH, ENZMANN DR: Cerebral infarction and migraine: Clinical and radiologic correlations. *Neurology* 29:317, 1979.

DRUMMOND PD, LANCE JW: Contribution of the extracranial circulation to the pathophysiology of headache, in Olesen J, Edvinsson L (eds): *Basic Mechanisms of Headache*. Amsterdam, Elsevier, 1988, pp 321–330.

DUCROS A, DENIER C, JOUTEL A, et al: The clinical spectrum of familial hemiplegic hemianopic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 345:17, 2001.

EKBOM K: cited by Kudrow L (see below).

EKBOM K, GREITZ T: Carotid angiography in cluster headache. *Acta Radiol (Diagn)* 10:177, 1970.

FERRARI MD, HAAN J, BLOKLAND JAK, et al: Cerebral blood flow during migraine attacks without aura and effect of sumatriptan. *Arch Neurol* 52: 135, 1995.

FIELDS HL: Treatment of trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 334:1125, 1996.

FISHER CM: Late-life migraine accompaniments—Further experience. *Stroke* 17:1033, 1986.

FOX AW, CHAMBERS CD, ANDERSON PO, et al: Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. *Headache* 42:8, 2002.

GARDNER WJ, STOWELL A, DUTLINGER R: Resection of the greater superficial petrosal nerve in the treatment of unilateral headache. *J Neurosurg* 4:105, 1947.

GOADSBY PJ, LIPTON RB, FERRARI MD: Migraine—Current understanding and treatment. *N Engl J Med* 346:257, 2002.

GOMEZ-ARANDA F, CAÑADILLAS F, MARTI-MASSO JF, et al: Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis: A report of 50 cases. *Brain* 120:1105, 1997.

GRAHAM JR, WOLFF HG: Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 39:737, 1938.

GRUSHKA M, EPSTEIN JB, GORSKI I: Burning mouth syndrome. *Am J Fam Physician* 65:615, 2002.

GURALNICK W, KABAN LB, MERRILL RG: Temporomandibular-joint afflictions. *N Engl J Med* 299:123, 1978.

HARRIS N: Paroxysmal and postural headaches from intra-ventricular cysts and tumours. *Lancet* 2:654, 1944.

HUPP SL, KLINE LB, CORBETT JJ: Visual disturbances of migraine. *Surv Ophthalmol* 33:221, 1989.

IVERSEN HK, NIELSEN TH, OLESEN J: Arterial responses during migraine headache. *Lancet* 336:837, 1990.

JANNETTA PJ: Structural mechanisms of trigeminal neuralgia: Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 26:159, 1967.

JARRAR RG, BLACK DF, DODICK DW, et al: Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology* 60:1360, 2003.

JOUTEL A, BOUSSER MG, BROUSSE V, et al: Migraine hémiplégique familiale: Localisation d'un gène responsable sur le chromosome 19. *Rev Neurol* 150:340, 1994.

KING RB: Topical aspirin in chloroform and the relief of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Arch Neurol* 50:1046, 1993.

KITTRELLE JP, GROUSE DS, SEYBOLD ME: Cluster headache. *Arch Neurol* 42:496, 1985.

KUDROW L: *Cluster Headache: Mechanisms and Management*. Oxford, England, Oxford University Press, 1980.

KUNKLE EC: Clues in the tempos of cluster headache. *Headache* 22:158, 1982.

KUNKLE EC, PFEIFFER JB,WILHOIT WM, LAMRICK LW: Recurrent brief headaches in "cluster" pattern. *NC Med J* 15:510, 1954.

LANCE JW: Headaches related to sexual activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:1226, 1976.

LANCE JW: *Migraine and Other Headaches*. Australia, Simon & Schuster, 1998.

LANCE JW, ANTHONY M: Neck-tongue syndrome on sudden turning of the head. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43:97, 1980.

LANCE JW, CURRAN DA: Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1:1236, 1964.

LANCE JW, GOADSBY PJ: *The Mechanism and Management of Headache*, 6th ed. London, Butterworth-Heinemann, 1998.

LANCE JW, HINTERBERGER H: Symptoms of pheochromocytoma, with particular reference to headache, correlated with catecholamine production. *Arch Neurol* 33:281, 1976.

LASHLEY KS: Pattern of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 46:331, 1941.

LAURITZEN M, OLESEN J: Regional cerebral blood flow during migraine attacks by xenon 133 inhalation and emission tomography. *Brain* 107: 447, 1984.

LEÃO AAP: Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7:359, 1944.

LORD SM, BARNSLEY L, WALLIS BJ, BOGDUK N: Third occipital nerve headache: A prevalence study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1187, 1994.

MAY A, BAHRA A, BÜCHEL C, et al: Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352:275, 1998.

MESCHIA JF, MALKOFF MD, BILLER J: Reversible segmental cerebral artery spasm and cerebral infarction: Possible association with excessive use of sumatriptan and Midrin. *Arch Neurol* 55:712, 1998.

MORTIMER MJ, GOOD PA, MARSTERS JB, ADDY DP: Visual evoked responses in children with migraine: A diagnostic test. *Lancet* 335:75, 1990.

MOSKOWITZ MA: Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 43(suppl 3):S16, 1993.

OLESEN J: Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. *Cephalalgia* 8 (suppl 7):1, 1988.

OLESEN J: The ischemic hypothesis of migraine. *Arch Neurol* 44:321, 1987.

OLESEN J, DIENER H-C, HUSSTEDT IW, et al: Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 350:1104, 2004.

OLSEN TS, FRIBERG L, LASSEN NA: Ischemia may be the primary cause of the neurologic defects in classic migraine. *Arch Neurol* 44:156, 1987.

PANNULLO SC, REICH JB, KROL G, et al: MRI changes in intracranial hypotension. *Neurology* 43:919, 1993.

PASCUAL J, BERCIANO J: Experience with headaches that start in elderly people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1255, 1994.

PATTEN J: *Neurological Differential Diagnosis*. London, Harold Starke, 1977.

PRICE RW, POSNER JB: Chronic paroxysmal hemicrania: A disabling headache syndrome responding to indomethacin. *Ann Neurol* 3:183, 1978.

RAFTERY H: The management of postherpetic pain using sodium valproate and amitriptyline. *Irish Med J* 72:399, 1979.

RASCOL A, CAMBIER J, GUIRAUD B, et al: Accidents ischemiques cerebraux au cours de crises migraineuses. *Rev Neurol* 135:867, 1979.

RASKIN NH: Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology* 36:995, 1986.

RASKIN NH: Serotonin receptors and headache. *N Engl J Med* 325:353, 1991.

RASKIN NH: The hypnic headache syndrome. *Headache* 28:534, 1988.

RASKIN NH, PRUSINER S: Carotidynia. *Neurology* 27:43, 1977.

RATNER EJ, PERSON P, KLEINMAN JD, et al: Jawbone cavities and trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg* 48:3, 1979.

RAY BS, WOLFF HG: Experimental studies on headache: Pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 41: 813, 1940.

ROBERTS AM, PERSON P, CHANDRA NB, HORI JM: Further observations on dental parameters of trigeminal and atypical facial pain. *Oral Surg* 58:121, 1984.

ROOKE ED: Benign exertional headache. *Med Clin North Am* 52:801, 1968.

ROSEMAN DM: Carotidynia. *Arch Otolaryngol* 85:103, 1967.

SAKAI F, EBIHARA S, AKIYAMA M, HORIKAWA M: Pericranial muscle hardness in tension-type headache: A non-invasive measurement method and its clinical application. *Brain* 118:523, 1995.

SCHULMAN EA, SILBERSTEIN SD: Symptomatic and prophylactic treatment of migraine and tension-type headache. *Neurology* 42(suppl 2): 16, 1992.

SINGHAL AB, CAVINESS VS, BEGLEITER MD, et al: Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotoninergic drugs. *Neurology* 58:130, 2002.

SJAASTAD O, DALE I: A new (?) clinical headache entity "chronic paroxysmal hemicrania." *Acta Neurol Scand* 54:140, 1976.

SOMERVILLE BW: The role of estradiol with drawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 22:355, 1972.

STEWART WF, SHECHTER A, RASMUSSEN BK: Migraine prevalence: A review of population-based studies. *Neurology* 44(suppl 4): S17, 1994.

SUBCUTANEOUS SUMATRIPTAN INTERNATIONAL STUDY GROUP: Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 325:316, 1991.

SWEET WH: The treatment of trigeminal neuralgia (tic douloureux). *N Engl J Med* 315:174, 1986.

SWEET WH, WEPSIC JG: Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. *J Neurosurg* 40:143, 1974.

SYMONDS CP: Cough headache. *Brain* 79:557, 1956.

TAIMI C, NAVEZ M, PERRIN A-M, LAURENT B: Cephales induites par abus des traitments symptomatique antalgiques et antimigraineux. *Rev Neurol* 157:221, 2001.

VIJAYAN N, DREYFUS PM: Posttraumatic dysautonomic cephalalgia. *Arch Neurol* 32:649, 1975.

WATSON P, STEELE JC: Paroxysmal dysequilibrium in the migraine syndrome of childhood. *Arch Otolaryngol* 99:177, 1974.

WELCH KMA: Migraine: A behavioral disorder. *Arch Neurol* 44:323, 1987.

WHITE JC, SWEET WH: *Pain and the Neurosurgeon*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1969, p 265.

WIJDICKS EF, KERKHOFF H, VAN GIJN J: Long term follow up of 71 patients with thunderclap headache mimicking subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 2:68, 1988.

WOLFF HG: *Headache and Other Head Pain*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1963.

WOODS RP, IACOBONI M, MAZZIOTTA JC: Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 331:1690, 1994.

YANGUELA J, SANCHEZ-DEL-RIO M, BUENO A, et al: Primary trochlear headache. A new cephalalgia generated and modulated on the trochlear region. *Neurology* 62:1134, 2004.

ZIEGLER DK, HURWITZ A, HASSANEIN RS, et al: Migraine prophylaxis: A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 44:486, 1987.

CAPÍTULO 11

DOLOR EN LA ESPALDA, EL CUELLO Y LAS EXTREMIDADES

El diagnóstico del dolor en estas partes del cuerpo suele requerir la asistencia de un neurólogo. Su tarea consiste en determinar si una enfermedad de la columna vertebral afecta la médula espinal o las raíces e identificar una lesión de nervios periféricos. Para realizarla con eficiencia es necesario que cuente con conocimientos de ortopedia y reumatología. Los autores incluyen un capítulo referente a este tema en reconocimiento al hecho de que el dolor de espalda se halla entre las quejas médicas más frecuentes. Hasta 80% de los adultos acusa dolor de la parte baja de la espalda en algún momento de su vida e incluso un porcentaje más grande de adultos presenta una enfermedad degenerativa de los discos en la necropsia según Kelsey y White. Cambios similares se descubren en estudios de imagenología de la columna vertebral baja. El propósito de este capítulo consiste en enfocarse en las implicaciones neurológicas del dolor de espalda y cuello para ayudar al clínico a implementar un estudio sistemático de los pacientes con dichas molestias.

Como los dolores de la parte baja de la columna vertebral y las piernas se deben a tipos bastante distintos de enfermedad que los de cuello, hombro y extremidades superiores, se consideran por separado.

DOLOR EN LA PARTE BAJA DE LA ESPALDA (DORSALGIA BAJA) Y LAS EXTREMIDADES INFERIORES

Las partes más bajas de la columna vertebral y la pelvis, con sus inserciones musculares masivas, son hasta cierto punto inaccesibles a la palpación y la inspección. Aunque algunos signos físicos y ciertas radiografías son de utilidad, el diagnóstico suele depender de la descripción que el paciente hace del dolor y de su conducta durante la ejecución de ciertas maniobras. Por estas razones los clínicos experimentados aprecian la necesidad de un interrogatorio y un método de exploración sistemáticos, cuyas descripciones se presentan aquí precedidas por una breve consideración de la anatomía y la fisiología de la columna vertebral.

Anatomía y fisiología de la parte baja de la espalda

La columna vertebral es una estructura compleja, divisible de manera burda en una porción anterior y otra posterior. La primera consiste en una serie de cuerpos vertebrales cilíndricos, que se articulan entre sí por los discos intervertebrales y se conservan juntos mediante los ligamentos longitudinales anterior y posterior. Los elementos posteriores son más delicados y se extienden desde los cuerpos como pedículos y láminas que forman, con las porciones posteriores de los cuerpos vertebrales y los ligamentos, el *conducto raquídeo*. Apófisis transversas y espinosas muy resistentes se proyectan hacia los lados y hacia atrás, respectivamente, y sirven como los orígenes y las inserciones de los músculos que sostienen y protegen la columna vertebral. Las apófisis óseas también se conservan unidas entre sí mediante ligamentos muy resistentes, el más importante de los cuales es el ligamento amarillo. Las partes posteriores de las vértebras se articulan unas con otras por medio de las *articulaciones apofisarias* diartrodiales (carillas), cada una de las cuales está compuesta por la carilla articular apofisaria inferior de la vértebra de arriba y la carilla articular apofisaria superior de la vértebra de abajo. Estas características anatómicas se ilustran en las figuras 11-1 y 11-2. Las carillas y las articulaciones sacroiliacas, cubiertas por sinovia, los discos intervertebrales compresibles y los ligamentos elásticos permiten un grado limitado de flexión, extensión, rotación y movimientos laterales de la columna vertebral.

La estabilidad de la columna depende de la integridad de los cuerpos vertebrales y los discos intervertebrales así como de dos tipos de estructuras de sostén, las ligamentosas (pasivas) y las musculares (activas). Aunque las estructuras ligamentosas son bastante fuertes, ni éstas ni los complejos entre cuerpo vertebral y disco denotan la resistencia integral suficiente para soportar las enormes fuerzas que actúan sobre la columna vertebral y, por tanto, la estabilidad de la parte baja del dorso depende en gran medida de la actividad voluntaria y refleja de los músculos sacroespinales, abdominales, glúteos mayores y tensores de la corva.

Las estructuras vertebrales y paravertebrales obtienen su inervación de las ramas meníngeas de los nervios espinales (conocidos también como nervios meníngeos recurrentes o sinovertebrales). Estas ramas meníngeas se extienden a partir de las divisiones posteriores de los nervios espinales desde un sitio justo distal a los ganglios de la raíz dorsal, reingresan en el conducto raquídeo a través de los agujeros intervertebrales y proporcionan fibras para el dolor a los ligamentos intraespinales, el periostio, las capas más exteriores del anillo fibroso (que envuelven el disco) y la cápsula de las carillas articulares. Coppes y colaboradores encontraron fibras A delta y C del dolor que se extienden hacia las capas más interiores del anillo e incluso hasta el núcleo pulposo. Aunque la propia médula espinal es insensible, muchos de los trastornos que la afectan producen dolor al comprometer estos elementos anatómicos adyacentes. Por ejemplo, las fibras sensitivas provenientes de estos elementos y de las articulaciones lumbosacras y sacroiliacas entran en la médula espinal por la vía de las raíces primera lumbar y primera sacra. Las fibras motoras salen por las raíces anteriores correspondientes y forman las ramas eferentes de los reflejos segmentarios. Los nervios simpáticos contribuyen sólo a la inervación de los vasos sanguíneos. Las raíces espinales de la región lumbar, después de salir de la médula espinal, corren hacia abajo en el conducto raquídeo y se desplazan en forma gradual hacia los lados hasta que se angulan y salen por los agujeros intervertebrales. Antes de su entrada en el conducto corto de los agujeros, la raíz espinal yace sobre un pliegue superficial a lo largo de la superficie interior del pedículo llamado *receso lateral*. Éste es un sitio común de atrapamiento de las raíces por fragmentos de disco intervertebral y sobrecrecimientos óseos.

Las regiones de la espalda que poseen la mayor libertad de movimiento y, por tanto, están sujetas con más frecuencia a lesiones son la lumbar, la lumbosacra y la cervical. Además de la flexión, la rotación y otros movimientos voluntarios, muchas acciones de la columna vertebral son de naturaleza refleja y constituyen la base de la postura.

Cambios del envejecimiento en las estructuras raquídeas Los cambios en los discos y los ligamentos intervertebrales como consecuencia del envejecimiento, y quizá por una sucesión de traumas menores, empiezan a suscitarse durante la primera parte del tercer decenio de la vida. Depósito de colágena y elastina y alteraciones de los glucosaminoglucanos se combinan para disminuir el contenido de agua del núcleo pulposo; de manera concomitante, la placa cartilaginosa terminal se vuelve menos vascularizada (Hassler). Los discos deshidratados se adelgazan y se vuelven más frágiles. Cambios semejantes ocurren en el anillo del disco, que se desgasta en grado cada vez mayor con el paso del tiempo y permite que el núcleo pulposo se abombe y en ocasiones se expulse al lesionarse. Este proceso

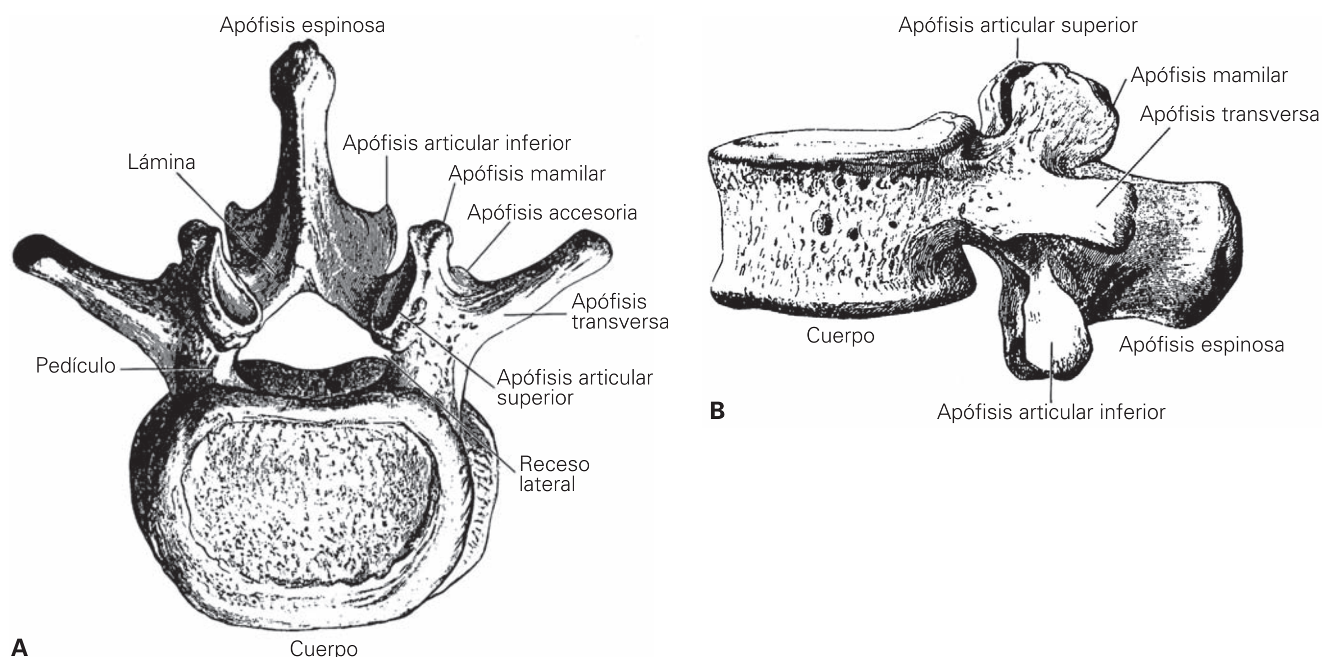


Figura 11-1. Quinta vértebra lumbar vista desde arriba (A) y desde un lado (B).

puede observarse en las imágenes de resonancia magnética (MRI) que muestran reducción gradual de la señal alta del núcleo pulposo con el paso del tiempo. Powell y colaboradores encontraron una frecuencia creciente de degeneración y abombamiento del disco lumbar que se aproxima a 70% hacia el quincuagésimo año de la vida en las mujeres que se someten a MRI por motivos ginecológicos. Jensen y colaboradores identificaron anomalías semejantes en varones y mujeres asintomáticos. El encogimiento del disco altera la alineación de las carillas articulares y los cuerpos vertebrales, lo que algunas veces causa artropatía de carillas y formación de espolones (osteófitos). Los últimos cambios pueden contribuir a estenosis del conducto raquídeo y al compromiso de los recesos laterales de esta cavidad y los agujeros intervertebrales, donde pueden afectar las raíces nerviosas. La osteoporosis, sobre todo en mujeres ancianas, es una causa importante de aplanamiento o colapso de los discos intervertebrales, con lo que el conducto raquídeo se estrecha de manera adicional.

Aspectos clínicos generales de la dorsalgia baja

Tipos de dorsalgia baja De los diversos síntomas de enfermedad raquídea (dolor, rigidez, limitación de la movilidad y deformidad) el dolor es el que tiene más importancia. Pueden distinguirse cuatro tipos: local, referido, radicular y originado por espasmo muscular secundario (protector). Estos diversos tipos de dolor a menudo se disciernen con base en la descripción del paciente; su identificación se basa sobre todo en el carácter del dolor, su localización y los factores que lo modifican.

El *dolor local* se debe a cualquier proceso patológico que afecta las estructuras que contienen terminaciones sensitivas. La afección del periostio, la cápsula de las articulaciones apofisarias, los músculos, el anillo fibroso y los ligamentos, con frecuencia es muy dolorosa, en tanto que la destrucción del cuerpo vertebral o del núcleo pulposo produce poco o ningún dolor por sí sola. El dolor local suele describirse como constante y sordo, pero puede ser intermitente y agudo y, aunque no bien circunscrito, se percibe siempre en la parte afectada de la columna vertebral o en la vecindad de ésta. Por lo general hay contractura involuntaria protectora de los segmentos raquídeos correspondientes por actividad refleja de los músculos paravertebrales y ciertos movimientos o posturas que contrarrestan el espasmo y alteran la posición de los tejidos lesionados tienden a intensificar el dolor. Además, los tejidos superficiales de la región afectada son hipersensibles y la presión directa de los mismos causa el dolor. Los músculos que se encuentran de manera sostenida en espasmo reflejo también pueden volverse hipersensibles y sensibles a la presión profunda.

El *dolor referido* es de dos tipos: uno que se proyecta desde la columna vertebral hacia las vísceras y otras estructuras que están dentro del territorio de los dermatomas lumbares y sacros superiores, y otro que se proyecta desde las vísceras pélvicas y abdominales hacia la columna vertebral. El dolor causado por enfermedad de la parte superior de la columna lumbar suele referirse hacia el flanco, la parte lateral de la cadera, la ingle y la parte anterior del muslo. Esto se atribuye a irritación de los nervios glúteos superiores, que se derivan de las divisiones posteriores de los tres primeros nervios lumbares e inervan las porciones superiores de las regiones glúteas. El dolor proveniente de la parte inferior de la columna lumbar suele referirse hacia la parte baja de las regiones glúteas y las superficies posteriores de los muslos, y se debe a irritación de los nervios espinales más bajos, que activa tanto la misma reserva de neuronas intraespinales como los nervios que inervan las partes posteriores de los muslos. El dolor de este tipo casi siempre es bastante difuso y tiene una calidad sorda profunda, pero a veces se proyecta de modo más superficial. McCall y colaboradores y Kellgren verificaron estas áreas de referencia mediante inyección de solución salina hipertónica en las articulaciones apofisarias. Pero, como Sinclair y colaboradores señalaron, los sitios de referencia son imprecisos y no puede confiarse en ellos para la localización anatómica precisa de las lesiones. En general la intensidad del dolor referido es igual a la del dolor local. En otras palabras, las maniobras que alteran el dolor local producen un efecto similar sobre el dolor referido, aunque carecen de la precisión y la presteza del llamado dolor radicular.

El dolor de las enfermedades viscerales por lo general se siente dentro del abdomen, los flancos o la región lumbar y puede modificarse por el estado de actividad de las vísceras y algunas veces al asumir la postura erguida o supina. Su carácter y sus relaciones temporales tienen poco que ver con el movimiento de la espalda.

El *dolor radicular* tiene algunas de las características del dolor referido, pero difiere en su mayor intensidad, su radiación distal, su

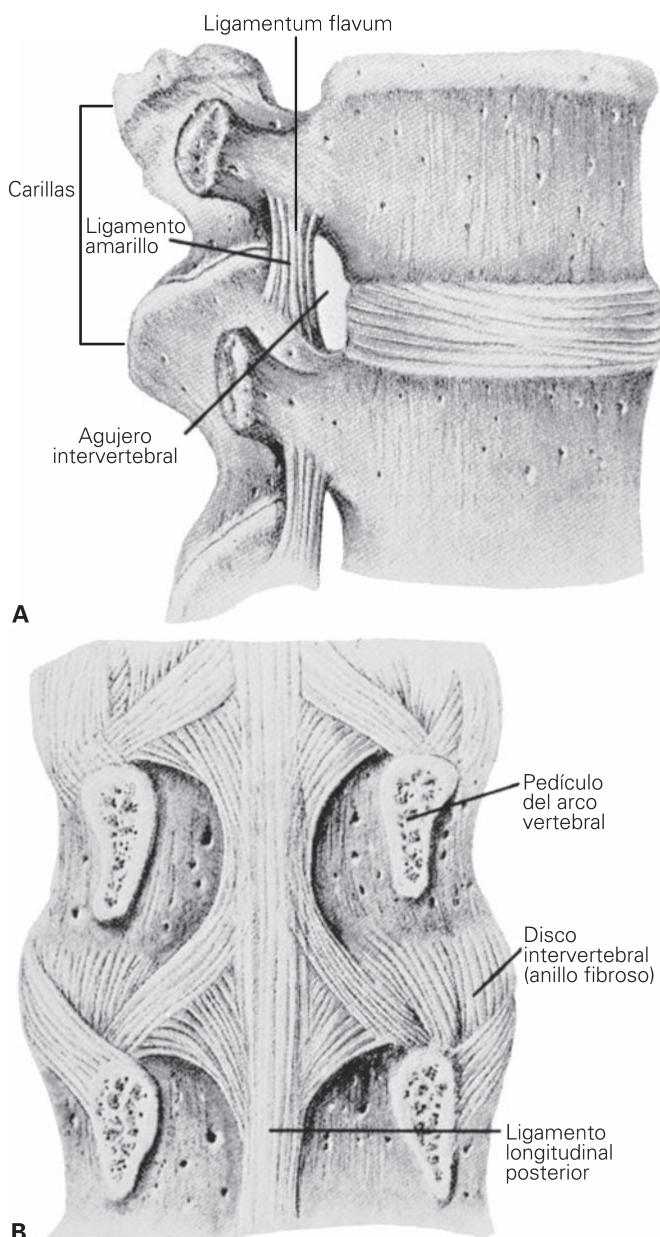


Figura 11-2. Estructuras ligamentosas principales de la columna vertebral. *A,* el abombamiento del ligamento amarillo (*ligamentum flavum*) puede comprimir la raíz nerviosa o el nervio espinal a su paso por el agujero intervertebral, en particular si éste se halla estrechado por proliferación osteofítica. *B,* vista posterior de los cuerpos vertebrales. Las fibras del ligamento longitudinal posterior se fusionan con la porción posteromedial del anillo fibroso, lo que deja hasta cierto punto sin sostén la porción posterolateral del anillo. (Reimpresa con autorización de Finneson.)

circunscripción al territorio de una raíz y los factores que lo excitan. El mecanismo consiste en estiramiento, irritación o compresión de una o varias raíces espinales en el interior de uno o más de los agujeros intervertebrales. El dolor es agudo y a menudo intenso, y suele sobreponerse a las características sordas del dolor referido; casi siempre se irradia desde una posición paracentral cerca de la columna vertebral hacia alguna parte de la extremidad inferior. Toser, estornudar y esforzarse producen este dolor agudo que se refiere hacia otro sitio, aunque cada una de estas acciones puede sacudir o mover la columna vertebral e intensificar el dolor local; la compresión de la vena yugular, que eleva la presión intraespinal y puede causar un cambio en la posición de la raíz, ejerce un efecto similar. De hecho, cualquier maniobra que estire la raíz nerviosa —por ejemplo, "elevación recta de la pierna" en los casos de ciática— causa dolor radicular. Las características del dolor radicular por afección de raíces particulares se describen en la sección que trata de prolapso discal, en párrafos siguientes, y en las figuras 9-2 y 9-3 se indica la distribución de la inervación cutánea de las raíces espinales. El patrón más común es la *ciática, dolor que se origina en la región glútea y se proyecta a lo largo de la cara posterior o posterolateral del muslo*. Resulta de la irritación de la raíz nerviosa L5 o S1. Parestesias o pérdida sensorial superficial, dolor de la piel y sensibilidad de ciertas regiones circunscritas a lo largo del nervio suelen acompañar al dolor radicular. Puede haber pérdida de los reflejos, debilidad, atrofia y fasciculaciones si las raíces anteriores también se comprometen.

La alteración sensitiva y algunas veces el dolor referido se producen al ponerse de pie y caminar los pacientes con constricción circunferencial de la cola de caballo por espondilosis (*estenosis lumbar*). Los síntomas neurológicos comprenden las pantorrillas y la cara dorsal de los muslos, lo que simula síntomas inducidos por el ejercicio a causa de insuficiencia vascular; de aquí el término *claudicación espinal* (véase pág. 179).

Tiene importancia la observación de que el dolor referido de la parte baja de la espalda (a veces llamado *seudorradicular)* como regla no se proyecta más abajo de las rodillas y no se acompaña de cambios neurológicos, además de un vago adormecimiento sin alteración sensitiva demostrable. Los tejidos subcutáneos dentro del área del dolor referido pueden sensibilizarse. Desde luego es posible que el dolor local, el referido y el radicular se presenten juntos.

El *dolor resultante de espasmo muscular* suele ocurrir en relación con el dolor local. El espasmo puede considerarse como un reflejo nocifensivo para la protección de las partes enfermas contra los movimientos lesivos. El espasmo muscular se relaciona con muchos trastornos de la parte baja de la espalda y puede deformar la postura normal. La contracción muscular crónica puede originar un malestar sordo, a veces a manera de calambre. Es posible percibir la tensión de los músculos sacroespinales y glúteos, y demostrar por palpación que el dolor se localiza en éstos. Sin embargo, la contribución de este componente a la dorsalgia es hasta cierto punto pequeña, salvo en los grados más graves de espasmo en lesiones agudas de la espalda.

Los pacientes que padecen una enfermedad crónica de la parte baja de la espalda en ocasiones describen *otros dolores, a menudo de origen no identificado*, como si les tiraran de las piernas o se las empujaran, sensación de calambres (sin espasmo muscular involuntario), desgarro, dolor pulsátil o dolores lancinantes o sensaciones quemantes o de frío. Como las parestesias y el adormecimiento, estas sensaciones siempre deben sugerir la posibilidad de enfermedad de nervios o raíces.

Además de valorar el carácter y la localización del dolor es necesario determinar los factores que lo agravan y lo alivian, su constancia y sus relaciones con la actividad y el reposo, la postura, la inclinación hacia delante y la tos, los estornudos y los esfuerzos. A menudo el indicio más importante se deriva del conocimiento del modo de inicio y las circunstancias que desencadenaron el dolor. Puesto que muchas afecciones dolorosas de la espalda resultan de lesiones que se producen durante el trabajo o en accidentes automovilísticos, la posibilidad de exageración o prolongación del dolor con la finalidad de obtener retribuciones económicas debe tenerse en mente siempre.

Exploración de la parte baja de la espalda

Los objetivos principales de la exploración del dorso por parte del neurólogo incluyen diferenciar el dolor que proviene de la compresión de raíces nerviosas del que nace de distensiones muscu-

loesqueléticas, metástasis de tumores en la columna, enfermedades infecciosas inflamatorias del raquis y coxopatías.

La inspección del dorso, las regiones glúteas y las extremidades inferiores en diversas posiciones proporciona cierta información. La columna vertebral normal muestra cifosis torácica y lordosis lumbar en el plano sagital, que en algunos individuos pueden exagerarse (dorso ladeado). En el plano coronal la columna vertebral por lo general es recta o muestra una pequeña curvatura, sobre todo particular en mujeres. Es necesario observar en forma muy detallada la columna vertebral en busca de curvatura excesiva, inclinación, aplanamiento de la lordosis lumbar normal, presencia de una giba (angulación cifótica notable que suele indicar fractura), inclinación u oblicuidad de la pelvis (signo de Trendelenburg) y asimetría de la musculatura paravertebral o glútea. Un pliegue glúteo notable sugiere afección de la raíz S1. En caso de ciática puede observarse una postura de flexión de la pierna afectada, al parecer para reducir la tensión sobre el nervio irritado. O bien, los pacientes en los que un fragmento libre de material de disco lumbar se desplazó en sentido posterolateral pueden ser incapaces de recostarse y extender la columna vertebral.

La siguiente etapa de la exploración es la *observación de la columna vertebral, las caderas y las piernas durante ciertos movimientos*. Es bueno recordar que no se obtiene ninguna ventaja al determinar el grado de dolor que el paciente puede tolerar. Tiene más importancia saber cuándo empieza o empeora el dolor y bajo qué condiciones. La observación de la marcha del paciente cuando éste no sabe que se le está viendo puede descubrir cojera sutil, inclinación pélvica, acortamiento de los pasos o postura rígida, que indican rechazo a cargar peso sobre una pierna adolorida. Se busca limitación de los movimientos mientras el paciente está de pie, sentado y reclinado. Cuando está de pie los movimientos necesarios para inclinarse hacia delante suelen producir aplanamiento e inversión de la curva lordótica lumbar y exageración de la curva torácica. Con lesiones de la región lumbosacra que afectan los ligamentos posteriores, las carillas articulares o los músculos sacroespinales y, cuando un disco lumbar está roto, los reflejos protectores impiden la flexión, que estiraría estas estructuras. En consecuencia, los músculos sacroespinales permanecen tensos e impiden el movimiento en la región lumbar de la columna. Por tanto, la flexión hacia delante ocurre a nivel de las caderas y la unión toracolumbar; además el paciente se inclina para evitar tensar los músculos de los tendones de la corva y aplicar un brazo de palanca excesivo a la pelvis. En presencia de enfermedad degenerativa de disco intervertebral el enderezamiento desde la posición en flexión se efectúa con dificultad y se obtiene cierta ayuda si se flexionan las rodillas.

La inclinación lateral suele ser menos instructiva que la inclinación hacia delante, pero en caso de distensión ligamentosa o muscular unilateral la inclinación hacia el lado opuesto agrava el dolor al estirar los tejidos lesionados. En caso de ciática unilateral el paciente se inclina hacia un lado y se resiste con firmeza a inclinarse hacia el lado opuesto, y su postura preferida durante la bipedación es con la pierna algo en flexión a la altura de la cadera y la rodilla. Cuando el disco herniado se encuentra en una posición lateral a una raíz nerviosa y la desplaza en sentido medial, la tensión sobre la raíz se reduce al inclinar el tronco hacia el lado opuesto de la lesión; la tensión disminuye mediante la inclinación del tronco hacia el lado lesionado en caso de hernia medial.

La flexión de la columna vertebral puede efectuarse con mayor facilidad *en la posición sedente*, incluso al punto de poner las rodillas en contacto con el tórax. La razón es que la flexión de la rodilla relaja los músculos tensores de la corva que se encuentran hipertónicos y alivia el estiramiento del nervio ciático. Pedir al paciente que se halla sentado que extienda la pierna para que la planta del pie pueda inspeccionarse es una forma de verificar la presencia de un signo ficticio de Lasègue (véase más adelante).

La *exploración en la posición reclinada* ofrece casi la misma información que con el paciente de pie o sentado. En las lesiones de discos lumbosacros y de ciática la flexión lumbar pasiva produce poco dolor y no muestra restricción en tanto los músculos de los tendones de la corva se encuentren relajados y no esté presente ningún estiramiento del nervio ciático. Por tanto, con las rodillas en flexión de 90°, no hay obstáculos ni dolor al sentarse desde la posición reclinada; con las rodillas extendidas ocurre dolor y limitación de la movilidad (prueba de Kraus-Weber). En caso de enfermedad vertebral (p. ej., artritis) la flexión pasiva de las caderas es libre, en tanto que puede haber impedimento y dolor al flexionar la columna lumbar.

Con la persona en decúbito dorsal, el acto de *elevar en forma pasiva la pierna en extensión* (quizá incluso a 90º en sujetos normales) impone tensión al nervio ciático y sus raíces y con ello surge dolor radicular que se irradia a otras zonas; la maniobra mencionada es la forma corriente por la que se detecta compresión de las raíces nerviosas L5-S1 (véase adelante); sin embargo, también puede causar rotación anterior de la pelvis alrededor del eje transversal e imponer más tensión a la articulación lumbosacra y originar dolor en caso de que dicha articulación muestre artritis o alguna enfermedad. En consecuencia, en trastornos de las articulaciones y las raíces lumbosacras, la maniobra de elevar en forma pasiva la extremidad en extensión desencadena dolor restringido al lado afectado (signo de Lasègue). La *elevación de la pierna opuesta extendida* puede producir dolor en el lado afectado y algunos consideran que es un signo incluso más digno de confianza de prolapso de disco que el signo de Lasègue. Es importante recordar que el dolor provocado se refiere siempre hacia el lado enfermo, no importa cuál sea la pierna que se eleva. Debe medirse la longitud de la pierna (desde la espina iliaca anterosuperior hasta el maleolo medial o interno) lo mismo que la circunferencia del muslo y la pantorrilla con el paciente en posición supina. La *hiperextensión* lumbar puede efectuarse con el paciente de pie o en posición prona. Si el trastorno que produce la dorsalgia es agudo, tal vez sea difícil extender la columna vertebral en la posición erguida (bipedación). En el paciente con esguince o discopatía lumbosacros (excepto durante la etapa aguda o si un fragmento del disco migró en sentido lateral) la columna vertebral por lo general puede extenderse o hiperextenderse con poco o ningún agravamiento del dolor. Es posible que la hiperextensión esté muy limitada si hay un proceso inflamatorio activo o una fractura de un cuerpo vertebral o elementos posteriores. La hiperextensión es un movimiento limitado que reproduce el dolor en la enfermedad de las raíces lumbares superiores; sin embargo, este movimiento también es doloroso en algunos casos de discopatía lumbar baja con engrosamiento del ligamento amarillo. En los pacientes que presentan estrechamiento del conducto raquídeo (espondilosis, espondilolistesis) la postura erguida y la extensión pueden precipitar síntomas neurológicos (véase adelante).

Las maniobras en la *posición de decúbito lateral* proporcionan menos información como regla. En los casos de enfermedad de la articulación sacroiliaca, la abducción de la pierna hacia arriba contra resistencia reproduce el dolor en la región sacroiliaca, con irradiación de este síntoma hacia la región glútea y la parte posterior del muslo así como a la sínfisis del pubis. La hiperextensión de la pierna hacia arriba con la parte baja de la misma en flexión es otra prueba para la enfermedad sacroiliaca. La rotación y la abducción de la pierna producen dolor en la articulación de la cadera enferma y en caso de *bursitis trocantérea*. La prueba de Patrick es otro indicador útil de dolor en la cadera: con el paciente en posición supina, se coloca el talón de la pierna dolorosa sobre la rodilla opuesta y se provoca dolor al deprimir la pierna en flexión y efectuar rotación externa de la cadera.

Las últimas etapas de la exploración consisten en *palpación y percusión gentil de la columna vertebral*. Es preferible palpar primero las regiones con menos tendencia a suscitar dolor. En todo momento el examinador debe saber cuál estructuras palpa (fig. 11-3). La hipersensibilidad localizada rara vez es intensa en caso de enfermedad de la columna vertebral porque las estructuras afectadas son muy profundas. No obstante, la hipersensibilidad sobre una apófisis espinosa o la irritación mediante percusión gentil puede indicar la presencia de inflamación (como en la infección de un espacio de disco), fractura patológica, metástasis en columna vertebral o lesión de disco en la profundidad del sitio percutido.

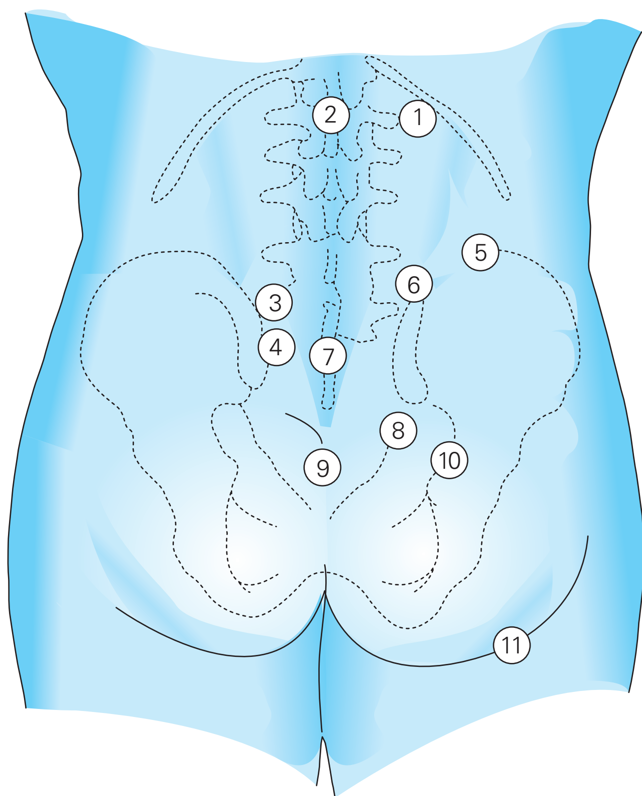


Figura 11-3. 1) Ángulo costovertebral. 2) Apófisis espinosa y ligamento interespinoso. 3) Región de las carillas articulares (quinta lumbar con primera sacra). 4) Dorso del sacro. 5) Región de la cresta iliaca. 6) Ángulo iliolumbar. 7) Apófisis espinosas de la quinta vértebra lumbar y de la primera sacra (hipersensibilidad = postura inadecuada o en ocasiones, espina bífida oculta). 8) Región entre las espinas iliacas posterosuperior y posteroinferior. Ligamentos sacroiliacos (hipersensibilidad = distensión sacroiliaca, a menudo hipersensible con lesión del quinto disco lumbar o el primer sacro). 9) Unión sacrococcígea (hipersensibilidad = lesión sacrococcígea, p. ej., esguince o fractura). 10) Región de la escotadura sacrociática (hipersensibilidad = rotura de cuarto o quinto discos lumbares y esguince sacroiliaco). 11) Tronco del nervio ciático (hipersensibilidad = rotura de disco lumbar o lesión del nervio ciático).

La hipersensibilidad sobre el ángulo costovertebral a menudo indica enfermedad genitourinaria, enfermedad suprarrenal o lesión de apófisis transversa de la primera o la segunda vértebras lumbares [fig. 11-3, (2) y (3)]. El dolor a la palpación en la región mencionada y en las articulaciones sacroiliacas también constituye una manifestación frecuente de espondilitis anquilosante. Los cambios artríticos en una articulación facetaria pueden ocasionar el mismo dolor. El dolor a la palpación en el ángulo costovertebral suele denotar la posibilidad de enfermedad de vías genitourinarias o de suprarrenales o lesión en la apófisis transversa de la primera o la segunda vértebras lumbares [fig. 11-3 (1)]. La hipersensibilidad a la palpación de los músculos pararaquídeos puede significar esguince de las inserciones musculares o lesión de las apófisis transversas de las vértebras lumbares subyacentes. El dolor focal en la misma línea sagital a lo largo de la columna torácica señala inflamación de la articulación costotransversa entre la columna vertebral y la costilla correspondiente (*costotransversitis*).

Durante la palpación de las apófisis espinosas es importante percatarse de cualquier desviación en el plano lateral (que podría indicar fractura o artritis) o en el plano anteroposterior. El "escalón" con desplazamiento de la apófisis espinosa hacia delante y la lordosis exagerada son indicios importantes de espondilolistesis (véase más adelante).

Las exploraciones abdominal, rectal y pélvica son elementos esenciales en el estudio del paciente con síntomas en la parte baja de la espalda que no pueden aclararse con las maniobras raquídeas mencionadas antes. Los trastornos neoplásicos, inflamatorios o degenerativos pueden causar síntomas referidos a la parte baja de la columna vertebral.

Luego de terminar la exploración del dorso y de las piernas se efectúa la búsqueda de cambios motores, reflejos y sensitivos en las extremidades inferiores (véase "Hernia de los discos intervertebrales lumbares", más adelante en este mismo capítulo).

Procedimientos diagnósticos auxiliares

Según las circunstancias, estos procedimientos pueden incluir citología hemática y velocidad de sedimentación globular (de utilidad especial para investigar la presencia de infecciones o mieloma); calcio, fósforo, ácido úrico, fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida y antígeno prostático específico en suero (si se sospecha carcinoma metastásico de la próstata); electroforesis de proteínas séricas (proteínas del mieloma); en casos especiales, prueba de tuberculina o prueba serológica para *Brucella*; una prueba para factor reumatoide y tipificación de HLA (para espondilitis anquilosante).

Las radiografías de la columna lumbar (de preferencia con el paciente en posición erguida) en los planos anteroposterior, lateral y oblicuo mantienen su utilidad para la valoración sistemática de la dorsalgia baja y la ciática. El estrechamiento del espacio del disco intervertebral, la proliferación ósea de las carillas articulares o de las vértebras, los desplazamientos de los cuerpos vertebrales (espondilolistesis) y la infiltración no sospechada del hueso por cáncer pueden demostrarse con facilidad en las radiografías simples. En casos en los que se sospecha hernia de disco e infiltración tumoral del conducto raquídeo se procede en forma directa a efectuar un estudio de MRI. Aunque estos procedimientos de imágenes sustituyeron en gran medida a la mielografía convencional, esta última, cuando se combina con tomografía computadorizada (CT), ofrece información detallada de los manguitos durales que rodean las raíces espinales, a veces descubre truncamientos sutiles ocasionados por hernias de disco situadas en sentido lateral y en ocasiones revela anomalías de la superficie de la médula espinal, como malformaciones arteriovenosas. La administración de gadolinio en el momento de la MRI intensifica las regiones de inflamación y tumor.

La inyección directa de material de contraste en el disco intervertebral (discograma) aún se practica en unas cuantas instituciones, pero es más difícil de interpretar que la mielografía por CT y la MRI, y entraña el riesgo de lesionar las raíces nerviosas o introducir una infección. La discografía sólo se indica en circunstancias especiales y deben practicarla personas especializadas en esta técnica. Las centelleografías isotópicas óseas ayudan a demostrar los tumores y los procesos inflamatorios como osteomielitis, pero éstos también son evidentes con CT y resonancia magnética.

Los estudios de la conducción nerviosa y la electromiografía (EMG) tienen utilidad particular en caso de sospecha de enfermedad de raíces y nervios, como se indica más adelante en la discusión de la protrusión de discos lumbares. Empero, todas las pruebas hasta aquí mencionadas sólo son útiles en el contexto del interrogatorio y la exploración clínicas; de otra manera están sujetas al abuso o la sobreinterpretación.

Principales trastornos que originan dolor en la parte baja de la espalda

Anomalías congénitas de la columna lumbar Las variaciones anatómicas de la columna vertebral son frecuentes y, aunque rara vez ocasionan por sí mismas dolor y trastorno funcional, pueden predisponer al individuo a complicaciones discógenas y espondilóticas en virtud de la alteración de la mecánica y la alineación de las vértebras o el tamaño del conducto raquídeo.

La anomalía más usual es la falta de fusión de las láminas de una o más vértebras lumbares o del sacro (espina bífida). A veces una masa subcutánea, hipertricosis o hiperpigmentación en la región sacra revelan el trastorno, pero en la mayoría de los pacientes el problema permanece oculto hasta que se descubre en las

radiografías. La anomalía puede acompañarse de malformación de las articulaciones vertebrales y suele inducir dolor sólo cuando se agrava a causa de una lesión traumática. Los aspectos neurológicos de la fusión defectuosa de la columna vertebral (disrafia) se estudian en el capítulo 38.

Muchas otras anomalías congénitas afectan las vértebras lumbares inferiores: articulaciones asimétricas de las carillas, anomalías de las apófisis transversas, "sacralización" de la quinta vértebra lumbar (en la que L5 parece estar fija al sacro) o "lumbarización" de la primera vértebra sacra (en la que S1 parece una sexta vértebra lumbar) a veces se observan en los pacientes con síntomas de dorsalgia, pero al parecer con una frecuencia no mayor que en los individuos asintomáticos. La función de estas anomalías en la génesis de la dorsalgia baja no está clara, pero en opinión de los autores es poco común que sean la causa de síntomas específicos.

La *espodilólisis* consiste en un defecto óseo en la parte interauricular (el segmento que está en la unión del pedículo y la lámina) de las vértebras lumbares inferiores. Es un defecto muy frecuente que afecta a niños (incidencia máxima entre cinco y siete años) y ataca en promedio a 5% de la población estadounidense y quizá sea de origen genético. El defecto asume gran importancia porque predispone a una fractura sutil en tal sitio a veces desencadenada por traumatismos de poca monta, aunque a menudo surge sin que se imponga lesión alguna. Desde el punto de vista radiográfico el defecto en la parte interauricular se visualiza mejor en proyecciones oblicuas. En algunas personas es unilateral y origina lumbalgia unilateral que se intensifica por hiperextensión y giro del cuerpo hacia un lado. Es frecuente observarlo en deportistas. En la forma bilateral usual las pequeñas fracturas en la parte interauricular permiten que el cuerpo vertebral, los pedículos y las carillas articulares superiores se desplacen hacia adelante y queden hacia atrás los elementos posteriores. Ello origina desplazamiento de un cuerpo vertebral hacia adelante en relación con sus vecinos, situación que se conoce como *espondilolistesis* (la causa principal de espondilolistesis de los adultos es la artropatía degenerativa de la columna). En su comienzo puede originar pocas dificultades, pero al final genera síntomas. La persona se queja de limitación del movimiento y dolor en la zona lumbar baja que irradia a los muslos. En la exploración se advierte dolor a la palpación cerca del segmento que se ha "desplazado" (muy a menudo L5 y a veces L4), un "escalón" palpable de la apófisis espinosa hacia adelante en relación con el segmento inferior, espasmo de los músculos isquiotibiales y, en casos graves (*espondiloptosis*), acortamiento del tronco y protrusión de la mitad inferior del abdomen (causados por desplazamiento anormal de L5 sobre S1 hacia delante). También se comprueba la compresión de raíces raquídeas por las vértebras desplazadas que origina parestesias y pérdida sensitiva, debilidad de músculos e hiporreflexia. Los síntomas y signos neurológicos no son graves por lo regular.

En ocasiones la cuarta vértebra lumbar puede deslizarse hacia delante sobre la quinta, lo que estrecha el conducto raquídeo, sin la presencia de un defecto en la parte interarticular. Este defecto se denomina *espondilolistesis de arco intacto* y se produce más a menudo en mujeres de edad madura o ancianas. Esta forma de espondilolistesis tal vez se deba a enfermedad degenerativa de las carillas articulares inferiores y superiores. Produce dorsalgia baja intensa que empeora al ponerse de pie o al caminar y se alivia con reposo en cama. Los síntomas de compresión radicular son frecuentes (Alexander y col.).

Los pacientes con desplazamiento vertebral progresivo y déficit neurológicos requieren intervención quirúrgica, por lo general fusión posterolateral y excisión de los elementos posteriores. La reducción de los cuerpos vertebrales desplazados antes de la fusión y la reparación directa de las partes defectuosas es posible en casos especiales.

Trastornos traumáticos de la parte baja de la espalda Los trastornos traumáticos constituyen la causa más frecuente de dorsalgia baja. En las lesiones traumáticas agudas graves el examinador debe tener cuidado de evitar lesionar aún más al paciente. Todos los movimientos deben mantenerse al mínimo hasta que se establezca un diagnóstico aproximado y se instituyan las medidas adecuadas para la asistencia apropiada del paciente. Si éste se queja de dolor dorsal y no puede mover las piernas, tal vez la columna vertebral esté fracturada con compresión o trituración de la médula o la cola de caballo. El cuello no debe manipularse, ni se permite al paciente sentarse. (Véase cap. 44 para encontrar una descripción más a fondo de las lesiones traumáticas de la médula espinal.)

Distensiones y esguinces agudos Muchos médicos emplean los términos *esguince*, *distensión* y *lesión lumbosacros* con libertad y tal vez no sea posible distinguir entre ellos con claridad. Lo que antes se conocía como "esguince sacroiliaco" o "distensión sacroiliaca" ahora se sabe que en muchos casos se debe a enfermedad del disco. El término *distensión aguda de la zona lumbar* es preferible en el caso de lesiones pequeñas que ceden por sí solas, que surgen después de cargar objetos muy pesados si el dorso está en una posición de desventaja mecánica o como consecuencia de alguna caída, posiciones incómodas y duraderas como viajar en aviones o automóviles o movimiento repentino inesperado como pudiera acontecer en accidentes automovilísticos.

El malestar de la distensión aguda de la parte baja del dorso a menudo es intenso y el paciente puede adoptar posturas inusuales relacionadas con espasmo de los músculos lumbares inferiores y sacroespinales. El dolor suele confinarse a la porción más baja de la espalda, en la línea media o justo a un lado u otro de la columna vertebral. El diagnóstico de esguince lumbosacro depende de la descripción de la lesión o la actividad que precipitó el dolor, la localización de éste, la identificación de hipersensibilidad localizada, el incremento del dolor con los cambios posturales, por ejemplo, inclinarse hacia delante, girar el cuerpo o erguirse desde la posición sedente, y la ausencia de signos de afección radicular. En más de 80% de los casos de esguince agudo de la parte baja de la espalda de este tipo el dolor se resuelve en cuestión de unos cuantos días o una semana, incluso sin tratamiento específico.

El esguince sacroiliaco es el diagnóstico más probable en presencia de hipersensibilidad sobre la articulación sacroiliaca y dolor que se refiere hacia la región glútea y la parte posterior del muslo, pero esto siempre necesita diferenciarse de la rotura de un disco intervertebral (véase más adelante). Es característico que la distensión empeore por la abducción del muslo en contra de resistencia y también se siente en la sínfisis del pubis o la ingle. Responde en unos días o una semana o dos al manejo conservador.

Tratamiento de las distensiones agudas de la porción baja de la espalda El dolor de las distensiones musculares y ligamentosas por lo general es autolimitado y responde a las medidas simples en un tiempo hasta cierto punto corto. El principio básico de la terapia en ambos trastornos es evitar que se produzca de nuevo la lesión y aplacar la molestia de los músculos adoloridos. El reposo en decúbito dorsal durante uno o varios días ha sido el tratamiento acostumbrado, aunque su utilidad ha sido cuestionada por datos de algunas investigaciones clínicas hechas durante años (Vroom y col.). No obstante, las posiciones más aceptadas para aliviar el dolor son el decúbito lateral, con flexión de rodillas y caderas, o el decúbito dorsal con una almohada debajo de las rodillas. Con la distensión excesiva de los músculos de la masa común y los ligamentos sacroiliacos la posición óptima sería la hiperextensión, que se logra al hacer que la persona esté acostada con una pequeña almohada debajo de la porción lumbar de la columna o en decúbito ventral. Cabe probar medidas físicas como la aplicación de hielo en la fase aguda y más tarde diatermia y masaje, aunque después de varios días disminuye su utilidad. En los primeros días hay que administrar sin restricciones antiinflamatorios no esteroides (NSAID). Los miorrelajantes tienen escasa utilidad y sirven sólo para tolerar mejor el reposo en cama. Lo mismo cabría decir de la tracción, que tuvo enorme aceptación en épocas pasadas. Al reanudar la bipedación, la molestia puede disminuir por algún

sostén lumbosacro ligero, aunque muchos ortopedistas no ordenan tal dispositivo. Como resultado de algunos estudios que no demuestran los beneficios del reposo en cama, la práctica reciente consiste en movilizar a los pacientes tan pronto como puedan hacerlo y prescribir ejercicios de corrección orientados a distender y reforzar los músculos del tronco (en especial del abdomen) y superar las posturas defectuosas, así como a mejorar la movilidad de las articulaciones de la columna. A pesar de esta estrategia actual, los autores de este libro afirman, con base en su experiencia personal, que algunas lesiones producen molestias tales que es imposible dejar el lecho o una silla en los primeros días después de producidas.

El uso de la manipulación vertebral —que los quiroprácticos, los osteópatas y otros practican— siempre ha sido polémico en Estados Unidos, en parte por las argumentaciones terapéuticas falsas basadas en enfermedades distintas a trastornos de la espalda baja. En contraste, en ciertas partes de Europa los ortopedistas a menudo incorporan procedimientos de manipulación a la práctica convencional. Un tipo de estiramiento muscular y distracción articular (tracción axil sobre una articulación) que los fisiatras administran es bastante similar. Debe reconocerse que muchos pacientes buscan la manipulación quiropráctica, con frecuencia antes de ver al médico, a quien pueden no revelarle esta información. Si no hay solución de continuidad en los elementos de apoyo de la columna (pedículos, carillas articulares y ligamentos), la manipulación quiropráctica de la columna lumbar genera alivio inmediato en un número importante de pacientes con lumbalgia o dolor facetario; una objeción radica en la duración del efecto, incluso con la repetición de los “ajustes” espinales. Un estudio británico aleatorizado mostró que la manipulación fue mejor que los analgésicos y el reposo en cama en pacientes que regresaron a su trabajo después de una lesión menor de la espalda (Meade y col.). Algunas pruebas corroboraron este hallazgo (Hadler y colaboradores), mientras que otras no lo hicieron u obtuvieron resultados ambiguos. En el estudio de Cherkin y colaboradores, en el que se comparó la terapéutica quiropráctica, física (método de McKenzie) y la instrucción simple del paciente por medio de un folleto, la manipulación produjo un resultado un poco mejor al cabo de un mes. A pesar de las diversas hipótesis que ofrecen quienes practican la manipulación vertebral, el mecanismo de alivio del dolor se desconoce. El sonido creado por una distracción rápida y forzada de las superficies articulares, similar a “tronarse” los dedos, no parece ser necesario para aliviar el dolor. Al parecer, es poco factible que todas las formas de dolor de la espalda baja representen subluxaciones menores, como refieren los quiroprácticos, y no está documentado. De acuerdo con la experiencia de los autores el dolor crónico de la espalda baja tiene mucha menos posibilidad de éxito si se trata con procedimientos de manipulación, pero hay pacientes que refieren mejoría en su estado clínico y lo cierto es que la profesión médica tiene poco que ofrecer a estos individuos. Los resultados con otra estrategia de gran aceptación, la acupuntura, han sido más inciertos en la dorsalgia aguda o crónica, y muchos estudios señalan que no es más eficaz que un tratamiento ficticio (Tudler y col.). Empero, habría que agregar que siempre debe evitarse que los pacientes tengan que seguir por fuerza un régimen a base de antiinflamatorios no esteroides durante meses o de analgésicos narcóticos, con el peligro de narcomanía que conlleva.

Síndrome de dorsalgia baja degenerativa A menudo los síntomas del esguince de la parte baja de la espalda son recurrentes y de naturaleza más crónica, y se exacerban con regularidad al inclinarse o levantarse, lo que sugiere que los factores posturales, musculares y artríticos desempeñan una función. Representa el síndrome más común que se observa en las clínicas de ortopedia, con una frecuencia mucho mayor en los varones que en las mujeres.

Después de cierta actividad inusual, que plantea la posibilidad de trauma, en especial si ocurre en el sitio de trabajo, el paciente experimenta un dolor sordo intenso en la parte baja del dorso, que se incrementa con ciertos movimientos y se acompaña de rigidez. En forma adicional, el dolor puede mostrar irradiación restringida al interior de los glúteos y cara posterior del muslo y con ello remedar la compresión de raíces. No se observan anormalidades motoras, sensitivas o reflejas. En las radiografías simples y en técnicas imagenológicas se observan combinaciones de osteoartropatía, cambios en los discos vertebrales, alteraciones osteoartríticas en las articulaciones apofisarias y a veces osteoporosis o espondilosis leve. El tratamiento a base de reposo absoluto por lapsos breves, analgésicos y fisioterapia, como se señaló en el caso de las distensiones agudas, permite aliviar los síntomas, y la mayor parte de los enfermos se recupera en término de semanas, aunque en lo futuro el dolor semejante ha de reaparecer. Los ataques repetitivos son típicos de espondilopatías degenerativas que afectan las vértebras y las articulaciones facetarias. La manipulación quiropráctica produce un efecto incierto, igual que en el caso de los síntomas de lumbalgia aguda. Por lo común es imposible identificar el origen del dolor y no son útiles los métodos diagnósticos especiales. Sólo si la molestia persiste por más de un mes o un lapso similar conviene practicar resonancia magnética. A menudo es útil cambiar la consistencia del colchón (más duro o más blando). Según señalamientos, las nuevas configuraciones de lechos de espuma de caucho han sido útiles en algunos pacientes. Los problemas de compensación laboral se agregan a la discapacidad, en especial en sujetos adultos y mayores.

Fracturas vertebrales Las fracturas de un cuerpo vertebral lumbar suelen ser resultado de lesiones por flexión. Estos traumas pueden ocurrir en una caída o después de saltar un obstáculo (si el paciente cae en el suelo sobre los pies, pueden fracturarse también los huesos calcáneos), o como resultado de un accidente automovilístico u otra lesión violenta. Si la lesión es grave puede causar una fractura con luxación, una fractura por “estallamiento” de uno o más cuerpos vertebrales o una fractura asimétrica de un pedículo, una lámina o una apófisis espinosa, pero más a menudo ocurre una pérdida asimétrica de peso de un cuerpo vertebral (*fractura por compresión*), que puede ser muy dolorosa al inicio. Cuando las fracturas por compresión o de otro tipo se presentan con traumas mínimos (o de manera espontánea) es probable que el hueso se haya debilitado a causa de un proceso patológico. La mayor parte de las veces, sobre todo en individuos de edad avanzada, la causa de un evento de esta clase es la osteoporosis, pero hay otras muchas, como osteomalacia, hiperparatiroidismo, administración de corticoesteroides, espondilitis anquilosante, mieloma, carcinoma metastásico y otros trastornos locales diversos. Las bases del diagnóstico clínico son espasmo de los músculos lumbares bajos, limitación de los movimientos de la región lumbar de la columna vertebral y la apariencia radiográfica de la porción lumbar lesionada (con anomalías neurológicas o sin ellas). El dolor suele ser inmediato, aunque a veces se retrasa durante días.

Las fracturas de apófisis transversas, que casi siempre se acompañan de desgarro de los músculos paravertebrales y hematoma local, producen hipersensibilidad profunda en el sitio de la lesión, espasmo muscular local y limitación de todos los movimientos que estiran los músculos lumbares. Los datos radiológicos, y en particular los de MRI, confirman el diagnóstico. En algunas circunstancias los desgarros de los músculos paravertebrales pueden acompañarse de derrame extenso de sangre al espacio retroperitoneal; ello origina dolor paraquídeo o de ingle y debilidad de zonas proximales de la extremidad inferior, con pérdida del reflejo rotuliano en el lado afectado.

Hernia de los discos intervertebrales lumbares (cuadro 11-1) El trastorno se debe a una causa de primer orden de dorsalgia baja y dolor de piernas grave y crónico o recurrente. Se produce sobre todo durante el tercer y el cuarto decenios de la vida, cuando el núcleo pulposo aún es gelatinoso. El disco entre la quinta lumbar y la primera sacra (L5-S1) es uno de los que se afecta más a menudo y con frecuencia decreciente los que se hallan entre la cuarta y la quinta (L4-5), la tercera y la cuarta (L3-4), la segunda y la tercera (L2-3), y muy pocas veces la primera y la segunda (L1-2) vértebras lumbares. Hasta cierto punto rara pero bien descrita en la región torácica de la columna, la

Cuadro 11-1

Características de los principales síndromes de compresión radicular por hernia de discos cervicales y lumbares[a]

DISCO Y ESPACIO INTERVERTEBRAL	RAÍZ AFECTADA	SITIO DEL DOLOR IRRADIADO	DEBILIDAD	CAMBIOS EN LOS REFLEJOS	SIGNOS ADICIONALES
C4-C5	C5	Hombro, trapecio	Porciones supraespinosa e infraespinosa del deltoides; leve debilidad del bíceps	Disminución leve del reflejo bicipital	
C5-C6	C6	Borde del trapecio y punto alto del hombro; irradiación a la cara anterior del brazo, pulgar y dedo índice	Bíceps, supinador largo, primer radial externo	Disminución del reflejo bicipital y del supinador	Dolor a la palpación en la espina de la escápula y región supraescapular; parestesias en el pulgar y el dedo índice
C6-C7	C7	Hombro, axila, cara posterolateral del brazo, codo y tercer dedo de la mano	Tríceps, extensores del carpo	Disminución o ausencia del reflejo tricipital	Dolor a la palpación en la mitad interna de la escápula y región supraclavicular o el tríceps. La persona puede señalar parestesias en muchos de los dedos de la mano
C7-T1	C8	Cara interna del antebrazo	Músculos intrínsecos de la mano	Disminución leve o conservación del reflejo tricipital	Remeda la parálisis cubital
L2-L3	L3	Cara anterior del muslo, sobre la rodilla	Aductor del muslo, cuadríceps	Arreflexia o hiporreflexia rotuliana	
L3-L4	L4	Cara anteroexterna del muslo y cara interna de la pierna	Tibial anterior y a veces con pie péndulo parcial		
L4-L5	L5	Ciática posterolateral del glúteo; cara lateral del muslo, cara anterolateral de la pierna, cara dorsal del pie, maleolo lateral y ataque del primer dedo o segundo y tercer dedos del pie	Extensor largo del dedo gordo y extensor corto de los dedos; moderada debilidad del tibial anterior a veces con pie péndulo	No hay alteración (excepto el tibial posterior)	Dolor con la elevación de la pierna en extensión y estudios complementarios; dolor a la palpación en la apófisis lateral de la cuarta vértebra lumbar y región glútea lateral
L5-S1	S1	Ciática de la porción glútea media; cara posterior del muslo y posterolateral de la pierna, cara lateral del pie, el talón o dedos	Debilidad flexora plantar y de los músculos isquiotibiales	Ausencia o disminución del reflejo aquiliano	Dolor con la elevación de la pierna en extensión y pruebas complementarias; dolor a la palpación en las articulaciones lumbosacras (L5-S1) y la escotadura ciática; el paciente siente incomodidad al caminar sobre sus talones

[a] En el caso de la distribución de la pérdida sensitiva, consúltense los esquemas de dermatomas de las figuras 9-2 y 9-3.

hernia de disco también es frecuente entre la quinta y la sexta, y la sexta y la séptima vértebras cervicales (véase más adelante).

La causa evidente de disco lumbar herniado suele ser una lesión en flexión, pero una proporción considerable de los pacientes no recuerda ningún problema traumático. La degeneración del núcleo pulposo, los ligamentos longitudinales posteriores y el anillo fibroso puede ocurrir de manera silenciosa o manifestarse como dolor lumbar recurrente leve. Un estornudo, una sacudida u otro movimiento trivial pueden ser la causa de prolapso del núcleo pulposo, lo que desplaza el anillo fibroso deshilachado y debilitado hacia atrás. Los fragmentos del núcleo pulposo protruyen a través de desgarros en el anillo, por lo general hacia uno u otro lado (en ocasiones en la línea media), donde se enclavan en una o varias raíces. En los casos más graves de discopatía, el núcleo puede protruir a través del anillo o expulsarse y reubicarse en el espacio epidural como un fragmento libre. La protrusión de gran tamaño puede comprimir la raíz o las raíces contra las apófisis articulares o las láminas. El material en protrusión puede reabsorberse en cierto grado y reducirse de tamaño, pero a menudo no lo hace y produce irritación crónica de la raíz y discartrosis con formación posterior de osteófitos.

Síndrome clínico El síndrome completo de prolapso de disco intervertebral lumbar consiste en: 1) dolor en la región sacroiliaca que se refiere hacia la región glútea, el muslo, la pantorrilla y el pie, y se denomina de manera vaga ciática; 2) postura espinal rígida o viciosa, y 3) alguna combinación de parestesias, debilidad y trastorno de los reflejos.

La gravedad del dolor del disco intervertebral herniado varía desde un malestar leve hasta un dolor penetrante muy agudo como si se clavara un cuchillo que se refiere a toda la longitud de la pierna y se sobrepone a un malestar intenso constante. Las formas abortivas de ciática pueden producir una molestia dolorosa sólo en la porción glútea inferior y en el muslo, y a veces nada más en la porción inferior de los tendones de la corva o superior de la pantorrilla. Con el dolor

más grave el paciente se ve obligado a permanecer en cama y evitar el movimiento más ligero; le resulta intolerable toser, sonarse la nariz o realizar algún esfuerzo. Suele encontrarse más cómodo recostado sobre el dorso con las piernas en flexión a nivel de rodillas y caderas (posición de decúbito dorsal) y los hombros elevados sobre almohadas para neutralizar la lordosis lumbar. Para algunos pacientes es más cómoda una posición de decúbito lateral. Los fragmentos libres del disco que se abren camino hacia una posición lateral y posterior en el conducto raquídeo pueden producir la situación opuesta, es decir, incapacidad del individuo para extender la columna vertebral y recostarse en posición supina. La marcha es posible cuando el trastorno es menos grave, aunque la fatiga sobreviene con rapidez, con sensación de pesadez y dolor tirante. Sentarse y ponerse de pie desde la posición sedente resulta particularmente doloroso. El dolor suele localizarse en la profundidad de una región glútea, justo lateral y por debajo de la articulación sacroiliaca, y en la región posterolateral del muslo, con irradiación hacia la pantorrilla y menos a menudo hacia el talón y otras partes del pie. La irradiación del dolor hacia el pie debe plantear la sospecha de una causa alternativa de lesión de nervio. Resulta notable y sorprendente que la protrusión de disco lumbar en ocasiones produce muy poco dolor dorsal en los pacientes, aunque en estas circunstancias a menudo se observa, según la experiencia de los autores, hipersensibilidad profunda sobre la saliente lateral de una carilla articular adyacente a la protrusión. El dolor también suele provocarse al ejercer presión sobre la trayectoria del nervio ciático en los puntos clásicos de Valleix (escotadura ciática, canal retrotrocantéreo, superficie posterior del muslo, cabeza del peroné). La presión en un punto puede suscitar que el dolor se irradie hacia la pierna y produzca hormigueo en ella.

La elongación de una raíz nerviosa al elevar la pierna extendida o al flexionarla en la cadera y extenderla en la rodilla (maniobra de Lasègue) es el más consistente de todos los signos productores del dolor, como se expuso antes. La elevación de la pierna extendida se restringe a una altura de 20 a 30 grados cuando la ciática es intensa; si el trastorno es menos grave o está en mejoría, el ángulo formado por la pierna y la cama se amplía, y por último alcanza 90 grados en los pacientes con dorso y extremidades flexibles. Durante la elevación de la pierna extendida el paciente puede distinguir entre el malestar de la tensión ordinaria sobre los músculos tensores de la corva y el dolor radicular más agudo y menos familiar, en particular cuando se le pide que compare la experiencia con la del lado normal. Se describen muchas variaciones de la maniobra de Lasègue (todas con epónimo) y la de mayor utilidad es la intensificación del dolor por dorsiflexión del pie (signo de Bragard) o del dedo gordo (signo de Sicard). La maniobra de Lasègue con la pierna sana puede originar el dolor, pero por lo general en menor grado y siempre sobre el lado de dolor espontáneo (signo de Fajersztajn). La presencia del signo cruzado de elevación de la pierna extendida indica con firmeza rotura de disco como causa de la ciática (en 56 de 58 casos de la serie de Hudgkins). Con el paciente de pie, la inclinación del tronco hacia delante ocasiona flexión de la rodilla en el lado afectado (signo de Neri); el grado de limitación de la flexión hacia delante se aproxima al de la elevación de la pierna recta. La flexión forzada de cabeza y cuello, la tos o la presión sobre ambas venas yugulares, maniobras todas que elevan la presión intraespinal (signo de Naffziger), suelen producir ciática. Las desigualdades notables en las reacciones a estas pruebas deben plantear la sospecha de factores psicológicos.

La postura del cuerpo se altera a causa del dolor durante la bipedación. El paciente se para con la pierna afectada en ligera flexión a nivel de la rodilla y la cadera, de modo que sólo la esfera del pie descansa sobre el suelo. El tronco tiende a inclinarse hacia un lado o hacia el otro, según las relaciones del material del disco en protrusión con la raíz (véase arriba). Esta postura analgésica se conoce como *escoliosis ciática* y se mantiene por contracción refleja de los músculos paraespinales, que pueden verse y palparse. Durante la marcha la rodilla está en flexión ligera y la carga de peso sobre la pierna dolorosa es breve y precavida, lo que resulta en cojera. Subir y bajar escaleras es particularmente doloroso para el paciente.

Los signos de compresión grave de raíz espinal son trastorno de la sensibilidad, pérdida o disminución de los reflejos tendinosos y debilidad muscular, como se resume en el cuadro 11-1. Por lo general, el disco herniado comprime la raíz en un lado, a un nivel inmediatamente inferior a la herniación (véase más adelante). En la inspección y la palpación de los glúteos y la pantorrilla se advierte hipotonía y se constata hiporreflexia del tendón de Aquiles. En 33% de los pacientes, aproximadamente, hay parestesias (en raras ocasiones hiperestesia o hipoestesia); por lo común se les percibe en los pies o a veces en la pierna. Suele disminuir la percepción del dolor que corresponde al dermatoma apropiado; el sitio en que se perciben los síntomas sensitivos sigue de cerca la distribución dermatómica de la raíz sensitiva (figs. 9-1 y 9-3). Se produce debilidad muscular, aunque con menor frecuencia. Sólo en unos cuantos pacientes la característica principal de la protrusión discal es el pie péndulo (raíz L5) o debilidad de la flexión plantar (raíz S1), pero un punto notable es que algunos de los pacientes presentan poco dolor coexistente. Por lo regular hay disminución de los reflejos aquiliano o rotuliano o desaparecen en el lado de la lesión. Los cambios reflejos guardan escasa relación con la intensidad del dolor o la pérdida sensitiva. Además, puede haber (sin cambios en los reflejos tendinosos), compresión de las raíces lumbares cuarta o quinta. Rara vez los síntomas y los signos son bilaterales, como ocurre con la parálisis esfinteriana, pero puede observarse con grandes protrusiones centrales que comprimen la cola de caballo. En estas situaciones cabe esperar que aumente la concentración de proteínas del líquido cerebroespinal (CSF), por lo común en límites de 55 a 85 mg/100 ml y a veces más.

Como se señaló antes, las hernias de los discos lumbares intervertebrales se producen más a menudo entre la quinta vértebra lumbar y la primera sacra (compresión de la raíz S1; fig. 11-4), y entre la cuarta y la quinta vértebras lumbares (compresión de la raíz L5). Por tanto es importante reconocer las características clínicas de la compresión de las raíces en estos dos sitios, como se resume en el cuadro 11-1. Las *lesiones de la quinta raíz lumbar* producen dolor en la región de la cadera, la porción posterolateral del muslo, la parte lateral de la pantorrilla (hasta el maleolo externo), la superficie dorsal del pie y el primero o segundo y tercer dedos del pie. La prueba de elevar la extremidad pélvica en extensión o alguna de sus variantes desencadena el dolor e intervienen los reflejos nocifensivos de protección para limitar una mayor elevación del miembro inferior. Las parestesias pueden sentirse en todo el territorio o sólo en sus partes distales. Se observa hipersensibilidad en la región glútea lateral y cerca de la cabeza del fémur. La debilidad, si está presente, afecta los extensores del dedo gordo y del pie. El reflejo del tobillo puede estar disminuido (más a menudo es normal), pero el reflejo rotuliano rara vez se altera. Es posible que marchar sobre los talones sea más difícil e incómodo que hacerlo sobre los dedos de los pies a causa de la debilidad de la dorsiflexión.

Con *lesiones de la primera raíz sacra* el dolor se percibe en la parte media de la región glútea, la parte posterior del muslo, la región posterior de la pantorrilla hasta el talón, la superficie plantar externa del pie y el cuarto y quinto dedos. El dolor a la palpación es más notable en la región glútea medial (región de la articulación sacroiliaca), zonas de la cara posterior del muslo (ciática) y pantorrilla, y las pruebas de elevar el miembro pélvico en extensión intensifican o desencadenan tal molestia. Las parestesias y la pérdida de la sensibilidad ocurren sobre todo en la parte más baja de la pierna y en los dedos más externos del pie, y la debilidad, si existe, afecta los músculos flexores del pie y de los dedos del mismo, los abductores de estos dedos y los músculos tensores de la corva. El reflejo de Aquiles está disminuido o ausente en la mayor parte de los casos. De hecho, la pérdida del reflejo de Aquiles a menudo es el primero y único signo objetivo. Andar sobre los dedos de los pies es más difícil e incómodo que sobre los talones a causa de la debilidad de los flexores plantares.

Las lesiones más raras de la *tercera y cuarta raíces lumbares* originan dolor en la parte anterior del muslo y la rodilla, y en la parte anteromedial de la pierna (cuarta lumbar), con la correspondiente deficiencia de la sensibilidad. El reflejo rotuliano está dis-

minuido o abolido. Las lesiones de la raíz motora L3 pueden debilitar el cuadríceps, el abductor del muslo y el psoasiliaco; las de la raíz L4 debilitan los músculos inervados por el tibial anterior. El dolor de la raíz L1 se proyecta hacia la ingle y el de L2 hacia la porción lateral de la cadera. Los movimientos de la columna vertebral y ciertas posiciones originan en mayor grado el dolor radicular; la irritación radicular rara vez es la causa si el dolor es constante en todas las posiciones.

Se ha hecho mucho con un síndrome distintivo relacionado con las protrusiones de disco muy laterales, en particular las que se localizan en la porción proximal de los orificios intervertebrales. Se dice que el dolor radicular no remitente, la dorsalgia y la tendencia a empeorar con la extensión del dorso y la torsión hacia el lado de la hernia son característicos. Asimismo, en los casos raros de rotura *intradural* de disco lumbar puede no haber dolor ciático porque los fragmentos libres no inciden sobre las raíces de la cola de caballo. Ambas configuraciones pueden confundir el diagnóstico radiológico y dificultar la intervención quirúrgica.

Las protrusiones de los *discos intervertebrales torácicos* son aún más raras (0.5% de todas las protrusiones de disco verificadas por medios quirúrgicos, según Love y Schorn). Los cuatro espacios intervertebrales torácicos más bajos son los que se afectan más a menudo. Los traumas, en particular las caídas contra objetos duros sobre los talones o las regiones glúteas, son factores causantes de importancia. Dolor terebrante profundo de la columna vertebral, dolor radicular alrededor del cuerpo o que se proyecta al abdomen o el tórax (con simulación ocasional de enfermedad visceral), parestesias por debajo del nivel de la lesión, pérdida de la sensibilidad tanto profunda como superficial y paraparesia o paraplejía son las manifestaciones clínicas usuales.

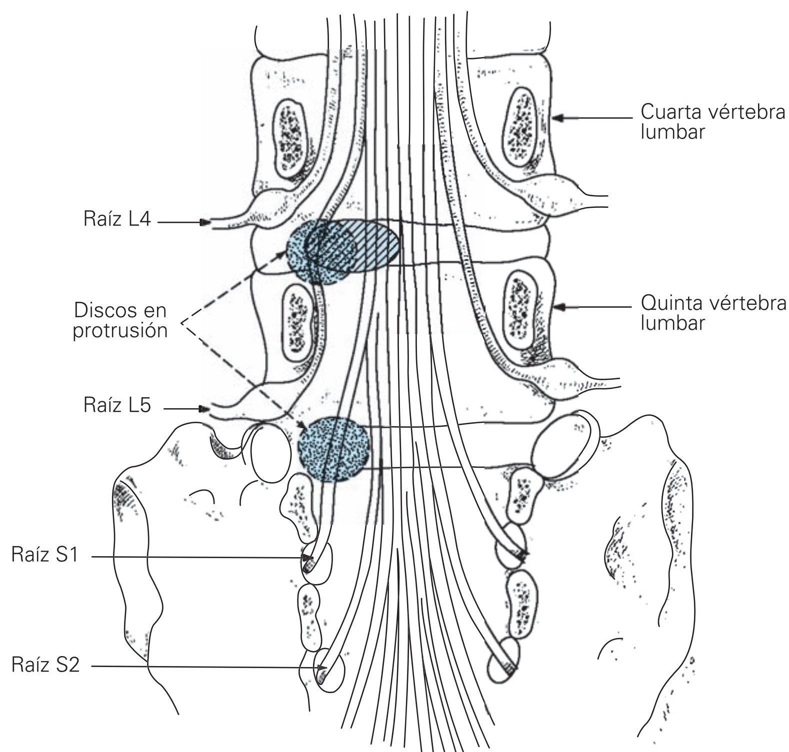


Figura 11-4. Mecanismos de compresión de las raíces quinta lumbar y primera sacra. La protrusión lateral del disco a nivel L4-5 suele afectar la quinta raíz lumbar y dejar indemne la cuarta; la protrusión a nivel de L5-S1 afecta la primera raíz sacra y deja indemne la quinta raíz lumbar. Obsérvese que la protrusión más medial del disco a nivel L4-5 (círculo rayado) puede afectar tanto la quinta raíz lumbar como la primera (o la segunda y la tercera) raíz sacra.

Un disco herniado en un espacio intervertebral puede comprimir más de una raíz (fig. 11-4) y por tanto los síntomas reflejan esta afección. Además, las descripciones anteriores de compresión de una sola raíz se ocupan más bien de signos y síntomas de una protrusión posterolateral atípica. Las *protrusiones centrales muy grandes* pueden comprimir toda la cola de caballo, con un síndrome impresionante que incluye lumbalgia intensa y dolor ciático bilateral, paraparesia incompleta, desaparición de ambos reflejos aquilianos y, de manera más característica, grados diversos de retención e incontinencia urinaria. El cuadro en cuestión obliga a emprender una operación quirúrgica inmediata.

Las anomalías de las raíces lumbosacras pueden conducir a errores de localización (véanse las descripciones de Postaccini y col.). En ocasiones se produce la rotura combinada de dos o más discos, lo que complica aún más el cuadro clínico. Los signos de lesión de S1 suelen predominar cuando las raíces L5 y S1 están comprimidas por un gran disco herniado.

La hernia puede abarcar el cuerpo vertebral vecino y así surge el llamado nódulo de Schmorl. En los casos mencionados no hay signos de compresión radicular, aunque puede haber dorsalgia a veces recurrente y referida al muslo. Muy a menudo tales densidades circulares junto a la lámina terminal del cuerpo vertebral se detectan de manera fortuita por CT o MRI.

Diagnóstico Cuando aparecen todos los componentes del síndrome el diagnóstico es fácil; pese a ello, muchos neurólogos prefieren corroborar por medio de MRI de la columna, de L3 a S1, su impresión clínica o con menor eficacia por CT. Muchos prefieren la MRI porque entre sus ventajas están contar con una imagen sagital y la claridad de las relaciones anatómicas entre los discos y las raíces nerviosas; sin embargo, son pocas las diferencias, excepto cuando el fragmento extruido queda "moldeado" dentro del hueso vecino (como fácilmente ocurre con los fragmentos extruidos en sentido lateral) y no se detecta en la tomografía computadorizada. Como ya se comentó, se recurre a la CT-mielografía para una definición más fina de los "manguitos" radiculares y puede utilizarse EMG para corroborar hallazgos sutiles. Por lo común, por medio de MRI es posible demostrar la extrusión discal en el sitio sospechado y también descartar hernias en otros sitios o un tumor insospechado (fig. 11-5). En la unión lumbosacra hay un "espacio" amplio entre los bordes posteriores de las vértebras y el saco de la duramadre, de tal forma que la protrusión del disco L5-S1 hacia afuera o el centro posiblemente no distorsione el borde dural como se detecta en la mielografía.

Los autores observaron, al igual que Leyshon y colaboradores, que los resultados del estudio EMG con aguja son anormales, y en él se detectan potenciales de fibrilación en músculos desnervados después de una a dos semanas, en más de 90% de los casos. Otro indicador útil de radiculopatía S1 que corrobora la pérdida del reflejo aquiliano es la asimetría notable del reflejo H o su desaparición. Detectar potenciales de desnervación en músculos de la masa paraespinal (que denota lesiones radiculares y no las de nervios periféricos) y en músculos que siguen una distribución radicular también es útil, a condición de que hayan transcurrido dos o tres semanas, como mínimo, desde que comenzó el dolor radicular. No obstante, también debe insistirse en que a pesar de que a veces con EMG se obtiene información útil, ésta es necesaria sólo en una fracción de los casos y sólo sirve como dato de corroboración.

Es de importancia capital no olvidar que cierto número de anomalías de los discos, que se observan con frecuencia en la MRI y se designan de manera laxa como "hernias de disco", pueden ser hallazgos incidentales sin relación con los síntomas del paciente. En un estudio de MRI de la columna lumbar de 98 adultos asintomáticos, Jensen y colaboradores observaron que en más de la mitad había una extensión simétrica de un disco (o de varios discos)

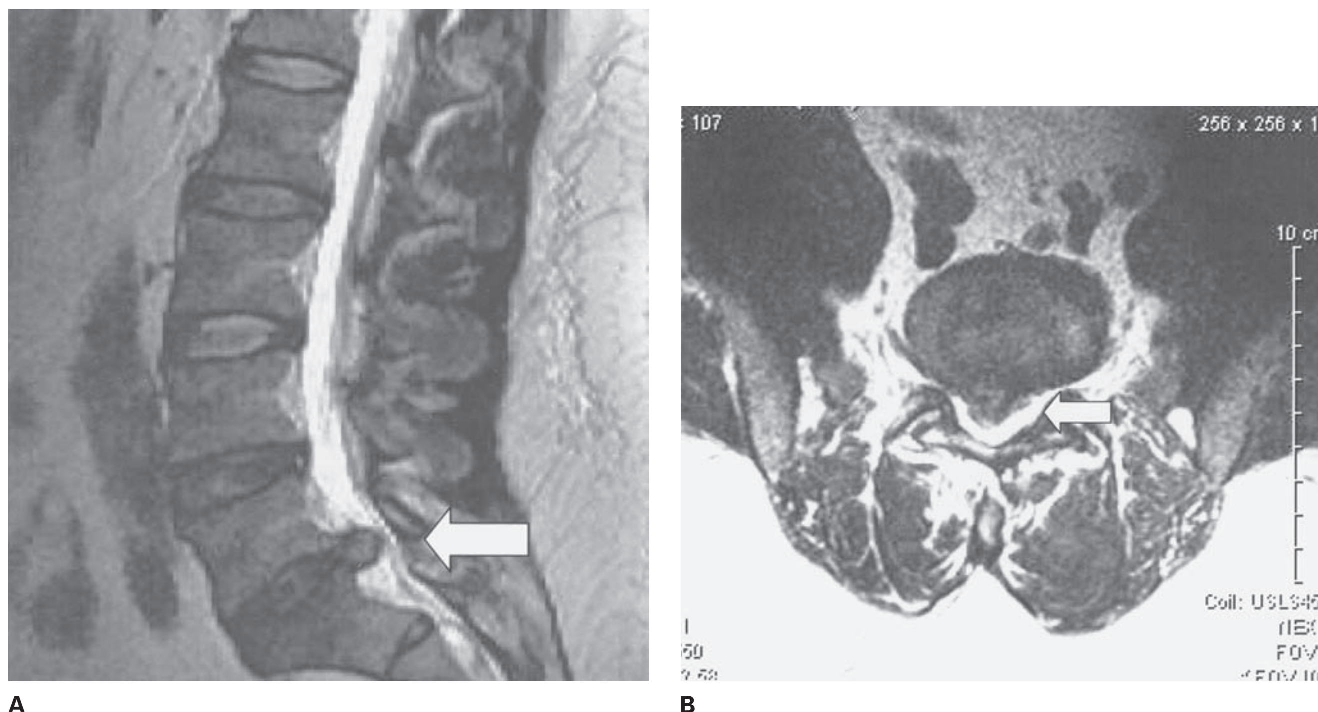


Figura 11-5. Hernia de disco lumbar en una imagen T-1 de MRI. *A,* vista sagital de una gran hernia del núcleo pulposo L5-S1 (*flecha*). El material expulsado tiene las mismas señales características que el disco normal adyacente. *B,* vista axil del mismo disco (*flecha*) que muestra la masa paracentral que oblitera la señal de la grasa epidural y comprime la raíz S1.

más allá de los bordes del espacio intervertebral (*abombamiento*). En 27% de los casos encontraron extensión focal o asimétrica del disco más allá del espacio intervertebral (*protrusión*) y sólo en 1% extensión más extrema del disco (*extrusión*). Estos datos enfatizan la importancia de recurrir a términos morfológicos precisos para describir las anomalías que se observan en la MRI y de valorar siempre estas anomalías a la luz de los síntomas del paciente.

Tratamiento de la rotura de un disco lumbar En el tratamiento de una *rotura aguda o crónica de un disco lumbar* suele recomendarse reposo completo en cama y parece ser de utilidad, aunque los resultados de un estudio al azar (Vroomen y col.) ponen en duda incluso este principio consagrado a través del tiempo. No obstante, los autores aún se adhieren a esta forma de tratamiento, que produce una notable mejoría en la mayor parte de los pacientes. Por algunos días pueden requerirse medicamentos analgésicos, ya sea agentes antiinflamatorios no esteroides o narcóticos. Los autores se impresionaron ante el alivio logrado mediante la administración oral de dexametasona por varios días, 4 mg cada 8 h, en algunos pacientes con ciática grave, aunque esto aún no se estudia de manera sistemática. La única indicación para un procedimiento quirúrgico de urgencia es una compresión aguda de la cola de caballo por una extrusión masiva del disco, lo que causaría pérdida sensorimotora bilateral y parálisis de los esfínteres o pérdida motora unilateral grave. Aunque no es el curso esperado para la mayoría de los pacientes, debe señalarse que existen casos en los que incluso un dramático síndrome de compresión de la cola de caballo se resolvió después de varias semanas de reposo en cama. La tracción tiene poco valor en la enfermedad del disco lumbar y es mejor dejar que el paciente encuentre la posición más confortable. Tras un breve periodo de reposo puede permitirse que el individuo reasuma poco a poco sus actividades, algunas veces con la protección de una abrazadera o soporte raquídeo ligero. El paciente puede sufrir una recurrencia menor del dolor pero debe ser capaz de continuar con sus actividades cotidianas y por último se recupera. Las medidas más comunes o rutinarias para tratar la dorsalgia, como se menciona en una sección anterior, también pueden ser útiles.

El tratamiento quirúrgico debe considerarse si el dolor y los hallazgos neurológicos no ceden en respuesta a este tipo de manejo conservador o el paciente sufre frecuentes episodios agudos de incapacidad. Al final, en el caso de muchos pacientes que necesitan cirugía por dolor rebelde, en término de días de haber completado un lapso breve de prueba de reposo absoluto, se detecta un gran fragmento extruido de disco; antes de llegar a tal punto hay que practicar MRI para localizar la lesión (y descartar la presencia de tumores extradurales o intradurales); si no se identifica lesión alguna pueden ser útiles la CT-mielografía y la EMG para detectar estenosis del receso lateral y otras causas de ciática (véase más adelante). La técnica quirúrgica indicada con mayor frecuencia para tratar la discopatía lumbar es la hemilaminectomía con extirpación de un fragmento discal. Ochenta y cinco a 90% de los casos con dolor de ciática por rotura de los discos L4-5 o L5-S1 se alivió con la operación. La reincidencia de la rotura ocurre en cerca de 5% (Shannon y Paul). La artrodesis (fusión espinal) de los segmentos lesionados está indicada sólo en casos en los que se observa una inestabilidad extraordinaria, por lo general relacionada con una anormalidad anatómica (como la espondilólisis).

En la experiencia del autor y de otros colegas, los signos que permiten predecir los mejores resultados con la cirugía por descompresión son que la persona sea joven, un hecho neto desencadenante de la dorsalgia y el dolor ciático, signos clínicos limitados a la compresión de una sola raíz nerviosa y la ausencia de dorsalgia crónica o que reaparece a menudo. Queda al criterio del cirujano la decisión de utilizar microscopio quirúrgico u otras técnicas especiales, pero los resultados son similares a los de muchos otros procedimientos.

El tratamiento de la raíz nerviosa comprimida con inyecciones epidurales repetidas de metilprednisolona disfrutó un tiempo de popularidad, pero los estudios controlados de este procedimiento no pudieron confirmar su eficacia sostenida (White y col.; Cuckler y col.) y el método no está exento de complicaciones. Carette y

colaboradores encontraron sólo una mejoría a corto plazo con la inyección de las carillas articulares, pero la necesidad final del procedimiento quirúrgico no se alteró (véase más adelante). No obstante, muchos neurólogos no descartan esta forma de tratamiento en vista del notable éxito en pacientes seleccionados. La quimionucleólisis se utilizó durante algún tiempo para el tratamiento de las lesiones de discos lumbares; empero, conforme la experiencia con este procedimiento aumentó, también lo hizo el número de fracasos y efectos adversos y, por tanto, el procedimiento cayó en desuso. Lo mismo es cierto para la inyección intradural de metilprednisolona.

Otras causas de ciática y dorsalgia baja

La experiencia creciente con la lumbalgia, la neuralgia glútea y la ciática impresionó a los autores por el gran número de casos de esta clase que no pueden resolverse. En una época todos estos casos se clasificaban como neuritis ciática o "esguince sacroiliaco". Después que Mixter y Barr pusieron en boga el concepto de prolapso de disco, todos los casos de ciática y dolores lumbares se atribuyeron a este trastorno. Se efectuaron numerosas operaciones no sólo para la protrusión franca de disco, sino también para los "discos duros" (sin romper) y los trastornos patológicos relacionados de la columna vertebral. Los resultados del tratamiento quirúrgico se hicieron cada vez menos satisfactorios hasta fecha reciente, en los grandes centros de referencia, puesto que se observa a muchos pacientes con dolor sin alivio después de laminectomía, lo mismo que con discos rotos no operados.

Se describen diversas entidades patológicas nuevas, algunas inciertas, para explicar estos casos de dolor crónico. El atrapamiento de las raíces lumbares al parecer no sólo es consecuencia de rotura de disco, sino también de espolones espondilóticos con *estenosis del receso lateral*, hipertrofia de las carillas apofisarias, compresión de nervio por el músculo piramidal de la pelvis (uno de los síndromes cuestionables, en opinión de los autores) y, rara vez, aracnoiditis. La estenosis del receso lateral, en particular, pudiera ser una causa de ciática que no se alivia con las operaciones de disco (véase más adelante en el apartado de "Estenosis lumbar"). A veces se detectan quistes sinoviales que nacen de una articulación interapofisaria e incluso los muy pequeños pueden estar en la porción proximal del agujero intervertebral y con ello originar ciática. Si el dolor es rebelde conviene la extirpación quirúrgica del quiste. Otro dato sorprendente durante los estudios imagenológicos del conducto raquídeo es una dilatación quística de la vaina perineural (quistes de Tarlov). Una o más raíces sacras pueden afectarse en puntos donde la duramadre penetra y relacionarse con síntomas radiculares. Se conocen informes de alivio al abrir los quistes y liberar las raíces, pero en opinión de los autores los resultados son más inciertos. La ciática que se vincula de manera temporal con el periodo premenstrual no es rara y casi siempre se debe a la endometriosis que compromete a un nervio en la escotadura ciática. Los autores también observaron casos de ciática que ocurrieron con cada embarazo.

Éstas no son más que unas cuantas del gran número de anomalías raquídeas descubiertas por las técnicas radiológicas de aparición más reciente. Un atlas extraordinario de estas anomalías —estenosis congénitas y del desarrollo, enfermedad de Paget, anomalías de la apófisis articulares, incluso quistes sinoviales originados en la articulación, espondilolistesis unilateral y bursitis trocantérea e isquioglútea— se presentó en el simposio sobre CT de la columna lumbar, que quizá es obsoleto en cuanto al tipo de imágenes usadas pero que conserva su relevancia (véase Bibliografía bajo "Symposium").

La compresión de la cola de caballo por un tumor epidural, como se describe más adelante, inicia con más frecuencia con dolor de espalda o ciática, por lo general como resultado de depósitos de cáncer de próstata o de la glándula mamaria o mieloma. El nervio ciático o el plexo del que se origina pueden estar comprendidos en crecimientos tumorales (linfoma, neurofibrosarcoma). Varias enfermedades inflamatorias de la cola de caballo producen dolor de espalda y ciática bilateral, y se confunden con los tipos más comunes de compresión de la cola de caballo; la infección por citomegalovirus en pacientes con sida, la enfermedad de Lyme, la infección herpética y la meningitis neoplásica a veces se comportan de esta manera. En todas éstas el CSF muestra una pleocitosis intensa. El síndrome de Guillain-Barré también puede producir un engañoso dolor de espalda y radicular antes que la debilidad sea evidente. Las raíces caudales en estas enfermedades se resaltan con gadolinio en la MRI. El osteoma osteoide es una entidad que no puede clasificarse con facilidad, pero que posee un perfil clínico peculiar que debe ser del conocimiento de los neurólogos. De modo característico, dichos tumores benignos originan dolor nocturno intenso en una región de la porción parasagital de la columna que despierta a la persona del sueño tranquilo; también otro dato típico es el alivio completo después de ingerir aspirina o dosis pequeñas de otros antiinflamatorios no esteroides. Para detectar la lesión se necesitan MRI o CT porque quizá no se detecte en las radiografías simples de la columna.

No puede pasarse por alto la posible ocurrencia de una *neuritis del plexo lumbosacro*, un trastorno unilateral (en ocasiones bilateral) similar a la neuritis braquial, y ciática aguda o subaguda, o neuropatía femoral por diabetes, herpes zoster o una masa retroperitoneal, cualquiera de las cuales puede producir un síndrome similar al de la rotura del disco (véase cap. 46).

Por último, hay que destacar una vez más que si el neurólogo atiende un número suficiente de estos pacientes es muy difícil dilucidar la causa en varios de ellos, en particular en los que muestran un ardor vago bilateral en el trayecto del nervio ciático.

Síndrome de estenosis lumbar y radiculopatía espondilótica caudal

En la región lumbar los cambios osteoartríticos o espondilóticos pueden conducir a compresión de una o más raíces caudales. El problema se exagera si existe un estrechamiento congénito del conducto lumbar. Las raíces quedan atrapadas entre la superficie posterior del cuerpo vertebral y el ligamento amarillo en sentido posterolateral. La estenosis del receso lateral, que es un signo frecuente de los cambios espondilóticos (que se mencionaron), también contribuye a la compresión radicular y pudiera constituir el problema principal en algunos enfermos. Al ponerse de pie o andar (la marcha cuesta abajo representa una particular dificultad) en muchos casos se observa el inicio gradual de adormecimiento y debilidad de las piernas, que fuerzan al individuo a sentarse. Cuando este trastorno es más grave el paciente logra alivio al recostarse con las piernas en flexión tanto en las caderas como en las rodillas. Por lo general, el adormecimiento inicia en una pierna, se extiende hacia la otra y asciende conforme la bipedación o la marcha persisten. Los reflejos tendinosos pueden desaparecer, sólo para volver cuando la columna vertebral se flexiona. El dolor en la parte baja de la espalda y los glúteos es variable. Pocas veces hay trastornos de la micción e impotencia, salvo que además haya una hernia más aguda de disco. En algunos pacientes con estenosis lumbar los síntomas neurológicos persisten sin relación alguna con la posición del cuerpo.

El cuadro clínico, con su intermitencia, corresponde a la llamada claudicación intermitente de la cola de caballo que van Gelderen describió en 1948. Poco después Verbiest demostró que el trastorno no se debía a isquemia sino a atrapamiento de la cola de caballo por articulaciones apofisarias hipertróficas, ligamentos engrosados y pequeñas protrusiones de material de los discos intervertebrales sobre el conducto raquídeo, cuyo diámetro anteroposterior es estrecho desde el punto de vista del desarrollo. En ocasiones también se presenta una subluxación ligera de L3-4 o de L4-5. Más tarde se hizo evidente que el conducto también es estrecho hacia los lados en estos casos (distancia interpedicular reducida en las radiografías).

Como consecuencia de la desestabilización de la columna vertebral, muchos pacientes muestran un grado pequeño de *espondi-*

lolistesis adquirida que agrava más el angostamiento del conducto raquídeo. Es posible que surjan repentinamente nuevos síntomas si tal "deslizamiento" no es estable; los trastornos más frecuentes en la experiencia de los autores son pie péndulo nuevo, retención de orina o incontinencia por rebosamiento. La inestabilidad del cuadro se manifiesta en las radiografías corrientes por un cambio en el diámetro del conducto raquídeo conforme la persona se desplaza entre la flexión y la extensión del dorso.

La descompresión del conducto raquídeo alivia los síntomas en una proporción considerable de pacientes, pero los resultados son bastante irregulares y es difícil hacer un comentario minucioso del tratamiento quirúrgico. En este apartado sólo se insistirá en que para realizar tal técnica debe hacerse una selección muy cuidadosa de los pacientes, y habrá posibilidades de obtener buenos resultados si los signos clínicos concuerdan con el síndrome típico y existen pruebas netas de compresión de la raíz.

La radiculopatía espondilótica caudal es el equivalente lumbar de la mielopatía y la radiculopatía espondilóticas cervicales. Puesto que el primer trastorno es un síndrome de la cola de caballo, su diagnóstico diferencial se discute en el capítulo 44, "Enfermedades de la médula espinal".

Osteoartritis u osteoartropatía Ésta, la causa más frecuente de dorsalgia común, suele ocurrir en una etapa tardía de la vida y puede comprender todas o cualquier parte de la columna vertebral. Sin embargo, es más común en las regiones cervical y lumbar, donde algunas veces se confunde con los síndromes discógenos. El dolor se centra en la parte afectada de la columna vertebral, aumenta con el movimiento y se vincula con entumecimiento y limitación del movimiento. Se observa como signo notable la ausencia de síntomas sistémicos como fatiga, malestar generalizado y fiebre, y el reposo suele aliviar el dolor; pese a ello, de mayor importancia, *no hay signos de compresión radicular*. Algunos enfermos señalan dolores vagos e intermitentes en la porción superior o cara posterior del miembro inferior, pero la ciática no constituye uno de los signos del cuadro y con la prueba de elevar la pierna en extensión no se desencadenan tales signos. Se prefiere una postura un poco flexionada. La posición sedente casi siempre resulta confortable, aunque el entumecimiento y las molestias se acentúan cuando se reasume la postura erguida.

La gravedad de los síntomas a menudo tiene poca relación con los hallazgos radiológicos; el dolor puede estar presente a pesar de los hallazgos radiográficos mínimos; por el contrario, es posible observar un marcado sobrecrecimiento osteofítico con formación de espolón, crestas o puentes entre las vértebras, estrechamiento de los espacios de disco, subluxación de las articulaciones posteriores a la flexión y aire en los espacios de disco tanto en personas sintomáticas como asintomáticas.

Síndrome de las carillas articulares Este síndrome se aclaró en los últimos años, pero su definición aún es un tanto imprecisa. Al parecer dos estados dolorosos característicos pueden relacionarse con la enfermedad de las carillas articulares y el receso lateral adyacente. En un tipo, la hipertrofia de las carillas origina una monorradiculopatía lumbar, que no puede distinguirse de la que se debe a una rotura de disco. Reynolds y colaboradores documentaron 22 de dichos casos. Dieciséis de estos pacientes tenían radiculopatía de L5, tres radiculopatía de S1 y tres radiculopatía de L4; en 15 de los pacientes había dorsalgia coexistente. Durante la operación, la raíz espinal estaba comprimida contra el suelo del conducto intervertebral por proliferación de una carilla articular inferior o superior. La foraminotomía con facetectomía, después de exploración de la raíz desde el saco dural hasta el pedículo, alivió el dolor en 12 de los 15 casos operados.

En un segundo tipo más común, la hipertrofia de las carillas articulares da lugar a un dolor lumbar posterior, a menudo parasagital, algunas veces en la línea media, con sensibilidad variable sobre la articulación pero sin signos de compresión radicular; se alivia por un periodo variable al inyectar la articulación con lidocaína o sus derivados. Con frecuencia no puede estarse seguro si fue el efecto analgésico sobre la articulación o la infiltración de la región alrededor de la raíz nerviosa lo que alivió el dolor. Dos estudios controlados proporcionan evidencias de la ineficacia de otro tratamiento popular para este tipo de dolor de la porción baja de la espalda, a saber, las inyecciones de corticoesteroides en las carillas articulares (Carette y col.; Lilius y col.). A pesar de estos estudios, los autores encontraron que la inyección de analgésicos y esteroides en las carillas articulares y alrededor de éstas es una medida temporal útil en algunos pacientes. En cualquier caso, este grupo de pacientes no requiere operación. Algunos sujetos observan que pueden obtener alivio temporal de su dolor de facetas interarticulares al girar sobre su propio eje o distender con potencia la espalda y con ello generar un "tronido" audible en la articulación afectada, similar a lo que se lograría con la manipulación de un quiropráctico. Con el paso del tiempo tienen laxitud de las estructuras de apoyo de la articulación, situación que en realidad puede perpetuar el problema.

Aracnoiditis adhesiva lumbar También es una entidad un poco vaga, en la que la membrana aracnoidea se engruesa y opaca en la vecindad de la cola de caballo. Este término se aplica también al engrosamiento de las vainas aracnoideas alrededor de las raíces (en esencia las raíces carecen de epineurio). De acuerdo con una revisión inglesa la aracnoiditis lumbar es rara y se observa sólo en 80 de 7 600 mielogramas; según las publicaciones estadounidenses es mucho más frecuente (véase "Symposium", en la Bibliografía). Los aspectos clínicos usuales son dorsalgia resistente al tratamiento y dolor y parestesias en las piernas, todos posicionales, en combinación con anomalías neurológicas referibles a las raíces lumbares. En los pacientes de los autores han participado de manera casual mielogramas múltiples, rotura de disco, intervenciones quirúrgicas, infecciones y hemorragia subaracnoidea. Algunos casos siguieron a la anestesia espinal e incluso a la anestesia epidural por un periodo de meses o años. Se presume que la duramadre se desgarró y con frecuencia hubo signos clínicos de meningitis aséptica poco después del procedimiento.

La MRI puede mostrar engrosamiento excéntrico de las meninges en el conducto raquídeo con adherencias aracnoideas y cúmulos de CSF que desplazan las raíces nerviosas (fig. 11-6). Las anormalidades son todavía más notables en los estudios mielográficos con CT, en los cuales se pierde la continuidad de la columna del medio de contraste y no delinea el perfil de las raíces. El tratamiento es insatisfactorio. La lisis de adherencias y la administración de esteroides por vía intratecal carecen de valor, aunque algunos cirujanos experimentados sostienen lo contrario. Según algunos ortopedistas la inyección epidural de esteroides en ocasiones es útil.

Espondilitis anquilosante Este trastorno, que se conocía como *espondilitis reumatoide* y como *artritis de von Bechterew* o *de Marie-Strumpell*, afecta sobre todo a varones adultos jóvenes. Su prevalencia en la población general se estima de manera variable entre 1 y 3 por cada 1 000 habitantes. Alrededor de 95% de los pacientes con espondilitis anquilosante está marcado por el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 (que se encuentra sólo en 7% de las personas sanas). El dolor, por lo general centrado en la parte baja del dorso, es la queja principal al menos durante las etapas iniciales del padecimiento. A menudo se refiere hacia el dorso de los muslos y la ingle. Al principio los síntomas son vagos (espalda fatigada, intensificación y apagamiento de las molestias en la espalda, espalda dolorosa) y el diagnóstico puede pasar inadvertido por muchos años. Aunque el dolor es recurrente, la limitación de la movilidad es constante y progresiva; con el tiempo domina el cuadro clínico. Al principio de la evolución se experimenta como "rigidez matutina" o incremento de la rigidez después de periodos de inactividad; estos datos pueden observarse mucho antes que los cambios radiológicos se manifiesten. Rara vez el síndrome de la cola de caballo complica la espondilitis anquilosante, el resultado aparente de una reacción inflamatoria y más tarde proliferación del tejido conjuntivo en la parte del conducto raquídeo en que se encuentra la cola de caballo (Matthews). Al principio de la enfermedad puede haber limitación de la expansión torácica, hiper-



Figura 11-6. Aracnoiditis lumbar grave que causa dolor de espalda, ciática y parestesias años después de una anestesia raquídea. La MRI lumbar efectuada con inyección de gadolinio muestra aracnoides engrosada y desplazamiento de las raíces de la cola de caballo por quistes aracnoideos adquiridos.

sensibilidad sobre el esternón, disminución de la movilidad y tendencia a la flexión progresiva de las caderas, e inmovilidad y deformidad en flexión de la columna vertebral ("columna vertebral rígida").

Los aspectos radiológicos clave iniciales son destrucción y obliteración subsecuente de las articulaciones sacroiliacas, a lo que sigue el establecimiento de puentes óseos de los cuerpos vertebrales para producir la "columna vertebral de bambú" característica. Cuando este fenómeno ocurre, el dolor suele desaparecer, pero para entonces el paciente tiene poca movilidad de la espalda y el cuello. Un signo adicional poco común y prácticamente peculiar de este trastorno es la dilatación extrema del saco raquídeo lumbar. La espondilitis anquilosante también puede acompañarse de síndrome de Reiter, psoriasis y enfermedades inflamatorias del intestino (cap. 44). El gran riesgo en esta enfermedad es la fractura con luxación de la columna vertebral a causa de traumas hasta cierto punto menores, en particular lesiones en flexión y extensión.

A veces la espondilitis anquilosante se complica por lesiones vertebrales destructivas. Esta complicación debe sospecharse en todos los casos en que el dolor reaparece tras un periodo asintomático o se vuelve localizado. La causa de estas lesiones se desconoce, pero podrían representar una reacción a la falta de unión de las fracturas, que adopta la forma de producción excesiva de tejido inflamatorio fibroso. La espondilitis anquilosante, cuando es grave, puede afectar ambas caderas, lo que incrementa en mayor grado la deformidad de la espalda y la incapacidad.

Cuando la artritis reumatoide afecta la columna vertebral suele confinarse a la región cervical y se considera más adelante en este capítulo.

Enfermedades neoplásicas e infecciosas de la columna vertebral (véase también cap. 44) El *carcinoma metastásico* (mama, bronquios, próstata, tiroides, riñón, estómago, útero), el mieloma múltiple y el linfoma son los tumores malignos más comunes que afectan la columna vertebral. La lesión primaria puede ser pequeña y asintomática, y la primera manifestación del tumor dorsalgia a causa de los depósitos metastásicos. El dolor se describe como constante y sordo; a menudo no lo alivia el reposo y puede empeorar durante la noche, e incluso interrumpe el sueño. Es posible que se añada dolor radicular, como se describe al principio de este capítulo. En el momento que la dorsalgia se inicia pueden no evidenciarse cambios radiográficos; cuando estos cambios aparecen, por lo general adoptan la forma de lesiones destructivas en uno o varios cuerpos vertebrales, con afección escasa o nula del espacio intervertebral, incluso en caso de fractura por compresión. Antes que estos cambios destructivos se vuelvan evidentes, una CT o el rastreo con isótopos radiactivos pueden ayudar a identificar las zonas de actividad osteoblástica por enfermedad neoplásica o inflamatoria y la MRI también muestra los cambios característicos.

La infección de la columna vertebral, *osteomielitis*, casi siempre se debe a estafilococos y con menor frecuencia a bacilos coliformes y micobacterias. El paciente se queja de dolor en la espalda de naturaleza subaguda o crónica, que se exacerba con los movimientos pero no se mitiga con el reposo. Los movimientos se tornan limitados y hay hipersensibilidad inducida por la percusión sobre los segmentos afectados de la columna vertebral, así como dolor al sacudir la columna vertebral, como ocurre cuando los talones chocan con el suelo. A menudo estos pacientes evolucionan afebriles y sin leucocitosis. Como regla, la velocidad de sedimentación globular está elevada. Los rastreos por CT e MRI por lo general demuestran la vértebra o las vértebras y el disco intervertebral afectados: *el hallazgo de un espacio de disco desgarrado es una de las características que diferencia las enfermedades infecciosas de las neoplásicas en la columna vertebral*. Con frecuencia se encuentra una masa paravertebral, que indica absceso, que en el caso de la tuberculosis podría drenar de manera espontánea hacia sitios bastante distantes de la columna vertebral. Los autores observaron también a diversos pacientes con endocarditis bacteriana subaguda que se quejaban de dorsalgia intensa en la línea media torácica y lumbar, pero sin pruebas de infección de la columna vertebral. La tuberculosis de la columna y la deformidad cifótica resultante (enfermedad de Pott) constituyen un trastorno especial frecuente en países en desarrollo (véanse las págs. 611 y 1061).

Hay que mencionar en forma especial el *absceso epidural espinal*, que obliga a emprender sin dilación el tratamiento quirúrgico. Sin duda, en algunas series publicadas el hecho de no identificar de modo apropiado dicha lesión culmina en paraplejía o muerte por sepsis. Más a menudo se debe a infección por estafilococos que llega por vía hematógena desde un foco séptico (p. ej., un furúnculo) o se introduce en el espacio epidural desde una lesión osteomielítica. Otra vía importante de infección es la autoadministración intravenosa de fármacos adulterados y el uso de agujas contaminadas. Rara vez la infección se introduce en el curso de una punción lumbar, una inyección epidural o una laminectomía para la excisión de disco. En algunos casos la fuente de la infección epidural no puede localizarse. Los síntomas principales son fiebre, leucocitosis y dolor localizado, persistente y grave, que se intensifica con la percusión y la presión sobre las apófisis espinosas de las vértebras; además, el dolor puede referirse hacia las raíces nerviosas. Estos síntomas demandan investigación inmediata mediante MRI o mielografía por CT e intervención quirúrgica, de preferencia antes que los signos de paraplejía, disfunción de esfínteres y pérdida sensorial se manifiesten. Los abscesos muy pequeños pueden tratarse con éxito sólo con antibióticos. Este proceso se considera con más detalle en la página 1060. Una forma no inflamatoria de compresión epidural aguda puede deberse a hemorragia (tratamiento con anticoagulantes, malformaciones vasculares) y en la región cervical, a artritis reumatoide (véase más adelante).

Hemorragia intraespinal La presentación de un dolor súbito e insoportable en la línea media de la espalda (*le coup de poignard* o "el hundimiento de una daga") —que a menudo evoluciona con rapidez hacia paraparesia, retención urinaria y adormecimiento de las piernas— puede anunciar la ocurrencia de hemorragia subaracnoidea, subdural o epidural. La causa más frecuente es una malformación arteriovenosa raquídea (MAV), como se revisa en las páginas 1070 y 1072. Los aneurismas de las arterias espinales son lesiones subyacentes mucho menos comunes. Debe mencionarse que la dorsalgia de intensidad comparable puede señalar la aparición de mielitis aguda, infarto de la médula espinal, fractura por compresión y en ocasiones síndrome de Guillain-Barré.

Dolor de enfermedades viscerales La úlcera péptica y el carcinoma del estómago son los padecimientos más característicos que producen dolor en el epigastrio. Sin embargo, si la pared gástrica posterior está afectada, sobre todo si hay extensión retroperitoneal, el dolor puede percibirse sobre la columna torácica, en la línea media o en uno o ambos lados. Si es intenso, puede dar la impresión de que rodea el cuerpo. La dorsalgia de esta clase tiende a reflejar las características del dolor desde el órgano afectado; por ejemplo, si se debe a ulceración péptica, aparece cerca de 2 h después de comer y se mitiga con alimentos y antiácidos.

Las enfermedades del páncreas por lo general producen dolor en la espalda, con mayor frecuencia a la derecha de la columna vertebral si la cabeza del páncreas está afectada y hacia la izquierda si los afectados son el cuerpo y la cola de esta glándula. Las neoplasias retroperitoneales —p. ej., linfomas, hipernefromas, sarcomas y carcinomas— pueden provocar dolor en las porciones torácica o lumbar de la columna vertebral, con tendencia a referirse hacia la parte baja del abdomen, las ingles y las porciones anteriores de los muslos o el flanco. Un tumor en la región del músculo psoasiliaco suele producir dolor lumbar unilateral que se refiere hacia la ingle y los labios vulvares o el testículo; también puede haber signos de afección de las raíces nerviosas lumbares altas. La aparición repentina de dolor lumbar en un paciente que recibe anticoagulantes debe despertar la sospecha de hemorragia retroperitoneal. Es posible que este dolor también se refiera a la ingle.

Las enfermedades inflamatorias y las neoplasias del colon causan dolor que se percibe en la parte baja del abdomen, en la región mediolumbar o en ambos sitios. Como el dolor intenso en la parte más alta de la columna vertebral, puede tener una distribución en cinturón. El dolor de una lesión en el colon transverso o en la primera porción del colon descendente puede ser central o izquierdo; su nivel de referencia es la segunda y la tercera vértebras lumbares. Si el colon sigmoide está afectado el dolor será más bajo, en la parte alta de la columna vertebral sacra y por delante en la región suprapúbica, o en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen. El dolor de la apendicitis retroperitoneal puede irradiarse hacia un sitio peculiar como la parte baja del flanco y la espalda.

Los trastornos ginecológicos suelen manifestarse mediante dorsalgia, pero su diagnóstico rara vez se dificulta. La palpación abdominal concienzuda y la exploración vaginal y rectal complementadas por ultrasonido y rastreo por CT o MRI por lo general identifican el origen del dolor. Los ligamentos uterosacros son los orígenes más importantes de la dorsalgia crónica. La endometriosis y el carcinoma del útero (del cuerpo o del cuello) pueden invadir estas estructuras y ocasionar dolor que se localiza en el sacro, ya sea central o lateralizado. En la endometriosis el dolor se inicia antes de la menstruación y a menudo se superpone al dolor menstrual, que también puede percibirse en la región sacra. Rara vez la congestión cíclica del tejido endometrial ectópico puede originar ciática y otro tipo de dolor radicular. La mala posición del útero (retroversión, descenso del útero y prolapso) causa de manera característica dolor sacro, sobre todo después que la paciente permanece de pie durante varias horas. Asimismo, los cambios de postura pueden provocar el dolor en estos casos cuando hay un fibroma uterino que tira de los ligamentos uterosacros. La dorsalgia que se refiere hacia ambos muslos es un fenómeno frecuente durante las últimas semanas del embarazo.

El dolor por infiltración carcinomatosa de los plexos nerviosos pélvicos es continuo y se intensifica cada vez más; tiende a hacerlo más durante la noche y puede adquirir una característica urente. Es posible que la lesión primaria sea insignificante y pase inadvertida durante la exploración pélvica.

Coccidinia Este nombre se aplica al dolor localizado en el cóccix o "pieza de la cola", los tres o cuatro huesos vestigiales pequeños en la parte más baja del sacro. El trauma del parto, una caída sobre los glúteos, necrosis avascular, tumor del glomo o uno de diversos tumores y trastornos anales raros a veces pueden establecerse como causas del dolor en esta región. Con mucha mayor frecuencia el origen no se identifica. Antes los pacientes de este último grupo se sometían sin selección a coccigectomía, pero estudios más recientes demostraron que la mayor parte de los casos reacciona de manera favorable a las inyecciones de anestésico local y metilprednisolona o a la manipulación del cóccix bajo anestesia (Wray y col.).

Tipos oscuros de dorsalgia baja y el acertijo de la enfermedad psiquiátrica Es una regla clínica segura que todos los pacientes que se quejan de dorsalgia baja tienen algún tipo de enfermedad primaria o secundaria de la columna vertebral y sus elementos de sostén, o de las vísceras abdominales o pélvicas. No obstante, incluso después de la exploración cuidadosa, queda un grupo apreciable de pacientes en los que no se encuentra una base patológica de la dorsalgia. Las categorías que se reconocen son dos: una con dorsalgia postural y otra con enfermedad psiquiátrica que se agrava en forma progresiva, pero siempre hay casos en los que el diagnóstico permanece sin aclararse.

Dorsalgia postural Muchos individuos asténicos delgados y algunos obesos de edad madura acusan malestar crónico en la espalda y el dolor interfiere con su trabajo. La exploración física no revela datos significativos salvo por los músculos flácidos y la postura deficiente. El dolor es difuso en la línea media o en la región más baja de la espalda; suele aliviarse con el reposo en cama y el mantenimiento de una postura particular durante cierto tiempo lo induce. La manipulación de la columna vertebral parece tener utilidad en varios de estos pacientes. El dolor en el cuello y entre las escápulas es una queja frecuente en mujeres delgadas, tensas y activas, y parece relacionarse con tensión en los músculos trapecios.

Las adolescentes y los adolescentes pueden mostrar una forma de enfermedad epifisaria de las vértebras de la columna (enfermedad de Scheuermann) que en un lapso de dos a tres años puede originar lumbalgia con el ejercicio. Algunos de estos jóvenes están predispuestos a la cifoescoliosis. También en dicho grupo de edad hay que descartar como causa de dorsalgia persistente la espondilólisis, que se describe en párrafos anteriores.

Enfermedad psiquiátrica La dorsalgia baja puede ser un síntoma de primera importancia en pacientes con histeria, simulación, neurosis de ansiedad, depresión e hipocondriasis, lo mismo que en muchas personas nerviosas cuyos síntomas no se ajustan a ninguna de estas enfermedades psiquiátricas. También en tales casos resulta adecuado asumir que el dolor de la espalda puede indicar enfermedad de la columna vertebral o de los elementos anatómicos adyacentes, por lo que siempre se busca con mucho cuidado. Empero, incluso cuando se encuentran algunos factores orgánicos, el dolor puede ser exagerado, prolongado o entretejido con un patrón de invalidez por factores psicológicos primarios o secundarios coexistentes. Esto es en especial cierto cuando se plantea la posibilidad de ganancias secundarias (sobre todo indemnizaciones para los tra-

bajadores o demandas judiciales por lesión personal). Los individuos que buscan una indemnización por dorsalgia baja prolongada sin enfermedad estructural franca después de un tiempo tienden a volverse sospechosos, faltos de colaboración y hostiles hacia sus médicos o hacia cualquiera que ponga en duda la autenticidad de su enfermedad. Se observa en ellos una tendencia a describir su dolor con vaguedad y a preferir hablar del grado de su incapacidad y de su tratamiento erróneo en manos de la profesión médica. La descripción del dolor puede variar mucho entre una exploración y la siguiente. A menudo la región o las regiones en las que se experimenta el dolor y hacia las que se refiere no son fisiológicas, y la enfermedad no reacciona al reposo y la inactividad. Estos aspectos y la exploración negativa de la espalda deben hacer sospechar un factor psicológico. Algunos pacientes, por lo general los verdaderos simuladores, adoptan las marchas y las actitudes más extrañas, como caminar con el tronco en flexión casi en ángulo recto (camptocormia) y son incapaces de enderezarse. En otros casos, el paciente no puede doblar el cuerpo hacia adelante incluso unos pocos grados, a pesar de la ausencia de espasmo muscular, y se balancea a la menor presión, aun sobre el sacro, que rara vez es sitio de hipersensibilidad a menos que coexista una enfermedad pélvica.

El paciente deprimido y ansioso con dolor de espalda representa un verdadero problema. Un error frecuente consiste en dar importancia mínima a la ansiedad y la depresión o atribuirlas a la preocupación por la enfermedad y sus efectos sociales. En estas circunstancias los trastornos frecuentes y pequeños de la espalda, como los que se deben a osteoartritis y dolor postural, etc., se intensifican y se vuelven intolerables. Estos pacientes a menudo se someten a intervenciones quirúrgicas innecesarias. La incapacidad parece excesiva para el grado de disfunción raquídea y los aspectos preponderantes del síndrome son sufrimiento, irritabilidad y desesperación. La reacción a los fármacos u otras medidas que alivian la depresión es uno de los aspectos diagnósticos más dignos de confianza (cap. 57).

Síndrome de la espalda fallida

Con toda seguridad, los pacientes más difíciles de manejar son aquellos que presentan dolor crónico de la parte baja de la espalda que ya se sometieron a una o más laminectomías y algunas veces una fusión sin un alivio sustancial. En una gran serie de pacientes operados por un prolapso de disco documentado, 25% quedó con síntomas problemáticos y 10% requirió un nuevo procedimiento quirúrgico (Weir y Jacobs). En dichos pacientes la práctica de los autores consiste en repetir los estudios de MRI y mielografía por CT. En un número pequeño de pacientes se encuentra que el disco se volvió a romper, que existe una estenosis del receso lateral o que se rompió otro disco. Puede ocurrir que el cirujano no removió todo el tejido del disco, en cuyo caso otra operación para extraer el remanente será exitosa. Los estudios de electromiografía y conducción nerviosa en busca de evidencias de radiculopatía son útiles. Si se observan indicios de radiculopatía pero no del material del disco o sólo se ve tejido cicatrizal no es posible saber si el dolor se debe a la lesión de la rotura inicial o es consecuencia del procedimiento quirúrgico. Entonces pueden considerarse varias explicaciones: radiculitis, síndrome del receso lateral, síndrome de las carillas articulares, columna vertebral inestable y aracnoiditis lumbar, descritas antes en este capítulo (véanse las revisiones de Quiles y col., y Long, así como "Symposium", listados en la Bibliografía).

Puede suponerse que estos casos de dolor crónico se subdividen en un grupo con dolor radicular continuo y otro con dolor referido de la enfermedad de la columna vertebral. Sin embargo, la distinción no es sencilla una vez que el dolor se torna crónico. La presión sobre la columna vertebral, la región glútea o el muslo puede causar dolor que se proyecta hacia la pierna. El bloqueo de las raíces nerviosas con lidocaína produce resultados inconsistentes. En las lesiones ocupacionales, en que la compensación o la demanda del trabajador son un factor, la elaboración del informe del paciente respecto a los efectos terapéuticos casi carece de valor. En la experiencia de los autores los estimuladores transcutáneos, los estimuladores de la columna posterior, las inyecciones intratecales de analgésicos y las inyecciones epidurales de esteroides rara vez tienen utilidad. En la actualidad lo mejor que puede ofrecerse al individuo es la reducción de peso (si es obeso), el estiramiento y el ejercicio progresivo para fortalecer los músculos abdominales y de la espalda, así como los fármacos antiinflamatorios no esteroides y antidepresivos. Es razonable realizar una prueba de terapéutica de masaje o un curso limitado de manipulación raquídea.

Aspectos preventivos de la dorsalgia baja

Los aspectos mencionados son importantes, sin lugar a dudas. Surgirían menos problemas de la espalda si los adultos conservaran los músculos del tronco en estado óptimo por estiramiento lento y regular y ejercicios como la natación, caminar de modo rápido, correr y seguir programas de calistenia. La mañana es el momento ideal para el ejercicio porque el dorso del adulto mayor tiende a mostrar rigidez después de una noche de inactividad. Puede ser útil experimentar con colchones de diversas consistencias. Dormir con la espalda hiperextendida y sentarse por periodos largos en una silla demasiado acojinada o un asiento de auto mal diseñado pueden agravar la dorsalgia. Se calcula que las presiones intradiscales se incrementan 200% al cambiar de una posición recostada a una erguida y 400% cuando se descansa sobre una silla sencilla. La postura sedente correcta reduce esta presión. Los viajes largos en automóvil o avión sin cambio en la posición imponen un esfuerzo máximo sobre las estructuras discales y ligamentosas de la columna vertebral. Levantarse desde una posición en la que la espalda está flexionada, como retirar una maleta pesada del maletero de un automóvil, es riesgoso (siempre debe levantarse con el objeto cerca del cuerpo). Además, la actividad intensa súbita sin acondicionamiento ni calentamiento puede causar lesiones de los discos y sus envolturas ligamentosas. Ciertas familias parecen estar predispuestas a la rotura de disco y otras lesiones.

DOLOR EN CUELLO, HOMBRO Y BRAZO

Consideraciones generales

En este sentido resulta útil distinguir *tres categorías principales de enfermedades dolorosas*: las que se originan en la *columna vertebral*, en el *plexo braquial* y en el *hombro*. Aunque la distribución del dolor de cada uno de estos orígenes puede superponerse, el paciente casi siempre es capaz de indicar el sitio de origen.

El dolor que surge en la *porción cervical de la columna vertebral* se percibe en el cuello y en el dorso de la cabeza (aunque puede proyectarse hacia el hombro y la parte superior del brazo), lo causan o intensifican ciertos movimientos o posiciones del cuello y se acompaña de limitación de la movilidad del cuello e hipersensibilidad a la palpación sobre la columna cervical.

El *dolor que se origina en el plexo braquial* se experimenta en el hombro y alrededor del mismo, así como en la región supraclavicular o en la axila, lo inducen ciertas maniobras y posiciones del brazo (rotación extrema), y a veces se acompaña de hipersensibilidad de los elementos anatómicos que están por arriba de la clavícula. El neurólogo puede detectar la causa de la plexopatía (aneurisma de la arteria subclavia, tumor o costilla cervical), como una anormalidad palpable por arriba de la clavícula. La combinación de anomalías circulatorias y signos que se refieren al cordón medial del plexo braquial es característica del *síndrome del estrecho torácico*, que se describe más adelante.

El *dolor localizado en la región del hombro*, que empeora con los movimientos y se relaciona con hipersensibilidad y limitación de éstos (en especial rotación interna y externa, y abducción), indica

tendonitis, bursitis subacromial o desgarro del manguito rotador, que está formado por tendones de los músculos que rodean la articulación del hombro. El término *bursitis* a menudo se emplea en forma laxa para designar estos trastornos. El dolor del hombro, como el de la columna vertebral y el de los plexos nerviosos, puede referirse hacia el brazo y rara vez hasta la mano, pero los cambios sensorimotores y reflejos —que siempre sugieren enfermedad de raíces nerviosas, plexos nerviosos o nervios— están ausentes. El dolor del hombro de este tipo es muy frecuente en los adultos de edad madura y los ancianos. Puede aparecer de manera espontánea o luego del empleo extraordinario o vigoroso del brazo correspondiente. La hipersensibilidad local sobre la tuberosidad mayor del húmero es característica. Los signos de la radiografía simple del hombro pueden ser normales o exhibir un depósito de calcio en el tendón del supraespinoso o la bolsa sinovial subacromial; por medio de MRI se pueden demostrar anormalidades más sutiles como desgarros de músculos y tendones del manguito rotador o un desgarro de la cápsula articular a nivel cotiloideo. En la mayoría de los pacientes el dolor desaparece poco a poco con la inmovilización y los analgésicos, seguidos por un programa de movilización creciente del hombro. Si no lo hace, la inyección de pequeñas cantidades de corticoesteroides en la bolsa o en el sitio del dolor principal indicado por movimiento pasivo del hombro en caso de lesiones del manguito rotador con frecuencia tiene eficacia transitoria y permite al paciente movilizar el hombro.

La *osteoartritis* y la formación de espolones osteofíticos de la columna cervical pueden causar dolor que se refiere al dorso de la cabeza, el hombro y el brazo de uno o ambos lados. La compresión coincidente de las raíces nerviosas se manifiesta en forma de parestesias, pérdida de la sensibilidad, debilidad y atrofia, y cambios en los reflejos tendinosos de los brazos y las manos. El dolor en el cuello puede irradiarse a una mitad de la lengua y originar en ella insensibilidad o ardor (síndrome de "cuello-lengua"; véase la pág. 165). Si se forman rebordes óseos en el conducto raquídeo, como se describe con detalle en el capítulo 44, puede haber compresión de la médula espinal, que resultaría en debilidad espástica, ataxia y pérdida de los sentidos de vibración y posición en las piernas (*espondilosis cervical*). Los cambios óseos son evidentes en las radiografías simples, pero se observan mejor mediante CT. Puede ser difícil distinguir entre la espondilosis cervical con compresión de raíces y médula espinal a causa de enfermedad neurológica primaria (siringomielia, esclerosis lateral amiotrófica o tumor) y la osteoartritis cervical no relacionada, en particular a los niveles C5-6 y C6-7. En este caso las mielografías por tomografía computadorizada y la MRI tienen importancia diagnóstica particular para revelar la compresión de la médula espinal, por lo general con estrechamiento del conducto raquídeo a menos de 10 a 11 mm en el diámetro anteroposterior (véanse también págs. 1073-1076).

La combinación de osteoartritis de la columna cervical con lesión de los ligamentos y los músculos cuando el cuello se extiende y flexiona de manera forzada (p. ej., lesión por desaceleración o "en fusta de látigo" en las colisiones automovilísticas por la parte de atrás del vehículo) puede crear problemas clínicos complejos. La lesión varía desde distensión menor de los músculos y ligamentos a desgarro grave de estas estructuras hasta arrancamiento de músculo y tendón del cuerpo vertebral e incluso lesión vertebral y de disco intervertebral. Estas últimas lesiones pueden observarse en la MRI y, si son graves, ocasionar compresión de raíces o de médula espinal, o a veces embolización cartilaginosa de la médula espinal (pág. 1072). Los grados más leves de lesión en fusta de látigo a menudo se complican por factores psicológicos y de indemnización (véase LaRocca para encontrar una revisión de este tema).

La *artritis reumatoide de la columna vertebral* puede restringirse a las articulaciones apofisarias (carillas) cervicales y a la articulación atlantoaxil. Las manifestaciones habituales son dolor, rigidez cervical y limitación de los movimientos del cuello, y dolor en el dorso de la cabeza. En contraste con la espondilitis anquilosante, la artritis reumatoide rara vez se confina a la columna vertebral. El diagnóstico es hasta cierto punto fácil a causa de la afección mayor de otras articulaciones, pero la afección importante de la columna cervical puede pasar inadvertida en los pacientes con enfermedad difusa. En las etapas avanzadas de la enfermedad una o varias vértebras se desplazan hacia delante, u ocurre sinovitis de la articulación atlantoaxil con lesión del ligamento transverso del atlas, lo que resulta en desplazamiento hacia delante de éste sobre el axis, es decir, subluxación atlantoaxil. En todo caso es posible que la compresión grave de la médula espinal, incluso peligrosa para la vida, ocurra de manera gradual o repentina. Las radiografías laterales en flexión efectuadas con cuidado son de utilidad para visualizar la luxación atlantoaxil o la subluxación de los segmentos más bajos. La cefalea occipital y el dolor de cuello relacionado con cambios degenerativos en las carillas articulares cervicales superiores se revisa con otros dolores craneales en la página 164 (el llamado dolor del tercer nervio occipital).

Hernia de disco cervical (Cuadro 11-1)

Una causa frecuente de dolor del cuello, el hombro y el brazo es la hernia discal de la región cervical en su porción inferior; el cuadro es similar a la hernia de disco en la región lumbar, pero puede originar, por supuesto, un conjunto distinto de síntomas (cuadro 11-1). Suele surgir sin una causa neta e inmediata, aunque puede hacerlo después de traumatismo que puede ser grande o pequeño (como la hiperextensión repentina del cuello, caídas, accidentes de buceo o manipulaciones potentes). Las raíces que se afectan más a menudo en la protrusión de disco cervical son la séptima (70% de los casos) y la sexta (20%); la afección de las raíces quinta y octava constituye el restante 10% (Yoss y colaboradores).

Cuando el disco en protrusión se encuentra entre la sexta y la séptima vértebras cervicales hay afección de la *séptima raíz cervical*, como se delinea en el cuadro 11-1. El dolor ocurre en la región de la escápula, la región pectoral y la porción medial de la axila, la parte posterolateral superior del brazo, el codo y la parte dorsal del antebrazo, así como los dedos índice y medio o todos los dedos. La hipersensibilidad es muy pronunciada sobre la superficie medial de la escápula frente a las apófisis espinosas torácicas tercera y cuarta, y en el área supraclavicular y la región del tríceps. Las parestesias y la pérdida de la sensibilidad son más evidentes en el segundo y el tercer dedos de la mano o quizá se experimenten en las puntas de todos los dedos. La debilidad afecta los extensores del antebrazo y en ocasiones los de la muñeca; a veces también la empuñadura de la mano es débil, el reflejo tricipital está disminuido o ausente y los reflejos bicipital y del supinador se encuentran preservados.

En el caso de la protrusión discal en sentido lateral, entre la quinta y la sexta vértebras cervicales, se conoce al conjunto de síntomas y signos como de la *sexta raíz cervical*. El síndrome en su totalidad se caracteriza por dolor en el borde del trapecio y el extremo del hombro que irradia a la porción anterosuperior del brazo, la cara radial del antebrazo, a menudo el pulgar y a veces la cara externa del dedo índice. Puede haber en las mismas regiones parestesias y deficiencias sensitivas; dolor a la palpación en la zona por arriba de la espina de la escápula y en las regiones supraclavicular y del bíceps; debilidad en la flexión del antebrazo (bíceps) y en la contracción del deltoides, en caso de abducción sostenida del brazo y disminución o ausencia de los reflejos bicipital y del supinador (el reflejo tricipital no se pierde o incluso se intensifica, en la experiencia de los autores, pero en algunos textos se señala que muestra moderada disminución en algunos pacientes).

El síndrome de la *quinta raíz cervical,* producido por hernia de disco entre los cuerpos de la cuarta y la quinta vértebras, se caracteriza por dolor en el hombro y trapecio, y por debilidad del supraespinoso y el infraespinoso que se manifiesta por la imposibilidad de llevar en abducción el brazo y rotarlo en sentido externo con el hombro en aducción (debilidad de los músculos supraespinoso e infraespinoso). Se observa también un grado leve de debilidad en el bíceps y una disminución correspondiente en su reflejo, aunque son signos inconstantes.

La compresión de la *octava raíz cervical,* entre C7-T1, puede semejar una parálisis cubital. El dolor ocurre a lo largo del lado me-

dial del antebrazo, y la pérdida de la sensibilidad se distribuye en los territorios de los nervios braquial cutáneo interno en el antebrazo y el nervio cubital en la mano. La debilidad afecta los músculos que inerva el nervio cubital (pág. 1168). Los reflejos no se comprometen.

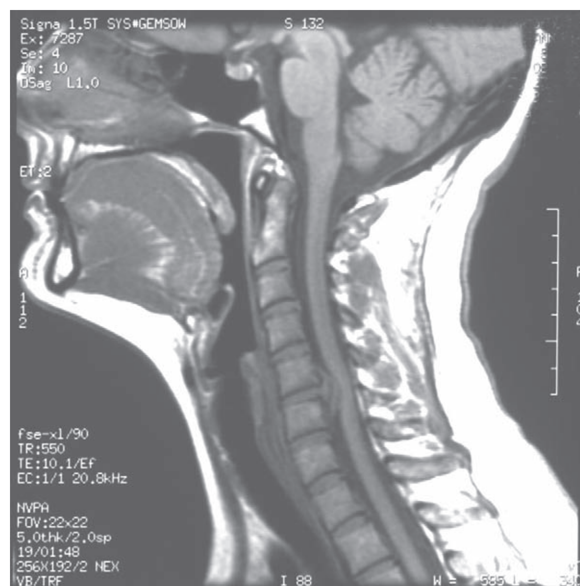
Estos síndromes suelen ser incompletos porque se encuentran sólo uno o algunos de los datos típicos. Es de interés particular la ocurrencia de debilidad aislada sin dolor, sobre todo en los discos de los niveles quinto y sexto, en caso de rotura de disco cervical con desplazamiento lateral. Friis y colaboradores describieron la distribución del dolor en 250 casos de hernia de disco o compresión espondilótica de raíz nerviosa en la región cervical. Casi todos los pacientes, sin considerar la raíz o las raíces afectadas, mostraron *limitación de la movilidad del cuello y agravamiento del dolor con los movimientos (en particular la hiperextensión)*. La tos, los estornudos y la presión hacia abajo sobre la cabeza en posición hiperextendida por lo general exacerbaron el dolor, y la tracción (incluso manual) tendió a aliviarlo. Los estudios de la conducción nerviosa, las reacciones F y la electromiografía tienen utilidad extrema para confirmar la altura de la compresión radicular y distinguir el dolor de origen radicular del que se origina en el plexo braquial o en nervios braquiales individuales (pág. 1165).

Como ya se dijo, en muchos de los síndromes radiculares cervicales el inicio es agudo y no se comprueba un incidente traumático. Resulta difícil relacionar el síndrome con los cambios óseos que deben haber estado presentes durante años. Incluso es más difícil explicar la tendencia a la recuperación en unas cuantas semanas cuando los movimientos del cuello se limitan mediante tracción o inmovilización, como se expone más adelante.

A diferencia de los discos lumbares herniados, los cervicales, si son grandes y de situación central, pueden ocasionar compresión de la médula espinal (disco central, toda la médula; disco paracentral, partes asimétricas pero bilaterales de la médula) (fig. 11-7). El disco situado en el centro puede ser indoloro y es posible que el síndrome medular simule enfermedad degenerativa (esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad combinada de sistemas). Son comunes el entumecimiento bilateral de manos, las parestesias y alteraciones similares de la sensación. Un error frecuente consiste en no pensar en la protrusión del disco cervical en pacientes con síntomas oscuros en las piernas, incluso rigidez y caída. A menudo se identifica un cambio vago de la sensibilidad de varios dermatomas por debajo del nivel de compresión. El diagnóstico y el sitio de protrusión del disco deben confirmarse mediante mielografía de CT o MRI (fig. 11-7).

Tratamiento de la hernia de discos cervicales

Antes de recurrir a la extirpación quirúrgica del disco se han de emprender medidas conservadoras, salvo que existan signos de una mielopatía de evolución rápida o subaguda (como serían debilidad de extremidades inferiores y superiores, hiperreflexia de las extremidades inferiores, ataxia en la marcha, disfunción de esfínteres). En el caso de la hernia de disco cervical con dolor radicular, es muy beneficioso un collar ajustado de espuma de caucho. El dispositivo debe adaptarse de modo que permita escasa flexión y extensión del cuello, pero que sea lo suficientemente cómodo para que la persona lo use de manera ininterrumpida; en opinión de los autores, es útil hacer que la persona lleve el collar cuando visite al médico para así asegurar que la adaptación es perfecta. Se recomienda al paciente usar el collar en forma permanente, en particular al conducir un automóvil, salvo que ello se torne demasiado impráctico. Durante unos cuantos días se necesita utilizar analgésicos, sean NSAID o narcóticos. A pesar de que se considera que es poco útil en discopatías lumbares, la tracción con un arnés alrededor del occipucio y el mentón puede brindar algún beneficio en algunos síndromes discales cervicales. El tratamiento puede realizarse con la persona en decúbito o de manera intermitente en posición sedente, y para ello se utiliza equipo sencillo que aplique 1 a 2.5 kg de tracción ascendente, con el individuo sentado; las pesas se unen a una cuerda, sobre el borde superior de la puerta. Muchos pacientes obtienen alivio moderado en la cama, por el empleo de una "almohada cervical", que sería un dispositivo inflable o espuma de caucho de forma cilíndrica. Un dispositivo semejante es útil durante viajes en avión.



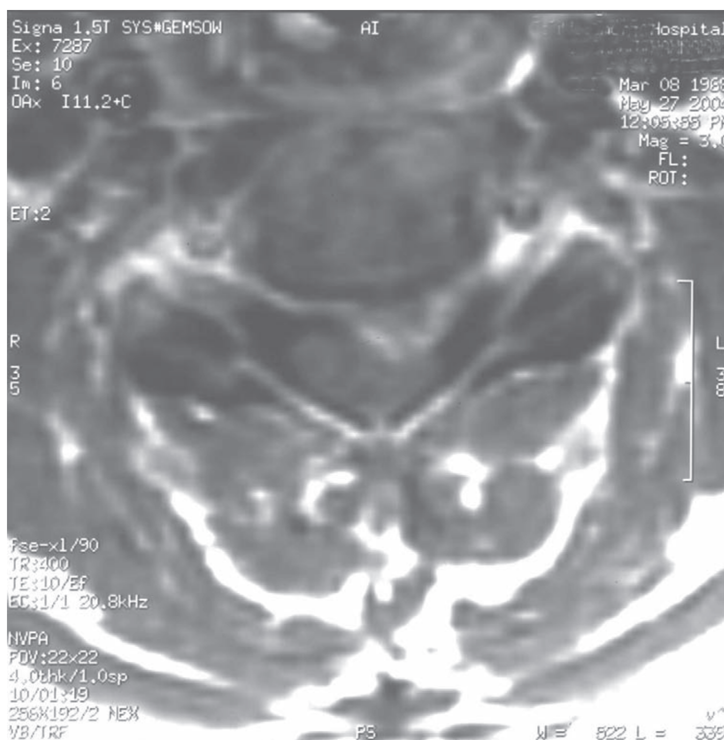


Figura 11-7. Hernia de disco cervical. La resonancia magnética en proyecciones sagital (*A*) y axil (*B*) señala extrusión del disco en C5-C6 (*flecha*) que originó mielopatía y dolor radicular.

En casi todos los casos el dolor radicular cede en cuestión de semanas o incluso menos. Los cuadros rebeldes a veces obligan a la intervención quirúrgica, en particular si surge debilidad intensa de los músculos en que se distribuyen las fibras de la raíz afectada; si sólo se demuestra debilidad leve, no se acepta como indicación para operar, y en los pocos casos en que surge la sola debilidad, sin dolor, se deben emprender las mismas medidas conservadoras que se acaban de mencionar un poco antes. Muy a menudo el cirujano aborda el problema por la vía de acceso anterior (transdiscal) para que queden intactos los elementos posteriores y también se logre estabilidad de la columna.

Espondilosis cervical (Cap. 44)

El cuadro en cuestión es básicamente una enfermedad degenerativa crónica de la porción inferior de la columna cervical que angosta el conducto raquídeo y los agujeros intervertebrales, de modo que se produce compresión y lesión de la médula y las raíces. El problema de la protrusión central del disco intervertebral, que se expuso en párrafos previos, suele constituir un componente en la disminución del diámetro del conducto mencionado. Puesto que los principales efectos de la espondilosis cervical se hacen sentir sobre la médula espinal, se revisan en detalle en el capítulo 44. La espondilosis cervical también es una causa común de dolor de cuello y brazo, como ya se describió, síntomas que mejoran mediante el reposo en cama y la tracción; un collar para limitar el movimiento de la cabeza y el cuello puede detener la progresión e incluso conducir a la mejoría si se presentan signos de afección de la médula espinal y las raíces. La laminectomía descompresiva o la excisión anterior de espolones espondilóticos simples y la fusión se reservan para los casos de la enfermedad con síntomas neurológicos avanzados o dolor intratable (véase cap. 44). Al igual que ocurre con la estenosis de la columna lumbar, no se aseguran buenos resultados, sino que se evita casi invariablemente la evolución de los síntomas.

Síndromes del estrecho torácico

Diversas anomalías anatómicas se verifican en la región cervical lateral; bajo ciertas circunstancias pueden comprimir el plexo braquial, la arteria subclavia y la vena subclavia, y causar debilidad muscular y desgaste, dolor y anomalías vasculares en la mano y el brazo. Sin duda, el diagnóstico se plantea con una frecuencia mayor de la justificable y el término se aplica de modo ambiguo a diversos cuadros, algunos de los cuales casi son inexistentes.

Las más frecuentes de estas anormalidades que causan compresión neural y están comprendidas por el término “síndrome de estrecho torácico” son una costilla cervical incompleta, con una banda fascial afilada que pasa desde su punta hasta la primera costilla; una banda fibrosa tensa que pasa desde una apófisis transversa alargada y curvada hacia abajo de C7 hasta la primera costilla; menos a menudo una costilla cervical completa, que se articula con la primera costilla, y anomalías de la posición y la inserción de los músculos escalenos anterior y medial. Por tanto, los sitios de compresión neurovascular potencial se extienden a todo lo largo desde los agujeros intervertebrales y la parte superior del mediastino hasta la axila. Según la anomalía postulada y el mecanismo de producción de los síntomas, a este síndrome se aplican los términos de *costilla cervical,* del *escaleno anterior, costoclavicular* y de *compresión neurovascular.* El término anatómico que se reconoce en todo el mundo es *síndrome del estrecho torácico superior.* Además, se ha identificado el *síndrome de hombro caído* que distiende notablemente el plexo braquial y origina síntomas similares; la mayor parte de los pacientes son del sexo femenino, en etapa temprana o media de la vida adulta (proporción de mujeres:varones 5:1), en quienes pudieran tener importancia la posición “caída” de los hombros, grandes mamas y deficiente tono muscular.

Las variaciones en la anatomía regional podrían explicar en teoría estos diversos mecanismos propuestos, pero hasta ahora no hay un consenso acerca de los síndromes del escaleno anterior y costoclavicular. Desde luego, la costilla cervical anómala, que se origina en la séptima vértebra cervical y se extiende lateralmente entre los músculos escalenos anterior y medio, y luego por debajo del plexo braquial y la arteria subclavia para insertarse en la primera costilla, trastorna las relaciones anatómicas de estas estructuras y puede incluso comprimirlas (fig. 11-8). Empero, como se estima que 1.0% de la población tiene costillas cervicales, por lo general en ambos lados, y sólo cerca de 10% de estas personas experimenta síntomas neurológicos o vasculares (casi siempre de un lado), otros factores deben entrar en operación en la mayor parte de los casos. Es posible que las anomalías claviculares, tanto congénitas como traumáticas, y ciertas actividades ocupacionales también desempeñen una función.

Los músculos escalenos anterior y medio, que flexionan y rotan el cuello, se insertan en la primera costilla; la arteria y la vena subclavias y el plexo braquial deben pasar entre ellos. Por eso las anomalías de la inserción y la hipertrofia de estos músculos alguna vez se consideraron causas del síndrome. A pesar de ello, el corte de estos músculos (escalenectomía) modificó en tan pocas ocasiones los síntomas que ya no se otorga crédito a este mecanismo.

Tres síndromes neurovasculares se relacionan con una costilla cervical rudimentaria (y rara vez con costilla cervical completa) y con las anomalías vinculadas en el estrecho torácico. En las tres formas del síndrome, la molestia más notable es el dolor de hombro y de brazo. La molestia característica es sorda, se percibe en la cara posterior del hemitórax, la región pectoral y el brazo. Los síndromes a veces coexisten, pero más a menudo aparecen de manera independiente.

1. La *compresión de la vena subclavia* produce color ceniciento, distensión venosa y edema del brazo. La vena puede trombosarse después del ejercicio prolongado, lo que se conoce como síndrome trombótico de esfuerzo de Paget y Schroetter.
2. La *compresión de la arteria subclavia*, que resulta en isquemia de la extremidad, puede complicarse con gangrena digital y embolización retrógrada, también un trastorno raro. El fenómeno de Raynaud unilateral, las uñas quebradizas y la ulceración de las puntas de los dedos son datos diagnósticos de importancia. El soplo supraclavicular es sugestivo pero no diagnóstico por sí mismo de compresión de la arteria subclavia. Las pruebas convencionales de compresión vascular —disminución u obliteración del pulso cuando el paciente, sentado y con el brazo colgando, efectúa una inhalación completa y contiene el aliento, inclina la cabeza hacia atrás y la gira hacia el lado afectado (prueba de Adson) o cuando realiza abducción y rotación externa del brazo y se pone las manos en los hombros (maniobra de Wright)— no son del todo confiables. En ocasiones estas maniobras no obliteran el pulso radial en los casos de compresión comprobada; en contraste, pueden ser positivas en personas normales. No obstante, la prueba positiva en el lado sintomático (con reproducción de los síntomas del paciente) pero no en el lado contrario siempre sugiere lesión local. La adición de un registro pletismográfico del pulso radial y ultrasonido de los vasos incrementa mucho la certeza de estas pruebas posicionales.
3. *Un síndrome en esencia neurológico*, que se caracteriza por desgaste ligero y debilidad de los músculos de la eminencia hipotenar, interóseos, aductor del pulgar y flexores profundos del cuarto y el quinto dedos (es decir, los músculos que inervan el tronco más bajo del plexo braquial y el nervio cubital). La debilidad de los músculos flexores del antebrazo puede estar presente en los

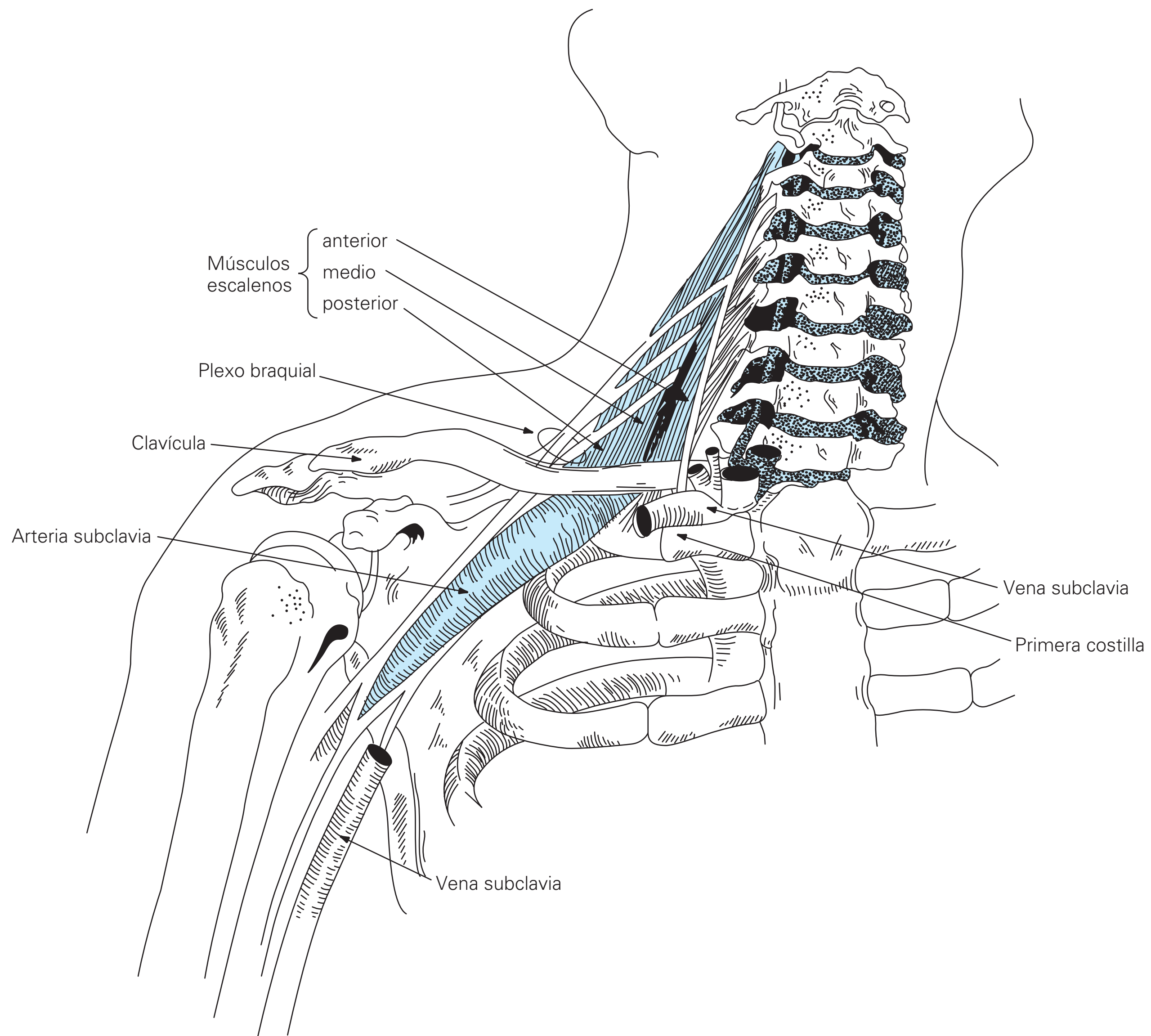


Figura 11-8. Trayecto del plexo braquial y la arteria subclavia entre los músculos escaleno anterior y medio. Se ilustra la dilatación de la arteria subclavia justo distal al músculo escaleno anterior. Inmediatamente distal a los músculos escaleno anterior y medio está otra área potencial de constricción, entre la clavícula y la primera costilla. Con la extensión del cuello y la rotación del mentón hacia el lado afectado (maniobra de Adson) la tensión sobre el músculo escaleno anterior se incrementa y la arteria subclavia se comprime, lo que causa un soplo supraclavicular y obliteración del pulso radial.

casos avanzados. Los reflejos tendinosos por lo general se preservan. Además la mayoría de los pacientes con esta forma del síndrome se queja de malestar intermitente del brazo, en particular en el lado cubital, y cerca de la mitad de ellos refiere también adormecimiento y hormigueo a lo largo del borde cubital del antebrazo y de la mano. La pérdida de la sensibilidad superficial en estas regiones es un dato variable. Es posible reproducir los síntomas sensitivos mediante presión firme justo por arriba de la clavícula o mediante tracción simple del brazo. Las manifestaciones vasculares a menudo están ausentes o son mínimas en los pacientes con la forma neurológica del síndrome.

Las medidas diagnósticas deben incluir la prueba de Adson o de preferencia la maniobra de Wright, descritas antes, con pletismografía digital para cuantificar el grado de compromiso vascular posicional; además deben obtenerse radiografías de la columna vertebral cervical en busca de una costilla cervical o una apófisis transversa de C7 alargada (las bandas fibrosas no se ven). En el síndrome de hombro "caído" se identifican las dos a cuatro vértebras torácicas superiores como resultado de la "posición baja" de los hombros.

Los estudios de la conducción nerviosa descubren amplitud reducida de los potenciales del nervio cubital. Puede haber disminución de la amplitud de los potenciales evocados motores del nervio mediano, enlentecimiento leve pero uniforme de la velocidad de conducción motora del nervio mediano y prolongación de la latencia de la onda F. El examen de los músculos de la mano afectada con agujas concéntricas revela unidades motoras de gran amplitud, lo que su-

giere reinervación colateral. La aplicación de potenciales evocados somatosensoriales puede ser una medida útil coadyuvante a los estudios convencionales de conducción nerviosa y EMG (Yiannikas y Walsh). La angiografía de la arteria humeral suele reservarse para los pacientes en los que se sospecha oclusión arterial o aneurisma, o que tienen una costilla cervical comprobada. La función que desempeña la venografía en la investigación diagnóstica no está clara porque cierto número de individuos por lo demás normales puede ocluir la vena subclavia al efectuar abducción completa del brazo.

En la experiencia de los autores los casos claros de síndrome del estrecho torácico son excepcionales. También resulta ser la experiencia de Wilbourn y se recomienda al lector consultar la revisión de este autor referente al tema. El dolor de cuello y brazo en mujeres delgadas neuróticas plantea problemas con dificultad particular para el diagnóstico; a menudo el médico asume la presencia de un síndrome del estrecho torácico sólo para descubrir que la operación produjo alivio escaso o breve. Es necesario ser escéptico respecto al diagnóstico, a menos que se satisfagan los criterios clínicos rígidos y de la EMG que se mencionaron antes. Errores comunes son confundir el síndrome del estrecho torácico con síndrome del túnel del carpo, neuropatía cubital o atrapamiento de este nervio en el codo, o radiculopatía cervical causada por artritis o discopatía. Es posible que la neuritis braquial tenga una presentación similar. Podrían requerirse estudios de imagen, de conducción nerviosa y EMG para descartar estos últimos trastornos.

Tratamiento del síndrome del estrecho torácico Se sugiere una actitud conservadora en el manejo de este síndrome. Si los síntomas principales son dolor y parestesias, Leffert recomienda el uso de calor local, analgésicos, relajantes musculares y un programa de ejercicios especiales para fortalecer los músculos del hombro. Dos veces al día, sosteniendo un peso de 0.5 a 1 kg de peso en cada mano, el paciente encoge y relaja de manera intermitente los hombros hacia delante y hacia arriba, luego hacia atrás y hacia arriba, y después hacia arriba; 10 veces cada movimiento. En un segundo ejercicio, con las pesas sostenidas a los lados, se levantan los brazos extendidos sobre la cabeza hasta que las caras dorsales de las manos se junten; también se realiza 10 veces. En un tercer ejercicio el paciente se pone de frente a la esquina de un cuarto y coloca una mano sobre cada pared; con los codos doblados, se inclina sobre la pared y al mismo tiempo inhala, luego exhala conforme se separa. A continuación se practica una serie completa de movimientos del cuello. Con dicho régimen algunos pacientes presentan alivio de los síntomas después de dos a tres semanas. Es invaluable la orientación de un fisioterapeuta calificado.

El procedimiento quirúrgico está indicado sólo si el dolor es intenso y persistente, y se relaciona con claridad con las características vasculares, neurógenas o ambas del síndrome. El abordaje habitual es a través del espacio supraclavicular, con corte de las bandas fibrosas y excisión de la costilla rudimentaria. Algunos cirujanos torácicos prefieren la excisión de un segmento de la primera costilla a través de la axila en los casos de formas venosas o arteriales menores del síndrome. El dolor a menudo se alivia de modo espectacular, pero los defectos sensorimotores mejoran sólo un poco. Sólo en casos excepcionales se recomienda seccionar el músculo escaleno, porque, como se comentó, se duda que participe como causa del síndrome de estrecho torácico superior.

Los cambios vasomotores, sudomotores y tróficos de la piel, con atrofia de los tejidos blandos y descalcificación del hueso, pueden seguir a la inmovilización prolongada y el desuso de un brazo (p. ej., síndrome de hombro congelado) o pierna por cualquier razón. Es posible que el paciente sea renuente a mover la extremidad a causa de dolor o falta de motivación para mejorar, o por razones de tipo monetario. Se recomienda el procedimiento quirúrgico en este tipo de pacientes y los esfuerzos del médico deben dirigirse a la movilización de la parte afectada mediante un programa de terapia física intensiva y la resolución de la demanda, si éste es un factor.

Otras alteraciones dolorosas que se originan en el cuello, el plexo braquial y el hombro

El plexo braquial es una fuente importante de dolor de hombro y brazo. Los principales trastornos son neuritis braquial, infiltración metastásica y daño por radiación al plexo. Estos trastornos se revisan en detalle en el capítulo 46.

Las metástasis hacia la porción cervical de la columna vertebral son menos frecuentes que las que ocurren hacia otras partes de ésta. A menudo son dolorosas y pueden causar compresión radicular. La extensión del tumor hacia atrás desde los cuerpos vertebrales o las fracturas por compresión pueden conducir al desarrollo rápido de cuadriplejía.

El tumor de Pancoast, que suele ser carcinoma de células escamosas del lóbulo superior del pulmón, puede afectar los nervios espinales cervicales bajos y torácicos altos (T1 y T2) en el sitio en que abandonan la columna vertebral. En estos casos un síndrome de Horner, adormecimiento de la porción interna del brazo y la mano, y debilidad de todos los músculos de la mano y del tríceps se combinan con el dolor por debajo de la parte alta de la escápula y en el brazo. Tal vez las anomalías neurológicas ocurran mucho antes que el tumor se torne visible en las radiografías.

Los pacientes que por lo demás están bien pueden experimentar lesiones traumáticas del hombro (manguito rotador), bursitis subacromial o subdeltoidea, periartritis o capsulitis ("hombro congelado"), tenonitis y artritis, pero estos trastornos a veces también se presentan como complicaciones de la hemiplejía. El dolor tiende a ser grave y se extiende hacia el cuello y el brazo hasta la mano. El individuo puede sentir hormigueo o prurito en el dorso de la mano sin otros signos de afección nerviosa. La inmovilidad del brazo después de infarto del miocardio a veces se acompaña de dolor en el hombro y el brazo, y de cambios vasomotores y artropatía secundaria de las articulaciones de la mano (síndrome de hombro-mano); después de cierto tiempo sobrevienen osteoporosis y atrofia de las estructuras cutáneas y subcutáneas afectadas (atrofia de Sudeck o síndrome de Sudeck-Leriche). Cambios semejantes ocurren en el pie o la pierna, o en todas las articulaciones del lado de la hemiplejía, o en relación con las lesiones dolorosas descritas en la primera parte de este capítulo. Estos trastornos son del dominio del ortopedista y, por tanto, no se discuten aquí con detalles. Sin embargo, el neurólogo debe saber que es posible prevenirlos mediante ejercicios apropiados y aliviarlos con enfriamiento de la extremidad afectada, ejercicios y fisioterapia (véase más adelante).

Las epicondilitis medial y lateral (codo de tenista) se diagnostican con facilidad al demostrar hipersensibilidad sobre las partes afectadas y agravamiento del dolor cuando se efectúan ciertos movimientos con la muñeca. Los autores observaron atrapamiento del nervio cubital en algunos casos de epicondilitis medial.

El dolor del síndrome del túnel del carpo (pág. 1167) suele extenderse hacia el antebrazo y a veces más arriba, y puede confundirse con enfermedad de hombro o cuello. Asimismo, la afección de los nervios cubital, radial o mediano se confunde con lesiones del plexo braquial o de las raíces cervicales. La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa son de utilidad en estas circunstancias.

DOLOR CONFINADO A LAS EXTREMIDADES

Artritis de las extremidades El síntoma principal de la *osteoartritis* es el dolor que aparece con la actividad y se alivia con el reposo. La rigidez después de sentarse e inmediatamente después de levantarse por la mañana es frecuente, pero rara vez persiste durante más de unos cuantos minutos. Las localizaciones más usuales son las falanges terminales, la articulación carpometacarpiana del pulgar, las rodillas, las caderas y la columna vertebral. La *artritis*

reumatoide afecta más a menudo las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas, los dedos de los pies, las muñecas, el tobillo, la rodilla, el codo, la cadera y el hombro.

Polimialgia reumática (véase también pág. 1281) Este síndrome se observa en personas de edad madura y ancianas, y se caracteriza por dolor intenso, malestar y rigidez de los músculos proximales de las extremidades y tasa de sedimentación globular muy elevada. Los hombros son los que más se afectan, pero en la mitad de los casos los pacientes también experimentan dolor de cadera o de cuello. Entre las manifestaciones menos constantes se reconocen síntomas generales como pérdida ponderal, fiebre y anemia. Algunos pacientes muestran edema blando de las manos o los pies, como lo señala la revisión de Salvarini y colaboradores, que conviene leer; otros padecen artritis de las rodillas o el carpo o síndrome de túnel carpiano. Por artroscopia y MRI se advierte que el dolor nace de la sinovitis o a veces, con mayor precisión, de la bursitis y de la inflamación de estructuras periarticulares. Se desconoce la causa fundamental.

La actividad de la enfermedad guarda relación con el incremento de la velocidad de eritrosedimentación, casi siempre con cifras mayores a 40 mm/h y de manera típica mayores de 70 mm/h; a diferencia de lo que se observa en la polimiositis, con la cual el personal inexperto puede mostrar confusión, los valores de cinasa de creatina son normales. En muchos enfermos, la polimialgia reumática se acompaña de arteritis de células gigantes (temporal o craneal), que puede ser la única expresión sintomática de la enfermedad (págs. 159, 215 y 731). La arteritis puede atacar uno o ambos discos del nervio óptico y el principal peligro es la ceguera.

Tratamiento La polimialgia es un trastorno que cede por sí solo, dura seis meses a dos años y mejora de manera marcada con corticoesteroides, aunque a veces se los debe seguir usando en dosis bajas durante meses o un año, o aún más. Los autores comienzan el tratamiento con 20 mg de prednisona si no hay manifestaciones de arteritis temporal (situación en que se necesitan dosis más altas). El hecho de que la persona no mejore en unos días puede plantear duda respecto al diagnóstico. La magnitud del dolor de cadera y hombro constituye el signo que mejor orienta respecto a la duración de la corticoterapia y la rapidez con la que se dejarán de utilizar los corticoesteroides, por lo común en incrementos pequeñísimos cada dos semanas. Como elemento de orientación complementaria cabe recurrir a la velocidad de eritrosedimentación o a los valores de proteína C reactiva, pero ninguno de los dos métodos es adecuado para modificar el plan posológico.

Arterioesclerosis obliterante La ateroesclerosis de arterias grandes y medianas, enfermedad vascular más frecuente en el ser humano, suele producir síntomas inducidos por el ejercicio (claudicación intermitente), pero que también pueden ocurrir durante el reposo (dolor isquémico en reposo). El paciente diabético muestra susceptibilidad particular. El dolor muscular que el ejercicio desencadena y que el reposo alivia con prontitud afecta con más frecuencia los músculos de la pantorrilla y el muslo. Si el estrechamiento o la oclusión ateroescleróticos comprenden la aorta y las arterias iliacas, también pueden ocasionar claudicación de la cadera y las regiones glúteas, e impotencia en el varón (síndrome de Leriche). El dolor isquémico en reposo —y a veces la ulceración y la gangrena acompañantes, que suelen localizarse en el pie y en los dedos de éste— es consecuencia de múltiples sitios de oclusión vascular. El dolor en reposo por lo general empeora durante la noche y se alivia por completo o de manera parcial con la posición en declive.

La exploración de estos pacientes revela pérdida de uno o más pulsos periféricos, cambios tróficos en la piel y las uñas (en los casos avanzados) y presencia de soplos sobre los sitios de estrechamiento o distales a éstos. A menudo los reflejos aquíleos están disminuidos.

Fenómeno de Raynaud El blanqueamiento doloroso de los dedos con la tensión emocional o la exposición al frío es el aspecto principal de este trastorno. En muchos casos no puede discernirse una causa. Otros casos que se consideran secundarios se deben a obstrucción parcial de la circulación humeral, como ocurre en algunas de las formas del síndrome del estrecho torácico o con los traumas repetidos de las manos, como cuando se rema o se operan martillos neumáticos, o en caso de crioglobulinemia, mieloma osteoesclerótico y enfermedades autoinmunitarias, en especial esclerodermia. El fenómeno de Raynaud se estudia con mayor amplitud en la página 467.

Distrofia simpática refleja y causalgia El cuadro doloroso mencionado, que surge en reacción a la lesión del hombro, el brazo o la pierna, por lo común es consecuencia de una lesión incompleta de nervios (véase la pág. 121). Consiste en dolor prolongado, que suele describirse como “quemante”, junto con cianosis o palidez, tumefacción, frialdad, dolor a los movimientos pasivos, osteoporosis y una marcada sensibilidad de la parte afectada a la estimulación táctil. La alteración se describe con diversos términos, como *atrofia de Sudeck, osteoporosis postraumática* (en cuyo caso las imágenes del hueso pueden mostrar incremento de la captación local del isótopo radiactivo) y el relacionado *síndrome de hombro-mano*. El término actual es *síndrome de dolor regional complejo*. Si el síndrome surge solo, se le conoce como *causalgia*. Al parecer, con la simpatectomía farmacológica u operatoria ceden los síntomas en algunos pacientes. En otros con hipersensibilidad de ambos receptores de fibras C y fibras simpáticas posganglionares, tal estrategia no es útil. El tema se expone en mayor detalle en la página 121.

Formación de un neuroma después de lesión de un nervio El dolor y las disestesias persistentes y a menudo incapacitantes pueden presentarse tras cualquier tipo de lesión que conduce a la interrupción parcial o completa de un nervio con la subsecuente *formación de un neuroma o cicatriz intraneural*: fractura, contusión de las extremidades, compresión sobre el brazo de apoyo en el estupor del ebrio, lesión de los nervios sensitivos en el curso de una intervención quirúrgica o biopsia de un nervio, o regeneración incompleta después de la sutura del nervio. Se establece que en estos casos los nervios contienen un predominio de fibras C amielínicas y un número reducido de fibras A delta; es probable que este desequilibrio se relacione con la génesis de las disestesias dolorosas. Estos pacientes se tratan mejor mediante la excisión completa de los neuromas con una sutura de extremo a extremo del nervio sano, pero no todos los casos se prestan a este procedimiento.

Otro tipo especial de neuroma es el que se forma en el extremo de un nervio seccionado durante una amputación (neuroma del muñón). El dolor de este origen a veces se suprime mediante procedimientos hasta cierto punto simples como resección del neuroma distal, neurotomía proximal o resección de los ganglios simpáticos regionales.

Eritromelalgia Este trastorno raro de la microvasculatura produce dolor quemante y un color rojo brillante, por lo general en los dedos del pie y el antepié y a veces en las manos, casi siempre en relación con los cambios de la temperatura ambiental. A partir de la descripción original de Weir Mitchell en 1878 se han escrito muchos artículos acerca del mismo, pero la causa de la forma primaria sigue sin aclararse. Cada paciente tiene un umbral de temperatura por arriba del cual los síntomas aparecen y los pies se ponen de color rojo brillante, calientes y dolorosos. El paciente rara vez usa calcetines o zapatos ordinarios porque tienden a desencadenar los síntomas. Los pacientes logran alivio del dolor al caminar sobre una superficie fría o al mojarse los pies en agua helada, y con el reposo y la elevación de las piernas. Los pulsos periféricos están intactos y no se observan cambios motores, sensitivos o reflejos. Se recomienda la revisión hecha por Layzer.

Casi todos los casos son idiopáticos, algunos de tipo familiar y la herencia comprende un rasgo dominante. En contadas ocasiones aparecen formas secundarias de la enfermedad, y de ellas la más importante es la vinculada con trombocitopenia esencial (incluso 25% de los enfermos puede tener eritromelalgia como síntoma original),

pero también con otras enfermedades mieloproliferativas como la policitemia verdadera y conjuntivopatías, incluida la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), durante el uso de bloqueadores de canales del calcio y algunos agonistas dopaminérgicos como el pergólido y la bromocriptina y con vasculopatías oclusivas. En muchos casos el trastorno es resultado de una polineuropatía dolorosa (más a menudo en estos últimos cuadros, el rubor y el calor son constantes y resultado de daño de fibras de nervios simpáticos; véase cap. 46).

Tratamiento Según Abbott y Mitts y otros autores, la aspirina es útil en el tratamiento de paroxismos de eritromelalgia secundaria y en algunos casos primarios; también otros autores recomiendan el maleato de metisergida (Pepper). Incluso con dosis pequeñas de aspirina se obtiene alivio en término de una hora y dura varios días, signo que permite corroborar el diagnóstico. Reynolds y colaboradores señalan que la ciclosporina produjo gran beneficio en una persona con eritromelalgia familiar que no había mejorado con otros fármacos.

Ochoa ha descrito otro cuadro semejante, limitado en su topografía a la región de una lesión adquirida de nervios o piel, y ha usado el término *síndrome ABC* (nociceptores C "estimulados" que envían estímulos retrógrados). La estimulación mecánica o térmica indujo crisis de dolor y vasodilatación cutánea, y el cuadro fue antagonizado con el enfriamiento. Puede haber hiperalgesia persistente en el área afectada. Lance sugiere que un mecanismo similar interviene en el "síndrome de oído enrojecido" como resultado de la irritación de la tercera raíz cervical.

Los autores han atendido algunos pacientes con un dolor manual bilateral semejante, pero sólo con cambios pequeños en la temperatura y el color; el enfriamiento eliminó los síntomas de modo temporal, pero no se le pudo asignar una causa.

Síndrome miofascial doloroso (fibromialgia) El paciente con dolores de origen claramente musculoesquelético, pero no atribuibles a ninguna de las enfermedades mencionadas de la columna vertebral, las articulaciones o los nervios plantea un problema de confusión en el diagnóstico diferencial del dolor que se origina en el cuello y las extremidades. El dolor se localiza en ciertos puntos de los músculos esqueléticos, en particular los grandes músculos del cuello y la cintura escapular, los brazos y los muslos. Pueden percibirse nódulos o cordones hipersensibles mal definidos en el tejido muscular (pág. 1281). La resección de estos nódulos no revela signos de inflamación o algún otro proceso patológico. Términos actuales de moda como *síndrome miofascial doloroso, fibromialgia* y *fibrositis* se ligan a este síndrome según el interés particular o la tendencia personal del médico. Muchos de los pacientes son mujeres sedentarias tensas y se observa una relación firme con el síndrome también vago de fatiga crónica (pág. 435). Las inyecciones de procaína, la administración de enfriamiento local, el estiramiento de los músculos subyacentes ("nebulizar y estirar"), los masajes, etc., proporcionan cierto alivio, pero los resultados en un individuo determinado son impredecibles.

BIBLIOGRAFÍA

ABBOT KH, MITTS MG: Reflex neurovascular syndromes, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Handbook of Clinical Neurology*, vol 8. Amsterdam, North-Holland, 1970, chap 20, pp 321–356.

ALEXANDER E JR, KELLY DL, DAVIS CH JR, et al: Intact arch spondylolisthesis: A review of 50 cases and description of surgical treatment. *J Neurosurg* 63:840, 1985.

CARETTE S, LECLAIRE R, MARCOUX S, et al: Epidural corticosteroid injections for sciatica due to herniated nucleus pulposus. *N Engl J Med* 336:1634, 1997.

CARETTE S, MARCOUX S, TRUCHON R, et al: A controlled trial of corticosteroid injections into facet joints for chronic low back pain. *N Engl J Med* 325:1002, 1991.

CHERKIN DC, DEVO RA, BATTIÉ M: A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation, and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain. *N Engl J Med* 339:1021, 1998.

COLLIER B: Treatment for lumbar sciatic pain in posterior articular lumbar joint syndrome. *Anesthesia* 34:202, 1979.

COPPES MH, MARANI E, THOMEER RTWM: Innervation of annulus fibrosus in low back pain. *Lancet* 1:189, 1990.

CUCKLER JM, BERNINI PA, WIESEL SW, et al: The use of epidural steroids in the treatment of lumbar radicular pain. *J Bone Joint Surg* 67:63, 1985.

EPSTEIN NE, EPSTEIN JA, CARRAS R, HYMAN RA: Far lateral lumbar disc herniations and associated structural abnormalities: An evaluation in 60 patients of the comparative value of CT, MRI and myelo-CT in diagnosis and management. *Spine* 15:534, 1990.

EVANS BA, STEVENS JC, DYCK PJ: Lumbosacral plexus neuropathy. *Neurology* 31:1327, 1981.

FINNESON BE: *Low Back Pain*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott, 1981.

FRIIS ML, BULLIKSEN GC, RASMUSSEN P: Distribution of pain with nerve root compression. *Acta Neurosurg* 39:241, 1977.

HADLER NM, CURTIS P, GILLINGS DB: A benefit of spinal manipulation as adjunctive therapy for acute low-back pain: A stratified controlled trial. *Spine* 12:703, 1987.

HAGEN KD, HILDE G, JAMTVELDT G, WINNEM MF: The Cochrane review of bed rest for acute low back pain. *Spine* 25:2932, 2000.

HASSLER O: The human intervertebral disc: A micro-angiographical study on its vascular supply at various ages. *Acta Orthop Scand* 40:765, 1970.

HUDGKINS WR: The crossed straight leg raising sign (of Fajerstagn). *N Engl J Med* 297:1127, 1977.

JENSEN MC, BRANT-ZAWADZKI MN, OBUCHOWSKI N, et al: Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med* 331:69, 1994.

KELLGREN JH: On the distribution of pain arising from deep somatic structures with charts of segmental pain areas. *Clin Sci* 4:35, 1939.

KELSEY JL,WHITE AA: Epidemiology and impact of low back pain. *Spine* 5:133, 1980.

KRISTOFF FV, ODOM GL: Ruptured intervertebral disc in the cervical region. *Arch Surg* 54:287, 1947.

LANCE JW: The red ear syndrome. *Neurology* 47:617,1996.

LAROCCA H: Acceleration injuries of the neck. *Clin Neurosurg* 25:209, 1978.

LAYZER RB: Hot feet: Erythromelalgia and related disorders. *J Child Neurol* 16:199, 2001.

LEFFERT RD: Thoracic outlet syndrome, in Omer G, Springer M (eds): *Management of Peripheral Nerve Injuries*. Philadelphia, Saunders, 1980.

LEYSHON A, KIRWAN E O'G, PARRY CB: Electrical studies in the diagnosis of compression of the lumbar root. *J Bone Joint Surg* 63B:71, 1981.

LILIUS G, LAASONEN EM, MYLLYNEN P, et al: Lumbar facet joint syndrome: A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg (Br)* 71:681, 1989.

LONG DM: Low-back pain, in Johnson RT, Griffin JW (eds): *Current Therapy in Neurologic Disease*, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1997, pp 71–76.

LORD SM, BARNSLEY L, WALLIS BJ, et al: Percutaneous radio-frequency neurotomy for chronic cervical zygoapophyseal joint pain. *N Engl J Med* 335:1721, 1996.

LOVE JG, SCHORN VG: Thoracic-disc protrusions. *JAMA* 191:627, 1965.
MATTHEWS WB: The neurological complications of ankylosing spondylitis. *J Neurol Sci* 6:561, 1968.
MCCALL IW, PARK WM, O'BRIAN JP: Induced pain referral from posterior lumbar elements in normal subjects. *Spine* 4:441, 1979.
MEADE TW, DYER S, BROWNE W, et al: Low back pain of mechanical origin: Randomised comparison of chiropractic and hospital outpatient treatment. *BMJ* 300:1431, 1990.
MICHIELS JJ, VAN JOOST TH, VUZEVSKI VD: Idiopathic erythromelalgia: A congenital disorder. *J Am Acad Dermatol* 21:1128, 1989.
MIKHAEL MA, CIRIC I, TARKINGTON JA, et al: Neurologic evaluation of lateral recess syndrome. *Radiology* 140:97, 1981.
MIXTER WJ, BARR JS: Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal. *N Engl J Med* 211:210, 1934.
OCHOA JL: Pain mechanisms and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 7:407, 1994.
PEPPER H: Primary erythromelalgia. Report of a case treated with methysergide maleate. *JAMA* 203:1066, 1967.
POSTACCINI F, URSO S, FERRO L: Lumbosacral nerve root anomalies. *J Bone Joint Surg* 64A:721, 1982.
POWELL MC, SZYPRYT P, WILSON M, et al: Prevalence of lumbar disc degeneration observed by magnetic resonance in symptomless women. *Lancet* 2:1366, 1986.
QUILES M, MARCHISELLO PJ, TSAIRIS R: Lumbar adhesive arachnoiditis: Etiologic and pathologic aspects. *Spine* 3:45, 1978.
REYNOLDS AF, WEINSTEIN PR, WACHTER RD: Lumbar monoradiculopathy due to unilateral facet hypertrophy. *Neurosurgery* 10:480, 1982.
REYNOLDS SJ, QUINN TC, BOLLINGER RC: Treatment of primary erythromelalgia with cyclosporine. *N Engl J Med* 349:816, 2003.
SALVARINI C, CANTINI F, BOIARDI L, HUNDER GG: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 347: 261, 2002.
SHANNON N, PAUL EA: L4/5, L5/S1 disc protrusions: Analysis of 323 cases operated on over 12 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:804, 1979.
SINCLAIR DC, FEINDEL WH, WEDDELL G, et al: The intervertebral ligaments as a source of segmental pain. *J Bone Joint Surg* 30B:515, 1948.
SYMPOSIUM: Computerized tomography of the lumbar spine. *Spine* 4:281, 1979.
TARLOV IM: Perineurial cysts of the spinal nerve roots. *Arch Neurol Psychiatry* 40:1067, 1938.
TUDLER MW, CHERKIN DC, BERMAN B, et al: Acupuncture for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001351, 2000.
VAN GELDEREN C: Ein orthotisches (lordotisches) Kaudasyndrom. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 23:57, 1948.
VERBIEST H: Further experiences on the pathological influence of a developmental narrowness of the bony lumbar vertebral canal. *J Bone Joint Surg* 37B:576, 1955.
VROOMEN P, DEKROM M, WILMINK JT, et al: Lack of effectiveness of bed rest for sciatica. *N Engl J Med* 340:418, 1999.
WEIR BKA, JACOBS GA: Reoperation rate following lumbar discectomy. *Spine* 5:366, 1980.
WHITE AH, DERBY R, WYNNE G: Epidural injections for the diagnosis and treatment of low-back pain. *Spine* 5:78, 1980.
WILBOURN AJ: The thoracic outlet syndrome is overdiagnosed. *Arch Neurol* 47:328, 1990.
WILBOURN AJ: Thoracic outlet syndromes: Plea for conservatism. *Neurosurg Clin North Am* 2:235, 1991.
WRAY CC, EASOM S, HOSKINSON J: Coccydynia: Aetiology and treatment. *J Bone Joint Surg* 73B:335, 1991.
YIANNIKAS C, WALSH JC: Somatosensory evoked responses in the diagnosis of the thoracic outlet syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:234, 1983.
YOSS RE, CORBIN KB, MACCARTY CS, LOVE JG: Significance of symptoms and signs in localization of involved root in cervical disc protrusion. *Neurology* 7:673, 1957.

SECCIÓN 3

TRASTORNOS DE LOS SENTIDOS ESPECIALES

Los cuatro capítulos que constituyen esta sección se dedican a los aspectos clínicos de las funciones altamente especializadas del gusto y el olfato, la visión, la audición y el sentido del equilibrio. Estos sentidos especiales y los nervios craneales que se encargan de su conducción representan las partes con el desarrollo más fino del sistema nervioso sensitivo. Desde luego, las disfunciones sensitivas del ojo y el oído son del dominio del oftalmólogo y el otorrinolaringólogo, pero también tienen interés para el neurólogo clínico. Algunas de ellas reflejan la presencia de una enfermedad general grave y otras constituyen la manifestación inicial o principal de una enfermedad neurológica. Estos puntos de vista son los que han hecho que se consideren aquí. Para conservar el esquema general de este texto, los trastornos de los sentidos especiales (y de los movimientos oculares) se presentan en una sucesión particular: primero, la presentación de ciertos hechos de importancia anatómica y fisiológica seguidos por sus manifestaciones clínicas cardinales y luego por una consideración de los síndromes de los que estas manifestaciones son parte. Por su naturaleza especializada, algunas enfermedades que producen los síndromes mencionados se estudian aquí en lugar de en capítulos posteriores de esta obra.

CAPÍTULO 12

TRASTORNOS DEL OLFATO Y EL GUSTO

Resulta muy adecuado estudiar juntas las sensaciones del olfato y el gusto. Desde el punto de vista fisiológico estas modalidades comparten el atributo singular de reaccionar de manera primordial a los estímulos químicos; es decir, los órganos terminales que median el olfato y el gusto son quimiorreceptores. Además, el gusto y el olfato son clínicamente interdependientes; la percepción del sabor de los alimentos y las bebidas depende en gran extensión de su aroma y la anomalía de uno de estos sentidos a menudo se interpreta de manera errónea como anomalía del otro. En comparación con la vista y la audición, el gusto y el olfato desempeñan una función con importancia relativa en la vida del individuo. Sin embargo, la participación de los estímulos químicos en la comunicación entre los seres humanos aún no se explora con amplitud. Las feromonas *(pherein*, llevar; *hormon*, excitar), esto es, los olores exudados por el cuerpo y los perfumes, desempeñan una función en la atracción sexual; los olores nocivos del cuerpo la repelen. Agosta hace una extensa revisión de este aspecto del tema. En ciertos vertebrados el sistema olfatorio está desarrollado de manera notable y su sensibilidad rivaliza con el sistema visual, pero se señala que incluso en seres humanos, en los que el sentido del olfato es hasta cierto punto débil, tiene la capacidad de distinguir entre cerca de 10 000 olores (Reed).

Desde el punto de vista clínico los trastornos del gusto y el olfato pueden ser desagradables en forma persistente, pero la pérdida de cualquiera de estas modalidades sólo rara vez produce una invalidez grave. No obstante, como todos los alimentos y los inhalantes pasan por la boca y la nariz, estos dos sentidos sirven para identificar los olores nocivos (p. ej., humos) y evitar los alimentos descompuestos y los venenos potenciales; la pérdida de estos sentidos podría tener consecuencias graves. Asimismo, la pérdida del gusto y el olfato puede significar diversos trastornos intracraneales y generales, por lo que adquiere importancia clínica desde este punto de vista.

SENTIDO DEL OLFATO

Consideraciones anatómicas y fisiológicas

Las fibras nerviosas que se encargan del sentido del olfato tienen sus células de origen en la mucosa de las partes superior y posterior de la cavidad nasal (cornetes superiores y tabique nasal). La mucosa olfatoria cubre un área total cercana a 2.5 cm^2 y contiene tres tipos de células: las células olfatorias o receptoras (que suman entre 6 y 10 millones en cada cavidad nasal), las células sustentaculares o de sostén que mantienen las concentraciones de electrólitos (en particular K) en el medio extracelular y las células basales, células madre que originan las células tanto olfatorias como sustentaculares durante la regeneración. En realidad las células olfatorias son neuronas bipolares. Cada una de estas células tiene una proyección periférica (el bastoncillo olfatorio) de la que salen 10 a 30 vellosidades finas, o cilios. Estas proyecciones a manera de vellosidad, que carecen de motilidad, son los sitios en los que se encuentran los receptores olfatorios. Las proyecciones centrales de estas células, o *filetes olfatorios*, son fibras amielínicas muy finas (0.2 mm de diámetro) que convergen para formar pequeños fascículos envueltos por células de Schwann que pasan a través de aberturas de la lámina cribosa del etmoides hacia el bulbo olfatorio (fig. 12-1). El conjunto de proyecciones centrales de las células olfatorias receptoras constituye el *primer nervio craneal, u olfatorio*. Es notable que éste sea el único sitio del organismo en el que las neuronas están en contacto directo con el ambiente externo. La superficie epitelial está cubierta por una capa de moco, secretado por células tubuloalveolares (glándulas de Bowman), que contiene inmunoglobulinas A y M, lactoferrina y lisozima así como proteínas fijadoras de los olores. Se cree que estas moléculas previenen la entrada intracraneal de agentes patógenos por la vía olfatoria (Kimmelman).

En el bulbo olfatorio los axones de las células receptoras hacen sinapsis con células granulosas y células mitrales (triangulares, como la mitra de un obispo), cuyas dendritas forman terminales a manera de cepillo o glomérulos olfatorios (fig. 12-1). Las células más pequeñas, llamadas células en mechón, también contribuyen con dendritas al glomérulo. Cerca de 15 000 axones de las células olfatorias convergen en un solo glomérulo. Este grado elevado de convergencia explica el modo en que se integra la información aferente. Las células mitrales y en mechón son excitatorias; las células granulosas —junto con las fibras centrífugas provenientes de los núcleos olfatorios, el locus ceruleus y la corteza piriforme— inhiben la actividad de las células mitrales. Es probable que la interacción de estas neuronas excitatorias e inhibitorias constituya la base de los aspectos fisiológicos especiales del olfato.

Los axones de las células mitrales y en mechón forman la cintilla olfatoria, que corre a lo largo del surco olfatorio de la lámina cribosa hacia el cerebro. En relación caudal con los bulbos olfatorios se encuentran grupos diseminados de células que conforman el núcleo olfatorio anterior (fig. 12-1). Las dendritas de estas células establecen sinapsis con fibras de la cintilla olfatoria, en tanto que sus axones se proyectan hacia el núcleo olfatorio y el bulbo olfatorio del lado opuesto; se cree que estas neuronas funcionan como mecanismo de refuerzo de los impulsos olfatorios.

La cintilla olfatoria se divide hacia atrás en estrías olfatorias medial y lateral. La estría medial contiene fibras provenientes del núcleo olfatorio anterior, que pasan hacia el lado opuesto por la comisura anterior. Las fibras de las estrías laterales se originan en el bulbo olfatorio, envían colaterales a la sustancia perforada anterior y terminan en los núcleos medial y cortical del complejo amigdalino y el área piriforme (que se conoce también como circunvolución olfatoria lateral). Esta última representa la *corteza olfatoria primaria*, que en los seres humanos ocupa una zona restringida en el extremo anterior de la circunvolución parahipocámpica y el uncus (área 34 de Brodmann; véanse figs. 22-1 y 22-2). Por tanto, los impulsos olfatorios llegan a la corteza cerebral sin relevo a través del tálamo; también en este sentido el olfato es único entre los sistemas sensitivos. Desde la corteza prepiriforme se proyectan fibras hacia la corteza entorrinal vecina (área 28 de Brodmann) y el núcleo dorsal medial del tálamo; los núcleos amigdalinos se conectan con el hipotálamo y los núcleos septales. La participación de estas últimas estructuras en la olfacción aún no se aclara, pero al parecer funcionan en las vías reflejas relacionadas con la alimentación y la función sexual. Como con todos los sistemas sensitivos, ocurre retroalimentación reguladora en cada punto de la vía olfatoria aferente.

Durante la respiración tranquila, poco del aire que entra por las ventanas nasales llega a la mucosa olfatoria; la olfacción lleva aire hacia la cripta olfatoria. Para que se perciba como olor, la sustancia inhalada debe ser volátil, es decir, extenderse en el aire como

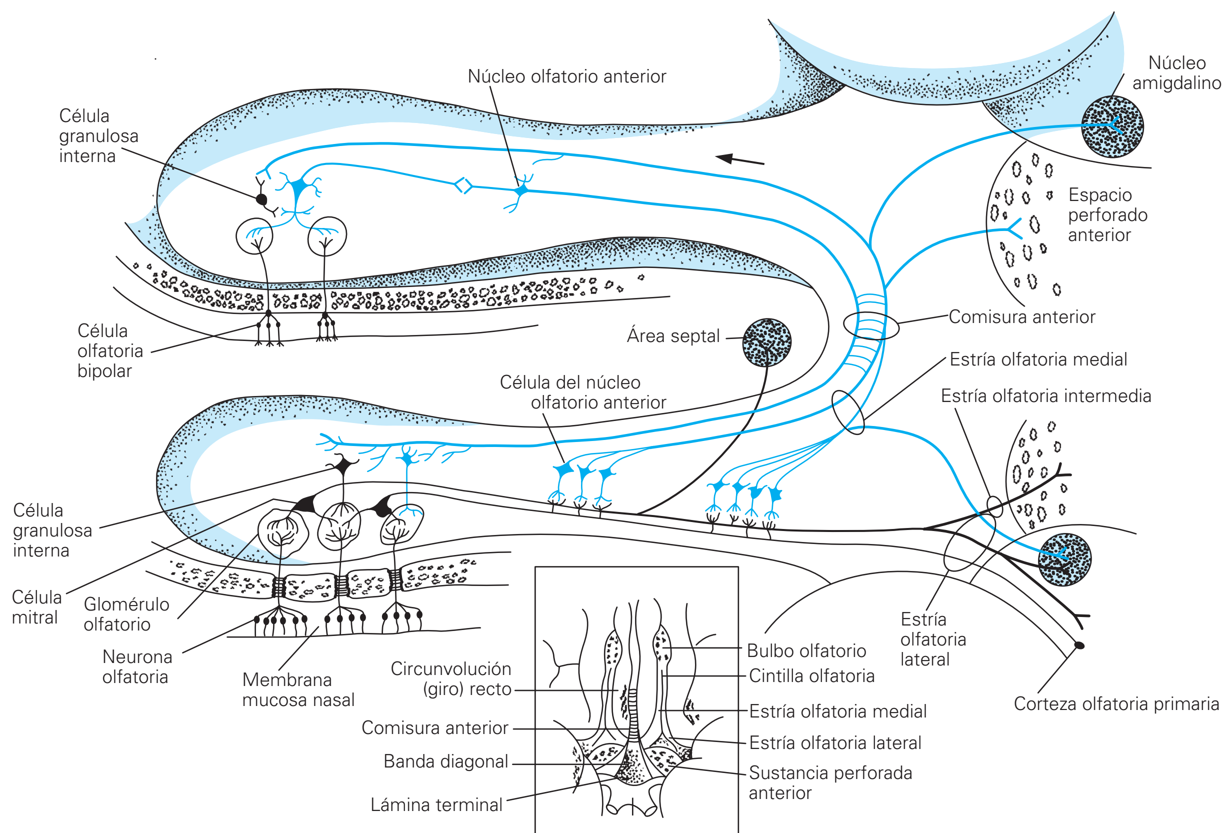


Figura 12-1. Esquema que ilustra las relaciones entre los receptores olfatorios de la mucosa nasal y las neuronas del bulbo y la cintilla olfatorios. Las células del núcleo olfatorio anterior se encuentran en grupos diseminados en un sitio caudal en relación con el bulbo olfatorio. Las células del núcleo olfatorio anterior establecen conexiones inmediatas con la cintilla olfatoria. Se proyectan centralmente por la vía de las estrías olfatorias mediales y a las estructuras olfatorias contralaterales a través de la comisura anterior. Inserto: esquema de las estructuras olfatorias sobre la superficie inferior del encéfalo (consúltese el texto para encontrar los detalles).

partículas muy pequeñas, y soluble en agua. Las moléculas que producen el mismo olor parecen relacionarse más con su forma que con su cualidad química. Cuando se dirige un chorro de vapor aromático hacia el epitelio sensitivo, como sucede cuando el individuo olfatea, puede registrarse un cambio lento de potencial negativo llamado *electroolfatograma* (EOG) a partir de un electrodo colocado en la mucosa. Las moléculas del material oloroso disueltas en el moco que recubre el receptor inducen cambios en la conductancia subyacentes al potencial del receptor.

Al parecer, la transducción de los estímulos olorosos en señales eléctricas está mediada en parte por una ciclasa de adenilo dependiente de GTP ("proteína G"); como otras vías del AMP cíclico, ésta utiliza un segundo mensajero intracelular, pero en el caso del olfato aún no se identifica la molécula encargada. A continuación sobrevienen cambios de configuración en las proteínas receptoras transmembranosas y una serie de acontecimientos bioquímicos intracelulares que generan potenciales axónicos.

La intensidad de la sensación olfatoria depende de la frecuencia de disparo de las neuronas aferentes. Se cree que la activación de "fibras cruzadas" es la que proporciona la calidad al olor, puesto que las células receptoras individuales reaccionan a gran variedad de sustancias olorosas y manifiestan tipos diferentes de reacciones a los estimulantes: excitatorios, inhibitorios y de encendido y apagado. El potencial olfatorio puede eliminarse mediante la destrucción de la superficie de los receptores olfatorios o los filamentos olfatorios. La pérdida del EOG ocurre 8 a 16 días después de seccionar el nervio; las células receptoras desaparecen, pero las células sustentaculares no se alteran. Es más importante el hecho de que, como resultado de la división de las células basales del epitelio olfatorio, las células receptoras del olfato mueran y se reemplacen de manera constante por otras nuevas. A este respecto los quimiorreceptores, tanto del olfato como del gusto, son únicos pues representan los ejemplos singulares de regeneración neuronal en el ser humano.

El sistema del trigémino también participa en la quimestesia a través de receptores indiferenciados de la mucosa nasal. Estos receptores tienen poca capacidad discriminatoria pero una gran sensibilidad a los estímulos irritantes. Las aferencias del trigémino también liberan neuropéptidos que ocasionan hipersecreción de moco, edema local y estornudos. Por último, debe observarse que la estimulación de la vía olfatoria en sitios distintos a los de las células receptoras puede inducir experiencias olfatorias.

El sistema olfatorio se adapta con rapidez a los estímulos sensitivos y para que la sensación sea sostenida debe producirse estimulación repetida. El sentido del olfato difiere de los demás sentidos de otra manera. Es una experiencia frecuente que un aroma pueda restaurar recuerdos de experiencias complejas olvidados mucho tiempo atrás. No debe sorprender que los estímulos olfatorios y los estímulos emocionales estén relacionados en forma en vista de sus raíces comunes en el sistema límbico. Aun así, paradójicamente la capacidad de recordar un olor es insignificante en comparación con la capacidad para recordar sonidos e imágenes. Como lo señaló Vladimir Nabokov: "la memoria puede devolver a la vida todo, excepto los aromas".

Es posible apreciar la importancia notable de estos receptores en la evolución porque alrededor de 2% del genoma humano expresa receptores olfatorios únicos (en más de 500 genes distintos).

Como lo indicaron Young y Trask, la amplia variedad de estas proteínas transmembranosas permite diferenciar sutilmente miles de distintas moléculas olorosas.

Esta especificidad molecular tiene un código neuroanatómico. Diferentes moléculas olorosas activan receptores olfatorios específicos. Cada neurona olfatoria sólo expresa un alelo de un gen receptor. Más aún, cada glomérulo olfatorio recibe eferencias de neuronas que sólo expresan un tipo de receptor olfatorio. De esta manera, cada glomérulo está adaptado para un tipo preciso de estímulo odorífero. Posiblemente, esta codificación se preserva en la corteza olfatoria.

Es posible obtener ciertos conocimientos si se considera la olfacción en vertebrados inferiores, que tienen un segundo sistema olfatorio físicamente distinto (el sistema olfatorio vomeronasal u órgano de Jacobson), en el cual el repertorio de receptores olfatorios es mucho más limitado que el de su sistema olfatorio principal. Este tejido olfatorio preciso tanto funcional como anatómicamente está adaptado, entre otros aromas, a las feromonas y por consiguiente influye de manera importante en las conductas menstrual, reproductora, y de la ingestión y la defensa (véase la revisión de Wysocki y Meredith). Los receptores vomeronasales utilizan diferentes mecanismos de señalamiento que los de otros receptores olfatorios y se proyectan al tálamo y la amígdala a través de un bulbo olfatorio accesorio distinto.

Cuadro 12-1
Principales causas de anosmia

Nasales
- Tabaquismo
- Rinitis crónica (alérgica, atrófica, por cocaína, infecciosa —herpes, influenza)
- Uso excesivo de vasoconstrictores nasales

Epitelio olfatorio
- Lesión de la cabeza con desgarro de filamentos olfatorios
- Cirugía craneal
- Hemorragia subaracnoidea, meningitis
- Tóxicas (solventes orgánicos, ciertos antibióticos-aminoglucósidos, tetraciclinas, corticoesteroides, metotrexato, opiáceos, L-dopa)
- Metabólicas (carencia de tiamina, deficiencias suprarrenal y tiroidea, cirrosis, insuficiencia renal, menstruación)
- Granulomatosis de Wegener
- Lesiones compresivas e infiltrativas (craneofaringioma, meningioma, aneurisma, meningoencefalocele)

Centrales
- Enfermedades degenerativas (Parkinson, Alzheimer, Huntington)
- Epilepsia del lóbulo temporal

Fingimiento e histeria

Manifestaciones clínicas de las lesiones olfatorias

Los trastornos de la olfación pueden subclasificarse en cuatro grupos, como sigue:

1. Anomalías cuantitativas: pérdida o reducción del sentido del olfato (anosmia, hiposmia) o rara vez aumento de la agudeza olfatoria (hiperosmia).
2. Anomalías cualitativas: deformaciones o ilusiones del olfato (disosmia o parosmia).
3. Alucinaciones y delirios olfatorios producidos por trastornos del lóbulo temporal o enfermedad psiquiátrica.
4. Pérdida de alto orden de la discriminación olfatoria (agnosia olfatoria).

Anosmia (pérdida del sentido del olfato) (cuadro 12-1) Se trata de la anomalía clínica más frecuente en este campo y el paciente no suele reconocerla si es unilateral. En ocasiones se demuestra anosmia unilateral en el paciente histérico en el lado de la anestesia, la ceguera o la sordera. Por otra parte, la anosmia bilateral no es una queja poco frecuente y el individuo suele estar convencido de que perdió también el sentido del gusto (*ageusia*). Esto llama la atención sobre el hecho de que el gusto depende en gran medida de las partículas volátiles de los alimentos y las bebidas, que llegan a los receptores olfatorios a través de la nasofaringe, y que la percepción del sabor es una combinación de olfato, gusto y sensación táctil. Esto puede comprobarse al demostrar que estos pacientes son capaces de distinguir las sensaciones elementales del gusto (dulce, ácido, amargo y salado). El defecto olfatorio se verifica con suficiente facilidad mediante la presentación de una serie de estímulos olfatorios no irritantes (café, vainilla, crema de cacahuate, tabaco, etc.), primero en una ventana nasal y a continuación en la otra, y al pedir al paciente que olfatee e identifique estos olores. Cabe asumir que los nervios olfatorios están hasta cierto punto intactos si los olores pueden determinarse y describirse incluso aunque no sea posible ponerles nombre (el ser humano distingue muchos más olores de los que puede identificar por nombre). Si no se les detecta existe un defecto olfatorio. El amoniaco y otras sustancias acres semejantes son estímulos inadecuados porque no someten a prueba el sentido del olfato sino que tienen un efecto irritante primario sobre las terminaciones nerviosas libres de los nervios trigéminos.

Doty y colaboradores desarrollaron y estandarizaron una prueba más compleja de rascado y olfato (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*). En esta prueba el paciente intenta identificar 40 olores microencapsulados y su desempeño olfatorio se compara con el de individuos normales de la misma edad y sexo. Las características únicas de esta prueba son un medio para detectar los casos en que se finge enfermedad y es adecuada para la autoadministración. La detección olfatoria de la dilución en aire es una forma más refinada para determinar los umbrales de la sensación y para demostrar la percepción olfatoria normal en ausencia de identificación. Algunos laboratorios de electrofisiología emplean potenciales evocados olfatorios, pero la confianza que puede tenerse en su medición aún no está clara. En esencia estas técnicas refinadas son instrumentos de investigación y no se emplean en la práctica neurológica.

La pérdida del olfato suele ser de tres categorías: *nasal* (en la que los olores no llegan a los receptores olfatorios), *neuroepitelial olfatoria* (por destrucción de los receptores o sus filamentos axónicos) y *central* (lesiones de las vías olfatorias). En un análisis de 4 000 casos de anosmia efectuado en clínicas especializadas Hendriks encontró que la mayor parte de los casos consistía en una de tres categorías de trastorno patológico: enfermedades nasales o de senos paranasales, infección vírica de las vías respiratorias superiores (grupo de mayor tamaño) y lesión craneoencefálica.

En cuanto a las enfermedades nasales causantes de hiposmia y anosmia bilaterales las más frecuentes son aquéllas en que la hipertrofia y la hiperemia de la mucosa nasal impiden que los estímulos olfatorios lleguen a las células receptoras. El tabaquismo intenso es probablemente una de las causas más comunes de hiposmia en la práctica clínica. La rinitis crónica atrófica y las sinusitis de los tipos alérgico, vasomotor o infeccioso, la poliposis nasal y el uso excesivo de vasoconstrictores tópicos son otras causas usuales. Las biopsias de la mucosa olfatoria de casos de rinitis alérgica demuestran que las células epiteliales sensitivas aún están presentes, pero que sus cilios están deformados y acortados, y que se encuentran sepultados bajo otras células mucosas. La influenza, la infección por virus del herpes simple y la hepatitis vírica pueden seguirse de

hiposmia o anosmia a causa de destrucción de las células receptoras y la afección puede ser permanente si también las células basales se destruyen. Asimismo, estas células pueden afectarse como resultado de rinitis atrófica y radioterapia local o por un tipo muy raro de tumor (*estesioneuroblastoma*) que se origina en el epitelio olfatorio. Hay además un grupo de enfermedades excepcionales en que las neuronas receptoras primarias faltan de manera congénita o son hipoplásicas y carecen de cilios. Un tipo es el síndrome de Kallman, consistente en anosmia congénita e hipogonadismo hipogonadotrópico. Se observa un trastorno similar en el síndrome de Turner y en los sujetos albinos por ausencia de "pigmento olfatorio" o de algún otro defecto estructural congénito.

La anosmia después de traumas craneoencefálicos se debe con gran frecuencia al desgarro de los delicados filamentos de las células receptoras a su paso por la lámina cribosa, sobre todo si la lesión es de la suficiente gravedad para producir fractura en este sitio. La lesión puede ser unilateral o bilateral. En caso de trauma craneoencefálico cerrado, la anosmia es hasta cierto punto infrecuente (6% de la serie de 584 pacientes de Sumner). Ocurre cierta recuperación del olfato en cerca de la tercera parte de todos los casos de trauma craneoencefálico en un plazo de días o de varios meses. La recuperación es insignificante después de 6 a 12 meses. Las operaciones craneales, la hemorragia subaracnoidea y la inflamación meníngea crónica pueden tener efectos semejantes. Es extraño que en algunos de los casos de anosmia traumática también haya pérdida del gusto (ageusia). Ferrier, quien fue el primero en describir la ageusia traumática en 1876, observó que siempre había anosmia, observación que Sumner corroboró luego. A menudo la ageusia se corrige en unas cuantas semanas. La lesión bilateral cerca del opérculo frontal y la región paralímbica, sitios en que las zonas olfatoria y gustativa receptoras están en proximidad estrecha, podría explicar mejor esta ocurrencia, pero ello aún no se demuestra. Desde luego, la sola interrupción de los filamentos olfatorios no daría cuenta de la ageusia.

En las mujeres, la agudeza olfatoria varía a través de todo el ciclo menstrual y es posible que se trastorne durante el embarazo. Las enfermedades nutricionales y metabólicas como deficiencia de tiamina, deficiencia de vitamina A, insuficiencia suprarrenal y tal vez tiroidea, cirrosis e insuficiencia renal crónica pueden originar anosmia transitoria, en todos los casos como resultado de disfunción neurosensorial. Un gran número de agentes tóxicos —los más frecuentes son solventes orgánicos (benceno), metales, polvos, cocaína, corticoesteroides, metotrexato, antibióticos aminoglucósidos, tetraciclinas, opiáceos y L-dopa— pueden lesionar el epitelio olfatorio (Doty y col.).

Se informa que una gran proporción de pacientes con enfermedad degenerativa del encéfalo experimenta anosmia o hiposmia por motivos que aún no están claros. En este grupo se incluyen las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson, de Huntington y de Pick, y el síndrome de demencia-Parkinson de la isla de Guam. Doty revisó en detalle los estudios relacionados con este tema. Se proponen diversas teorías para explicar estos hallazgos, pero son conjeturas. Desde hace tiempo se sabe que los alcohólicos con psicosis de Korsakoff tienen un defecto en la discriminación de los olores (Mair y col.). Al parecer, en este último trastorno, la anosmia se debe a degeneración de las neuronas de los sistemas olfatorios de orden superior que abarcan los núcleos talámicos mediales. Hyman y colaboradores destacan la degeneración neuronal temprana en la región del hipocampo en los casos de enfermedad de Alzheimer, pero los autores no conocen ningún estudio de las conexiones olfatorias centrales en este trastorno o cualquier otra enfermedad degenerativa. Se encuentra anosmia en algunos pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y algunos de los que se sometieron a lobectomía temporal anterior. En estas condiciones, Andy y colaboradores observaron alteración para distinguir la calidad de los olores y para comparar los olores con los objetos de prueba vistos o percibidos.

Como con otras modalidades sensitivas, el sentido del olfato (y el gusto) disminuye con el envejecimiento. La población de células receptoras se agota y, si la pérdida es regional, el neuroepitelio se sustituye con lentitud por epitelio respiratorio (que en condiciones normales se presenta en la cavidad nasal y sirve para filtrar, humectar y entibiar el aire que llega). Las neuronas del bulbo olfatorio también pueden reducirse como parte del proceso del envejecimiento.

La anosmia bilateral es una manifestación cada vez más frecuente de *simulación* ahora que se reconoce como una incapacidad por la que las compañías de seguros pagan indemnización. El hecho de que los verdaderos anósmicos se quejen de manera extraordinaria de pérdida del gusto (pero muestren sensación del gusto normal) puede ayudar a separarlos de los simuladores. En estos casos las pruebas de los potenciales evocados olfatorios podrían tener una función, si logran perfeccionarse.

Es posible que el epitelio nasal o los propios nervios olfatorios se afecten en la granulomatosis de Wegener y en caso de craneofaringioma. Un meningioma del surco olfatorio puede comprender el bulbo y la cintilla olfatorios, y extenderse en sentido posterior para abarcar el nervio óptico, a veces con atrofia óptica; estas anomalías, si se combinan con papiledema del lado opuesto, se conocen como síndrome de Foster Kennedy (pág. 213). Los grandes aneurismas de la arteria cerebral anterior o la arteria comunicante anterior pueden originar un síndrome semejante. Con tumores confinados a un lado es posible que la anosmia sea estrictamente unilateral y el paciente no la informe pero se detecte durante la exploración. Los niños con meningoencefaloceles anteriores suelen ser anósmicos y además experimentan rinorrea de líquido cerebroespinal (CSF) cuando mantienen la cabeza en ciertas posiciones. Los traumas de la lámina cribosa y la hidrocefalia son otras causas de rinorrea de CSF. Estos defectos en el sentido del olfato son atribuibles a lesiones de las células receptoras y sus axones o de los bulbos olfatorios, y los métodos de prueba con que se cuenta no distinguen entre las lesiones en estas dos localizaciones. No se sabe si las lesiones del espacio perforado anterior o de las estrías olfatorias medial y lateral producen síntomas olfatorios. En algunos casos de aumento de la presión intracraneal el sentido del olfato se trastorna sin evidencias de lesiones de los bulbos olfatorios.

El término *anosmia específica* se aplica a un fenómeno olfatorio raro en el que una persona con agudeza olfatoria normal para la mayor parte de las sustancias encuentra un compuesto o clase particular que le resulta inodoro aunque sea obvio para otros. En cierto sentido esta alteración de "ceguera del olfato" es análoga a la ceguera al color. La base de este trastorno no es clara, aunque existen evidencias de anosmia específica para el olor del almizcle y la orina como un rasgo autosómico recesivo (véase Amoore).

La existencia de *hiperosmia* verdadera es materia de conjeturas. Es posible que los individuos neuróticos se quejen de sensibilidad extrema a los olores, pero no hay pruebas de un cambio real en el umbral de la percepción. Durante los ataques de migraña y en algunos casos de meningitis aséptica el paciente puede tener una sensibilidad fuera de lo común no sólo a la luz y el sonido sino también a los olores.

Disosmia o parosmia Estos términos se refieren a distorsiones de la percepción del olor, en presencia de algún olor. La parosmia puede ocurrir con trastornos nasofaríngeos locales, como empiema de senos nasales y ocena. En algunos casos el propio tejido anormal es el origen de los olores desagradables; en otros, en los que se produjeron lesiones parciales de los bulbos olfatorios, la parosmia tiene la naturaleza de una ilusión olfatoria. La parosmia puede ser también un síntoma productor de problemas en personas maduras y ancianas que tienen alguna enfermedad depresiva, quienes se quejan de que cualquier tipo de alimento tiene un olor muy desagradable (cacosmia). A menudo se relaciona con sensaciones de sabor desagradable (cacogeusia). No se sabe nada del origen de este estado; no suele haber pérdida de la sensación discriminativa.

El tratamiento de la parosmia es difícil. El empleo de fármacos antipsicóticos produce resultados impredecibles. Las afirmaciones de la eficacia del cinc y las vitaminas aún no se comprueban. Algunos informes indican que la anestesia repetida de la mucosa nasal reduce o suprime el trastorno parósmico. En muchos casos la alteración desaparece de manera espontánea. Los grados menores de parosmia no siempre son anormales puesto que los olores desagradables pueden prolongarse durante varias horas y desencadenarse una vez más como consecuencia de otros estímulos olfatorios (fantosmia), como todos los patólogos lo saben.

Alucinaciones olfatorias Siempre son de origen central. El paciente afirma percibir un olor que no todo el mundo percibe (fantosmia). Más a menudo esto se debe a convulsiones del lóbulo temporal ("convulsiones del gancho"), en que las alucinaciones olfatorias son breves y se acompañan de trastorno del conocimiento y otras manifestaciones de epilepsia (pág. 277).

El síntoma adopta el estado de delirio si el paciente está convencido de la presencia de una alucinación y también ofrece su referencia personal. La combinación de alucinaciones y delirios olfatorios de este tipo indica una enfermedad psiquiátrica. Zilstorff escribió informes a este respecto. Con frecuencia hay una queja de gran variedad de olores, casi todos fétidos. En muchos casos los olores parecen surgir del paciente (alucinaciones intrínsecas); en otros parecen proceder de un sitio externo (alucinaciones extrínsecas). Ambos tipos varían en intensidad y son notables en lo que se refiere a su persistencia. Es posible que se combinen con alucinaciones gustativas. Según Pryse-Phillips, quien notó enfermedad psiquiátrica en una serie de 137 pacientes con alucinaciones olfatorias, en su mayor parte se relacionaron con depresión endógena y esquizofrenia. En esta última enfermedad el estímulo olfatorio suele interpretarse como de origen externo e inducido por alguien con la finalidad de molestar al paciente. En caso de depresión, el estímulo suele ser intrínseco y más abrumador. El paciente emplea todos los medios imaginables para deshacerse de ese hedor; los usuales son lavado excesivo del cuerpo y empleo de desodorantes; el trastorno puede ocasionar aislamiento social. Hay algunas razones para creer que el origen de estas alucinaciones se encuentra en el grupo de núcleos amigdaloides porque las lesiones estereotáxicas en los mismos suprimen tanto las alucinaciones olfatorias como el trastorno psiquiátrico (Chitanondh).

Pueden ocurrir alucinaciones y delirios olfatorios en conjunto con demencia senil, pero cuando esto sucede también debe tenerse en cuenta la posibilidad de depresión relacionada con la parte final de la vida. Las alucinaciones olfatorias ocasionales forman parte de un síndrome de abstinencia del alcohol. Las reacciones peculiares al olfato caracterizan a ciertas psicopatías sexuales. Por lo general, los estímulos parecen ser extrínsecos, pero debe observarse que los olores imaginados por los individuos normales también se perciben como provenientes del exterior de la persona por el aire inspirado, y los desagradables se representan con mayor claridad que los placenteros.

Pérdida de la discriminación olfatoria (agnosia olfatoria) Por último cabe considerar un trastorno en el que los aspectos perceptuales primarios del olfato (percepción de los olores, adaptación a los olores y reconocimiento de las diferentes intensidades de un mismo olor) están intactos, pero la capacidad para distinguir entre los olores y su reconocimiento por la calidad se halla trastornada o perdida. La bibliografía acerca de este tema suele referir este déficit como trastorno de la discriminación olfatoria. Sin embargo, en cuanto a las demás modalidades sensitivas, la incapacidad para identificar y dar nombre a una sensación percibida se denominaría *agnosia*. El reconocimiento de este déficit requiere pruebas especiales como comparar muestras, identificar y nombrar diversas esencias, y determinar si dos aromas son idénticos o diferentes. Está demostrado que las alteraciones de la función olfatoria de esta clase caracterizan a los pacientes con la forma alcohólica de psicosis de Korsakoff; esta anomalía no puede atribuirse a trastorno de la agudeza olfatoria o a incapacidad para el aprendizaje y la memoria (Mair y col.). Como se indicó antes, es más probable que el trastorno olfatorio del paciente alcohólico con psicosis de Korsakoff se deba a lesiones del núcleo dorsal medial del tálamo; diversas observaciones efectuadas en animales indican que este núcleo y sus conexiones con la corteza orbitofrontal originan los déficit en la discriminación de los olores (Mair y col.; Slotnick y Kaneko). Eichenbaum y colaboradores demostraron un trastorno semejante de las capacidades olfatorias en un paciente que se sometió a resecciones bilaterales extensas de los lóbulos temporales mediales. Se creyó que la operación había eliminado una parte sustancial de las aferencias olfatorias y de la corteza frontal y del tálamo, aunque no se efectuó una verificación anatómica al respecto. Andy y colaboradores observaron una reducción semejante en la distinción de los olores en los pacientes con amigdalotomía estereotáxica o quirúrgica. Por tanto, al parecer se requieren ambas partes de las vías olfatorias superiores (lóbulos temporales mediales y núcleos dorsales mediales) para distinguir e identificar los olores.

SENTIDO DEL GUSTO

Consideraciones anatómicas y fisiológicas

Los receptores sensitivos del gusto (yemas gustativas) se distribuyen sobre la superficie de la lengua y, en menor número, sobre el paladar blando, la faringe, la laringe y el esófago. Se localizan sobre todo a lo largo del epitelio de las superficies laterales de las papilas circunvaladas y foliadas, y en menor grado sobre la superficie de las papilas fungiformes. Las yemas gustativas son estructuras redondas u ovales compuestas cada una por 200 células receptoras orientadas en sentido vertical distribuidas como las duelas de un barril. La porción superficial de la yema está marcada por una pequeña abertura, el poro o fosita gustativos, que se abre hacia la superficie mucosa. Las puntas de las células sensitivas se proyectan a través del poro como cierta cantidad de microvellosidades filiformes ("vellos gustativos"). Fibras sensitivas amielínicas finas penetran en la base de la yema gustativa y hacen sinapsis directa con las células gustativas sensitivas, que carecen de axones.

Los receptores del gusto se activan por la acción de sustancias químicas en solución y transmiten su actividad a lo largo de nervios sensoriales hacia el tallo cerebral. Hay cuatro sensaciones gustativas primarias que se valoran con facilidad y se conocen desde hace mucho tiempo: salada, dulce, amarga y ácida; en fecha reciente se añadió una quinta, *"umani"* —el sabor del glutamato y aspartato y de ciertos ribonucleótidos. La gama completa de sensaciones gustativas es mucho más amplia y consiste en combinaciones de estas sensaciones gustativas elementales. Los conceptos antiguos de un "mapa lingual", que implicaba la existencia de áreas específicas encargadas de uno u otro sabor, son incorrectos.

Cualquier yema gustativa reacciona a diversas sustancias con sabor, pero cada una siempre es sensible de manera preferencial a un tipo de estímulo. En otras palabras, los receptores sólo son específicos hasta cierto punto. La sensibilidad de estos receptores es notable: apenas 0.05 mg/100 ml de solución de sulfato de quinina desencadenan un sabor amargo cuando se aplican a la base de la lengua.

En fecha reciente se encontró que en el señalamiento de las sensaciones gustativas en los receptores linguales actúa un sistema de transducción de proteína G (gustaductina) similar al de la olfacción. En el comentario de Brand que se cita en la Bibliografía se encuentra una discusión sobre este sistema.

Las células receptoras de las yemas gustativas tienen un ciclo vital breve (cerca de 10 días) y se reemplazan de manera constante por la división mitótica de las células epiteliales basales adyacentes. El número de yemas gustativas, que no es grande desde el principio, se reduce de modo gradual con el paso de la edad; también ocurren cambios en las membranas de las células gustativas, con alteración de la función de los canales iónicos y receptores (Mistretta). La agudeza de ambos, el gusto y el olfato, disminuye (todo comienza a saber y oler igual). De acuerdo con Schiffman, los umbrales gustativos de sal, agentes endulzantes y aminoácidos son 2 a 2.5 veces mayores en los ancianos que en los jóvenes. La reducción de la agudeza del gusto y el olfato que acompaña al envejecimiento puede conducir a una distorsión de los hábitos alimentarios (p. ej., uso excesivo de sal y otros condimentos) y contribuir a la anorexia y la pérdida de peso de las personas de edad avanzada.

Richter estudió la importancia biológica del gusto en la nutrición normal. Los animales que se tornan deficientes en sodio, calcio, ciertas vitaminas, proteínas, etc., seleccionan en forma automática los alimentos correctos, con base en su sabor, a fin de compensar su deficiencia. En ratas, se encontró que polimorfismos genéticos interesantes en el receptor de sustancias dulces sustentan diferencias en la propensión a consumir sustancias dulces (Chaudhari y Kinnamon).

Inervación de regiones linguales Los impulsos sensitivos del gusto se originan en diversos sitios de la bucofaringe y se transmiten al bulbo raquídeo a través de varios nervios craneales (V, VII, IX y X). La vía principal se origina en los *dos tercios anteriores de la lengua*; las fibras gustativas se integran primero en el nervio lingual (una rama principal de la división mandibular del nervio trigémino [quinto par]). Después de transcurrir por este nervio a corta distancia, divergen para ingresar en la cuerda del tímpano (una rama del séptimo nervio craneal); desde esta rama nerviosa pasan por la rama intermediaria y el ganglio geniculado del séptimo nervio a la parte rostral del núcleo del fascículo solitario en el bulbo raquídeo, donde convergen todas las aferencias gustativas (véase más adelante). Las fibras provenientes de las yemas gustativas del paladar pasan por el ganglio pterigopalatino y el nervio petroso superficial mayor, se unen con el nervio facial en el ganglio geniculado y prosiguen hacia el núcleo del fascículo solitario (fig. 47-3). Es posible que las fibras gustativas provenientes de la lengua lleguen también al tallo cerebral por la división maxilar inferior del nervio trigémino. La presencia de esta vía alternativa parece explicar los casos informados de pérdida unilateral del gusto después de la sección de la raíz del nervio trigémino y aquéllos en los que no ocurre pérdida del gusto con la sección de la cuerda del tímpano.

Desde el *tercio posterior de la lengua*, el paladar blando y los arcos palatinos, las fibras gustativas se conducen por el nervio glosofaríngeo y el ganglio nodoso hacia el núcleo del fascículo solitario. Las fibras del gusto provenientes de la parte dorsal extrema de la lengua y las pocas que se originan en las papilas gustativas de la faringe y la laringe discurren por el nervio vago. Las partes rostral y lateral del núcleo del fascículo solitario, que reciben las fibras aferentes especiales (del gusto) desde los nervios facial y glosofaríngeo, constituyen el *núcleo gustativo*. Es probable que ambos lados de la lengua estén representados en este núcleo.

Ha sido difícil rastrear la segunda neurona sensitiva para el gusto. Las neuronas del núcleo del fascículo solitario se proyectan hacia los núcleos adyacentes (p. ej., núcleos motor dorsal del vago, ambiguo, salivatorios superiores e inferiores, trigémino y nervios faciales), que desempeñan funciones reflejas viscerosviscerales y viscerosomáticas, pero se cree que las relacionadas con el reconocimiento consciente del sabor forman una vía ascendente hasta un núcleo parabraquial pontino. A partir de este último se rastrearon dos vías ascendentes (en animales). Una es el lemnisco solitario talámico que llega al núcleo ventroposteromedial del tálamo. La segunda vía pasa hacia las partes ventrales del prosencéfalo, a partes del hipotálamo (donde tal vez ejerce influencias en la función vegetativa) y otras áreas límbicas basales del prosencéfalo en el gancho del lóbulo temporal o cerca del mismo. Otras fibras ascendentes yacen cerca del lemnisco medio y son tanto cruzadas como directas. Experimentos efectuados en animales indican que los impulsos gustativos talámicos se proyectan hacia la zona de la lengua y la cara de la corteza sensitiva posrolándica. Quizás ésta sea la estación final de las proyecciones gustativas en el ser humano también, puesto que se producen alucinaciones gustativas mediante estimulación eléctrica de los opérculos parietal, rolándico o ambos (Hausser-Hauw y Bancaud). Penfield y Faulk produjeron sensaciones gustativas características por estimulación de la porción anterior de la ínsula.

Manifestaciones clínicas

Valoración de la sensación del gusto Es posible identificar el deterioro unilateral del gusto tirando de la lengua con una esponja de gasa y utilizando un aplicador humedecido para colocar unos cuantos cristales de sal o azúcar en distintas partes de la misma; a continuación, se limpia la lengua y se pide al sujeto que comente lo que saboreó. Un estímulo que se utiliza para sustituir la sensación ácida es una corriente directa de bajo voltaje cuyos electrodos pueden colocarse con precisión en la superficie de la lengua. Si la pérdida gustativa es bilateral, suelen utilizarse enjuagues bucales con una solución diluida de sacarosa, cloruro de sodio, ácido cítrico y cafeína. Después de aplicar el enjuague, se escupe el líquido de prueba y se lava la boca con agua. El paciente indica si probó una sustancia y se le pide que la identifique. Se diseñaron tipos de aparatos especiales (electrogustómetros) a fin de medir la intensidad del sabor, determinar la detección y reconocer los umbrales de estímulos gustativos y olfatorios (Krarup; Henkin y col.), pero están más allá del objetivo del examen clínico usual.

Causas de pérdida del gusto Además de la pérdida del sentido del gusto que acompaña al envejecimiento normal (véase antes), es probable que la causa más frecuente de trastorno de la sensación del gusto sea el tabaquismo intenso, en particular de pipa. La sequedad extrema de la lengua por cualquier causa puede producir pérdida temporal o reducción del sentido del gusto (*ageusia* o *hipogeusia*) porque la saliva es esencial para la función gustativa normal. La saliva actúa como solvente para los compuestos químicos de los alimentos y para conducirlos a los receptores gustativos. La sequedad de la boca (xerostomía) por secreción insuficiente de saliva, como en caso de síndrome de Sjögren, la hiperviscosidad de la saliva, como en la fibrosis quística, la radioterapia de cabeza y cuello, y la pandisautonomía, todas, interfieren con el gusto. El número de papilas circunvaladas y fungiformes se reduce también en caso de disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day), lo que explica la disminución de la capacidad para percibir el sabor de los alimentos dulces y salados. La ageusia rara vez produce quejas del paciente cuando es unilateral. El sabor suele perderse sobre la mitad de la lengua (salvo en la parte de atrás) en los casos de parálisis de Bell (como se indica en la pág. 1181).

Una disminución permanente de la agudeza del gusto y el olfato (hipogeusia e hiposmia), en ocasiones relacionada con perversiones de estas funciones sensoriales (disgeusia y disosmia), puede ocurrir después de las enfermedades del tipo de la influenza. Estas anomalías se vinculan con cambios patológicos tanto en las yemas gustativas como en la mucosa nasal. En un grupo de 143 pacientes que experimentaban hipogeusia e hiposmia, 87 eran casos de este tipo subsecuente a la influenza (Henkin y colaboradores); los restantes desarrollaron sus síntomas como acompañantes de esclerodermia, hepatitis aguda, encefalitis vírica, mixedema, insuficiencia suprarrenal, lesiones malignas, deficiencias de vitamina B y A, y administración de gran variedad de sustancias.

Según Schiffman, se han relacionado más de 250 fármacos con alteraciones de la sensación gustativa. Los principales agresores incluyen medicamentos hipolipémicos, antihistamínicos, antimicrobianos, antineoplásicos, broncodilatadores, antidepresivos y anticonvulsivos. Se sabe poco sobre los mecanismos por los que los fármacos inducen estos efectos.

La deformación del sentido del gusto o la pérdida de éste es una queja frecuente en pacientes con diversos tumores malignos. Desde luego, los tumores bucofaríngeos pueden abolir el gusto al invadir la cuerda del tímpano o los nervios linguales. La desnutrición por neoplasias o radioterapia también puede producir ageusia, como señalaron Settle y colaboradores. Algunos pacientes con ciertos carcinomas insisten en que su umbral para saborear los alimentos amargos está en aumento y hay casos de radiaciones por cáncer mamario o tumores sublinguales o bucofaríngeos en los que la persona encuentra intolerables los alimentos agrios. La pérdida del gusto por radiación de la bucofaringe suele recuperarse en unas semanas o algunos meses; la reducción del recambio de las yemas gustativas causada por la radioterapia es sólo temporal.

Henkin y colaboradores describieron un síndrome interesante, llamado *hipogeusia idiopática*, en el que la agudeza gustativa se acompaña de disgeusia, hiposmia y disosmia. Los alimentos tienen un sabor y un aroma desagradables para el paciente, al punto de considerarlos nauseabundos (cacogeusia y cacosmia); la persistencia de estos síntomas puede conducir a pérdida de peso, ansiedad y depresión. Se dice que los pacientes con este trastorno tienen concentración disminuida de cinc en la saliva parotídea y que responden a las dosis orales pequeñas de sulfato de cinc. Los autores aún no tienen oportunidad de confirmar esta observación.

Otro trastorno poco definido es el llamado *síndrome de la boca ardiente*, que ocurre con más frecuencia en las mujeres posmenopáusicas y se caracteriza por dolor intrabucal persistente intenso (sobre todo en la lengua). Los autores observaron lo que consideran formas fragmentarias del síndrome en las que el dolor y el ardor se aíslan al borde alveolar o la mucosa gingival. La mucosa bucal parece normal y algunos pacientes pueden referir una disminución de la sensibilidad gustativa. En un grupo pequeño de dichos pacientes se demuestra diabetes o deficiencia de vitamina B_{12}, pero en la mayoría no puede encontrarse una enfermedad sistémica o una anormalidad local. Pocos de dichos casos encontrados por los autores parecen tener una enfermedad depresiva y responden de manera variable a la administración de antidepresivos tricíclicos. Puede ser útil el clonacepam y se ha intentado la capsaicina con resultados inciertos. Este trastorno se comenta en el capítulo 10.

No se ha publicado que las lesiones del bulbo raquídeo causen ageusia, tal vez porque el núcleo del fascículo solitario suele encontrarse fuera de la zona de infarto o debido a que en cada núcleo están representados los dos lados de la lengua. No obstante, las lesiones unilaterales del tálamo y el lóbulo parietal se relacionan con trastorno contralateral de la sensación del gusto.

Como se indicó antes, en ocasiones un aura gustativa marca el inicio de una crisis convulsiva originada en la corteza frontoparietal (suprasilviana) o la región del gancho del hipocampo. Las alucinaciones gustativas son mucho menos frecuentes que las olfatorias. Empero, las primeras se observaron en 30 de 718 casos de epilepsia resistente al tratamiento (Hausser-Hauw y Bancaud). Durante la intervención quirúrgica estos investigadores produjeron un aura de sabor desagradable mediante estimulación eléctrica de los opérculos parietal y frontal, y también por estimulación del hipocampo y la amígdala (convulsiones del gancho del hipocampo). En su opinión el foco gustativo de bajo umbral del gusto en el lóbulo temporal es secundario a desorganización funcional de la corteza gustativa opercular a causa de las convulsiones. Las alucinaciones gustativas fueron más frecuentes con lesiones del hemisferio derecho y en la mitad de los casos el aura gustativa fue seguida de una crisis convulsiva.

BIBLIOGRAFÍA

AGOSTA WC: *Chemical Communication: The Language of Pheromones*. New York, Scientific American Library, Freeman, 1992.

AMOORE JE: Specific anosmias, in Getchell TV, Bartoshuk LM, Doty RL, Snow JB (eds): *Smell and Taste in Health and Disease*. New York, Raven Press, 1991, pp 655–664.

ANDY OJ, JURKO MF, HUGHES JR: The amygdala in relation to olfaction. *Confin Neurol* 37:215, 1975.

BRAND JG: Within reach of an end to unnecessary bitterness. *Lancet* 356: 1371, 2000.

BUCK LB: Smell and taste: The chemical senses, in Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds): *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2000, pp 625–647.

CHITANONDH H: Stereotaxic amygdalotomy in the treatment of olfactory seizures and psychiatric disorders with olfactory hallucinations. *Confin Neurol* 27:181, 1966.

CHAUDHARI N, KINNAMON SC: Molecular basis of the sweet tooth? *Lancet* 358:210, 2001.

DOTY RL: Olfactory dysfunction in neurodegenerative disorders, in Getchell TV et al (eds): *Smell and Taste in Health and Disease*. New York, Raven Press, 1991, pp 735–751.

DOTY RL, SHAMAN P, APPLEBAUM SL: Smell identification ability: Changes with age. *Science* 226:1441, 1984.

DOTY RL, SHAMAN P, DANN M: Development of University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Physiol Behav* 32:489, 1984.

EICHENBAUM H, MORTON TH, POTTER H, CORKIN S: Selective olfactory deficits in case H.M. *Brain* 106:459, 1983.

GETCHELL TV, DOTY RL, BARTOSHUK LM, SNOW JB JR (eds): *Smell and Taste in Health and Disease*. New York, Raven Press, 1991.

HAUSSER-HAUW C, BANCAUD J: Gustatory hallucinations in epileptic seizures. *Brain* 110:339, 1987.

HENDRIKS AP: Olfactory dysfunction. *Rhinology* 4:229, 1988.

HENKIN RI, GILL JR JR, BARTTER FC: Studies on taste thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: The effect of adrenocorticosteroids. *J Clin Invest* 42:727, 1963.

HENKIN RI, LARSON AL, POWELL RD: Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia and dysosmia following influenza-like infection. *Ann Otol* 84:672, 1975.

HENKIN RI, SCHECHTER PJ, HOYE R, MATTERN CFT: Idiopathic hypogeusia with dysgeusia, hyposmia, and dysosmia: A new syndrome. *JAMA* 217:434, 1971.

HYMAN BT, VAN HOESEN GW, DAMASIO AR: Alzheimer disease: Cell specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 225:1168, 1984.

KIMMELMAN CP: Clinical review of olfaction. *Am J Otolaryngol* 14:227, 1993.

KRARUP B: Electrogustometry: A method for clinical taste examinations. *Acta Otolaryngol* 69:294, 1958.

MAIR R, CAPRA C, MCENTEE WJ, ENGEN T: Odor discrimination and memory in Korsakoff's psychosis. *J Exp Psychol* 6:445, 1980.

MISTRETTA CM: Aging effects on anatomy and neurophysiology of taste and smell. *Gerontology* 3:131, 1984.

PENFIELD W, FAULK ME: The insula: Further observations on its function. *Brain* 78:445, 1955.

Pryse-Phillips W: Disturbances in the sense of smell in psychiatric patients. *Proc R Soc Med* 68:26, 1975.

Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD: Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:88, 1987.

Reed RR: The molecular basis of sensitivity and specificity in olfaction. *Cell Biol* 5:33, 1994.

Richter CP: Total self-regulatory functions in animals and human beings. *Harvey Lect* 38:63, 1942–1943.

Schiffman SS: Drugs influencing taste and smell perception, in Getchell TV et al (eds): *Smell and Taste in Health and Disease*. New York, Raven Press, 1991, pp 845–850.

Schiffman SS: Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA* 276:1357, 1997.

Settle RG, Quinn MR, Brend JG: Gustatory evaluation of cancer patients, in Von Eys J, Nichols BL, Seeling MS (eds): *Nutrition and Cancer*. New York, Spectrum, 1979.

Slotnick BM, Kaneko N: Role of mediodorsal thalamic nucleus in olfactory discrimination learning in rats. *Science* 214:91, 1981.

Sumner D: Disturbances of the senses of smell and taste after head injuries, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 24. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 1–25.

Sumner D: Post-traumatic ageusia. *Brain* 90:187, 1967.

Wysocki CJ,Meredith H: The vomeronasal system, in Finger TE, Silver WL (eds): *Neurobiology of Taste and Smell*. New York, Wiley, 1987, pp 125–150.

Young JM, Trask BJ. The sense of smell: Genomics of vertebrate odorant receptors. *Hum Mol Genet* 11:1153, 2002.

Zilstorff W: Parosmia. *J Laryngol Otol* 80:1102, 1966.

CAPÍTULO 13

TRASTORNOS DE LA VISIÓN

La facultad de la visión es la fuente más importante de información del hombre acerca del mundo. Como testigo de la importancia de la función visual está la magnitud de su representación en el sistema nervioso central. La parte más grande del cerebro se relaciona con la visión: el control visual del movimiento así como la percepción de las palabras impresas y la forma y color de los objetos. El nervio óptico es una estructura del sistema nervioso central (CNS) con más de un millón de fibras (en comparación con las 50 000 del nervio auditivo). El sistema visual tiene una importancia especial en varios otros aspectos y su estudio ha permitido mejorar notablemente los conocimientos del sistema nervioso en cuanto a la organización de todos los sistemas neuronales sensoriales y asimismo la relación de la percepción con la cognición. De hecho, se sabe más sobre la visión que de cualquiera otra función sensorial. Debido a su composición variada de tejidos epitelial, vascular, colágeno, neural y pigmentario, los ojos son virtualmente un microcosmos médico, susceptible a muchas enfermedades. Más aún, los medios transparentes del ojo permiten la inspección directa de estos tejidos y ofrecen la oportunidad de observar durante la vida muchas lesiones de las afecciones médicas neurológicas y generales.

Como el ojo es el único órgano de la visión, los trastornos de la función visual (defectos de la agudeza y los campos visuales) se plantean de manera manifiesta como los síntomas más frecuentes e importantes de enfermedad ocular. Con frecuencia se usan varios términos para describir la pérdida visual. *Amaurosis* se refiere a la ceguera, en especial a la que no se debe a un error de la refracción o una anomalía intrínseca del propio ojo. *Ambliopía* tiene casi el mismo significado: disminución de la visión por cualquier causa, ocular o extraocular. *Nictalopía* es el término para la deficiencia de la visión al anochecer o visión nocturna y se vincula con el déficit de vitamina A, la retinitis pigmentaria y muchas veces ceguera al color. También existen síntomas positivos (fosfenos, ilusiones visuales y alucinaciones), pero son menos significativos que los síntomas de pérdida visual. La irritación, enrojecimiento, fotofobia, dolor, diplopía y estrabismo, cambios del tamaño pupilar y caída o cierre de los párpados son los otros síntomas y signos principales. El trastorno de la visión puede ser unilateral o bilateral, repentino o gradual, en crisis o duradero.

Las causas frecuentes de la visión anormal varían con el paso de la edad. En la infancia las causas principales son los defectos congénitos, miopía grave, hipoplasia del nervio óptico, fisuras ópticas y coloboma. A finales de la infancia y durante la adolescencia las causas ordinarias son la visión de cerca o miopía y la ambliopía por astigmatismo (cap. 14), aunque pueden pasar inadvertidas la retinopatía pigmentaria o la presencia de un tumor supraselar, del nervio óptico o retiniano. En la edad madura, por lo general a partir de la quinta década, es casi invariable una pérdida de la visión cercana (presbiopía, o pérdida progresiva de la acomodación) (a esta edad, se pierde la mitad, o más, de la amplitud del poder de acomodación y debe restituirse mediante lentes positivas). Más tarde aún, las causas más frecuentes de trastornos de la visión son cataratas, glaucoma, hemorragias y desprendimientos retinianos, degeneración macular y tumores, unilaterales o bilaterales.

Como regla, la *pérdida visual episódica* al inicio de la vida adulta, con frecuencia hemianópsica en este grupo de edad, se debe a migrañas. La otra causa importante de pérdida visual monocular transitoria (semanas) en este periodo de edad es la neuritis óptica, a menudo un precursor de esclerosis múltiple. En años posteriores de la vida, es más común la ceguera monocular transitoria, o *amaurosis fugaz*, que perdura minutos a horas; se debe a una enfermedad vascular, en particular estenosis de la arteria carótida ipsolateral o, con menor frecuencia, embolia o vasculitis de arteriolas de la retina. La amaurosis se presenta en niños o adultos jóvenes, en cuyo caso puede deberse a lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípidos relacionado, o es posible que no se descubra alguna causa. En el cuadro 13-1 se incluye una lista de las causas de pérdida visual episódica. Por supuesto, a cualquier edad, las enfermedades de la retina y de otros componentes del aparato ocular son causas importantes de *pérdida visual progresiva*, y al inicio el problema puede ser transitorio.

ATENCIÓN DE LA PÉRDIDA VISUAL

En la investigación de cualquier trastorno de la visión se debe intentar aclarar siempre lo que quiere decir el paciente cuando señala que no ve bien, puesto que el trastorno en cuestión puede variar mucho, desde miopía o presbiopía hasta lagrimeo excesivo, diplopía, síncope parcial o incluso aturdimiento o mareos. Por fortuna, lo que afirma el individuo puede verificarse mediante medición de la agudeza visual, que es la parte de mayor importancia de la exploración ocular. El examen es completo cuando se añaden inspección de los medios de refracción y los fondos ópticos, en especial de la región macular, pruebas de los reflejos pupilares y proyección de los campos visuales. También es esencial examinar los movimientos del ojo, en particular cuando se sospecha estrabismo al inicio de la vida indicado por ambliopía, como se comenta en el capítulo 14. En la medición de la agudeza visual lejana se utiliza el *cartelón de Snellen*, que incluye letras (o números o dibujos) dispuestas en hileras de tamaño decreciente. Se estudia cada ojo por separado y, si se requieren anteojos, deben emplearse para visión lejana y no para leer. La letra en la parte superior del cartelón encierra 5 min de un arco a una distancia de 200 pies (o alrededor de 60 metros). El paciente sigue hileras de letras que de manera normal pueden leerse a distancias menores. La agudeza se informa como una fracción no matemática que representa la capacidad del sujeto comparada con la de una persona con capacidad de visión lejana normal. En con-

Cuadro 13-1
Causas de pérdida visual episódica

Adolescencia y edad adulta joven
- Migraña
- Neuritis óptica
- Síndrome de anticuerpo antifosfolípido y lupus eritematoso sistémico
- Compresión neoplásica temprana del nervio óptico
- Arteritis aórtica de Takayasu
- Neurorretinitis vírica
- Idiopática

Edad adulta
- Estenosis o disección carotídea
- Embolia de la retina
- Enfermedad ateroesclerótica intrínseca de la arteria central de la retina
- Arteritis temporal (por lo general mayores de 55 años)
- Glaucoma

secuencia, si el paciente sólo puede leer la letra superior a 20 pies de distancia en lugar de los 200 normales, se expresa la agudeza visual como 20/200 o, si se mide la distancia en metros en lugar de pies, 6/60. Cuando la visión del sujeto es normal, la agudeza visual será igual a 20/20, o 6/6 si se emplea la escala métrica. Muchas personas, en especial durante la juventud, pueden leer a 20 pies la línea que de manera habitual suele leerse a 15 pies del cartelón (20/15) y por consiguiente tienen una visión mejor que la normal. Los pacientes con un error de refracción corregido deben utilizar sus anteojos durante la prueba. En estudios a la cabecera, puede emplearse un "cartelón para cerca" o papel periódico sostenido a 35 centímetros (14 pulgadas) de los ojos y expresarse los resultados en una distancia equivalente como si se hubiera utilizado un cartelón para visión lejana. En estos casos, también se usa en ocasiones el sistema Jaeger (J1 es visión "normal" y corresponde a 20/25, J5 a 20/50, J10 a 20/100, J16 a 20/200, etc.). En niños pequeños puede estimarse la agudeza si se les solicita que imiten los movimientos de los dedos del examinador a distancias variables o que reconozcan y tomen objetos de diversos tamaños a distancias variables. Casi en todas las jurisdicciones se requiere una agudeza corregida de 20/40 o mejor en un ojo a fin de obtener y conservar una licencia para conducir.

Si la agudeza visual (con anteojos) es menor de 20/20, significa que el error de refracción no se corrigió como corresponde o bien que existe alguna otra razón para su disminución. Suele descartarse la posibilidad de un error no refractivo si el paciente puede leer la línea 20/20 (no el cartelón para cerca) a través de un agujero hecho con un alfiler en una cartulina sostenida enfrente del ojo. El agujero puntiforme permite que caiga en la fóvea macular (el área de mayor agudeza visual) un haz de luz estrecho sin deformarse por la curvatura del cristalino; ello elimina el sistema óptico del ojo, y en consecuencia sólo valora la mácula, por lo que debe proporcionar una agudeza visual de 20/20 si las estructuras de los medios oculares (córnea, cristalino y humores acuoso y vítreo) son transparentes.

Se pueden descubrir grados menores de trastorno visual mediante estimulación alternada de cada ojo con un objeto blanco brillante o de color, lo que permite al individuo comparar la intensidad de la visión en ambos ojos. Los objetos se ven mucho menos brillantes y los colores mucho menos saturados cuando se observan con el ojo deficiente.

La luz que entra en el ojo se enfoca a través del cristalino biconvexo sobre la capa exterior de la retina. En consecuencia, deben ser transparentes córnea, líquido de la cámara anterior, cristalino y vítreo y la propia retina. La claridad de estos medios puede determinarse por métodos oftalmoscópicos y una prueba completa requiere, además, que se dilate la pupila por lo menos hasta que tenga 6 mm de diámetro. Esto se logra mejor mediante instilación de dos gotas de fenilefrina a la concentración de 2.5 o tropicamida a la concentración de 0.5 a 1.0% (o ambos fármacos) en cada ojo después de medir la agudeza visual, anotar las reacciones pupilares y estimar la presión intraocular. En los ancianos deben emplearse concentraciones menores de estos agentes midriáticos. La acción midriática de la fenilefrina dura tres a seis horas. Muy rara vez la dilatación pupilar precipita un *ataque* de *glaucoma de ángulo estrecho* (que se manifiesta como disminución de la visión, dolor ocular, náuseas y vómitos); esto exige atención inmediata de un oftalmólogo.

El examinador puede percatarse de las opacidades de los medios de refracción mediante revisión del ojo a través de una lente positiva potente del oftalmoscopio a una distancia de 15 a 30 cm; al ajustar la lente desde la positiva alta hasta una lectura 0 o negativa es posible "enfocar a la profundidad" desde la córnea hasta la retina. Según sea el error de refracción del examinador, las opacidades del cristalino se ven mejor con las lentes entre los límites de +20 a +12. La retina queda enfocada con lentes de +1 a –1. La pupila se observa como una estructura circular roja (reflejo rojo), que es el color que le confiere la sangre contenida en los capilares de la capa coroidea. Si están limpios todos los medios de refracción, la visión reducida que no se corrige con anteojos se debe a defectos en mácula, nervio óptico o las partes del encéfalo con los que está conectado este último. La principal limitación de la oftalmoscopia directa es que no permite observar lesiones en la retina que se encuentran adelante del ecuador del globo; éstas sólo se observan con el método indirecto.

CAUSAS NO NEUROLÓGICAS DE VISIÓN REDUCIDA

Dentro de los confines de este capítulo, es francamente difícil explicar todas las causas de opacidad de los medios de refracción. Sólo se comentan aquéllas con las consecuencias médicas o neurológicas más relevantes. Aunque los cambios de los medios de refracción no abarcan primordialmente al tejido nervioso, algunos se relacionan muchas veces con afección neurológica y ofrecen indicios de su presencia.

En la *córnea* la anomalía más frecuente es retracción cicatrizal a causa de traumatismo e infección. Pueden ocurrir ulceración y fibrosis subsecuente en caso de herpes simple recurrente, herpes zoster e infecciones tracomatosas o en ciertos síndromes mucocutáneos oculares (Stevens-Johnson, Reiter). La hipercalcemia secundaria a sarcoide, hiperparatiroidismo e intoxicación con vitamina D o síndrome de leche y álcalis puede originar precipitados de fosfato y carbonato de calcio por debajo del epitelio corneal, sobre todo en un plano que corresponde a la fisura interpalpebral: ésta es la llamada queratopatía en banda. Otras causas incluyen uveítis crónica, queratitis intersticial, edema de la córnea, distrofia corneal en encaje (amiloide) y glaucoma crónico. Se depositan polisacáridos en las córneas de los pacientes que sufren algunas de las mucopolisacaridosis (cap. 37) y cobre en caso de degeneración hepatolenticular (anillo de Kayser-Fleischer, pág. 831). Pueden observarse depósitos de cristales en caso de mieloma múltiple y crioglobulinemia. Además, las córneas se empañan de manera difusa en ciertas enfermedades del almacenamiento lisosómico (cap. 37). El arco senil que se produce en una edad más temprana (a causa de hipercolesterolemia) y combinado en ocasiones con depósitos de lípidos amarillos en los párpados y la piel periorbitaria (xantelasma) sirve como marcador de alteración vascular ateromatosa.

En cuanto a la *cámara anterior* del ojo, el problema frecuente es un impedimento a la salida del humor acuoso, que produce excavación del disco óptico y pérdida visual, es decir, *glaucoma*. En más de 90% de los casos (en el tipo del glaucoma de ángulo abierto) no se conoce la causa de este síndrome; se sospecha un factor genético. En este tipo los conductos de drenaje se comprueban normales. En cerca de 5% de los casos el ángulo entre la pupila y la porción más lateral de la córnea es estrecho y se bloquea cuando la pupila se dilata (glaucoma de ángulo estrecho). En los casos restantes el trastorno es secundario a cualquier proceso patológico que bloquea los conductos de salida: desechos inflamatorios de la uveítis, eritrocitos por hemorragia hacia la cámara anterior (hifema) o neoformación de vasos y tejido conjuntivo sobre la superficie del iris (rubeosis del iris), complicación rara de la isquemia ocular consecutiva a diabetes mellitus y oclusión carotídea. La pérdida de la visión es gradual en el glaucoma de ángulo abierto y el ojo se ve normal, a diferencia del ojo rojo y doloroso del glaucoma de ángulo estrecho. Sin embargo, algunos casos de glaucoma de ángulo abierto progresan hacia la pérdida rápida de la visión.

Las presiones intraoculares que de manera persistente superan los 20 mmHg pueden lesionar el nervio óptico. Esto llega a manifestarse primero como defecto arqueado en el campo nasal superior o inferior, o como aumento de tamaño de la mancha ciega que, si no se trata, puede progresar hasta ceguera. El hallazgo clásico en el glaucoma, denominado *defecto del campo de Bjerrum,* consiste en un escotoma en arco que se extiende desde el punto ciego y se dispersa alrededor de la mácula para terminar en una línea horizontal

en el ecuador nasal. Otros patrones característicos de los campos visuales son extensiones a manera de alas desde la mancha ciega (escotoma de Seidel) y estrechamiento del cuadrante nasal superior que puede progresar hasta un borde inferior, que corresponde al rafe horizontal de la retina (escalón nasal). La lesión se halla a la altura de la cabeza del nervio óptico; con el oftalmoscopio, el disco óptico aparece excavado y toda palidez presente se extiende sólo hasta su borde y no más allá, lo que lo distingue de las neuropatías ópticas. Al contrario de las creencias comunes entre los médicos, en la actualidad se reconoce que la presión intraocular alta sólo es un factor de riesgo de glaucoma y es posible observar daño óptico en pacientes con presión normal.

En el *cristalino,* la formación de cataratas es la anomalía más frecuente. No se conoce la causa del tipo ordinario en los ancianos. La "catarata de azúcar" de la diabetes mellitus es resultado de concentraciones sanguíneas de glucosa elevadas de manera sostenida, que se transforman en el cristalino en sorbitol, cuya acumulación da lugar a un gradiente osmótico elevado con tumefacción y destrucción de las fibras del cristalino. La galactosemia es una anomalía mucho más rara, pero el mecanismo de formación de catarata en este caso es semejante, es decir, acumulación de dulcitol en el cristalino. En caso de hipoparatiroidismo, la disminución de la concentración de calcio en el humor acuoso es la causa, de alguna manera, de la opacificación de las fibras superficiales del cristalino de formación reciente. Se cree que las dosis elevadas prolongadas de clorpromacina y corticoesteroides, lo mismo que la radioterapia, también inducen opacidades del cristalino en algunos pacientes. El síndrome de Down y el oculocerebrorrenal (cap. 38), la ataxia espinocerebelosa con oligofrenia (cap. 39) y ciertos síndromes dermatológicos (dermatitis atópica, ictiosis congénita, incontinencia pigmentaria) se acompañan también de opacidades del cristalino. Se relacionan con tipos especiales de cataratas la distrofia miotónica (cap. 50) y, rara vez, la enfermedad de Wilson (cap. 37). La subluxación del cristalino es efecto del debilitamiento de sus ligamentos zonulares y se produce en caso de sífilis, síndrome de Marfan (ascendente) y homocistinuria (descendente).

En el *humor vítreo* puede ocurrir hemorragia por rotura de un vaso sanguíneo ciliar o retiniano. A la exploración oftalmoscópica, la hemorragia se ve como enturbiamiento difuso de parte del humor vítreo o la totalidad de éste, o bien, si la sangre se encuentra entre la retina y el vítreo y desplaza a este último en vez de mezclarse con él, toma la forma de una tumoración definida con precisión. Las causas frecuentes son traumatismo orbitario o craneal, rotura de un aneurisma intracraneal o malformación arteriovenosa con presión intracraneal elevada, rotura de vasos recién formados de la retinopatía proliferativa en los sujetos con diabetes mellitus y desgarros retinianos, en los cuales la hemorragia se abre paso por la membrana limitante interna de la retina. Las opacidades más frecuentes del humor vítreo son los "cuerpos flotantes" o "manchas delante de los ojos" benignos, que se manifiestan como punteados o hilos grisáceos con los cambios de la posición de los ojos; pueden ser muy molestos o incluso alarmantes hasta que la persona deja de concentrar la vista en ellos.

El inicio del desprendimiento de retina puede anunciarse como una descarga súbita de luces centelleantes que se acompaña de aumento de los cuerpos flotantes. Los pacientes que se quejan de destellos y manchas brillantes en la visión deben examinarse con el oftalmoscopio indirecto a fin de descartar desgarros, agujeros o desprendimientos. Otro suceso común con la edad creciente es encogimiento del humor vítreo y retracción de la retina, que causan estrías luminosas (fosfenos), por lo general en la periferia del campo visual. Suele pensarse que los fosfenos, que se conocen como *estrías relampagueantes de Moore,* son muy benignos, pero pueden indicar desgarros o desprendimiento incipiente de la retina o el vítreo y debe valorarlos de inmediato un oftalmólogo. Son más notables durante los movimientos del globo, al cerrar los párpados, al momento de la acomodación, con los movimientos sacádicos del ojo y con la exposición repentina a la oscuridad. El vítreo puede infiltrarse por un linfoma de origen cerebral; en los casos raros en que el linfoma se restringe al ojo puede utilizarse una biopsia mediante vitrectomía plana a fin de establecer el diagnóstico. Es posible asumir su presencia cuando hay una infiltración del vítreo y asimismo un linfoma cerebral.

El término *uveítis* se refiere a una enfermedad inflamatoria, infecciosa o no, que afecta cualquiera de las estructuras uveales (iris, cuerpo ciliar y coroides). Según Bienfang y colaboradores, la uveítis constituye 10% de todos los casos de ceguera legal en Estados Unidos. Las causas infecciosas de uveítis posterior son la toxoplasmosis y la enfermedad de inclusión citomegálica, que se presentan en forma preponderante en pacientes con sida y otras formas de disminución de la función inmunitaria. Los tipos autoinmunitarios no infecciosos son más frecuentes en adultos. La inflamación puede presentarse en la parte anterior o posterior del ojo, atrás del iris y extenderse a la retina y la coroides. La uveítis anterior se asocia en ocasiones con espondilitis anquilosante y el marcador HLA B-27, sarcoidosis y meningitis recurrente (enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada); las formas posteriores se relacionan con sarcoidosis, enfermedad de Behçet, esclerosis múltiple y linfoma.

Las enfermedades de la retina, en particular la degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética, son una causa más común de ceguera que las afecciones neurológicas, como se comenta con mayor amplitud en "Otras enfermedades de la retina".

CAUSAS NEUROLÓGICAS DE VISIÓN REDUCIDA

Ciertos hechos anatómicos y fisiológicos constituyen un requisito para poder interpretar las lesiones neurológicas que afectan la visión. Los estímulos visuales que entran en el ojo atraviesan las capas interiores de la retina para llegar a la capa más exterior (posterior), que contiene dos clases de células fotorreceptoras: los conos, con forma de matraces, y los bastoncillos, más delgados. Los fotorreceptores descansan sobre una capa única de células epiteliales pigmentadas que constituyen la superficie más exterior de la retina. Los bastoncillos y conos y el epitelio pigmentario reciben su riego sanguíneo de los capilares de la coroides, no de las arteriolas retinianas. Los bastoncillos contienen rodopsina, una proteína conjugada en la cual el grupo cromóforo es un carotenoide del tipo de la vitamina A. Los bastoncillos funcionan en la percepción de los estímulos visuales bajo luz mortecina (luz crepuscular o visión escotópica), y los conos se encargan de percibir los colores y los estímulos de luz brillante (visión fotópica). La mayor parte de los conos se concentra en la región macular, en particular en su parte central, la *fóvea*, y tiene como función proporcionar el grado más elevado de la agudeza visual. Los pigmentos especializados que se encuentran en los bastoncillos y conos absorben la energía luminosa y la transforman en señales eléctricas, que se transmiten hacia las células bipolares de la retina y, desde ellas, hacia las neuronas de ubicación más superficial (anterior) o las células ganglionares (fig. 13-1). No hay células ganglionares en la fóvea.

A medida que discurren a través de la superficie interna de la retina, los axones de las células ganglionares retinianas siguen una trayectoria arqueada. No son visibles porque son fibras amielínicas, aunque la retinografía con fluoresceína revela huellas de sus contornos y el examinador experimentado, valiéndose de una luz brillante y un filtro de color verde intenso, puede verlas a través de oftalmoscopia directa. Los axones de las células ganglionares se reúnen en los discos (papilas) ópticos y a continuación siguen sin interrupción a través de los *nervios ópticos*, el *quiasma óptico* y los *tractos ópticos* para hacer sinapsis con los núcleos geniculados externos, los co-

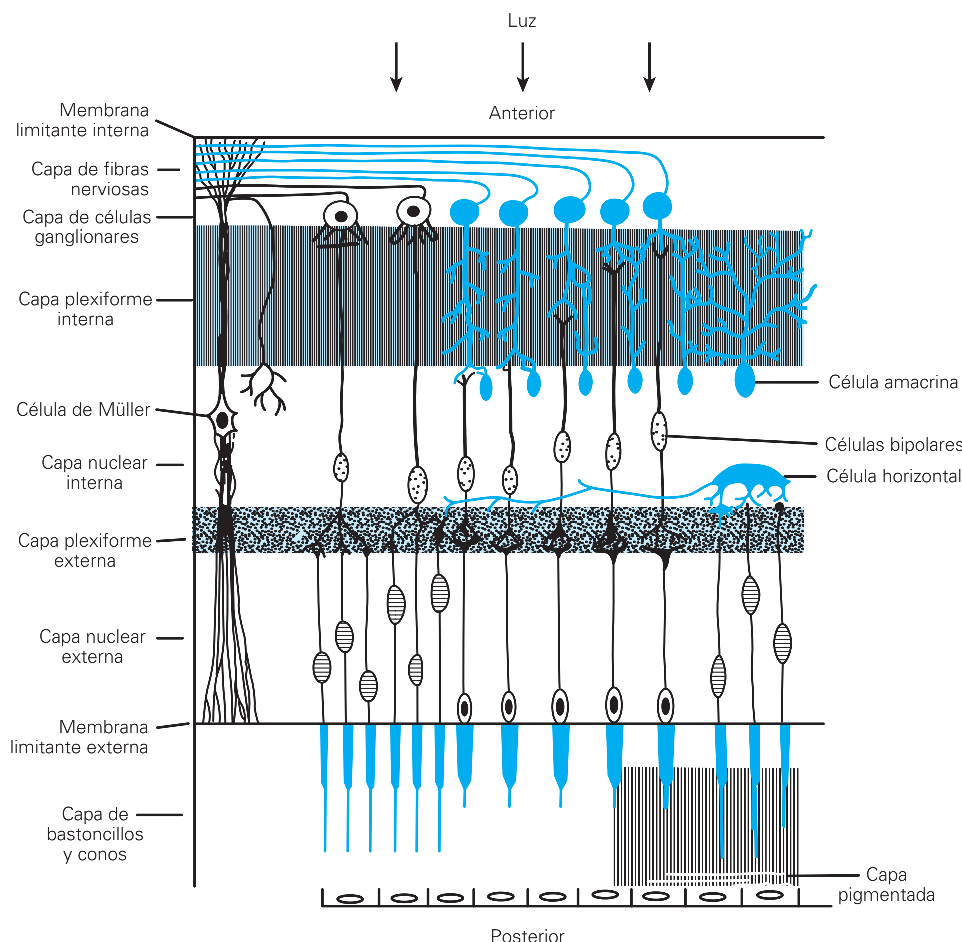


Figura 13-1. Esquema de los elementos celulares de la retina. La luz que entra en el ojo pasa a través de todo el espesor de la retina para llegar a los bastoncillos y conos (primer sistema de neuronas retinianas). Los impulsos que se originan en estas células se transmiten por las células bipolares (segundo sistema de neuronas retinianas) hacia la capa de células ganglionares. El tercer sistema de neuronas visuales consiste en las células ganglionares y sus axones, que corren de manera ininterrumpida por el nervio óptico, el quiasma óptico y los tractos ópticos y hacen sinapsis con las células del cuerpo geniculado externo. (Cortesía del Dr. E. M. Chester.)

lículos superiores y la región pretectoria del mesencéfalo (figs. 13-1 y 13-2). Las fibras derivadas de las células maculares forman un haz definido que ocupa primero el lado temporal del disco y el nervio óptico y, a continuación, adoptan una posición más central dentro del nervio (haz papilomacular). Estas fibras son de calibre más pequeño que las fibras periféricas del nervio óptico. Es importante tener en mente que las células ganglionares de la retina y sus extensiones axónicas son una parte exteriorizada del cerebro y que las reacciones patológicas en esta región reflejan su origen en el CNS.

En el quiasma óptico, las fibras que se derivan de la mitad nasal de cada retina se entrecruzan y prosiguen por el tracto (cintilla) óptico con las fibras temporales directas del otro ojo (figs. 13-2 y 13-3). En consecuencia, la interrupción del tracto óptico izquierdo produce un defecto hemianóptico en cada ojo, es decir, un defecto de campo homónimo (nasal izquierdo y temporal derecho) (fig. 13-2*D*). En las lesiones parciales de los tractos ópticos, los efectos visuales en ambos ojos no son exactamente congruentes, puesto que no se mezclan con uniformidad las fibras de los tractos. Existe un haz variable de fibras provenientes de la parte nasal inferior del nervio óptico que se vuelve hacia delante por el nervio óptico opuesto conforme éste cruza el quiasma (rodilla de Wilbrand). Las lesiones en este punto de "unión" del nervio óptico y el quiasma tienden, por tanto, a ocasionar un defecto cuadrántico contralateral, además del escotoma central, que se debe a la lesión ipsolateral del nervio óptico, como se ilustra en la figura 13-2*B*. El quiasma óptico se encuentra justamente por arriba del cuerpo de la hipófisis y forma, además, parte de la pared anterior del tercer ventrículo; de aquí que un tumor hipofisario puede comprimir desde abajo las fibras cruzadas, así como un meningioma del tubérculo selar o un aneurisma, y desde arriba pueden hacerlo un tercer ventrículo dilatado o un craneofaringioma. El defecto resultante del campo es bitemporal (fig. 13-2*C*); si también se afecta un nervio óptico, hay pérdida de la visión de campo completo de dicho ojo. Las lesiones del tracto óptico, en comparación con las quiasmáticas y del nervio, son relativamente raras. Es sorprendente que en el albinismo exista una anomalía del entrecruzamiento quiasmático en la cual se cruza la mayor parte de las fibras, incluso muchas que no se cruzarían en condiciones normales hacia el otro lado. No se sabe de qué manera se relaciona este fenómeno con el defecto del epitelio pigmentario.

Alrededor de 80% del tracto óptico termina de manera preponderante en el núcleo geniculado externo y hace sinapsis con las seis láminas de neuronas. Tres de estas láminas (1, 4, 6), que constituyen el gran núcleo dorsal, reciben fibras cruzadas (nasales) del ojo contralateral, y las otras tres láminas (2, 3, 5) reciben fibras directas (temporales) del ojo ipsolateral. Las células geniculadas se proyectan hacia la corteza visual (estrías), llamada también área 17 o V_1 (fig. 13-4). Otras fibras del tracto óptico terminan en la región pretectoria e inervan los dos núcleos de Edinger-Westphal, que se encargan de la constricción pupilar (fig. 14-7). En animales, y quizá en el hombre, un grupo pequeño de fibras termina en los núcleos supraquiasmáticos. Estos detalles anatómicos explican varios signos clínicos útiles. Cuando hay una lesión en un nervio óptico, un estímulo luminoso en el ojo afectado no ejerce efecto en la pupila de ninguno de los ojos, aunque la ipsolateral se contraerá aún consensualmente en respuesta a un estímulo luminoso en el ojo normal. Ello se denomina *defecto pupilar aferente*. El riego del núcleo geniculado externo proviene de las arterias coroideas posterior y anterior y talamogeniculada; por esta razón rara vez sufre un infarto.

En su trayectoria a través de los lóbulos temporales, las fibras provenientes de los cuadrantes inferiores y superiores de cada retina experimentan divergencia. Las fibras inferiores hacen un arco alrededor del polo anterior del asta temporal del ventrículo lateral antes de volverse hacia atrás; las superiores siguen una trayectoria más directa a través de la sustancia blanca de la parte más superior del lóbulo temporal (fig. 13-2) y tal vez del lóbulo parietal adyacente. Ambos grupos de fibras se fusionan por detrás, a nivel de la capa sagital interna. Por estos motivos, las lesiones incompletas de las vías geniculocalcarinas producen defectos de campo visual que son parciales y a menudo no totalmente congruentes (fig. 13-2*E* y *F*).

En el área 17 de Brodmann, embebida en el labio medial del polo occipital, es donde se produce el procesamiento cortical de las proyecciones retinogeniculadas. Las neuronas receptoras están distribuidas en columnas, algunas de las cuales se activan por la forma y otras por estímulos en movimiento o el color. Las neuronas de cada ojo se agrupan en conjunto y tienen campos receptores concéntricos.

Las neuronas profundas del área 17 se proyectan hacia las áreas visuales secundaria y terciaria de la corteza occipitotemporal del mismo hemisferio cerebral y del hemisferio opuesto, y también lo hacen hacia otras zonas parietales y temporales multisensoriales de la corteza. En la actualidad se empiezan a identificar varias de estas conexiones extraestriadas. Se emplean sistemas visuales separados para la percepción de los movimientos, color, estereopsia, contorno y profundidad. Los estudios clásicos de Hubel y Wiesel dilucidaron gran parte de la fisiología cortical visual.

El *desarrollo normal* de las conexiones descritas con anterioridad requiere que el sistema visual se active en cada uno de los diversos periodos críticos del desarrollo. La privación temprana de la visión en el otro ojo causa una falla en el desarrollo de los campos receptivos geniculados y corticales de ese ojo. Además, los campos receptivos corticales del ojo que ve se tornan anormalmente grandes y usurpan las columnas de dominancia monocular del ojo ciego (Hubel y Wiesel). En los niños con cataratas congénitas, el ojo permanece ambliópico si más adelante se remueve la opacidad, pero después que ocurrió el periodo crítico de su desarrollo. Un estrabismo grave en la vida temprana, en especial una esotropía, tiene el mismo efecto (ambliopía, exanopía).

En lo que corresponde al *aporte vascular* del ojo, *la rama oftálmica de la arteria carótida interna* irriga la retina, las túnicas posteriores del ojo y la cabeza del nervio óptico. Esta arteria da lugar a las ciliares posteriores, que forman un rico plexo circunferencial de vasos (círculo arterial de Zinn-Haller) localizado en la profundidad de la lámina cribosa. Este círculo arterial irriga el disco óptico y la parte adyacente del nervio óptico, la coroides y el cuerpo ciliar; se anastomosa con el plexo arterial pial que rodea al nervio óptico. La otra rama importante de la arteria oftálmica es la *arteria central de la retina*. Esta última irriga las capas internas de la retina y porciones del disco óptico, donde se divide en cuatro ramas, cada una de las cuales riega un cuadrante de la retina; éstos son los vasos y sus ramas que son visibles mediante la oftalmoscopia. A corta distancia del disco, estos vasos pierden su lámina elástica interna y la capa media (muscular) se adelgaza; entonces se pueden clasificar propiamente como arteriolas. Las láminas internas de la retina, incluidas las células ganglionares y bipolares, reciben su aporte sanguíneo de estas arteriolas y sus capilares, mientras que los elementos fotorreceptores más profundos y la fóvea están nutridos por el lecho vascular coroideo subyacente, por difusión a través de las células pigmentarias de la retina y la membrana semipermeable de Bruch sobre la cual descansan.

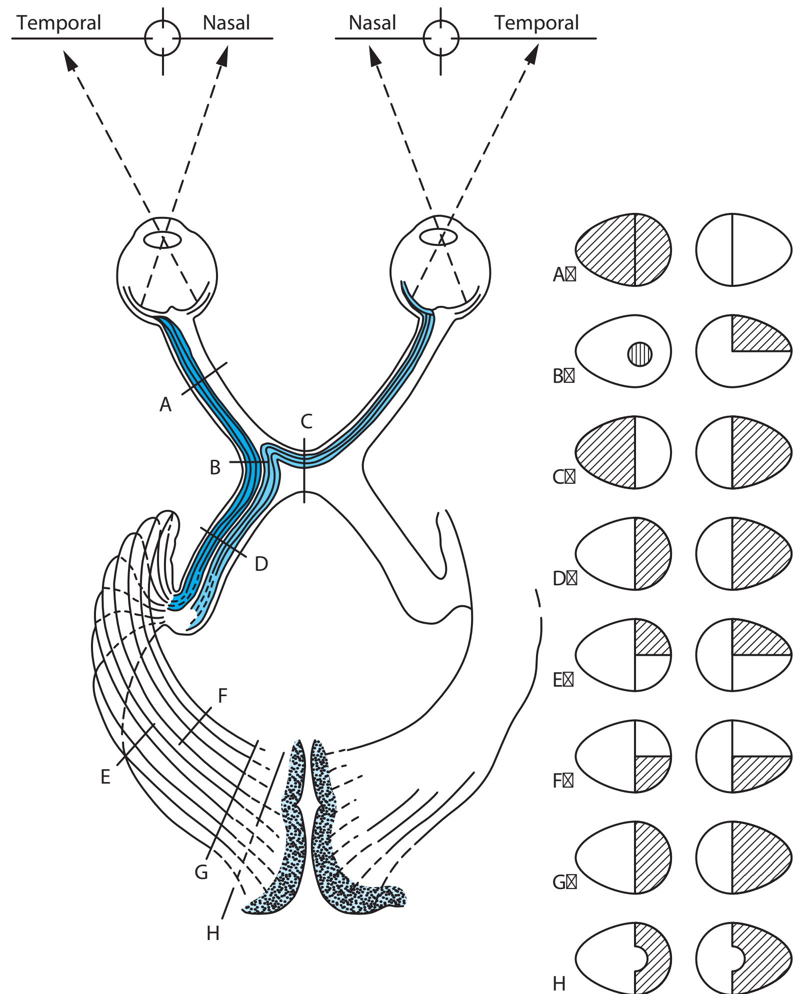


Figura 13-2. Esquema en el que se ilustran los efectos producidos en los campos visuales por lesiones de diversos puntos a lo largo de las vías ópticas. *A,* ceguera completa en el ojo izquierdo por lesión de un nervio óptico. *B,* el efecto ordinario es un escotoma izquierdo de unión relacionado con cuadrantanopsia superior derecha. Esta última es efecto de la interrupción de las fibras retinianas nasales derechas que se proyectan hacia la base del nervio óptico izquierdo (rodilla de Wilbrand). Podría ocurrir también hemianopsia nasal izquierda por lesión en este punto, pero es rara. *C,* lesión quiasmática que produce hemianopsia bitemporal. *D,* hemianopsia homónima derecha por lesión del tracto óptico. *E* y *F,* hemianopsia de los cuadrantes superior e inferior derechos por interrupción de las radiaciones visuales. *G,* hemianopsia homónima derecha causada por lesión de la corteza estriada. *H,* hemianopsia sin afección macular.

Anormalidades de la retina

Como ya se indicó, esta delgada vaina (100 a 350 mm) de tejido transparente y la cabeza del nervio óptico hacia la cual fluye toda la información visual son una parte exteriorizada del CNS y representan la única porción del sistema nervioso que se puede inspeccionar de manera directa por medio de la oftalmoscopia. Errores frecuentes en el examen fundoscópico son la inspección descuidada de la zona macular (localizada 3 a 4 mm en relación lateral con el disco óptico y que se encarga de 95% de la agudeza visual), y la búsqueda en la periferia de la retina a través de la pupila dilatada. Hay variaciones en el aspecto de la mácula y el disco óptico normales, lo que puede suscitar problemas. La mácula normal se puede considerar anormal a causa de una alteración ligera del epitelio pigmentario de la retina o porque contiene unas cuantas excrecencias hialinas pequeñas (drusen) (véase más adelante). Con experiencia es posible visualizar la capa de fibras nerviosas amielínicas de la retina mediante iluminación de color verde brillante (luz carente de rojo). Esto suele tener mayor utilidad para identificar las lesiones desmielinizantes del nervio óptico que producen pérdida de haces definidos de las fibras retinianas de disposición radial y arqueadas a medida que convergen sobre el disco.

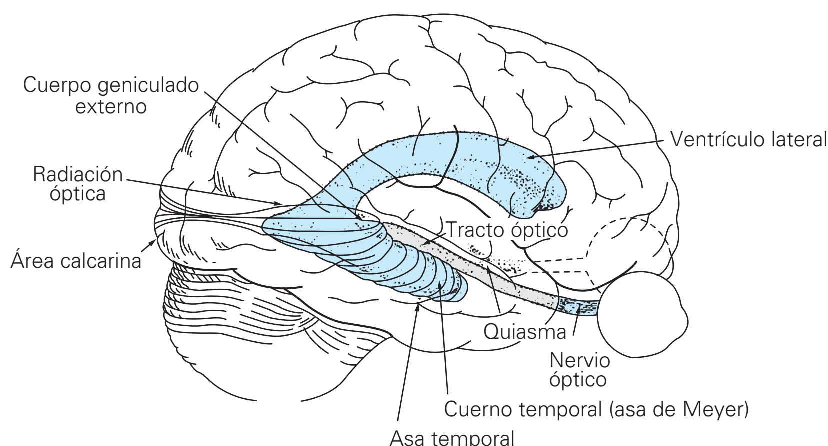


Figura 13-3. Proyección geniculocalcarina que pone de manifiesto la vuelta de las fibras inferiores alrededor del asta temporal. Obsérvese que prácticamente ninguna parte de esta vía atraviesa el lóbulo parietal.

El color del disco óptico normal varía y es más pálido en los lactantes e individuos rubios; además, la prominencia de la lámina cribosa (estructura a manera de cedazo en las porciones central y nasal del disco por la que discurren los fascículos de los axones amielínicos de las células ganglionares retinianas) difiere de un individuo a otro. La ausencia de elementos receptores en el disco óptico, o papila óptica, constituye la mancha ciega normal. Los axones de las células ganglionares adquieren normalmente sus vainas de mielina después de penetrar la lámina cribosa, pero a veces lo hacen en su trayectoria intrarretiniana conforme se aproximan al disco. Las fibras mielinizadas adyacentes al disco se manifiestan como manchas blancas con bordes finos en pluma y son una variante normal, por lo que no deben confundirse con exudados.

Cuando se valoran los cambios *de los vasos retinianos*, se debe recordar que éstos son arteriolas, no arterias. Como las paredes de las arteriolas retinianas son transparentes, lo que se observa con el oftalmoscopio es la columna de sangre que contienen. La banda central más clara de muchas arteriolas normales se considera reflejo de la luz proveniente del oftalmoscopio en el punto en que llega a la interfaz de la columna de sangre y la pared vascular cóncava. En caso de *arterioloesclerosis* (por lo general coexistente con hipertensión), las luces de los vasos se estrechan de manera segmentaria a causa de sustitución de la túnica media por tejido fibroso y engrosamiento de la membrana basal. El enderezamiento de las arteriolas y la compresión arteriolar venular son otros signos de hipertensión y arterioloesclerosis. En esta circunstancia la vena queda comprimida por la arteriola engrosada dentro de la cubierta adventicia que comparten ambos vasos en el sitio en que se entrecruzan; esta compresión puede ocasionar oclusión de las ramas de los vasos retinianos. La enfermedad arteriolar progresiva, hasta el punto de ocluir la luz, da por resultado un vaso estrecho y blanco ("en alambre de plata") sin columna sanguínea visible. Este cambio se relaciona más a menudo con hipertensión grave, pero puede ocurrir después de otros tipos de oclusión de la arteria central de la retina o sus ramas (véanse las descripciones e ilustraciones de la retina más adelante). En aproximadamente 25% de los pacientes con esclerosis múltiple se observa formación de vainas de las vénulas, que representan tal vez fuga focal de células desde los vasos, pero los autores sólo raras veces han podido detectarlo. Se reconocen alteraciones semejantes en los casos de leucemia, hipertensión maligna, sarcoide, enfermedad de Behçet y otras formas de vasculitis.

En caso de *hipertensión maligna* hay, además de los cambios arteriolares retinianos señalados, diversas lesiones extravasculares: los llamados exudados blandos o manchas de algodón, exudados "duros" de bordes precisos y resplandecientes y edema del disco. En muchos sujetos que manifiestan estos cambios retinianos se advierten lesiones análogas en el encéfalo (arteriolitis necrosante y microinfarto). Estos son los cambios subyacentes a la encefalopatía hipertensiva. Puede haber insuficiencias cardiaca y renal concurrentes; por supuesto, es necesario controlar con la mayor celeridad posible la hipertensión arterial, pero una reducción muy precipitada puede dar por resultado una disminución del riego de la retina y ceguera.

El aspecto oftalmoscópico de las *hemorragias retinianas* depende de las distribuciones estructurales del tejido particular en el que ocurren. En la capa superficial de la retina son lineales o en flama (hemorragias en "astilla"), porque están confinadas por las fibras nerviosas de trayectoria horizontal en esa capa. Estas hemorragias suelen yacer sobre los vasos retinianos y tienden a ocultarlos. Las hemorragias redondas u ovales ("de punto y mancha") se hallan por detrás de los vasos, en la capa plexiforme exterior de la retina (capa sináptica entre las células bipolares y los núcleos de bastoncillos y conos, fig. 13-1); en esta capa la sangre se acumula en la forma de un cilindro entre las fibras nerviosas de orientación vertical y parece redonda u oval cuando se mira por su extremo con el oftalmoscopio. La rotura de arteriolas sobre la superficie interior de la retina, como sucede en caso de rotura de aneurismas saculares intracraneales, malformaciones arteriovenosas y otros trastornos que producen elevación repentina grave de la presión intracraneal, hace posible la acumulación de un lago sanguíneo de bordes precisos entre la membrana limitante interna de la retina y el vítreo o la

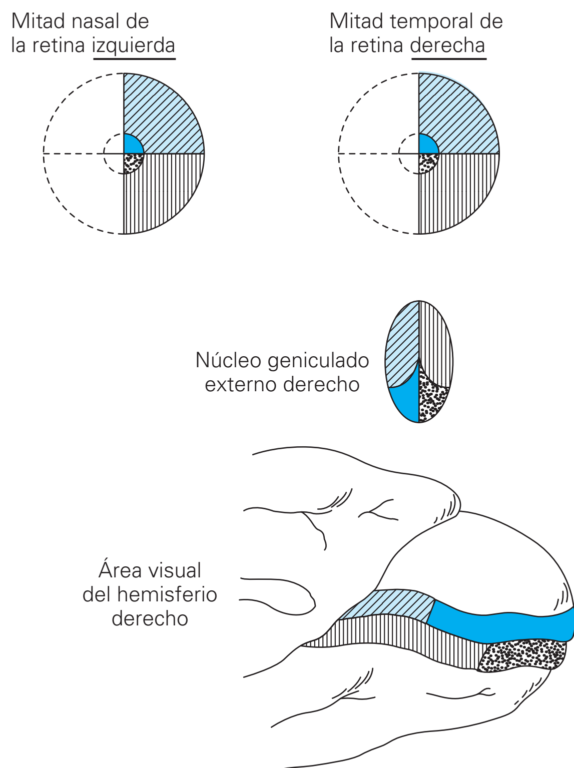


Figura 13-4. Esquema de las proyecciones retinianas que destaca la representación desproporcionadamente grande de la mácula en el núcleo geniculado externo y corteza visual (estriada). (Tomada con autorización de Barr ML, Kiernan J: The Human Nervous System, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1983.)

membrana hialoidea coalescentes (gel condensado en la periferia del cuerpo vítreo); ésta es la llamada hemorragia subhialoidea o prerretiniana. Tanto las hemorragias superficiales pequeñas como las profundas de la retina pueden poner de manifiesto un punto central o excéntrico pálido (de Roth), que se debe a la acumulación de leucocitos, fibrina, histiocitos o material amorfo entre el vaso y la hemorragia. Se dice que esta lesión es característica de la endocarditis bacteriana, pero también se observa en caso de leucemia y en la retinopatía embólica a causa de enfermedad carotídea.

Al igual que las hemorragias en astilla, *las manchas de algodón*, o exudados blandos, se encuentran por encima de los vasos sanguíneos de la retina y tienden a ocultarlos. Estas manchas, incluso las de gran tamaño, rara vez producen trastornos graves de la visión, a menos que afecten la mácula. Los exudados blandos son en realidad infartos de la capa de fibras nerviosas a causa de la oclusión de las arteriolas y los capilares; están compuestos por acumulaciones de formaciones ovoides conocidas como *cuerpos citoides*, que representan las tumefacciones terminales de los axones interrumpidos. Los *exudados duros* se expresan como cuerpos blancos o amarillos punteados; se hallan en la capa plexiforme exterior, por detrás de los vasos retinianos, al igual que las hemorragias punteadas. Si se encuentran en la región macular, se distribuyen en líneas que se extienden hacia la fóvea (*estrella macular*). Los exudados duros consisten en bandas de fibrina, grasa neutra y ácidos grasos; no se ha dilucidado su patogenia. Se observan con más frecuencia en los casos de diabetes mellitus e hipertensión acelerada. Los llamados *drusen* (*cuerpos coloides*) se manifiestan durante la oftalmoscopia como manchas de color amarillo pálido y son difíciles de distinguir de los exudados duros, salvo cuando ocurren de manera aislada; como regla, los exudados duros se acompañan de otras anomalías fundoscópicas. No está claro el origen de estos cuerpos coloides retinianos; es probable que representen acumulaciones benignas de lipofuscina y otros desechos celulares derivados del epitelio pigmentario de la retina (D'Amico). Los *cuerpos hialinos*, que se localizan en el disco óptico o cerca de él, se conocen también como *drusen* o cuerpos coloides, pero deben distinguirse de los que se producen en la periferia. Los cuerpos de esta clase que se encuentran sobre los discos ópticos son probablemente residuos mineralizados de axones muertos y se pueden observar en la tomografía computadorizada (CT) en algunos casos. Su importancia principal para los neurólogos radica en que muchas veces se acompañan de elevación anormal del disco, lo que hace que se confunda con papiledema (cuadro 13-1).

Los *microaneurismas* de los vasos retinianos se manifiestan como pequeños bastoncillos rojos definidos y se localizan en número más abundante en la región paracentral. Son casi siempre un signo de diabetes mellitus; en ocasiones aparecen antes de las manifestaciones clínicas ordinarias de dicha enfermedad. El empleo de luz libre de rojo (verde) en el oftalmoscopio permite identificar los microaneurismas sobre el fondo en que se encuentran. Desde el punto de vista microscópico, adoptan la forma de saquitos pequeños (20 a 90 mm) que nacen en las paredes de los capilares, las vénulas o las arteriolas. Las bases de origen de los aneurismas son invariablemente anormales y son ramas acelulares de los vasos ocluidos, como pueden estarlo ellos mismos por grasa o fibrina.

Por último, la periferia de la retina puede albergar un hemangioblastoma, que suele manifestarse durante la adolescencia antes de la lesión cerebelosa más característica. Puede observarse una gran arteria retiniana que termina en él y una gran vena que lo drena. Algunas veces el examen de la retina descubre la presencia de una malformación vascular que puede coexistir con una malformación de tamaño mucho mayor del nervio óptico y de las porciones basales del encéfalo.

Lesiones isquémicas de la retina Los ataques isquémicos pasajeros de pérdida de la visión, que incluyen la totalidad o parte del campo visual de un ojo, se denominan *amaurosis fugaz* o *ceguera monocular transitoria (TMB)*. Son manifestaciones comunes de estenosis o ulceración ateroesclerótica de la carótida. La inspección casual de la retina durante un ataque suele mostrar estancamiento del flujo sanguíneo arterial, que regresa en el transcurso de segundos o minutos a medida que se restablece la visión (Fisher). Uno o un centenar de ataques pueden preceder al infarto de un hemisferio cerebral en el territorio de la arteria cerebral anterior o media. En una serie de 80 de estos pacientes seguidos por Marshall y Meadows durante cuatro años, el 16% presentó ceguera unilateral permanente, una apoplejía hemisférica completa, o ambos. Cuando se afecta un ojo, hay una posibilidad en cuatro de que se afecte el otro, por lo general en el transcurso del primer año, según Sawle y colaboradores, pero este compromiso del ojo contralateral se presentó con mucho menos frecuencia en los pacientes de los autores (a menos que la causa subyacente sea una arteritis temporal; véase más adelante). Este tema se comenta con mayor detalle en el capítulo 34, en enfermedades cerebrovasculares.

La oclusión de la arteria carótida interna no va seguida de trastornos forzosos de la visión, en tanto haya ramas anastomóticas adecuadas provenientes de la arteria carótida externa en la órbita. Rara vez la oclusión carotídea con colateralización inadecuada se acompaña de oculopatía isquémica crónica, que puede afectar de manera predominante al segmento anterior, el posterior o ambos. La circulación insuficiente hacia el segmento anterior se manifiesta como congestión vascular epiescleral, enturbiamiento de la córnea, resplandores (manifestaciones inflamatorias) en la cámara anterior, rubeosis y atrofia del iris (rubeosis del iris) y presión intraocular anormalmente baja o elevada. La isquemia del segmento posterior se manifiesta en la forma de cambios circulatorios en la retina y el nervio óptico así como estasis venosa. Puede haber otros signos neurológicos de enfermedad carotídea, por ejemplo, un soplo local (pág. 669).

Más a menudo se puede rastrear la isquemia de la retina hasta la arteria central de ésta o sus ramas, que pueden estar ocluidas por trombos o émbolos, la *oclusión de la arteria central de la retina* (a menudo abreviada CRAO). La oclusión de la arteria principal se acompaña de ceguera repentina. La retina se vuelve opaca y exhibe una tonalidad amarilla agrisada; las arteriolas se estrechan, con segmentación de las columnas de sangre y color rojo cereza de la fóvea (fig. 13-5). Cuando hay oclusiones de las ramas por émbolos puede verse el material ocluyente. Los fenómenos observados con más frecuencia son las llamadas placas de Hollenhorst, esto es, partículas ateromatosas de color blanco amarillento resplandeciente (fig. 13-6) observadas en 40 de los 70 casos de embolia retinaria en la serie de Arruga y Sanders. Las restantes son partículas blancas de calcio provenientes de las válvulas aórtica o mitral calcificadas, o de ateromas de los grandes vasos, y émbolos de fibrina y pla-

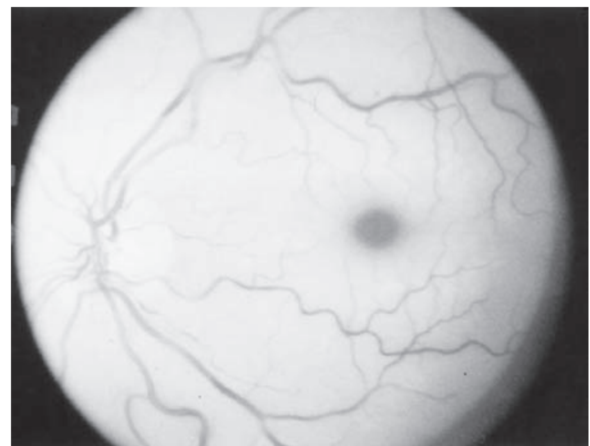


Figura 13-5. Aspecto del fondo de ojo en la oclusión de la arteria central de la retina. Además de la escasez del flujo sanguíneo en los vasos retinianos, la retina tiene una fisonomía gris cremosa y existe una "mancha rojo cereza" en la fóvea.

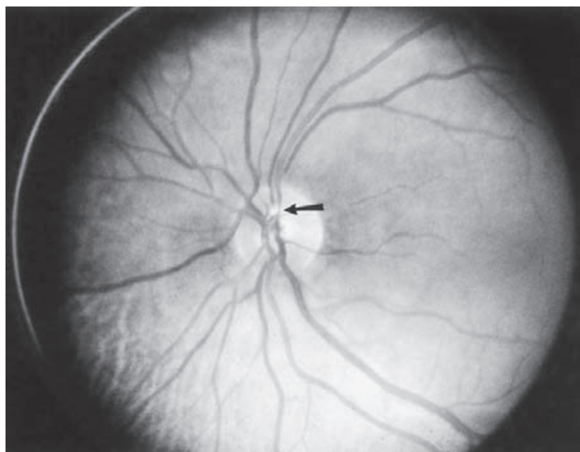


Figura 13-6. Oclusión reluciente de una "placa de Hollenhorst" de una rama de la arteria superior de la retina (*flecha*). Estas oclusiones representan partículas ateromatosas o émbolos de plaquetas y fibrina. Algunas son asintomáticas y otras se vinculan con pérdida visual segmentaria o se ven después de la oclusión de la arteria central de la retina.

quetas de colores rojo o blanco de diversos orígenes, la mayor parte indefinidos. Estos últimos pueden ser asintomáticos o acompañarse de ceguera transitoria y suelen ser difíciles de ver sin retinografía con fluoresceína; estos émbolos desaparecen con prontitud.

En la actualidad, en algunos centros, se trata de rutina la oclusión aguda de la arteria central de la retina en forma urgente mediante varios métodos con la esperanza de impulsar el émbolo o trombo hacia vasos más distales. Estos tratamientos suelen dirigirse a disminuir la presión intraocular o dilatar vasos de la retina. Los autores sólo pueden comentar la impresión de que estos procedimientos no tuvieron éxito en su práctica.

Como la arteria y la vena centrales de la retina comparten una túnica adventicia en común, se dice que las placas ateromatosas en la arteria se acompañan, en algunos casos, de *trombosis de la vena central de la retina*. Sobreviene por tanto un espectro notable de lesiones de la retina que difieren del cuadro de oclusión de la arteria central de la retina. Las venas se hallan ingurgitadas y tortuosas y se detectan hemorragias retinianas "en puntos y manchas" y lineales en bandas (fig. 13-7). Esta lesión se observa más a menudo en caso de diabetes mellitus, hipertensión y leucemia; es menos frecuente en caso de enfermedad de células falciformes y muy rara

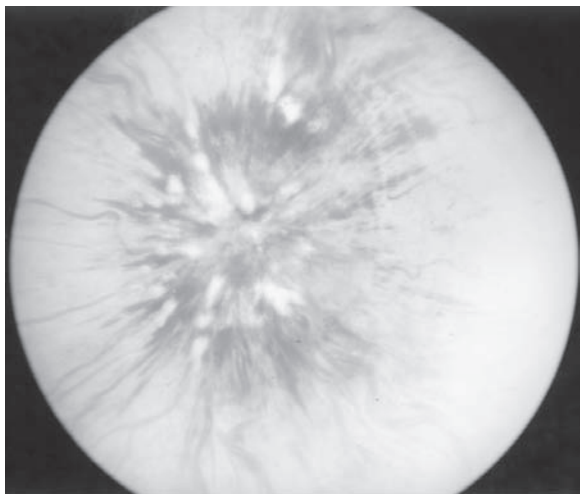


Figura 13-7. Oclusión de la vena central de la retina con tinción de las venas, hinchazón del disco y hemorragias retinianas floridas.

en caso de mieloma múltiple y macroglobulinemia, en relación con la hiperviscosidad que causan. En ocasiones no se identifica una enfermedad general concomitante, caso en el cual debe siempre considerarse la posibilidad de una tumoración orbitaria (p. ej., glioma del nervio óptico). Si existe trombosis de la vena central de la retina, la pérdida visual es variable y puede haber recuperación de visión útil.

En ocasiones se observa isquemia retiniana transitoria como manifestación de migraña; se la observa también en caso de policitemia, hiperglobulinemia y anemia de células falciformes. La pérdida masiva de sangre o la hipotensión transoperatoria, en particular acompañadas del empleo de una bomba de derivación cardiaca, pueden producir asimismo pérdida de la visión e infarto isquémico de la retina y el nervio óptico. En personas más jóvenes, la ceguera monocular transitoria es relativamente rara y muchas veces la causa no es aparente de inmediato, aunque se presume que en varios casos la isquemia se relaciona con los anticuerpos antifosfolípidos o la migraña.

Una causa común y crítica de ceguera monocular repentina, en especial en personas de edad avanzada, es la *neuropatía óptica isquémica*. Se debe a una afección de los vasos ciliares que riegan el nervio óptico; por esta razón se considera más adelante, en el comentario de enfermedades del nervio óptico. En este trastorno, los vasos de la retina suelen tener aspecto normal.

En resumen, la *pérdida repentina e indolora de la visión monocular* debe plantear siempre la posibilidad de isquemia de la retina, ya sea por enfermedad oclusiva de la arteria o la vena centrales de la retina, o bien por neuropatía óptica isquémica debido a enfermedad de los vasos ciliares. Causas menos frecuentes pero obvias son desprendimiento de la retina, hemorragia macular o vítrea y glaucoma agudo.

Otras enfermedades de la retina Además de las lesiones vasculares, otras alteraciones de la retina, en particular desgarros y desprendimientos, pueden deteriorar la visión de manera aguda. La forma más común de desprendimiento de la retina es la intrarretiniana, debida a la separación de la capa de epitelio pigmentado de la retina sensorial con acumulación de líquido a través de un desgarro o un orificio en la retina. En el llamado desprendimiento por tracción —que se observa en casos de nacimiento prematuro o retinopatía proliferativa secundaria a diabetes u otra afección vascular— la contracción del tejido fibroso puede desprender la retina de la coroides.

La retinopatía serosa, una enfermedad muy común, y la coriorretinitis representan otra categoría de enfermedades de la retina. En la *retinopatía serosa,* un padecimiento que ocurre con mayor frecuencia en varones jóvenes o de edad madura, toda la zona perimacular sobresale a causa de líquido de edema. Puede presentarse en forma aguda o de manera paulatina. Una presentación común es metamorfopsia (deformación de la visión) en un ojo, y aunque suele deformarse la visión, no se deteriora mucho la agudeza. El disco óptico permanece normal. La alteración de la retina (escape de líquido hacia el espacio subretiniano) obstaculiza la observación detallada de la coroides y se demuestra mediante angiografía con fluoresceína. El trastorno tiende a resolverse en el transcurso de varios meses o puede tratarse mediante láser para sellar el sitio de escape. En la *coriorretinitis,* que suele ser un proceso infeccioso, también puede haber dificultades para el diagnóstico y, en muchos de los casos de los autores, el inicial ha sido neuritis retrobulbar. No es posible depender de una estrella macular (véase antes) para diagnosticarla.

Una gran parte de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) desarrolla lesiones retinianas. Los hallazgos usuales son infartos de la capa de fibras neurales (placas de algodón), hemorragias y vainas perivasculares. La lesión infecciosa más común es toxoplasmosis, seguida en frecuencia por citomegalovirus (CMV), pero también se comprueban como causas histoplasmosis, *Pneumocystis carinii,* herpes zoster, sífilis y tuber-

culosis. Citomegalovirus puede causar una retinitis necrosante de marcada gravedad y deterioro permanente de la visión.

Tanto la retina como la coroides pueden estar afectadas en estas enfermedades, en cuyo caso el cuadro oftalmoscópico es característico. La destrucción de la retina y el epitelio pigmentario de la coroides produce lesiones en sacabocados, que dejan expuesta la esclera blanquecina y depósitos de pigmento negro de diversas formas. La coroides puede ser el sitio de las reacciones inflamatorias víricas y no infecciosas, muchas veces junto con iridociclitis recurrente e inflamación del aparato lagrimal.

Las *degeneraciones de la retina* son causas importantes de pérdida visual crónica. Adoptan diversas formas y se pueden acompañar de otras anomalías neurológicas. La más frecuente en la juventud y la edad madura es la *retinitis pigmentaria*, una anormalidad hereditaria de la capa fotorreceptora exterior y del epitelio pigmentario subyacente. La retina es delgada y hay depósitos finos de pigmento negro en forma de corpúsculos óseos, más abundantes en la periferia; más tarde los discos ópticos se vuelven pálidos. Desde el punto de vista clínico, este trastorno se caracteriza por constricción de los campos con visión central relativamente indemne (visión en "cañón de escopeta"), metamorfopsia (visión deformada), recuperación retrasada del "deslumbramiento" por resplandores repentinos y nictalopía (reducción de la visión crepuscular). La retinitis pigmentaria y las degeneraciones de la retina relacionadas tienen causas muy variables, demasiado numerosas para mencionarlas aquí; más aún, estas degeneraciones se relacionan con déficit en más de 75 genes diferentes. En una forma de retinitis pigmentaria aislada, que sigue un patrón de herencia autosómico dominante y está ligada al cromosoma 3, el gen para la rodopsina (una combinación de vitamina A y la proteína opsina de las células en bastón) produce una opsina defectuosa. Ello da por resultado una reducción de la rodopsina en las células en bastón, una respuesta disminuida a la luz y degeneración final de las células en bastón (Dryja y col.). La retinitis pigmentaria también puede asociarse con el síndrome de Laurence-Moon-Biedl, ciertas enfermedades mitocondriásicas (síndrome de Kearns-Sayre, cap. 38) y varias afecciones degenerativas y metabólicas (p. ej., la enfermedad de Refsum) del sistema nervioso. Otra degeneración hereditaria de la retina en los primeros años de la vida, que se caracteriza por lesiones masivas de la retina central, es la forma autosómica recesiva Stargardt de degeneración tapetorretiniana juvenil. Igual que la retinitis pigmentaria, la enfermedad de Stargardt puede acompañarse de paraparesia espástica progresiva o ataxia. La *degeneración no pigmentaria de la retina* es una característica familiar de varios otros síndromes y enfermedades raros, como la lipofuscinosis ceroide neuronal, las enfermedades de Bassen-Kornzweig, Refsum y Batten-Mayou, y otras (véase cap. 37).

Los *derivados de la fenotiacina* pueden conjugarse con la melanina de la capa pigmentaria, lo que da por resultado degeneración de las capas más exteriores de la retina y "retinopatía en ojo de buey" típica, demostrada mediante angiografía con fluoresceína. Estos fármacos deben suministrarse en su dosis eficaz más baja y se somete a la persona a prueba, con frecuencia, en busca de defectos de los campos visuales y la visión de los colores. Entre los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de una enfermedad neurológica, es notable la *vigabatrina* porque causa degeneración de la retina y una restricción concéntrica de los campos visuales casi en la mitad de los pacientes. Posiblemente, la toxicidad se deba a valores altos de GABA en la retina.

También puede suscitarse degeneración retiniana en los individuos con carcinoma pulmonar de células en grano de avena, así como la llamada enfermedad paraneoplásica (cap. 31). Varios autores (Grunwald y col., Kornguth y col., Jacobson y col.) han demostrado anticuerpos contra las células ganglionares de la retina que posiblemente producen las células tumorales.

Ciertas enfermedades lisosómicas de la lactancia y el principio de la infancia se caracterizan por acumulación anormal de proteínas, polisacáridos y lípidos no degradados en las neuronas cerebrales, lo mismo que en la mácula y otras partes de la retina (de aquí los términos *enfermedades del almacenamiento* y *degeneraciones cerebromaculares*). Las anomalías oculares que se observan son empañamiento corneal, manchas de color rojo cereza y agrisadas de la retina y atrofia óptica ulterior. En el capítulo 37 se describen estas anomalías.

En algunas de estas enfermedades de la retina puede resultar problemático identificar mediante oftalmoscopia los cambios mínimos del epitelio pigmentario o de otras capas de la retina que son suficientes para reducir la agudeza visual. En estas circunstancias es de utilidad estimar el tiempo requerido para la recuperación de la agudeza visual después de la estimulación luminosa (prueba del "deslumbramiento" o fotoestrés macular). Esta prueba consiste en hacer resplandecer una luz intensa a través de la pupila del ojo afectado durante 10 segundos y en medir el tiempo necesario para que la agudeza se recupere al nivel anterior a la prueba (normalmente 50 seg o menos). En el caso de las lesiones maculares, el tiempo de recuperación es prolongado, pero en el de las lesiones del nervio óptico no se modifica. Este fenómeno puede observarse en el ojo del lado de una oclusión carotídea, en esencia una retinopatía isquémica.

Las afecciones de la retina reducen o anulan la actividad eléctrica generada por las capas más exteriores de la retina, lo que se puede medir en el electrorretinograma. Puede ser de utilidad también la retinografía con fluoresceína.

Degeneración macular relacionada con la edad (ARMD) Es tal vez la causa más importante de pérdida visual en la edad avanzada. A medida que la degeneración macular comienza a alterar la visión, el paciente observa deformadas las líneas rectas en la parrilla de Amsler. El examen descubre escotomas centrales y una alteración de la retina alrededor de la mácula. Primero se deforma la visión central, a continuación disminuye de manera gradual, deteriorando la lectura, pero estos pacientes aún pueden desplazarse porque conservan la visión periférica. Los dos tipos más comunes de degeneración macular son una variedad atrófica "seca", que es una degeneración pigmentaria verdadera que causa pérdida gradual de la visión, y un tipo exudativo "húmedo", que resulta de vascularización coroidea y daño secundario de la mácula. La última forma puede tratarse con láser.

Retinopatía diabética Aunque de manera estricta no es un problema que atienden los neurólogos, es una causa tan importante de visión reducida y ceguera que todos los médicos deben conocer los aspectos básicos. Las primeras alteraciones son microaneurismas y hemorragias intrarretinianas muy pequeñas; se encuentra casi en todos los diabéticos que han padecido la enfermedad tipo 1 durante más de 20 años. A medida que la retina se torna isquémica, aparecen manchas de algodón y hemorragias pequeñas. De manera subsecuente, hay una retinopatía proliferativa más amenazadora que consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos y el escape consiguiente de proteínas y sangre. La característica proliferativa se presenta en la mitad de los diabéticos tipo 1 y en 10% de quienes tienen la enfermadad tipo 2 durante 15 a 20 años. Los nuevos vasos pueden crecer hacia el vítreo, producir hemorragias y causar tracción en la retina, que da por resultado desprendimiento. La pérdida visual serosa también puede resultar de edema macular. La resorción del edema conduce al depósito de "exudados duros" de lípidos. La conservación del control de la glucosa reduce la frecuencia y gravedad de la retinopatía. Se recomienda la revisión reciente de Frank. Se demostró que la neovascularización de la retina en la retinopatía diabética se debe a concentraciones altas de factor de crecimiento endotelial.

Papiledema y elevación de la presión intracraneal

De las diversas anomalías del disco óptico, el *papiledema*, o *edema del disco óptico*, es el que tiene mayor importancia neurológica, puesto que significa que se encuentra elevada la presión intracraneal. Sin embargo, se debe precisar que una apariencia oftalmoscópica idéntica a la del papiledema se puede producir por

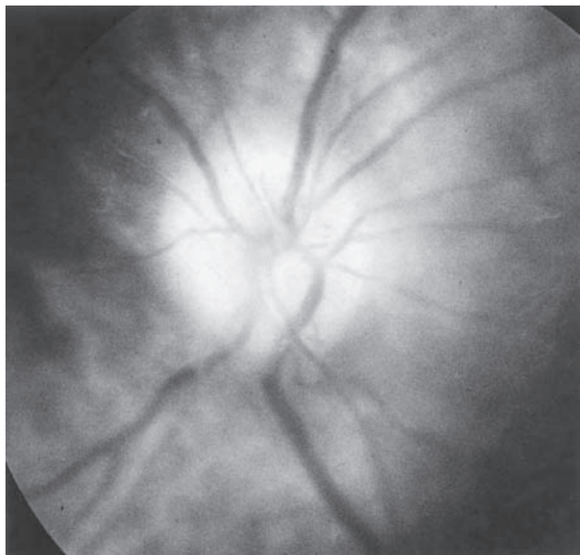


Figura 13-8. Papiledema ligero con hiperemia del disco y ligero borramiento de los márgenes de éste.

infartos de la cabeza del nervio óptico (neuropatía óptica isquémica anterior) y cambios inflamatorios de la porción intraorbitaria del nervio óptico ("papilitis" o neuritis óptica). Ciertos hallazgos clínicos y fundoscópicos adicionales, enlistados en el cuadro 13-1 y descritos a continuación, sirven para distinguir estos procesos, aunque todos comparten la característica básica de una notable hinchazón del disco.

En su forma más leve el papiledema puede adoptar sólo la forma de una ligera elevación del disco y borramiento de sus bordes, sobre todo de los márgenes superior e inferior, y ligera ingurgitación de las venas de dicho disco. La elevación sutil del disco también está indicada por una pérdida de la definición de los vasos que lo recubren a medida que abordan su margen desde la periferia; este aspecto se produce por edema en la retina adyacente.

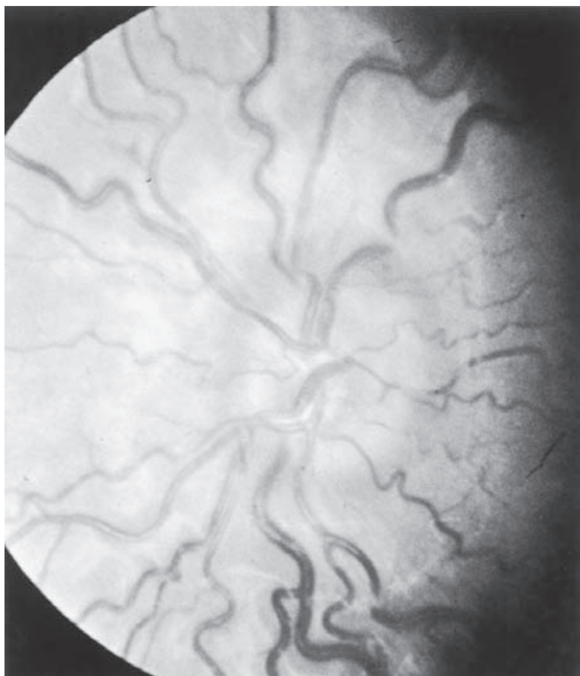


Figura 13-9. Papiledema desarrollado por completo. Las principales características son una hinchazón marcada y agrandamiento del disco, ingurgitación vascular, oscurecimiento de los vasos pequeños en el margen del disco como resultado del edema de las fibras nerviosas y "manchas algodonosas" que representan infartos superficiales de la capa de fibras nerviosas.

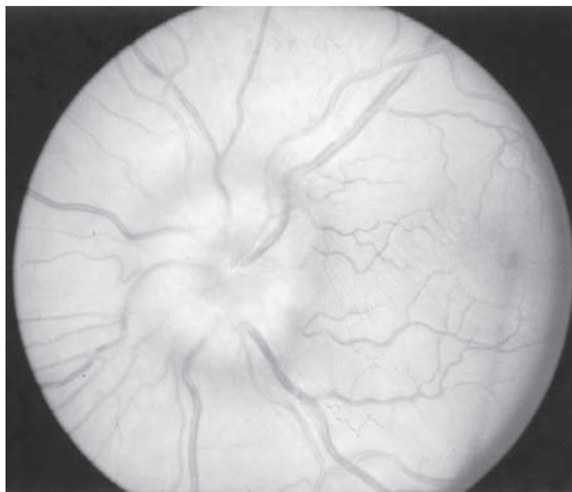


Figura 13-10. Papiledema crónico con atrofia óptica incipiente, en la cual el disco simula un corcho de champaña. Las hemorragias y los exudados ya se absorbieron, dejando un residuo reluciente alrededor del disco.

Como en muchos individuos normales, en especial los hipermétropes, están mal definidos los bordes del disco, puede ser difícil identificar la etapa incipiente del papiledema (fig. 13-8). En el momento en que la presión intracraneal se eleva desaparecen las pulsaciones de los vasos retinianos, que se ven mejor cuando las venas giran para entrar en el disco, pero este criterio no es absoluto puesto que no se reconocen pulsaciones venosas en 10 a 15% de los sujetos normales. Por otra parte, la presencia de pulsaciones venosas espontáneas es un indicador digno de confianza de presión intracraneal menor de 180 a 190 mmH_2O y, por tanto, suele excluir la presencia de papiledema temprano (Levin). La angiografía con fluoresceína, fotos del fondo sin rojo (lo cual resalta las fibras nerviosas retinianas) y la fotografía estereoscópica del fondo pueden ser de utilidad para la detección temprana del edema de los discos ópticos.

Los grados más pronunciados de papiledema se manifiestan como deformación en "hongo" de todo el disco y la retina circundante, con edema y ocultamiento de los vasos en los bordes del disco y en algunos casos hemorragias peripapilares (fig. 13-9). Cuando se encuentra en estado avanzado el papiledema es casi siempre bilateral, aunque puede ser más pronunciado en el mismo lado en que se halla un tumor intracraneal. El edema puramente unilateral del disco óptico puede acompañarse de meningioma perióptico u otros tumores que afectan el nervio óptico, pero puede ocurrir casi en una etapa temprana del aumento de la presión intracraneal. Al volverse crónico el papiledema, la elevación de los bordes del disco se vuelve menos prominente y se hace más manifiesta la palidez de la cabeza del nervio óptico atribuible a la pérdida de fibras nerviosas (atrofia) (fig. 13-10). Persisten grados variables de atrofia óptica secundaria en los casos en que el papiledema perdura por varios días o semanas, lo que confiere al disco color pálido y aspecto arrugado. Una constricción en un cuadrante del campo nasal es un signo temprano de pérdida de fibras nerviosas. A diferencia de lo que se observa en la atrofia óptica primaria, los márgenes del disco son irregulares, a menudo con depósitos de pigmento peripapilares.

Es importante insistir en que el *papiledema agudo* por elevación de la presión intracraneal no afecta la agudeza visual, salvo de manera transitoria durante las ondas espontáneas de presión intracraneal incrementada. Por consiguiente, la hinchazón del

disco óptico en un paciente con una notable disminución de la visión no se debe por lo general al papiledema; en cambio, una neuritis óptica intraorbitaria (papilitis) o un infarto de la cabeza del nervio (neuropatía óptica isquémica), que se describen más adelante, son la causa del edema discal. El explorador se auxilia en el hecho de que *el papiledema debido al aumento de la presión intracraneal casi siempre es bilateral*, aunque el grado de hinchazón del disco tiende a ser asimétrico; en contraste, la papilitis y el infarto de la cabeza del nervio afectan habitualmente a un ojo, pero existen excepciones para estos dos preceptos. Además, la reacción pupilar a la luz está abolida sólo en los últimos trastornos, no con el papiledema. La ocurrencia de papiledema en un lado y de atrofia óptica en el otro se conoce como síndrome de Foster Kennedy y se atribuye a tumor del lóbulo frontal o al meningioma olfatorio en el lado del disco atrófico. En su forma completa, que se observa sólo rara vez, hay también anosmia en el lado de la atrofia óptica.

El papiledema por aumento de la presión intracraneal también debe diferenciarse del edema combinado del nervio óptico y la retina, que es típico de hipertensión maligna y de uveítis posterior. El papiledema por infarto de la cabeza del nervio óptico se caracteriza por extensión de la tumefacción más allá de la cabeza del nervio, como se detalla más adelante, mientras que el papiledema de la presión elevada se acompaña de hemorragias peripapilares. Muchas veces no es posible establecer esta distinción con base en el aspecto fundoscópico nada más, caso en el cual el aspecto distintivo más digno de confianza es la presencia o ausencia de la pérdida visual (cuadro 13-1).

El *papiledema crónico*, como ocurre en el seudotumor cerebral (véase cap. 31), presenta un problema diagnóstico especial y representa un riesgo de disminución permanente de la agudeza visual y, al final, atrofia óptica. Además de estimar la agudeza visual a intervalos regulares, los colegas aconsejan valoraciones seriadas de los campos visuales; una constricción del campo nasal, detectable mediante perimetría automatizada y prueba de pantalla tangente, es un signo temprano y ominoso.

El elemento esencial en la patogenia del papiledema es el aumento de la presión en las vainas de los nervios ópticos, que se comunican directamente con el espacio subaracnoideo del encéfalo. Lo demostró de manera convincente Hayreh (1964), quien produjo papiledema bilateral crónico en monos mediante insuflación de globos en el espacio subaracnoideo temporal y a continuación abrió la vaina del nervio óptico; el papiledema cedió con rapidez en el lado operado pero no en el lado opuesto. La patogénesis del papiledema también puede atribuirse a un bloqueo del flujo axoplásmico en las fibras del nervio óptico (Minckler y col.; Tso y Hayreh). Se encontró que la compresión de estas últimas por presión elevada del líquido cerebroespinal (CSF) originó tumefacción de los axones detrás de la cabeza del nervio óptico y escape de su contenido hacia los espacios extracelulares del disco. En opinión de los autores, el bloqueo del flujo axónico aislado no explicaría la congestión intensa de los vasos y las hemorragias que acompañan al papiledema.

Aún no se aclara por completo el mecanismo del papiledema que acompaña en ocasiones raras a los tumores raquídeos, en particular los oligodendrogliomas, y al síndrome de Guillain-Barré. El contenido de proteínas en el CSF suele ser mayor de 1 000 mg/100 ml, pero ello no lo explicaría por completo ya que ocurren casos en los que la concentración de proteínas sólo está muy poco elevada (asimismo, la cantidad de proteínas en los espacios subaracnoideos ventriculares y cerebrales es considerablemente más baja que en el saco lumbar, en donde suele obtenerse la muestra; véase cap. 30). En otras afecciones que producen papiledema en forma ocasional —p. ej., enfermedad pulmonar crónica con hipercapnia, cáncer con infiltración meníngea o malformación arteriovenosa dural— el mecanismo suele ser un aumento generalizado de la presión intracraneal. Son desconcertantes los casos de papiledema sin incremento de esta última, como puede ocurrir en niños con cardiopatía congénita cianótica y otras formas de policitemia y tal vez con la hipocalcemia.

Enfermedades de los nervios ópticos

Estos elementos anatómicos, constituidos por las proyecciones axónicas de las células ganglionares de la retina hasta los núcleos geniculados externos y los colículos superiores (terceras neuronas visuales), se pueden inspeccionar sólo en la cabeza del nervio óptico. Los cambios observables en el disco óptico son por tanto de importancia peculiar. Pueden reflejar la presencia de presión intracraneal elevada (papiledema o “disco ahogado”), como ya se describió, neuritis óptica (“papilitis”), infarto de la cabeza del nervio óptico, defectos congénitos de los nervios ópticos (excavaciones ópticas y colobomas), hipoplasia y atrofia de los nervios ópticos y glaucoma. Se pueden encontrar ilustraciones de éstas y otras anomalías del disco y del fondo ocular en el atlas de E. M. Chester y en el texto de Glaser, que se relacionan en la bibliografía.

En el cuadro 13-2 se encuentra una lista de las causas principales de pérdida de la visión por neuropatía óptica, que además se describen en las secciones subsecuentes de este capítulo.

Neuritis óptica (papilitis; neuritis retrobulbar; véase también pág. 777) En diversas situaciones clínicas, en particular esclerosis múltiple, se desarrolla trastorno agudo de la visión en un ojo o en ambos (en el segundo caso los ojos pueden estar afectados de manera simultánea o sucesiva). La anormalidad más frecuente es aquélla en la que un adolescente o adulto joven (rara vez un niño) perciben una disminución rápida de la visión en un ojo (como si de manera repentina el ojo quedara cubierto por un velo), que a veces progresa en un plazo de horas o días hasta la ceguera completa. El disco óptico y la retina pueden verse normales (neuritis retrobulbar), pero si la lesión del nervio óptico está cerca de la cabeza de éste puede haber tumefacción del disco, es decir, papilitis (fig. 13-11); los bordes del disco se observan elevados, borrosos y, en casos raros, rodeados por hemorragias. Como se indicó con anterioridad, la papilitis se acompaña de alteración notoria de la visión y escotoma, lo que la diferencia del papiledema causado por el incremento de la presión intracraneal. Otros datos observados de manera sostenida son dolor a los movimientos e hipersensibilidad al ejercerse presión sobre el globo y una diferencia en la percepción de la brillantez de la luz entre ambos ojos (cuadro 13-1). Es posible que la pupila del lado afectado no responda a la luz directa. El paciente puede comentar un incremento del borramiento visual con los esfuerzos o después de un baño caliente (fenómeno de Uthoff). Si existe papilitis, el examen puede descubrir nublamiento del vítreo que dificulta observar la retina. Se sabe que se forman vainas inflamatorias en las venas retinianas, como lo describió Rucker, pero los autores rara vez las han encontrado en sus pacientes. En casos extremos, el edema del disco puede dispersarse y causar una ondulación en la retina adyacente. No obstante, como se comentó, casi todos los casos de neuritis óptica son retrobulbares y se observará muy poco cuando se examina la cabeza del nervio óptico. En 10% de los pacientes se afectan los dos ojos, sea de manera simultánea o en sucesión rápida.

En una proporción de esos enfermos no es posible encontrar una causa de la neuropatía óptica, pero, como se comenta en el capítulo 36, siempre se sospecha un primer brote de esclerosis múltiple. Después de varias semanas más tiene lugar la recuperación espontánea; la visión se normaliza en más de dos terceras partes de los casos. Los síntomas de regresión ocurren de manera espontánea o pueden acelerarse por la administración intravenosa de altas dosis de corticoesteroides, porque el consumo oral de estos fármacos parece incrementar la frecuencia de recaídas de neuritis óptica (pág. 788). En ocasiones son remanentes la disminución de la brillantez, dis-

Cuadro 13-2
Causas principales de edema del disco óptico

ANORMALIDAD OFTÁLMICA	CAUSA SUBYACENTE	PÉRDIDA VISUAL	SÍNTOMAS CONCOMITANTES	PUPILAS
Papiledema	Elevación de la presión intracraneal	Ninguna o visión borrosa transitoria; constricción de los campos visuales y agrandamiento del punto ciego; los hallazgos casi siempre son binoculares	Cefalea; signos de proceso expansivo intracraneal	Normales, a menos que se afecten por la atrofia óptica
Neuropatía óptica isquémica anterior	Infarto del disco y nervio óptico intraorbitario debido a ateroesclerosis o arteritis temporal	Pérdida visual aguda, monocular (habitualmente); puede ser un defecto altitudinal	Cefalea con arteritis temporal	Defecto pupilar aferente
Neuritis óptica[a] (“papilitis”)	Cambios inflamatorios en disco y porción intraorbitaria del nervio óptico, por lo general secundarios a EM, a veces a EMDA	Pérdida visual rápidamente progresiva; casi siempre monocular	Ojo sensible, dolor al movimiento ocular	Defecto pupilar aferente
Cuerpos hialinos[b] (drusen)	Congénita, familiar	Por lo regular ninguna; puede ser lentamente progresivo Agrandamiento del punto ciego o defecto nasal inferior arqueado	Por lo general ninguno; rara vez oscurecimiento visual transitorio	Normales

Claves: EM, esclerosis múltiple; EMDA, encefalomielopatía diseminada aguda.
[a] La neuritis óptica que afecta la porción retrobulbar del nervio no presenta cambios fundoscópicos.
[b] Se puede confundir con papiledema (seudopapiledema).

cromatopsia o escotoma; es muy raro que el paciente pierda la vista. Más adelante el disco óptico se vuelve ligeramente pálido, sobre todo en el lado temporal, y esta palidez se extiende más allá de los bordes del disco hacia la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares. El CSF puede ser normal o contener 10 a 100 linfocitos, presentar elevadas las proteínas totales y la gammaglobulina y se reconocen bandas oligoclonales.

A medida que el tiempo avanza, cerca de 50% de las personas de esta clase desarrolla otros síntomas y signos de esclerosis múltiple en un lapso de cinco años y quizá sea incluso mayor la proporción cuando se pueden observar durante periodos más prolongados. En cerca de 15% de los pacientes con esclerosis múltiple el interrogatorio descubre que la neuritis retrobulbar representó el primer síntoma. La enfermedad desmielinizante posinfecciosa es una causa probable de la minoría que no progresa a esclerosis múltiple. Se sabe menos sobre los niños con neuropatía retrobulbar, en los cuales el trastorno es más a menudo bilateral y se relaciona con una infección vírica precedente (“neurorretinitis”, véase más adelante). El pronóstico es mejor que en el caso de los adultos. Antes el síndrome solía atribuirse a enfermedad sinusal, pero ésta rara vez afecta la visión y sólo cabe considerarla en caso de otras pruebas de infección, como fiebre, exudado nasal, leucocitosis y otros; aun entonces, la asociación es débil, como se expone más adelante.

A pesar de la recuperación de la agudeza visual en la mayoría de los pacientes, después de un ataque de neuritis óptica siempre queda un grado de atrofia óptica. El disco aparece entonces encogido y pálido, en particular en su mitad temporal (palidez temporal). Como resultado, se retrasa el cambio de patrón del potencial evocado visual; esta prueba también es un indicador útil de episodios previos, incluso asintomáticos, de neuritis óptica.

El tratamiento de la neuritis óptica se comenta con el de la esclerosis múltiple en el capítulo 36.

La *atrofia óptica hereditaria de Leber* puede simular neuropatía retrobulbar, incluso cuando causa una pérdida visual de inicio relativamente repentino y cierto grado de recuperación (pág. 949). También pueden llevarlo a cabo algunos estados nutricionales y tóxicos y asimismo la sarcoidosis y otras causas de neuropatía óptica que se comentan más adelante.



Figura 13-11. Neuritis óptica aguda en un paciente con esclerosis múltiple. El disco está edematizado por un proceso inflamatorio cercano a la cabeza del nervio (papilitis) y el individuo está virtualmente ciego del ojo afectado.

En la *neurorretinitis,* que se relaciona con la neuritis óptica, la papilitis se acompaña de edema y exudados maculares —un aspecto de "estrella macular". Se trata de un proceso posinfeccioso o parainfeccioso que se observa en especial en niños y adultos jóvenes. Asimismo, Kidd y colaboradores describieron un tipo de neuritis óptica recidivante crónica; no la consideraron una variante de la esclerosis múltiple sino que en lugar de ello la relacionaron con una enfermedad granulomatosa idiopática del nervio óptico que se sabe que ocurre como una enfermedad aislada o puede ser parte de la sarcoidosis.

Neuropatía óptica isquémica anterior (AION) En personas mayores de 50 años de edad la causa más frecuente de pérdida monocular persistente de la visión es el *infarto isquémico de la cabeza del nervio óptico* (fig. 13-12). El inicio es repentino e indoloro y la pérdida visual puede ser progresiva durante varios días. Con frecuencia el defecto de campo es longitudinal y afec-ta la zona de fijación central, lo que explica la pérdida acentuada de la agudeza. Es típica la tumefacción del disco óptico que se extiende a corta distancia más allá de sus bordes y que se acompaña de pequeñas hemorragias en flama; con menor frecuencia, si el infarto se localiza detrás de la cabeza del nervio óptico, el disco tiene un aspecto por entero normal. Conforme cede el edema del disco, se pone de manifiesto la atrofia óptica. Más adelante puede afectarse en forma similar el segundo ojo, en particular en pacientes con hipertensión y diabetes mellitus, pero ello ocurre en menos de la tercera parte de los pacientes de los autores. No suele haber síntomas o episodios de advertencia de pérdida visual transitoria. A pesar de estas características distintivas, como lo señalan Rizzo y Lessell, en ocasiones es difícil diferenciar la neuropatía óptica isquémica de la neuritis óptica. Ello es particularmente difícil cuando la pérdida visual evoluciona en el transcurso de unos días, el disco está tumefacto y el padecimiento isquémico se acompaña de dolor. Pese a ello, la edad del paciente y la naturaleza del defecto del campo (central en la neuritis óptica y altitudinal en la neuropatía isquémica) suelen ser útiles para aclarar esta situación.

En cuanto a la patogenia de la neuropatía óptica isquémica, Hayreh atribuye la forma ordinaria (anterior) a isquemia de la circulación arterial ciliar posterior y, de manera más específica, a la oclusión de las ramas del sistema arterial coroideo peripapilar. Es raro el infarto de las porciones más posteriores del nervio o los nervios ópticos. La mayor parte de los casos se produce sobre un fondo de enfermedad vascular hipertensiva y diabetes, pero no necesariamente en relación con estenosis de la arteria carótida, que en la experiencia de los autores es la causa de muy pocos casos. La retina no se encuentra afectada como lo está en la oclusión embólica de la arteria central de la retina. La AION puede complicar también las operaciones intraoculares u ocurrir después de una crisis de pérdida grave de sangre u otras causas de isquemia e hipotensión, en especial cirugía a corazón abierto.

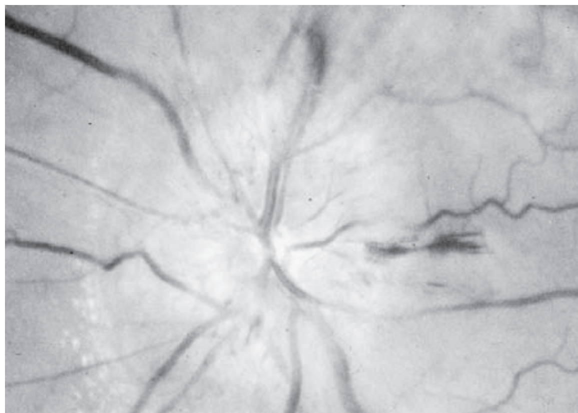


Figura 13-12. Neuropatía óptica isquémica anterior relacionada con hipertensión y diabetes. Existe un edema difuso del disco debido a un infarto que se extiende en la retina como un edema lechoso. Las venas están ingurgitadas. Se reconocen infartos "algodonosos" a la izquierda del disco y una hemorragia en "flama" se extiende desde el margen derecho del disco.

La *arteritis craneal o de células gigantes* (págs. 159 y 731) es la otra causa notable de AION. En algunos de los casos de arteritis, al infarto del nervio pueden precederlo síntomas premonitorios fugaces de pérdida visual (amaurosis fugaz). A diferencia del tipo ateroesclerótico ordinario de AION, el infarto causado por arteritis craneal puede afectar a ambos nervios ópticos en sucesión cercana y, con menor frecuencia, también a la función motora ocular. Además, la arteritis puede manifestarse con el cuadro de oclusión de la arteria central de la retina. El lupus eritematoso sistémico, diabetes, enfermedad de Lyme, neurosífilis y sida producen rara vez el síndrome de neuropatía retrobulbar, pero deben considerarse sólo después de excluir la compresión del nervio óptico. Se sabe poco sobre el tipo granulomatoso idiopático de neuritis óptica que se mencionó en la sección sobre esta última, pero es similar a la infiltración del nervio óptico en la sarcoidosis.

Neuropatía óptica por enfermedad aguda del seno cavernoso y los senos paranasales Diversos procesos patológicos adyacentes a la órbita y el nervio óptico pueden causar ceguera, casi siempre con signos de compresión o infarto de los nervios óptico y motores oculares. Se ven con mucho menos frecuencia que la neuropatía óptica isquémica y la neuritis óptica. La trombosis séptica del seno cavernoso (véase pág. 735) puede ir acompañada de ceguera de un ojo o ambos en sucesión y de manera asimétrica. De acuerdo con la experiencia de los autores, la pérdida visual apareció días después de la quemosis y parálisis oculares. El mecanismo de pérdida visual en este cuadro, algunas veces sin hinchazón de la cabeza del nervio óptico, no es claro pero es muy probable que se relacione con la isquemia retrobulbar del nervio.

Asimismo, los trastornos ópticos y motores oculares pueden complicar las infecciones de los senos etmoidal o esfenoidal. La diabetes grave con mucormicosis u otra infección micótica o bacteriana es el cuadro común de estas complicaciones. Si bien la antigua noción, según la cual la enfermedad sinusal no complicada era una causa frecuente de neuropatía óptica, ya no es sostenible, aún existen algunos casos en los que se observa dicho nexo y la naturaleza de la pérdida visual se desconoce. Slavin y Glaser describieron la pérdida de la visión a causa de sinusitis esfenoetmoidal con celulitis en el vértice de la órbita. En estas circunstancias pueden identificarse síntomas visuales antes de los signos manifiestos de inflamación local. Un mucocele esfenoidal, benigno por otra parte, puede causar una neuropatía óptica, por lo general con oftalmoparesia y proptosis ligera concurrentes.

Neuropatías ópticas tóxica y nutricional El trastorno simultáneo de la visión en ambos ojos, con escotomas centrales o centrocecales, no se debe casi nunca a un proceso desmielinizante sino a un trastorno tóxico o nutricional. Este último tipo de anomalía se observa más a menudo en el paciente alcohólico crónico. El trastorno de la agudeza visual evoluciona durante varios días o una a dos semanas y la exploración descubre escotomas centrales o centrocecales burdamente simétricos en ambos lados, pero los campos periféricos se encuentran intactos. Es posible la recuperación completa con tratamiento apropiado (dieta nutritiva y vitaminas del complejo B) instituido poco después del inicio de la ambliopía; si se retrasa el tratamiento los pacientes conservan grados variables permanentes del defecto de la visión central y palidez de las porciones temporales de los discos ópticos. Este trastorno se conoce con frecuencia como "ambliopía por tabaco y alcohol", término que supone que se debe a los efectos tóxicos del tabaco, alcohol o

ambas cosas. De hecho, el trastorno es una deficiencia nutricional y lo más apropiado es designarlo como *ambliopía por deficiencia* o *neuropatía óptica nutricional* (cap. 41). Puede reconocerse la misma anormalidad bajo condiciones de privación dietética grave (síndrome de Strachan, pág. 992), lo mismo que en sujetos con deficiencia de vitamina B_{12} (pág. 994). Otra causa es la atrofia óptica hereditaria de Leber, que se describe en el capítulo 37.

En nativos de Jamaica se describió una neuropatía óptica subaguda. Se caracteriza por una pérdida visual central simétrica bilateral y en ocasiones acompañada por sordera nerviosa, ataxia y espasticidad. Una alteración similar se describió en otros países del Caribe, más recientemente en Cuba, donde se vinculó una neuropatía óptica de proporciones epidémicas con una polineuropatía sensitiva. Es probable, mas no se ha demostrado en forma concluyente, que tenga una causa nutricional y no que sea secundaria a un incremento del riesgo por el consumo de tabaco (en especial los habanos en la forma epidémica cubana) (véase Sadun y col. y el informe *The Cuba Neuropathy Field Investigation).*

El trastorno de la visión secundario a la *intoxicación con alcohol metílico* es de inicio repentino y se distingue por grandes escotomas centrales simétricos, lo mismo que por síntomas de enfermedad sistémica y acidosis. El tratamiento tiene como finalidad principal corregir la acidosis. El desarrollo subagudo de defectos de la parte central de los campos visuales se atribuye también a otras diversas toxinas y a la administración crónica de ciertos agentes terapéuticos: hidroxiquinolinas halogenadas (clioquinol), cloranfenicol, etambutol, isoniacida, estreptomicina, clorpropamida, infliximabo y alcaloides del cornezuelo del centeno. En el cuadro 13-3 se incluyen los principales fármacos publicados con efecto tóxico en los nervios ópticos y que catalogara Grant.

Anomalías del desarrollo Los defectos cavitarios congénitos ocasionados por el cierre defectuoso de la fisura óptica pueden ser causa de trastornos de la visión por insuficiencia del desarrollo del fascículo papilomacular. Por lo regular, la fosita óptica o un coloboma de mayor tamaño son unilaterales y no se relacionan con anomalías del desarrollo del encéfalo (displasia del disco óptico y coloboma displásico). Se conoce una forma hereditaria (Brown y Tasman). La visión puede estar alterada como resultado de anomalías del desarrollo de los nervios ópticos; los discos son de pequeño diámetro (hipoplasia del disco óptico o micropapila).

Otras neuropatías ópticas

La afección del nervio y quiasma ópticos por gliomas, meningiomas, craneofaringiomas y tumores metastásicos (más a menudo de pulmón o mama) pueden producir escotomas y atrofia óptica (cap. 31). Es característico que los tumores hipofisarios provoquen hemianopsia bitemporal, pero los adenomas muy grandes, como en la apoplejía hipofisaria, pueden ocasionar ceguera en uno o ambos ojos (pág. 577). En la sarcoidosis (fig. 32-4, abajo), granulomatosis de Wegener y ciertas neoplasias, entre las que destaca la leucemia y el linfoma, ocurre infiltración de un nervio óptico.

De importancia capital es el glioma del nervio óptico que se produce en 15% de los pacientes con la neurofibromatosis de von Recklinghausen del tipo I. Por lo general se desarrolla en niños, muchas veces antes de los cuatro años de edad y es una tumoración dentro de la órbita con pérdida progresiva de la visión. Si el ojo está ciego, el tratamiento consiste en la resección quirúrgica para prevenir la extensión hacia el quiasma óptico y el hipotálamo. Si el sujeto conserva la visión, las formas terapéuticas recomendadas son la radioterapia y quimioterapia.

Una causa ocasional de compresión del nervio óptico es la *oftalmopatía tiroidea* con edema orbitario, exoftalmía y, las más de las veces, tumefacción de los músculos extraoculares.

La *lesión de los nervios ópticos* y el quiasma *inducida por radiaciones* está perfectamente comprobada. En una serie de 219 pacientes del *M.D. Anderson Cancer Center* que recibieron radioterapia por carcinomas de las regiones nasal o paranasal sobrevino la retinopatía en siete, neuropatía óptica con ceguera en ocho y lesión quiasmática con trastorno visual bilateral en uno. Estas complicaciones ocurrieron después de administrar más de 50 Gy (5 000 rad) de radiación (Jiang y col.).

Por último, debe mencionarse una vez más que el papiledema de larga duración de cualquier origen puede producir con el tiempo atrofia óptica y ceguera. En el caso de seudotumor cerebral, la pérdida visual puede ser inesperadamente repentina, con aparición en un día o menos, e incluso de manera secuencial en ambos ojos. Esto parece suceder más a menudo en las personas con nervios ópticos pequeños desde el punto de vista constitucional, sin fosita óptica de la cabeza del nervio y, al parecer, una pequeña abertura de la lámina cribosa.

Cuadro 13-3
Causas principales de neuropatía óptica unilateral y bilateral

I. Desmielinizantes (neuritis óptica)
- Esclerosis múltiple
- Neurorretinitis posinfecciosa y vírica

II. Isquémicas
- Arterioesclerótica (generalmente oclusión *in situ*; a veces enfermedad carotídea)
- Arteritis granulomatosa (de células gigantes)
- Arteritis sifilítica

III. Parainfecciosas
- Trombosis del seno cavernoso
- Infección de los senos paranasales

IV. Toxinas y fármacos
- Metanol
- Etambutol
- Cloroquina
- Estreptomicina
- Clorpropamida
- Cloranfenicol
- Infliximabo
- Compuestos del cornezuelo del centeno, etc.

V. Estados deficitarios
- Vitamina B_{12}
- Tiamina o tal vez varias vitaminas del complejo B (ambliopía por “tabaco y alcohol”)
- Tipos nutricionales epidémicos (cubano, jamaiquino)

VI. De herencia familiar y del desarrollo
- Atrofia óptica juvenil dominante
- Atrofia óptica de Leber
- Falla de desarrollo del disco o banda papilomacular
- Invasión progresiva de cuerpo hialino

VII. Compresivas e infiltrativas
- Meningioma del ala del esfenoides o del surco olfatorio
- Metástasis hacia el nervio o el quiasma ópticos
- Glioma del nervio óptico (neurofibromatosis tipo I)
- Atrofia óptica después del papiledema de larga duración
- Tumor o apoplejía hipofisarios
- Oftalmopatía tiroidea
- Sarcoide
- Linfoma
- Granulomatosis de Wegener

VIII. Neuropatía óptica por radiación

NEUROLOGÍA DE LAS VÍAS VISUALES CENTRALES

Desde la retina se crea una proyección de punto a punto hacia el núcleo geniculado externo y desde éste hacia la corteza calcarina del lóbulo occipital. Por lo tanto, la corteza visual recibe un patrón espacial de estimulación que corresponde a la imagen retiniana del campo visual. El trastorno visual causado por lesiones de las vías centrales suele abarcar sólo una parte de los campos visuales y la proyección de estos últimos suministra información sobre el sitio lesionado.

Para las finalidades de la descripción de los campos visuales, cada retina y mácula se dividen en una mitad temporal y otra nasal mediante una línea vertical que pasa a través de la fóvea central. La línea horizontal representada burdamente por la unión de los arcos vasculares retinianos superior e inferior pasa también a través de la fóvea y divide cada mitad de la retina y la mácula en cuadrantes superior e inferior. Los defectos del campo visual siempre se describen en términos del defecto del campo desde el aspecto del paciente (nasal, temporal, superior, inferior) en lugar del defecto retiniano o la perspectiva del examinador. La imagen retiniana de un objeto en el campo visual está invertida y al revés de derecha a izquierda, como la imagen de una película de una cámara. Así, el campo visual izquierdo de cada ojo se representa en la mitad opuesta de cada retina, en la que la parte superior del campo se forma en la porción inferior de la retina (fig. 13-2). Las proyecciones retinianas de los núcleos geniculados y la corteza occipital se ilustran en la figura 13-4.

Pruebas para las anomalías de los campos visuales

En la figura 13-2 se ejemplifican los defectos de campo visual causados por lesiones de retina, nervio y tracto ópticos, cuerpo geniculado externo, vía o fascículo geniculocalcarino y corteza estriada del lóbulo occipital. En el sujeto que está alerta y colabora es posible proyectar los campos visuales con precisión mediante técnicas de cabecera. Con uno de los ojos cubierto y el otro alineado con el ojo correspondiente del examinador (ojo derecho del paciente y ojo izquierdo del examinador), se lleva desde la periferia hacia el centro del campo visual un objeto en movimiento, por ejemplo un dedo, una torundilla de algodón o un disco blanco montado en un palillo (prueba de confrontación). Con el blanco a igual distancia entre el ojo del examinador y el del paciente se comparan a continuación los campos visuales tanto de uno como de otro. De manera semejante, la mancha ciega del paciente se puede alinear con la del examinador para determinar su tamaño, haciendo mover el objeto hacia fuera desde la mancha ciega hasta que empieza a verse. Los defectos centrales y paracentrales del campo se pueden determinar de la misma manera. Por motivos no aclarados, se tiene mayor sensibilidad a los objetos de prueba de color verde rojizo que los blancos para identificar los defectos de las vías visuales.

Debe insistirse en que el movimiento del objetivo visual proporciona el estímulo más burdo para la retina, de tal manera que la percepción de su movimiento puede preservarse mientras que un objeto estacionario del mismo tamaño podría no ser visto. En otras palabras, los objetivos móviles son menos útiles que los estáticos en la exploración por confrontación de los campos visuales. Pruebas simples de confrontación que descubren la mayoría de los defectos de los campos visuales son la cuenta de los dedos y la comparación de la intensidad del color de un objeto rojo o de la mano del examinador de un cuadrante a otro. Glaser recomienda presentar las manos del examinador simultáneamente, una a cada lado del meridiano vertical; la mano en el campo hemianópsico aparece borrosa o más oscura que la otra. De igual forma, es posible definir un escotoma pidiendo al paciente que comente los cambios en el color o el brillo de un objeto de prueba rojo a medida que se acerca o aleja del punto de fijación. Los autores enseñaron que estas técnicas de confrontación son muy sensibles si se llevan a cabo con cuidado, pero los corrigió el artículo de Pandit y colaboradores, quienes encontraron pruebas negativas falsas hasta en 42% de los exámenes. Observaron que fue menos probable que el estudio del campo central con una tarjeta roja de 5 mm proporcionara resultados engañosos cuando se comparó con el estándar de perimetría automatizada.

De manera similar, el escotoma central se identifica haciendo que el paciente fije la vista en la nariz del examinador, sobre la cual coloca éste el dedo índice de una mano o un alfiler con cabeza blanca, y se le solicita que lo compare en cuanto a brillantez, claridad y color con un dedo o con un alfiler colocados en la periferia. Si se encuentra o sospecha algún defecto de acuerdo con las pruebas de confrontación, deben trazarse los mapas de los campos y se marcan los escotomas sobre una pantalla tangente o un perímetro. En la actualidad, casi todas las clínicas oftalmológicas cuentan con perimetría de alta precisión asistida por computadora. Aunque las técnicas automatizadas que se utilizan de manera habitual sólo incluyen el campo visual central, ello es más que adecuado para detectar la mayor parte de los defectos de importancia clínica.

El método de exploración por doble estimulación simultánea puede causar defectos en el procesamiento central de la visión que no detecta la perimetría convencional. El movimiento de un dedo por todas las partes de cada campo temporal puede resultar insuficiente para identificar una anomalía, pero si es simultáneo en partes análogas de ambos campos temporales el paciente que tiene una lesión del lóbulo parietal, en particular el derecho, puede ver sólo el que está en el hemicampo derecho normal. En niños pequeños o sujetos que no colaboran, se puede estimar burdamente la integridad de los campos visuales al observar si el individuo se ve atraído hacia los objetos que se encuentran en el campo periférico o parpadea como reacción a las actividades amenazadoras repentinas en la mitad del campo visual.

Una anomalía encontrada con frecuencia durante la exploración de los campos visuales es la *constricción concéntrica*. Ésta puede deberse a papiledema, caso en el cual se presenta casi siempre junto con aumento de tamaño de la mancha ciega. La constricción progresiva de los campos visuales, al principio unilateral y más tarde bilateral, acompañada de palidez de los discos ópticos (atrofia óptica) debe sugerir un proceso patológico meníngeo crónico que afecta los nervios ópticos (sífilis, criptococosis, sarcoide, linfoma). El glaucoma no tratado de larga duración y la retinitis pigmentaria son otras causas de constricción concéntrica. La constricción notable de los campos visuales de grado invariable, sin importar cuál sea la distancia entre el estímulo visual y el ojo (visión en "cañón de escopeta" o "túnel"), es un signo de pacientes muy sugestionables o histeria. En caso de enfermedad orgánica, el campo visual constreñido aumenta de tamaño de manera natural conforme se incrementa la distancia entre el sujeto y el objeto de prueba.

Como se mencionó, una constricción regional del campo, en especial en el cuadrante nasal, suele significar atrofia óptica temprana; es el primer signo que indica que el papiledema crónico está poniendo en peligro la visión del paciente.

Lesiones prequiasmáticas

Las lesiones de mácula, retina o nervio óptico producen un *escotoma* (islote de visión trastornada rodeado por visión normal) o un defecto que se extiende hasta la periferia de un campo visual ("corte de campo"). Los escotomas se designan de acuerdo con su posición (centrales, cecocentrales) o su forma (anulares, arqueados). Los escotomas pequeños situados en la porción macular del campo visual pueden trastornar gravemente la agudeza visual.

Los escotomas son la característica principal de la neuropatía óptica, cuya causa ya se mencionó antes. Las causas ordinarias de los escotomas son enfermedades desmielinizantes (neuritis retrobulbar), atrofia óptica hereditaria de Leber, toxinas (alcohol metílico, quinina, cloroquina y ciertas fenotiacinas), deficiencia nutri-

cional (la llamada ambliopía por tabaco y alcohol) y enfermedad vascular (neuropatía óptica isquémica u oclusión de una rama de la arteria central de la retina). Otras causas comunes son tumores orbitarios o retroorbitarios y procesos infecciosos o granulomatosos (p. ej., sarcoide, toxoplasmosis retinaria en el sida). Ciertos estados tóxicos se caracterizan por escotomas bilaterales simétricos y los trastornos nutricionales por escotomas centrales bilaterales más o menos simétricos (que abarcan el punto de fijación) o cecocentrales (que incluyen el punto de fijación y la mancha ciega). El escotoma cecocentral, que tiende a mostrar un borde arqueado, es una lesión que predomina en la distribución del haz papilomacular. Sin embargo, el descubrimiento de esta anomalía de campo visual no establece si el defecto primario se halla en las células del origen del haz, es decir, las células ganglionares de la retina, o en sus fibras. La enfermedad desmielinizante se reconoce por escotomas unilaterales o bilaterales asimétricos. Las lesiones vasculares que adoptan la forma de hemorragias de la retina o infartos de la capa de fibras nerviosas (manchas de algodón) originan escotomas unilaterales; la oclusión de la arteria central de la retina o sus ramas provoca infarto de la retina y, como regla, pérdida de la visión central. Como se señaló con anterioridad, la neuropatía óptica isquémica anterior produce ceguera monocular repentina o defecto altitudinal del campo. Como el nervio óptico contiene también las fibras aferentes para el reflejo pupilar a la luz, las lesiones del nervio inducen el llamado defecto pupilar aferente, que se mencionó antes y se considera además en el capítulo 14.

En la mayor parte de las enfermedades del nervio óptico el disco óptico se vuelve pálido (atrófico). Este fenómeno suele requerir cuatro a seis semanas. Si el nervio óptico degenera (p. ej., esclerosis múltiple, atrofia óptica hereditaria de Leber, sección traumática del nervio óptico, tumor del nervio óptico o atrofia óptica sifilítica), el disco adquiere un color blanco, con bordes definidos y limpios. Si la atrofia es secundaria (consecutiva) a papilitis o papiledema, los bordes del disco son indefinidos e irregulares; el disco en estos casos tiene una tonalidad gris amarillenta pálida, como el del sebo para las velas; los vasos están oscurecidos en parte y pueden tener túnica, y está alterada la retina adyacente debido a la caída de las fibras. Como en el caso de la neuritis óptica, los potenciales evocados visuales de la estimulación de un ojo se enlentecen aunque el disco óptico aparezca normal y no haya anormalidad perimétrica.

Lesiones del quiasma óptico, tracto óptico y fascículo geniculocalcarino

El término *hemianopsia* significa ceguera en la mitad del campo visual. Con el término *hemianopsia bitemporal* se indica una lesión de las fibras entrecruzadas del quiasma óptico usualmente consecutiva a extensión extraselar de un tumor de la hipófisis (fig. 13-2*C*). También pueden producirla un craneofaringioma, un aneurisma sacular del círculo arterial de Willis y un meningioma del tubérculo selar; son menos frecuentes la sarcoidosis, carcinoma metastásico, pinealoma ectópico o disgerminoma, enfermedad de Hand-Schüller-Christian o hidrocefalia con dilatación y herniación hacia abajo de la parte posterior del tercer ventrículo (Corbett). En algunos casos el tumor que empuja hacia arriba comprime las porciones mediales de los nervios ópticos, justo por delante del quiasma, contra las arterias cerebrales anteriores. Los defectos de campo heterónimos, es decir, los escotomas o los defectos de campo que difieren en ambos ojos, son también un signo de afección del quiasma óptico o de los nervios o los tractos ópticos adyacentes; los ocasionan los craneofaringiomas y otros tumores supraselares y, rara vez, mucoceles, angiomas, aneurismas carotídeos gigantes y aracnoiditis opticoquiasmática.

El patrón del campo visual creado por una lesión del nervio óptico en su unión con el quiasma incluye típicamente un defecto escotomatoso en el lado afectado aunado a una cuadrantanopsia superior contralateral ("defecto del campo de unión").

Como se señaló con anterioridad, esta última se debe a la interrupción de las fibras retinianas nasales que, después de entrecruzarse en el quiasma, se proyectan hacia la base del nervio óptico afectado (rodilla de Wilbrand, fig. 13-2*B*). Un modelo muy definido de este tipo es relativamente infrecuente. Las variaciones del patrón de pérdida visual en el caso de estas lesiones de "unión" son comunes, en parte explicadas por la localización del quiasma, un quiasma prefijado hace más comunes los hallazgos unilaterales en el ojo.

El término *hemianopsia homónima* (pérdida de la visión en las mitades correspondientes de los campos visuales) implica la lesión de las vías visuales por detrás del quiasma y, si es completa, no genera más información que ésa. La *hemianopsia homónima incompleta* tiene un valor más relacionado con la localización. Como regla general, si los defectos de campo en ambos ojos son idénticos (congruentes), es probable que la anomalía se encuentre en la corteza calcarina y la sustancia blanca subcortical del lóbulo occipital; si son *incongruentes*, las más probablemente afectadas son las fibras visuales del tracto óptico o lóbulos parietal y temporal. En realidad, es rara la congruencia de los defectos de los campos visuales, incluso en el caso de las lesiones occipitales.

Las fibras inferiores del fascículo geniculocalcarino (provenientes de las partes internas de las retinas) se curvan en un amplio arco sobre el asta temporal del ventrículo lateral y a continuación prosiguen hacia atrás para unirse con las fibras altas del fascículo en su camino hacia la corteza calcarina (fig. 13-2). Este arco de fibras se conoce de manera variable como asa de Flechsig, Meyer o Archambault y la lesión que interrumpe estas fibras causa *cuadrantanopsia homónima superior* (cuadrantes temporal superior contralateral y nasal superior ipsolateral; fig. 13-2*E*). Harvey Cushing describió por primera vez este efecto clínico, de modo que su nombre se aplicó también al asa de las fibras visuales temporales. Se dice que las anomalías del lóbulo parietal afectan los cuadrantes inferiores de los campos visuales más que los superiores, pero es difícil comprobarlo; en caso de lesión del lóbulo parietal derecho, el paciente ignora la mitad izquierda del espacio; en caso de daño parietal izquierdo, el sujeto suele ser afásico. Debido al valor localizador de los *defectos cuadránticos*, es de interés el informe de Jacobson; este investigador encontró, en la revisión de estudios de imagenología de 41 pacientes con cuadrantanopsia inferior y 30 con cuadrantanopsia superior, que en 76% de los primeros y 83% de los segundos las lesiones estaban confinadas al lóbulo occipital.

Si se destruye todo el tracto óptico o la corteza calcarina de un lado, la hemianopsia homónima es completa. No obstante, muchas veces esa parte del campo constituida por las fibras provenientes de la mácula queda indemne, es decir, hay un islote de visión de cinco a 10° alrededor del punto de fijación en el lado de la hemianopsia (fijación o *mácula indemnes*). En caso de infarto del lóbulo occipital atribuido a la oclusión de la arteria cerebral posterior, la región macular, representada en la parte más posterior de la corteza estriada, puede permanecer indemne en virtud de la circulación colateral procedente de la arteria cerebral media. Las lesiones incompletas del tracto óptico y radiaciones ópticas suelen dejar incólume la visión central (macular). En todo caso, los autores han observado una lesión de la punta de un lóbulo occipital que produjo escotomas hemianópticos homónimos centrales que disecaban la mácula. Las anormalidades de ambos polos occipitales (como ocurre en las embolias de las arterias cerebrales posteriores) tienen por resultado escotomas centrales bilaterales; si se destruye por completo toda la corteza calcarina o todas las fibras geniculocalcarinas subcorticales de ambos lados, aparece la *ceguera cerebral*, o "cortical" (véase más adelante y cap. 22).

Un *defecto altitudinal* es el que se confina a la mitad superior o inferior del campo visual, pero cruza el meridiano vertical. La

hemianopsia homónima altitudinal se debe casi siempre a alteraciones de ambos lóbulos occipitales por debajo o arriba del surco calcarino y, rara vez, a una lesión del quiasma o nervios ópticos. La causa más común es la oclusión de ambas arterias cerebrales posteriores en su origen en la terminación de la arteria basilar. En contraste, casi invariablemente, la causa de una hemianopsia altitudinal monocular es una neuropatía óptica isquémica que se presenta por oclusión de los vasos ciliares posteriores.

En ciertos casos de hemianopsia homónima, el individuo tiene cierta percepción visual en los campos hemianópticos, circunstancia que permite el estudio de la vulnerabilidad de las diferentes funciones visuales. Se pueden percibir en los campos hemianópticos los objetos de color, en tanto que no sucede así con los acromáticos. Pero incluso en defectos aparentemente hemianópticos completos, en los cuales el sujeto admite estar ciego, se ha demostrado que puede aún reaccionar a los estímulos visuales cuando se emplean técnicas de elección forzada. Blythe y colegas hallaron que 20% de sus pacientes sin discriminación de patrón en el campo hemianóptico podía aún captar y mirar una luz en movimiento en el campo "ciego". Weiskrantz y colaboradores han llamado a este tipo de disfunción visual residual "visión ciega". Estas funciones visuales residuales se atribuyen en general a la preservación de la función de conexiones corticales retinocuadrigéminas o geniculopreestriadas, pero también se puede deber a la preservación de pequeñas islas de neuronas calcarinas. Incluso en otros casos de una lesión occipital y una hemianopsia homónima densa, el paciente puede estar poco incapacitado por su pérdida del campo visual (Benton y col.; Meienberg). Esto se debe a la preservación de la visión en una pequeña porción monocular del campo visual que se conoce como *semiluna temporal*. Esta última es una parte periférica no trastornada del campo visual que se localiza a una distancia de 60 y 100° desde el punto de fijación y que se representa en la porción más anterior de la corteza visual estriada. La semiluna temporal es en particular sensible a los estímulos en movimiento, lo que permite al individuo evitar las colisiones con personas y objetos.

Ceguera en el paciente histérico y simulador La *ceguera histérica* se describe en la página 1299, aunque en esta sección se formulan algunos comentarios. Por lo regular, la pérdida visual fingida o histérica se detecta al observar las actividades del paciente cuando piensa que no lo observan y se puede confirmar con diversas pruebas sencillas. La ceguera completa fingida se expone de manera directa al observar los movimientos normales de las sacudidas oculares en respuesta a un tambor de rotación o cinta optocinéticos o al advertir que los ojos del sujeto siguen su propia imagen en un espejo en movimiento. La naturaleza histérica de la *ceguera monocular* se descubre advirtiendo la presencia de una respuesta pupilar a la luz normal. Una respuesta optocinética en el ojo que no ve (con el ojo sano cubierto) es una prueba aún más convincente; además, el potencial evocado visual del ojo falsamente ciego es normal. La *hemianopsia homónima histérica* es en extremo rara y sólo la desarrollan los simuladores experimentados y los psicópatas. Las hemianopsias laterales de cualquier variedad son comunes (Keane). Ya se mencionó el defecto histérico del campo tubular constreñido de manera uniforme.

Formas cerebrales de ceguera y agnosia visual (véase asimismo cap. 22.) La capacidad para reconocer objetos y palabras presentados en forma visual depende de la integridad no sólo de las vías visuales y el área visual primaria de la corteza cerebral (área 17 de Brodmann) sino también de las zonas corticales situadas justo adelante del área 17 (áreas 18 y 19 del lóbulo occipital y área 39 —la circunvolución angular del hemisferio dominante). La ceguera que resulta de la destrucción de las regiones visuales y adyacentes de los lóbulos occipitales se denomina *ceguera cortical* o *cerebral*. Existe otro trastorno notable en que el paciente niega u olvida la ceguera a pesar de manifestaciones francas del defecto (síndrome de Anton).

En la distinción de estas formas de ceguera existe otra categoría mucho menos frecuente de alteración visual en la cual el paciente no puede comprender el significado de lo que ve, es decir, experimenta *agnosia visual*. Está más o menos intacta la percepción visual primaria y los individuos pueden describir de manera precisa forma, color y tamaño de los objetos y dibujar copias de ellos. Pese a ello, no pueden identificar los objetos a menos que los escuchen, huelan, saboreen o palpen. La incapacidad para el reconocimiento visual exclusivo de las palabras se denomina *agnosia verbal visual* o *alexia*. Rara vez aparece agnosia visual de los objetos como dato aislado: como regla se combina con agnosia visual verbal, hemianopsia homónima o ambas cosas. Estas anomalías se originan en lesiones de la corteza occipital dominante y las cortezas temporal y parietal adyacentes (circunvolución angular) o, en todo caso, en una alteración de la corteza calcarina izquierda combinada con otra que interrumpe las fibras que se cruzan desde el lóbulo occipital derecho (fig. 22-6).

No comprender el significado de toda una imagen, aunque se reconozcan algunas de sus partes, recibe el nombre de *simultagnosia* y la incapacidad de reconocer los rostros familiares el de *prosopagnosia*. En el capítulo 22 se explica con mayor amplitud de éstas y otras variantes de la agnosia visual (incluido el descuido visual) y sus bases patológicas.

Otros trastornos cerebrales de la visión incluyen diversos tipos de deformación en los cuales las imágenes parecen retroceder hacia la distancia (teleopsia), se ven demasiado pequeñas (micropsia) o, menos a menudo, demasiado grandes (macropsia). Si este trastorno se percibe con un ojo nada más, debe sospecharse una lesión local de la retina. Si se percibe con ambos ojos suele indicar afección de los lóbulos temporales, en la cual los trastornos visuales tienden a producirse en ataques y se acompañan de otros signos de convulsiones del lóbulo temporal (cap. 16). En lesiones parietooccipitales derechas ocurre palinopsia, una persistencia de posimágenes repetidas, similares al aspecto de la tira de celuloide de una película; ha sido consecutiva a convulsiones en los casos que encontraron los autores, pero también se han descrito casos asociados con trastornos estáticos (tumor, infarto). Los pacientes describen las imágenes como "remolcadas" o "reverberadas". En caso de lesiones del lóbulo parietal, los objetos pueden parecer torcidos e incluso girados hacia abajo. Las lesiones más frecuentes del núcleo vestibular o sus conexiones inmediatas producen la ilusión de que los objetos están inclinados (tortopía; pág. 236) o que las líneas rectas son curvas. Es posible que esto se deba a la desigualdad entre la imagen visual y la estimulación otolítica o vestibular sobre el sistema visual.

Anomalías de la visión de los colores

La visión normal de los colores depende de la integridad de los conos, células que son más numerosas en la región macular. Cuando se activan transmiten información hacia columnas especiales de células situadas en la corteza estriada. Se dice que estas células se caracterizan por tres pigmentos diferentes con sensibilidades óptimas a las ondas luminosas azul, verde y anaranjado-amarillo; quizá cada cono posee sólo uno de estos pigmentos. La transmisión hacia los centros superiores para la percepción del color parece estar a cargo de neuronas y axones que codifican por lo menos dos pares de colores complementarios: rojo y verde en un sistema, y amarillo y azul en el otro. En los nervios y los tractos ópticos, las fibras para el color son de calibre pequeño y parecen ser sensibles de manera preferencial a ciertos agentes nocivos y la presión. Las fibras geniculoestriadas para el color están separadas de las fibras que transmiten informa-

ción sobre la forma y la brillantez, pero discurren junto a ellas; es por ello que puede haber una hemianopsia homónima a los colores (hemiacromatopsia). Los campos visuales para la combinación de azul y amarillo son más pequeños respecto de los que procesan la luz blanca; los campos para rojo y verde son más pequeños en comparación con los que tienen como función el azul y amarillo.

Las enfermedades pueden afectar la visión de los colores al abolirla por completo (*acromatopsia*) o en parte al reducir de manera cuantitativa uno o más de los tres atributos del color: brillantez, matiz y saturación. En otros casos se pierde sólo uno de los pares complementarios de colores, casi siempre el formado por rojo y verde. El trastorno puede ser congénito y hereditario o adquirido. La forma más frecuente, y a la que suele aplicarse el término *ceguera a los colores*, es la incapacidad ligada al sexo masculino para ver el rojo y el verde mientras se conserva la agudeza visual. El principal problema surge en relación con las luces de tránsito, pero los pacientes aprenden a utilizar la posición de las mismas como una guía. Se han identificado varias anormalidades genéticas más de pigmentos de los conos y su fototransducción como causas de acromatopsia. No es posible ver el defecto durante una inspección de la retina. Una falta de desarrollo o una degeneración de los conos puede causar pérdida de la visión a los colores, pero en estos trastornos suele estar disminuida la agudeza visual, presentarse un escotoma central y, aunque la mácula también parece normal oftalmoscópicamente, la angiografía con fluoresceína muestra que el epitelio está defectuoso. Si bien los defectos congénitos de la visión a colores suelen ser protanos (rojo) o detanos (verde) y dejar intacta la visión de los colores amarillo-azul, casi todas las lesiones adquiridas afectan la totalidad de los colores, en ocasiones en forma disparatada.

Las alteraciones de los nervios ópticos dañan en mayor grado la combinación de rojo y verde y en menor la de azul y amarillo; sucede lo contrario con las lesiones retinianas. Una excepción es una rara atrofia óptica heredada de manera dominante en la cual el escotoma trazado en un mapa por un objetivo azul de gran tamaño es mayor que el correspondiente al rojo.

Damasio llamó la atención sobre un grupo de déficit adquiridos de la percepción de los colores, con preservación de la visión de las formas, efecto de la lesión focal (habitualmente infarto) de la corteza visual de asociación y de la sustancia blanca subyacente. La visión de los colores puede perderse en un cuadrante, en la mitad de un campo visual o en todo el campo. Este último fenómeno, o acromatopsia de campo completo, es resultado de lesiones occipitotemporales bilaterales que incluyen las circunvoluciones fusiforme y lingual, localización que explica su relación frecuente con la agnosia visual (en especial la prosopagnosia; pág. 407) y cierto grado del defecto de campo visual. La lesión restringida de la parte inferior de la región occipitotemporal derecha, que deja indemnes tanto las radiaciones ópticas como la corteza estriada, produce la forma más pura de acromatopsia (hemiacromatopsia izquierda). En caso de una lesión similar en el lado izquierdo, la hemiacromatopsia derecha se puede acompañar de alexia.

Otros trastornos visuales Además de las pérdidas de la percepción de las formas, el movimiento y el color, las lesiones del sistema visual pueden causar también diversas experiencias visuales sensitivas positivas. La más simple es la denominada con el término general de fosfenos, es decir, destellos de luz y puntos coloreados en ausencia de estímulos luminosos. La presión mecánica sobre el ojo normal puede inducirlos a nivel retiniano, como lo descubre cualquier niño. En otras ocasiones aparecen en caso de enfermedad del sistema visual en muchos sitios diferentes. Como se mencionó con anterioridad, los pacientes ancianos se quejan a menudo de destellos de luz en los campos periféricos de un ojo, más evidentes en la oscuridad (*bandas destellantes de Moore*); se relacionan con carnosidades del vítreo que descansan sobre el ecuador retiniano y son bastante benignos o pueden ser datos residuales de desprendimiento de retina. En los individuos con migraña, la isquemia de las células nerviosas del lóbulo occipital da lugar a las líneas brillantes en zigzag con aspecto de fortaleza. La estimulación de las terminaciones corticales de las vías visuales explica las alucinaciones visuales simples o amorfas de la epilepsia. En diversos trastornos ocurren alucinaciones visuales formadas o complejas (de personas, animales, paisajes, etc.), sobre todo en la edad avanzada cuando la visión falla (síndrome de Bonnet, que se considera en la pág. 405), en el estado de abstinencia después de la intoxicación crónica con alcohol y otras sustancias sedantes hipnóticas (caps. 42 y 43), en la enfermedad de Alzheimer y en infartos de las regiones occipitoparietal u occipitotemporal (alucinaciones por liberación) o del diencéfalo ("alucinaciones pedunculares"). Estas enfermedades se consideran en el capítulo 22.

Algunas veces, los pacientes en quienes una hemianopsia es sólo evidente cuando se explora por estimulación simultánea doble ("hemianopsia por atención") pueden desplazar una imagen hacia la mitad indemne del campo visual (*alestesia visual*) o puede persistir una imagen visual durante minutos a horas, o reaparecer en forma periódica, después de eliminar el estímulo excitatorio (*palinopsia* o *paliopsia*); este último trastorno aparece también en los campos homónimos defectuosos pero no ciegos de la visión. Se dice que la *poliopía*, que es la percepción de muchas imágenes cuando se presenta un solo estímulo, se relaciona predominantemente con lesiones occipitales derechas y que puede ocurrir en cualquier ojo. Suele haber una imagen primaria y varias secundarias y sus relaciones son constantes o cambiantes. Bender y Krieger, quienes describieron a varios pacientes de esta clase, atribuyeron la poliopía a la fijación inestable. Cuando ésta es monocular, hay un defecto en el cristalino o, más a menudo, histeria. La *oscilopsia*, o movimiento ilusorio del ambiente, tiene lugar sobre todo cuando hay lesiones del aparato laberíntico vestibular; se describe con las alteraciones de los movimientos oculares (pág. 237). Un mioclono idiopático raro de un músculo oblicuo superior puede producir oscilopsia monocular (pág. 234).

En el capítulo 22 se analizan con mayor amplitud los efectos y los síndromes clínicos resultantes de las lesiones del lóbulo occipital.

BIBLIOGRAFÍA

ARRUGA J, SANDERS M: Ophthalmologic findings in 70 patients with evidence of retinal embolism. *Ophthalmology* 89:1336, 1982.

BENDER MB, KRIEGER HP: Visual function in perimetric blind fields. *Arch Neurol Psychiatry* 65:72, 1951.

BENTON S, LEVY I, SWASH M: Vision in the temporal crescent in occipital infarction. *Brain* 103:83, 1980.

BIENFANG DC, KELLY LD, NICHOLSON DH, et al: Ophthalmology. *N Engl J Med* 323:956, 1990.

BLYTHE IM, KENNARD C, RUDDOCK KH: Residual vision in patients with retrogeniculate lesions of the visual pathways. *Brain* 110:887, 1987.

BROWN GC, TASMAN WS: *Congenital Anomalies of the Optic Disc*. New York, Grune & Stratton, 1983.

CHESTER EM: *The Ocular Fundus in Systemic Disease*. Chicago, Year Book, 1973.

CORBETT JJ: Neuro-ophthalmologic complications of hydrocephalus and shunting procedures. *Semin Neurol* 6:111, 1986.

DAMASIO AR: Disorder of complex visual processing: Agnosia, achromatopsia, Balint's syndrome and related difficulties of orientation and construction, in Mesulam M-M (ed): *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia, Davis, 1985, pp 259– 288.

D'AMICO DJ: Disease of the retina. *N Engl J Med* 331:95, 1994.
DIGRE KB, KURCAN FJ, BRANCH DW, et al: Amaurosis fugax associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 25:228, 1989.
DRYJA TP, MCGEE TL, REICHEL E, et al: A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 343:364, 1990.
FISHER CM: Observations on the fundus in transient monocular blindness. *Neurology* 9:333, 1959.
FRANK RN: Diabetic retinopathy. *New Engl J Med* 350:48, 2004.
GLASER JS (ed.): *Neuro-ophthalmology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
GRANT WM: *Toxicology of the Eye*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1986.
GRUNWALD GB, KLEIN R, SIMMONDS MA, KORNGUTH SE: Autoimmune basis for visual paraneoplastic syndrome in patients with small cell lung carcinoma. *Lancet* 1:658, 1985.
HAYREH SS: Anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Neurol* 38:675, 1981.
HAYREH SS: Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 53: 721, 1969.
HAYREH SS: Pathogenesis of oedema of the optic disc (papillo-edema). *Br J Ophthalmol* 48:522, 1964.
HUBEL DH, WIESEL TN: Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc R Soc Lond [Biol]* 198:1, 1977.
JACOBSON DM: The localizing value of a quadrantanopia. *Arch Neurol* 54:401, 1997.
JACOBSON DM, THURKILL CE, TIPPING SJ: A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 28:162, 1990.
JIANG GL, TUCKER SL, GUTTENBERGER R, et al: Radiation-induced injury to the visual pathway. *Radiother Oncol* 30:17, 1994.
KEANE JR: Patterns of hysterical hemianopia. *Neurology* 51:1230, 1998.
KIDD D, BURTON B, PLANT GT, et al: Chronic relapsing inflammatory optic neuroapthy (CRION). *Brain* 126:276, 2003.
KORNGUTH SE, KLEIN R, APPEN R, CHOATE J: The occurrence of antiretinal ganglion cell antibodies in patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 50:1289, 1982.
LEIBOLD JE: Drugs having a toxic effect on the optic nerve. *Int Ophthalmol Clin* 11:137, 1971.
LEVIN BE: The clinical significance of spontaneous pulsations of the retinal vein. *Arch Neurol* 35:37, 1978.
MARSHALL J, MEADOWS S: The natural history of amaurosis fugax. *Brain* 91:419, 1968.
MCDONALD WI, BARNES D: Diseases of the optic nerve, in Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, chap 29, pp 421–433.
MEIENBERG O: Sparing of the temporal crescent in homonymous hemianopia and its significance for visual orientation. *Neuroophthalmology* 2:129, 1981.
MINCKLER DS, TSO MOM, ZIMMERMAN LE: A light microscopic autoradiographic study of axoplasmic transport in the optic nerve head during ocular hypotony, increased intraocular pressure, and papilledema. *Am J Ophthalmol* 82:741, 1976.
NEWMAN NJ: Optic neuropathy. *Neurology* 46:315, 1996.
PANDIT RJ, GALES K, GRIFFITHS PG: Effectiveness of testing of visual fields by confrontation. *Lancet* 358:1339, 2001.
PEARLMAN AJ: Visual system, in Pearlman AL, Collins RC (eds): *Neurobiology of Disease*. New York, Oxford University Press, 1990, chap 7, pp 124–148.
RIZZO JF, LESSELL S: Optic neuritis and ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 109:1668, 1999.
RUCKER CW: Sheathing of retinal venus in multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 47:335, 1972.
SADUN RA, MARTONE JF, MUCI-MENDOZA R, et al: Epidemic optic neuropathy in Cuba: Eye findings. *Arch Ophthalmol* 112:691, 1994.
SAVINO PJ, PARIS M, SCHATZ NJ, et al: Optic tract syndrome. *Arch Ophthalmol* 96:656, 1978.
SAWLE GV, JAMES CB, ROSS M, RUSSELL RW: The natural history of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:830, 1990.
SLAVIN M, GLASER JS: Acute severe irreversible visual loss with sphenoethmoiditis-posterior orbital cellulitis. *Arch Ophthalmol* 105:345, 1987.
SMITH JL, HOYT WP, SUSAC JO: Optic fundus in acute Leber's optic atrophy. *Arch Ophthalmol* 90:349, 1973.
THE CUBA NEUROPATHY FIELD INVESTIGATION TEAM: Epidemic optic neuropathy in Cuba—Clinical characteristics and risk factors. *N Engl J Med* 333:1176, 1995.
TSO MOM, HAYREH SS: Optic disc edema in raised intracranial pressure: III. A pathologic study of experimental papilledema. *Arch Ophthalmol* 95:1448, 1977; IV: Axoplasmic transport in experimental papilledema, *Arch Ophthalmol* 95:1458, 1977.
WEISKRANTZ L, WARRINGTON EK, SANDERS MD, MARSHALL J: Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain* 97:709, 1974.
WRAY SH: Neuro-ophthalmologic diseases, in Rosenberg RN (ed): *Comprehensive Neurology*. New York, Raven Press, 1991, chap 20.
WRAY SH: Visual aspects of extracranial carotid artery disease, in Bernstein EF (ed): *Amaurosis Fugax*. New York, Springer-Verlag, 1988, pp 72–80.
YOUNG LHY, APPEN RE: Ischemic oculopathy. *Arch Neurol* 38:358, 1981.

CAPÍTULO 14

TRASTORNOS DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES Y LA FUNCIÓN PUPILAR

Los movimientos oculares y la visión son virtualmente inseparables. Un objeto que se mueve produce desplazamientos oculares y casi al mismo tiempo despierta la atención e inicia el proceso perceptivo. Buscar con la mirada, es decir, ver con detenimiento, requiere la fijación estable de la imagen visual en el centro de las dos retinas. Puede decirse que los movimientos oculares son el saludo y el llamado del sentido visual. Ésta es la lógica de la yuxtaposición de los capítulos 13 y 14, lo que sugiere que deben leerse juntos.

Las anomalías de los movimientos oculares son de cuatro tipos básicos. Un trastorno de la motilidad puede rastrearse hasta encontrar una lesión de los propios músculos extraoculares, la unión neuromuscular o los nervios craneales que los inervan (*parálisis nuclear* o *infranuclear*). El segundo tipo, de interés neurológico particular, es un trastorno de los mecanismos nerviosos muy especializados que permiten a los ojos moverse en conjunto (*parálisis supranuclear* o *internuclear*). Esta distinción, de acuerdo con el concepto general de las parálisis de las neuronas motoras superior e inferior, apenas muestra la complejidad de los mecanismos nerviosos que gobiernan los movimientos oculares; no obstante, constituye un paso esencial en el enfoque del paciente con movimientos oculares defectuosos. En cuanto a estos trastornos, resulta esencial contar con buenas bases anatómicas de los movimientos oculares normales para comprender los movimientos anormales. Quizá más frecuente, pero no en esencia neurológico, es el cuarto tipo, el estrabismo concomitante, en el que se observa un desequilibrio congénito de los músculos acoplados para los movimientos extraoculares.

CONTROL SUPRANUCLEAR DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

Consideraciones anatómicas y fisiológicas

En ningún otro aspecto de la anatomía y la fisiología humanas se revela de manera más instructiva la orientación sensorial de la actividad muscular que en el control nervioso de los movimientos oculares coordinados. La naturaleza completamente impredecible y de "conexiones sólidas" del aparato oculomotor central y periférico permite localizar con gran precisión lesiones dentro de estas vías. Enfocar los ojos de manera voluntaria en la búsqueda del ambiente, estabilizar los objetos para su escrutinio cuando uno está en movimiento, conservar imágenes claras de los objetos que se mueven y enfocar de manera precisa los objetos cercanos y lejanos son aspectos que demandan la coordinación perfecta de seis juegos de músculos extraoculares y tres juegos de músculos intrínsecos (músculos ciliares y esfínter y dilatador del iris). Los mecanismos nerviosos que gobiernan estas funciones se hallan en el bulbo raquídeo, el puente, el mesencéfalo, el cerebelo, los núcleos basales y los lóbulos frontal, parietal y occipital del cerebro. En la actualidad se conoce la mayor parte de las estructuras nucleares y las vías relacionadas con la fijación y los movimientos oculares estables, y se sabe mucho de su fisiología tanto por correlaciones clínico-patológicas en humanos como por experimentos en monos. Diferentes enfermedades pueden originar defectos particulares de los movimientos oculares y de la función pupilar, y éstos tienen importancia diagnóstica.

La visión binocular precisa se logra mediante la acción relacionada de los músculos oculares, que permite que un estímulo visual se proyecte de modo preciso sobre las partes correspondientes de ambas retinas. Los movimientos simétricos y sincrónicos de los ojos se denominan *movimientos conjugados* o *mirada conjugada (conjugado* = acoplado, unido). Los movimientos simultáneos de los ojos en direcciones opuestas, como en la convergencia, se denominan *desconjugados* o *disyuntivos*. Estas dos formas de movimientos oculares normales —conjugados y desconjugados— se conocen también como de *versión* y de *vergencia* respectivamente. Los *movimientos de vergencia* son de dos tipos: de fusión y acomodativos. Los *movimientos de fusión* son los de *convergencia y divergencia* que mantienen la visión binocular simple y la percepción de profundidad (estereopsia); se requieren en todo momento para impedir que las imágenes visuales caigan sobre partes de las retinas que no se correspondan. Los *movimientos de convergencia* entran en acción cuando se mira un objeto cercano. Los ojos se vuelven hacia dentro (salen de sus ejes paralelos) y al mismo tiempo las pupilas entran en constricción y los músculos ciliares se relajan para engrosar el cristalino (*acomodación*). Esta sincinesia se denomina *reflejo de la visión cercana* o *tríada de la acomodación*. La divergencia se requiere para la visión distante.

Los movimientos conjugados voluntarios rápidos de los ojos hacia el lado opuesto se inician en el área 8 del lóbulo frontal (véase pág. 387). Estos movimientos rápidos se denominan *sacádicos* (la velocidad máxima puede ser mayor de 700 grados por segundo). Su propósito es cambiar con rapidez la fijación ocular a fin de llevar imágenes de los nuevos objetos de interés a las fóveas. Las sacudidas son tan rápidas que subjetivamente no se reconoce el movimiento durante el cambio en la posición del ojo, lo que da por resultado, en esencia, una ceguera momentánea. Los movimientos sacádicos pueden despertarse si se le indica al paciente que mire a la derecha o la izquierda (sacudidas indicadas) o mueva los ojos hacia un blanco (sacadas de refijación). Las sacudidas también pueden iniciarse en forma refleja, por ejemplo, cuando un ruido súbito o la aparición de un objeto en el campo de visión periférico llama la atención y precipita un movimiento automático de los ojos en dirección al estímulo. La latencia sacádica, el intervalo entre la aparición de un blanco y una sacudida, es de 200 milisegundos aproximadamente.

El patrón de disparo de las neuronas pontinas que produce una sacudida se caracteriza como "de pulsos escalonados". Este término se refiere al incremento repentino de disparo neuronal (el pulso) necesario para superar la inercia y el arrastre viscoso de los ojos, y para moverlos hacia su nueva posición; a esto sigue un retorno hacia el nuevo nivel de disparo basal (escalón), que mantiene los ojos en su nueva posición por la contracción tónica constante de los músculos extraoculares (*mantenimiento de la mirada*).

Las sacudidas deben distinguirse de los *movimientos de búsqueda* o *persecución* más suaves, y en su mayor parte involuntarios, en los que el estímulo principal es un blanco en movimiento sobre el que se fijan los ojos. La función de los movimientos de búsqueda consiste en estabilizar la imagen de un objeto en movimiento sobre

las fóveas conforme se persigue el objeto fijado por la mirada ("persecución suave") y, por tanto, conservar una imagen clara sostenida del objeto según se mueve en el ambiente. A diferencia de las sacudidas, los movimientos de persecución de cada lado parecen generarse en la corteza parietooccipital ipsolateral, pero también participa la porción ipsolateral del cerebelo, en especial el vestibulocerebelo (flóculo y nódulo). Otra parte del cerebelo, el vermis posterior, modula los movimientos sacádicos o a sacudidas (véase más adelante).

Cuando se sigue un blanco en movimiento, a medida que desaparece la imagen visual de las fóveas, aumenta la frecuencia de descargas de las neuronas motoras reguladoras en proporción con la velocidad del blanco, de tal manera que la velocidad del ojo iguala a la del blanco.

Si cuando se sigue un blanco en movimiento la imagen visual se desliza hacia fuera de las fóveas, la tasa de estímulos de las neuronas motoras que se encargan de estos movimientos aumenta en proporción con la velocidad del blanco en movimiento, de modo que en condiciones normales la velocidad del ojo es igual a la velocidad del blanco. Si durante el seguimiento del objeto los ojos quedan por detrás del blanco se requieren sacudidas complementarias de recuperación para fijar de nuevo el objeto. Por tanto, el movimiento de persecución no es suave sino a sacudidas (seguimiento en "rueda dentada" o "sacádico"). La lesión de un hemisferio cerebral puede determinar que los movimientos de persecución hacia ese lado se desintegren en sacudidas. Esto a menudo se relaciona con hemianopsia homónima, pero no depende de ella. Las enfermedades de los núcleos basales son una causa común de sacadas de persecución en todas las direcciones.

Si una serie de objetivos visuales entra al campo visual, como cuando se miran los árboles desde un coche en movimiento o las franjas de un tambor rotatorio, las rápidas sacudidas repetidas vuelven a enfocar los ojos en dirección central; los ciclos reiterados resultantes de la persecución y la refijación se conocen con el término *nistagmo optocinético*. El principal valor de esta prueba es que revela una lesión del lóbulo parietal posterior, que causa la pérdida del seguimiento visual en la dirección del lado de la lesión; también es posible encontrar que una lesión del lóbulo frontal elimina la fase de refijación nistagmoide rápida alejándola del lado de la lesión y dando lugar a que los ojos sigan el blanco hasta que no se ve más. Este fenómeno se describe con mayor amplitud más adelante, en la sección sobre nistagmo.

Las influencias vestibulares tienen importancia particular en la estabilización de las imágenes sobre la retina. Por medio del *reflejo vestibuloocular* (*RVO*) se produce un movimiento de los ojos que es igual y opuesto al movimiento de la cabeza. El RVO genera una respuesta rápida (latencia breve) a los movimientos transitorios rápidos de la cabeza. Durante la rotación sostenida de la cabeza, el RVO se complementa con el sistema optocinético, que permite al individuo conservar los movimientos oculares compensatorios durante un periodo más prolongado. Si el RVO se pierde, como en la enfermedad del aparato vestibular o el octavo nervio craneal, los movimientos más ligeros de la cabeza, en especial los que ocurren durante la locomoción, producen movimientos de las imágenes a través de la retina de tamaño suficiente para trastornar la visión. Cuando los objetos se persiguen con movimientos tanto oculares como de la cabeza, los movimientos vestibulooculares inducidos por el giro de la cabeza deben suprimirse porque de otro modo los ojos quedarían estabilizados en el espacio; es probable que las señales suaves de persecución cancelen las vestibulares indeseables (Leigh y Zee).

Mirada horizontal

Sacudidas Como ya se mencionó, las señales para la mirada horizontal volitiva a sacudidas se originan en el campo ocular del lóbulo frontal opuesto (área 8 de Brodmann, pág. 387) y el campo visual motor complementario adyacente y las áreas corticales visuales posteriores las modulan. Leichnetz rastreó en el mono las vías corticófugas para la mirada horizontal a sacudidas. Observó que estas fibras atraviesan la cápsula interna y se separan a la altura del diencéfalo rostral en dos haces o fascículos: un fascículo primario pero ventral indirecto "capsulopeduncular" que desciende a través de la parte más medial de la base del pedúnculo cerebral. Esta vía más ventral sufre una decusación parcial en el mesencéfalo bajo, a la altura del núcleo troclear, y su principal terminación es la formación reticular paramediana pontina (FRPP), que a su vez se proyecta al núcleo adyacente del sexto nervio (fig. 14-1). El segundo, un fascículo más dorsal "transtalámico", es predominantemente directo y corre por la lámina bulbar interna y las porciones paralaminares del tálamo para terminar de manera difusa en la región pretectoria, el colículo superior y la sustancia gris periacueductal. Una extensión de estas fibras (fascículo oculomotor prefrontal) se proyecta hacia la parte rostral del núcleo oculomotor y hacia el núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medial (ri-FLM) ipsolateral así como al núcleo intersticial de Cajal (NIC), que participan en los movimientos verticales de los ojos, como se describe en la sección que sigue.

Seguimiento con la mirada Las vías para los movimientos regulares de seguimiento con la mirada se conocen menos. Es probable que una se origine en la corteza parietal posterior y en los lóbulos temporal superior y occipital anterior adyacentes (área MT del mono), y descienda hacia los núcleos pontinos dorsolaterales ipsolaterales. También contribuyen a los movimientos de persecución suave ciertas proyecciones desde los campos frontales de los ojos hasta los núcleos pontinos dorsolaterales ipsolaterales. A su vez, los últimos se proyectan al flóculo y el vermis dorsal del cerebelo, que proporcionan estabilidad para los movimientos de seguimiento. Sin embargo, para los propósitos de las labores clínicas, se sabe que las lesiones de la corteza parietal posterior deterioran el seguimiento hacia el lado dañado, y las de los campos oculares frontales lo dificultan al lado opuesto.

Vías del tallo cerebral (internucleares) y núcleos oculomotores Por último, todas las vías que median los movimientos a sacudidas y de persecución en el plano horizontal, lo mismo que los movimientos vestibulares y optocinéticos, convergen sobre los centros pontinos para la mirada horizontal. Están constituidas por la FRPP, el núcleo prepuesto del hipogloso y la comisura, los núcleos abductor y vestibular medial, y las vías del tegmento pontino y mesencefálico que interconectan los núcleos motores oculares (fig. 14-1). (Por convención, el término *núcleos motores oculares* se refiere a los núcleos de los nervios craneales tercero, cuarto y sexto; el término *núcleo oculomotor* designa sólo el núcleo del tercer nervio.) La vía que conecta los núcleos de los nervios tercero y sexto y estos dos núcleos con los vestibulares yace en la porción media del tegmento del tallo cerebral; esta vía se denomina *fascículo longitudinal medial* (FLM).

La FRPP y los núcleos vestibulares prepuesto y medial funcionan como "integrador neural" y estación de relevo para las vías de las sacudidas horizontales. No obstante, las señales nerviosas que codifican la persecución suave y los movimientos vestibulares y optocinéticos salvan la FRPP y se proyectan de manera independiente hacia los núcleos motores abductores (Hanson y col.).

El núcleo abductor contiene dos grupos de neuronas, cada una con propiedades morfológicas y farmacológicas distintivas: 1) las neuronas motoras del nervio abductor, que se proyectan hacia el músculo recto externo ipsolateral, y 2) las neuronas internucleares del abductor, que se proyectan por el FLM contralateral hacia las neuronas del recto medial (interno) del núcleo oculomotor. La mirada conjugada lateral se logra gracias a la inervación simultánea del recto externo ipsolateral y el recto medial contralateral, en este último caso por medio de fibras que corren por la porción medial del FLM. La interrupción del FLM explica el trastorno discreto o pérdida de la aducción del ojo ipsolateral en relación con la lesión del FLM, fenómeno que se conoce como *oftalmoplejía internuclear*, cuyos detalles se analizan más adelante (fig. 14-1). Se rastrearon otras dos vías ascendentes entre los centros pontinos y la formación

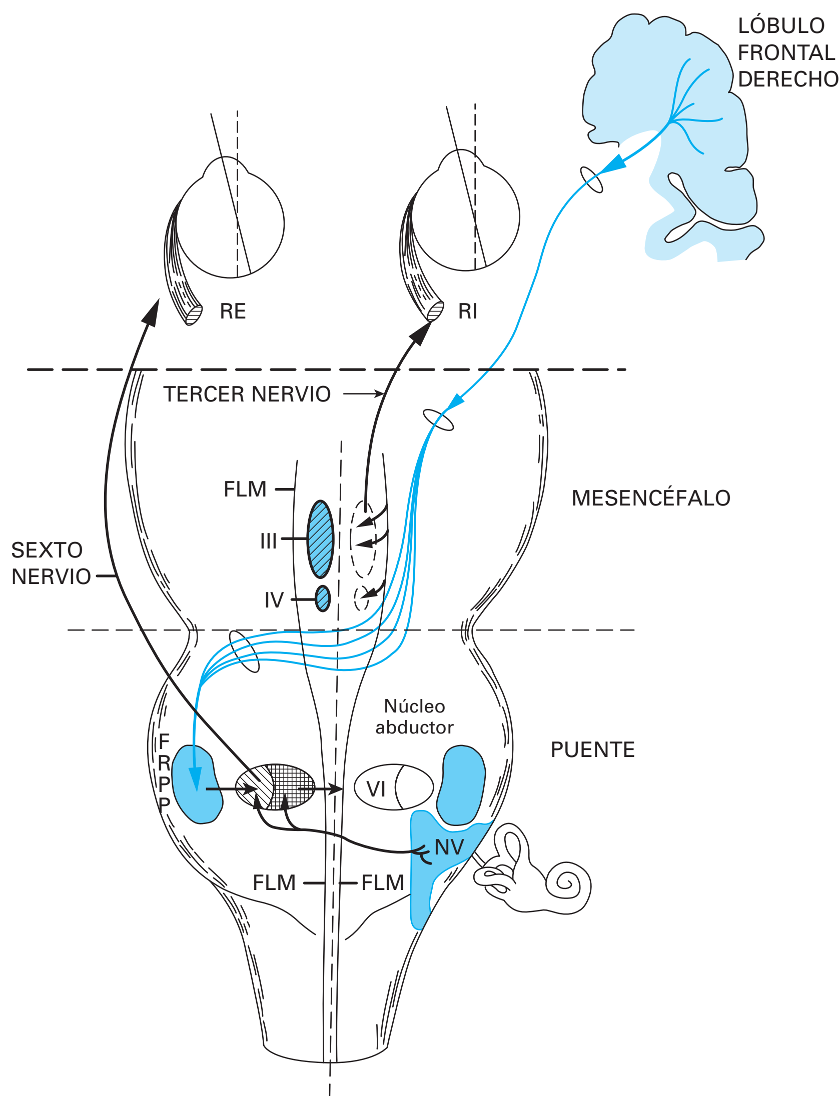


Figura 14-1. Vías supranucleares encargadas de la mirada horizontal sacádica hacia la izquierda. La vía se origina en la corteza frontal derecha, desciende por la cápsula interna, se decusa a nivel de la porción rostral del puente y desciende para hacer sinapsis en la formación reticular paramediana pontina (FRPP) izquierda. Se indican también las conexiones ulteriores con el núcleo ipsolateral del sexto nervio y el fascículo longitudinal medial contralateral. Los núcleos III y IV de los nervios craneales correspondientes están marcados a la izquierda; el núcleo del nervio VI y los núcleos vestibulares (NV) están marcados a la derecha. RE, recto externo; RI, recto interno. FLM, fascículo longitudinal medial.

reticular mesencefálica: una atraviesa el fascículo tegmentario central y termina en el pretecto, en el núcleo de la comisura posterior; el otro es un fascículo separado del FLM que pasa alrededor de los núcleos de Cajal y de Darkschewitz hacia el núcleo rostral intersticial del FLM (ri-FLM). Estos núcleos participan más en la mirada vertical y se describen más adelante. Asimismo, cada núcleo vestibular se proyecta hacia el núcleo abductor del FLM del lado opuesto; la importancia funcional de esta última vía no está del todo clara.

Aunque sin duda existen algunas proyecciones desde los campos oculares frontales hacia los núcleos motores oculares, como se describió antes, es probable que las proyecciones indirectas tengan más importancia en el control voluntario de los movimientos oculares conjugados. Según Leigh y Zee, una conceptualización más precisa de estas influencias voluntarias sería la de una jerarquía de estaciones celulares y vías paralelas que no se proyectan de manera directa hacia los núcleos motores oculares, sino hacia las *neuronas premotoras* o de *descarga*, que producen estímulos a frecuencias elevadas justo antes de las sacudidas. Las neuronas premotoras o de descarga para las sacudidas horizontales se encuentran dentro de la FRPP y las de las sacudidas verticales, en el ri-FLM (véase adelante). Una tercera clase de neuronas (células de pausa), que se encuentra en la línea media del puente, participa en la inhibición de las descargas indeseables de las neuronas sacádicas. No obstante, como se comenta más adelante, en el trabajo clínico el circuito que comprende en secuencia: 1) los campos oculares del lóbulo frontal, el FRPP pontino contralateral, 2) el núcleo abductor, 3) el FLM y 4) el núcleo oculomotor se expone por varios defectos muy característicos del movimiento ocular horizontal.

Mirada vertical

En contraste con la mirada horizontal, generada por grupos unilaterales de neuronas cerebrales y pontinas, con pocas excepciones, los movimientos oculares verticales están bajo el control bilateral de la corteza cerebral y la parte alta del tallo cerebral. Los grupos de células y fibras nerviosas que gobiernan tanto la mirada hacia arriba y hacia abajo como las sacudidas torsionales se localizan en las áreas pretectorias del mesencéfalo e incluyen tres estructuras integrales: el núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medial, el núcleo intersticial de Cajal (NIC), y el núcleo y las fibras de la comisura posterior (fig. 14-2).

El *ri-FLM* se halla en la unión del mesencéfalo y el tálamo, en el extremo rostral del fascículo longitudinal medial, justo dorsomedial al polo rostral del núcleo rojo. El ri-FLM funciona como núcleo "premotor" o "células de descarga" para la producción de los movimientos versionales y torsionales rápidos (sacádicos). Las aferencias al ri-FLM provienen tanto de la FRPP como de los núcleos vestibulares. Cada ri-FLM tiene una proyección principal ipsolateral a los núcleos oculomotor y troclear, pero cada ri-FLM se conecta con su contraparte por medio de fibras que atraviesan la comisura posterior. Las lesiones bilaterales del ri-FLM o sus interconexiones en la comisura posterior (véase más adelante) son más frecuentes que las unilaterales y causan una pérdida de las sacudidas hacia abajo o de todas las sacudidas verticales.

El *núcleo intersticial de Cajal* (*NIC*) es un conjunto pequeño de células que yace justo caudal al ri-FLM en cada lado. Cada núcleo se proyecta a las neuronas motoras de los músculos elevadores (recto superior y oblicuo inferior) por medio de fibras que cruzan a través de la comisura posterior y se proyectan a los músculos depresores del mismo lado (recto inferior y oblicuo superior). Al parecer la función del NIC consiste en mantener la mirada vertical excéntrica, en especial después de una sacudida; también se integra al reflejo vestibuloocular. Las lesiones del NIC producen un nistagmo torsional provocado por la mirada vertical y una reacción de inclinación ocular (pág. 227), y es probable que alteren todos los movimientos conjugados de los ojos, sobre todo los verticales, hasta cierto grado.

Las lesiones de la *comisura posterior* interrumpen las señales que cruzan desde el NIC y el ri-FLM y se caracterizan por producir parálisis de la mirada hacia arriba y de convergencia, a menudo relacionada con midriasis y retracción palpebral (signo del "párpado plegado" de Collier) y con menos frecuencia con ptosis. Éste es el *síndrome de Parinaud*, que también se refiere como síndrome

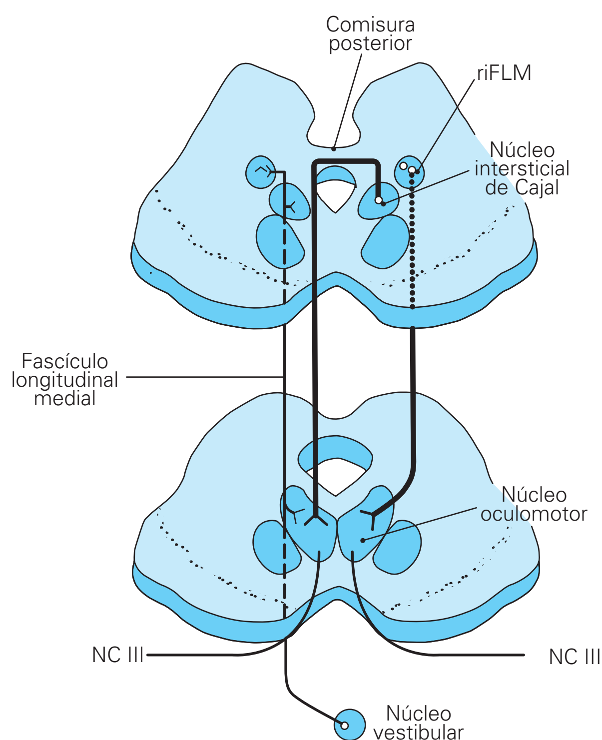


Figura 14-2. Vías para el control de los movimientos oculares verticales. Las principales estructuras son el núcleo intersticial de Cajal (NIC), el núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medial (ri-FLM) y los subnúcleos del tercer nervio, todos localizados en la porción dorsal del mesencéfalo. Los movimientos verticales voluntarios inician por la actividad simultánea de ambos campos corticales frontales de los ojos. El ri-FLM sirve como el generador de las sacudidas verticales y el NIC actúa de manera tónica para mantener la mirada vertical excéntrica. El NIC y el ri-FLM se conectan con sus núcleos contralaterales a través de la comisura posterior, donde las fibras están expuestas al daño. Las proyecciones para la mirada superior cruzan a través de la comisura antes de descender para inervar el núcleo del tercer nervio, mientras que las de la mirada inferior pueden atravesar de manera directa al núcleo del tercer nervio, lo que explica la frecuencia de parálisis selectivas de la mirada hacia arriba (véase el texto). El FLM conduce impulsos desde los núcleos vestibulares, sobre todo ipsolateralmente, para estabilizar los ojos en el plano vertical (RVO) y mantener la posición vertical tónica.

pretectorio, dorsal del mesencéfalo o del acueducto de Silvio (véase pág. 227). El mismo síndrome puede producirse por lesiones unilaterales de la comisura posterior, al parecer por la interrupción de sus conexiones en ambos sentidos. Con lesiones agudas de la comisura ocurre desviación tónica de los ojos hacia abajo y retracción palpebral (“signo del sol naciente”).

El FLM es el principal conductor de los impulsos de la mirada vertical desde los núcleos vestibulares del bulbo raquídeo hasta los centros mesencefálicos. Por esta razón la persecución vertical y el RVO se alteran con la oftalmoplejía internuclear (OIN), en particular cuando la lesión es bilateral, y puede verse una desviación vertical del ojo ipsolateral (*oblicua*; véase más adelante) en casos de OIN unilateral, como se revisa en una sección posterior.

Influencias vestibulocerebelosas sobre los movimientos oculares

Existen influencias vestibulocerebelosas importantes tanto sobre los movimientos suaves de persecución como sobre los movimientos sacádicos (véase también cap. 5). El flóculo y el vermis posterior del cerebelo reciben proyecciones sensitivas abundantes desde los propioceptores de los músculos cervicales (que responden a la velocidad de la cabeza), ambas retinas (sensibles a la velocidad del blanco), los propioceptores de los músculos oculares (posición y velocidad del ojo), los receptores auditivos y táctiles, y el colículo superior y la FRPP. Las vías cerebelosas eferentes relacionadas con los movimientos oculares se proyectan hacia los núcleos vestibulares y estos últimos a su vez influyen en los mecanismos de la mirada mediante varios sistemas de proyección: uno, para los movimientos horizontales, consiste en proyecciones directas desde los núcleos vestibulares hacia el núcleo del sexto nervio contralateral; otro, para los movimientos verticales, se proyecta por medio del FLM contralateral hacia los núcleos de los nervios tercero y cuarto (figs. 14-1 y 14-2).

Las lesiones del flóculo y el vermis posterior (lóbulos VI y VII) se relacionan de manera consistente con déficit en los movimientos suaves de persecución e incapacidad para suprimir el reflejo vestibuloocular mediante la fijación (Baloh y col.). Las lesiones del flóculo también son una causa importante del nistagmo hacia abajo. Además, como se indica en el capítulo 5, los pacientes con lesiones cerebelosas (floculares) son incapaces de mantener las posiciones excéntricas de la mirada y deben efectuar sacudidas repetidas para mirar un objeto alejado de la posición neutra (*nistagmo de mirada parética*, un término que también se aplica al nistagmo debido a una lesión del FRPP). Este fenómeno se explica por el hecho de que con lesiones agudas de un lado del vestibulocerebelo, las descargas inhibitorias de las células de Purkinje sobre el núcleo vestibular medial ipsolateral se eliminan y los ojos se desvían para apartarse del sitio de lesión. Cuando se intenta la mirada hacia el lado de la lesión los ojos vuelven a la línea media y su posición sólo puede corregirse mediante una sacudida. Es posible que la cabeza y el cuello también se aparten del sitio de la lesión (el occipucio se desvía hacia la lesión y la cara se aleja de la misma). Además, los reflejos oculares vestibulares, que coordinan los movimientos de los ojos con los de la cabeza, se ajustan de manera impropia (Thach y Montgomery). El lector interesado encontrará mayores detalles relacionados con las influencias cerebelosas sobre los movimientos oculares en la monografía de Leigh y Zee, y en la revisión de Lewis y Zee.

Pruebas de la mirada conjugada

Por los comentarios precedentes es posible comprender que de un análisis de los movimientos oculares es posible obtener información clínica considerable. A fin de examinarlos, puede pedirse a la persona que vea con rapidez a cada lado y asimismo hacia arriba y abajo (sacudidas) y que siga un blanco en movimiento (seguimiento de una luz, el dedo del examinador o el paciente, o un tambor optocinético). Un paciente con estupor y coma puede examinarse girando pasivamente la cabeza e irrigando los meatos auditivos externos —éstos son estímulos vestibulares.

Casi todas las personas llevan a cabo sacudidas precisas hacia un blanco. Las alteraciones persistentes de los movimientos sacádicos, en particular cuando los ojos ven más allá (*hipermetría)*, son características de una lesión cerebelosa. La *lentitud de los movimientos sacádicos* resulta principalmente de una afección de los núcleos basales, como las enfermedades de Huntington y Wilson, la ataxiatelangiectasia, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración olivopontocerebelosa y ciertas enfermedades por depósito de lípidos. Las lesiones que afectan la FRPP pueden acompañarse de movimientos sacádicos lentos en el lado afectado. Las sacudidas hipométricas lentas que ocurren sólo cuando se efectúa aducción del ojo en la mirada lateral rápida indican oftalmoparesia internuclear causada por lesión del FLM ipsolateral. El diagnóstico más probable es una parálisis supranuclear progresiva cuando se observan por primera vez sacudidas lentas en el plano vertical al inicio de una enfermedad extrapiramidal; si las sacudidas de la mirada hacia abajo se pierden en la fase tardía de un proceso extrapiramidal, la explicación puede ser enfermedad de Parkinson avanzada o cualquiera de las diferentes enfermedades que afectan la mirada vertical (cuadro 14-1). Las sacadas lentas hacia arriba y hacia abajo también son un hallazgo consistente en la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (pág. 821).

Cuadro 14-1
Enfermedades que muestran parálisis de la mirada hacia arriba o vertical

Infarto y hemorragia mesencefálicos
Tumor de la región mesencefálica (p. ej., pinealoma)
Hidrocefalia avanzada con agrandamiento del tercer ventrículo
Parálisis supranuclear progresiva
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de cuerpos de Lewy
Degeneración corticonuclear basal
Enfermedad de Whipple
Enfermedades metabólicas de la infancia (Niemann-Pick C, Gaucher, Tay-Sachs)
Cualquier causa de oftalmoplejía internuclear bilateral (p. ej., esclerosis múltiple)

Un trastorno más de los movimientos oculares sacádicos adopta la forma de *incapacidad para iniciar los movimientos voluntarios*, ya sea en sentido vertical u horizontal. Esta anomalía puede ser de naturaleza congénita, como en la "apraxia" ocular de la infancia (síndrome de Cogan, véase después) y en la ataxia-telangiectasia; la dificultad para iniciar los movimientos o sacudidas se observa como una anormalidad adquirida en los pacientes con enfermedad de Huntington o con una lesión del lóbulo frontal contralateral o tegmentopontina ipsolateral.

Además de las anomalías de los propios movimientos a sacudidas, la latencia sacádica o tiempo de reacción (intervalo entre el impulso para el movimiento y la ocurrencia del movimiento mismo) se prolonga en caso de corea de Huntington y de enfermedad de Parkinson. La latencia sacádica se incrementa también en la degeneración cerebral-nuclear basal (cap. 39), en cuyo caso parece correlacionarse con el grado de apraxia.

La *fragmentación del movimiento de seguimiento suave,* un hallazgo neurooftalmológico frecuente, es una irregularidad nistagmoide de rastreo. Tal vez, la causa más común responda a una intoxicación farmacológica —con fenitoína, barbitúricos, diacepam y otros fármacos sedantes. Como una manifestación de enfermedad estructural, indica una lesión del vestibulocerebelo. Como se mencionó, en ciertas enfermedades extrapiramidales ocurre un fenómeno de aspecto similar pero preciso, por ejemplo, en las enfermedades de Parkinson y Huntington y en la parálisis supranuclear progresiva. En estas afecciones suele haber un deterioro de los movimientos oculares suaves parecido a un trinquete acompañado de sacudidas hipométricas lentas ("seguimiento sacádico"). De hecho, según Vidailhet y colaboradores, en todos los tipos de degeneraciones ganglionares basales se encuentran deteriorados los movimientos de seguimiento suaves. La alteración asimétrica de estos últimos indica una lesión del lóbulo parietal o frontal. Como se describió, el seguimiento se deteriora *hacia el lado de una lesión parietal y al contrario en una frontal*. Más adelante se explica la valoración del seguimiento visual mediante pruebas optocinéticas.

La valoración del RVO puede proporcionar una información considerable y en un paciente que coopera se lleva a cabo con sencillez si se gira con rapidez su cabeza hacia un lado unos 5 a 10 grados y se le pide que se fije en una blanco distante (véase pág. 259 en el cap. 15). Se aprecia en seguida indirectamente un resbalamiento de la fijación (deterioro de RVO), que se manifiesta por medio de una sacudida correctiva pequeña en dirección opuesta al giro de la cabeza. Zee describió otros medios para estudiar el RVO. En una habitación con luz tenue, se indica al paciente que se fije en un blanco distante con un ojo en tanto el examinador observa con un oftalmoscopio la cabeza del nervio óptico del otro lado. A continuación se pide al enfermo que gire la cabeza de un lado a otro a un ritmo de uno a dos ciclos por segundo. En una persona normal, la cabeza del nervio óptico permanece fija; si el RVO está deteriorado, esta última parece oscilar. De manera habitual, el movimiento de la cabeza a este ritmo no causa borramiento visual por la rapidez con que el RVO lleva a cabo movimientos compensadores del ojo. En contraste, con la cabeza en una posición fija, el movimiento en vaivén del ambiente causa visión borrosa porque los movimientos de rastreo normales son muy lentos para fijar el objeto en el espacio. Como regla, el paciente con deterioro de los movimientos de seguimiento suaves tiene una incapacidad proporcionada para suprimir el RVO y en consecuencia causará una sensación de inestabilidad.

Los movimientos de convergencia y acomodación combinados se estudian al pedirle al paciente que vea la uña de su pulgar, el dedo del examinador u otro objeto a medida que se lleva hacia sus ojos. Sin embargo, estos movimientos de fusión suelen estar deteriorados en la edad avanzada y en pacientes confusos o desatentos y, en estas circunstancias, no debe interpretarse que resultan directamente de una afección en las vías oculomotoras. De otra manera, la ausencia o el deterioro de estos movimientos debe sugerir la presencia de una enfermedad ganglionar basal, muy particularmente parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Parkinson o una lesión en el mesencéfalo rostral. La parálisis de la mirada vertical puede acompañarse de *espasmos de convergencia* y *nistagmo de retracción*. Pero cuando esos espasmos ocurren solos, son característicos de histeria, en la que suele ser posible obtener el movimiento horizontal completo si se estudia cada ojo por separado. Asimismo, un ciclopléjico (colirios de homatropina) suprime la acomodación y la miosis pupilar, pero como una prueba diagnóstica de histeria es menos predecible su efecto en el espasmo de convergencia.

Parálisis de la mirada conjugada

Parálisis de la mirada horizontal

Origen cerebral Una *lesión aguda de un lóbulo frontal, como un infarto,* suele causar falta de persistencia o paresia de la mirada contralateral, y los ojos pueden girar involuntariamente, por un tiempo limitado, hacia el lado de la lesión cerebral. En casi todos los casos de infarto de un lóbulo frontal, la parálisis de la mirada es incompleta y temporal, y perdura uno o dos días o tanto como una semana. Casi de manera invariable se acompaña de hemiparesia. En esta circunstancia, el cierre forzado de los párpados puede causar que los ojos se muevan paradójicamente hacia el lado de la hemiparesia en lugar de desviarse para arriba (fenómeno de Bell), como cabría esperarlo. Durante el sueño, los ojos pueden desviarse en forma conjugada del lado de la lesión al de la hemiplejía. Asimismo, como se comentó, los movimientos de seguimiento al lado contrario de la lesión tienden a perderse o fragmentarse. (Las lesiones parietales posteriores reducen los movimientos de seguimiento pero no causan parálisis de la mirada.) En las lesiones frontales bilaterales, es posible que el paciente sea incapaz de girar sus ojos voluntariamente en ninguna dirección, pero conserva los movimientos de fijación y seguimiento, tal vez porque estos últimos se inician en la corteza parietooccipital. En ocasiones, una lesión cerebral profunda, en particular una hemorragia talámica que se extiende hacia el mesencéfalo, determina que los ojos se desvíen de manera conjugada hacia el lado opuesto a la lesión (mirada en "dirección errónea"); no se ha establecido la base de este fenómeno anómalo, pero Tijssen postuló una interferencia en los fascículos oculomotores en el mesencéfalo. Cabe resaltar que la parálisis cerebral de la mirada no se acompaña de estrabismo o diplopía, es decir, los ojos se mueven en forma conjugada. Las causas usuales son oclusión vascular con infarto, hemorragia y absceso o tumor del lóbulo frontal.

Origen en el tallo cerebral Con respecto a la parálisis conjugada y horizontal de la mirada, una *lesión unilateral en el tegmento mesencefálico rostral* causa una parálisis de la mirada hacia el la-

do opuesto, por interrupción de las vías cerebrales para la mirada conjugada horizontal antes de su decusación. Es más común una lesión en el complejo pontino de la mirada horizontal (FRPP), que también incluye el núcleo abductor, y causa parálisis ipsolateral de la mirada y desviación de los ojos al lado opuesto.

Como regla, las parálisis de la mirada horizontal de origen cerebral y pontino se distinguen con facilidad. Ambas pueden acompañarse de hemiparesia, en particular las lesiones cerebrales, en cuyo caso la mirada hacia el mismo lado de la hemiparesia se deteriora. Cuando hay desviación tónica de los ojos por una lesión cerebral, esta relación se expresa como ”*los ojos ven hacia la lesión del cerebro y al contrario de la hemiparesia”*. Lo opuesto corresponde a las parálisis de la mirada por afección del tallo cerebral, es decir, la mirada está deteriorada hacia el lado opuesto a la lesión y, si hay desviación de la mirada, los ojos giran hacia una hemiparesia. Las parálisis de origen pontino no necesitan acompañarse de una hemiparesia, pero se asocian con otros signos de enfermedad pontina, en particular parálisis periférica facial y del recto externo y oftalmoplejía internuclear en el mismo lado de la parálisis de la mirada. Las parálisis de la mirada debidas a una lesión cerebral no tienden a ser tan prolongadas como en las lesiones pontinas. Si hay desviación tónica de la mirada hacia el lado contrario de la lesión, también tiende a ser transitoria en una parálisis cerebral de la mirada y más prolongada con una lesión del tallo cerebral. Asimismo, en una lesión cerebral (pero no en una lesión pontina), los ojos pueden girarse hacia el lado paralizado si se fijan en el blanco y se gira pasivamente la cabeza al lado opuesto (es decir, mediante el RVO).

Parálisis de la mirada vertical Las lesiones del mesencéfalo que afectan la región pretectoria y la región de la comisura posterior interfieren con los movimientos conjugados en el plano vertical. La parálisis de la mirada vertical es una característica destacada del *síndrome de Parinaud* o *del mesencéfalo dorsal*. En general, se afecta con mucho mayor frecuencia la mirada hacia arriba que la mirada para abajo porque, como se explicó, algunas de las fibras dedicadas a la mirada hacia arriba cruzan de manera rostral y posterior entre el ri-FLM y el NIC y están expuestas a interrupciones antes de descender a los núcleos oculomotores, en tanto que las vías para la mirada hacia abajo aparentemente se proyectan en forma directa hacia abajo desde los dos núcleos de control. La pérdida del nistagmo optocinético en el plano vertical suele acompañarse de una interrupción de la mirada vertical.

Los límites de la mirada hacia arriba se restringen con frecuencia por diversos factores extraños, como somnolencia, incremento de la presión intracraneal y en particular por el envejecimiento. En los pacientes que no pueden elevar los ojos a voluntad, la presencia de desviación refleja de los ojos hacia arriba en respuesta a la flexión forzada de la cabeza (“maniobra de la cabeza de muñeca”) o al cierre forzado de los párpados (*fenómeno de Bell*) suele indicar que los mecanismos nucleares e infranucleares para la mirada hacia arriba están intactos, y que el defecto es supranuclear. Aunque esta regla puede ser de utilidad, en algunos casos de síndrome de Guillain-Barré y de miastenia grave, en los que la mirada voluntaria hacia arriba está limitada, el estímulo poderoso del cierre de los ojos también puede producir desviación hacia arriba, en tanto que los intentos voluntarios de mirar hacia arriba son infructuosos; esto sugiere de manera espuria una lesión de la parte superior del tallo cerebral. Empero, alrededor de 15% de los adultos normales no muestra fenómenos de Bell y en otros la desviación de los ojos ocurre de manera paradójica hacia abajo.

En diversos pacientes que durante la vida experimentaron parálisis aislada de la mirada hacia abajo, la necropsia descubrió lesiones bilaterales (infartos) del tegmento mesencefálico rostral, justo medial y dorsal en relación con los núcleos rojos. En el mono se produjo un defecto de la mirada hacia abajo mediante lesiones bilaterales circunscritas centradas sobre estas regiones (Kompf y col.). Un caso único, descrito por Bogousslavsky y colaboradores, sugiere que puede ocurrir parálisis de la mirada vertical después de un infarto unilateral que afecta la comisura posterior, el ri-FLM y el NIC. Hommel y Bogousslavsky resumieron la localización de los infartos que producen parálisis de la mirada vertical monocular y binocular.

Varios *procesos degenerativos y padecimientos relacionados* exhiben parálisis selectivas de la mirada hacia arriba o mirada vertical, como se mencionó antes (cuadro 14-1). Un rasgo característico de la parálisis supranuclear progresiva es una parálisis selectiva de la mirada hacia arriba y luego hacia abajo, que al principio se evidencia como una dificultad con las sacudidas (pág. 926). Las enfermedades de Parkinson y de cuerpos de Lewy (cap. 39), la degeneración corticonuclear basal (cap. 39) y la enfermedad de Whipple del encéfalo (cap. 40) pueden producir parálisis de la mirada vertical conforme el padecimiento progresa.

Otras parálisis de la mirada La *desviación oblicua* es un trastorno poco conocido en el que se observa desviación vertical de un ojo por arriba del otro. La desviación puede ser la misma (concomitante) en todos los campos de la mirada o variar con direcciones diferentes de la mirada. El paciente se queja de diplopía vertical en todas las posiciones de la mirada (es decir, es concomitante). Una desviación vertical de los ojos no concomitante, más intensa cuando se gira hacia abajo el ojo afectado, es característica de parálisis del cuarto nervio, y se describe más adelante. La desviación oblicua no tiene un valor localizador preciso, pero se presenta con diversas lesiones del cerebelo y el tallo cerebral, en particular las que afectan el FLM. Cuando la desviación oblicua se debe a un padecimiento cerebeloso, el ojo del lado de la lesión suele estar más abajo pero algunas veces más arriba que el otro (en una proporción de 2:1 en las series de Keane), en particular en una oftalmoplejía internuclear unilateral. (Por supuesto, la imagen correspondiente se encuentra más alta en el primer caso y más baja con la OIN.)

Se sabe que la desviación oblicua alterna de un lado al otro y se observa con la alteración que se conoce como *nistagmo periódico alterno*. Ford y colaboradores describieron una forma rara de desviación oblicua que se debe a parálisis con elevación monocular por una lesión justo rostral al núcleo oculomotor ipsolateral; se postuló una lesión de las eferencias de la mirada hacia arriba del ri-FLM ipsolateral, pero una alteración del mecanismo que sostiene la mirada vertical relacionado con el NIC es una explicación alterna.

La *reacción de inclinación ocular*, en que la desviación oblicua se combina con torsión ocular e inclinación de la cabeza, suele atribuirse a desequilibrio en los reflejos otolito-ocular y otolito-colicular. En las lesiones unilaterales que afectan los núcleos vestibulares, como en el infarto bulbar lateral, el ojo está más bajo en el lado de la lesión. Con lesiones del FLM o NIC, que también pueden ocasionar una reacción de inclinación ocular, el ojo está más alto en el lado de la lesión.

Otro trastorno inusual y ahora casi extinto de la mirada son las *crisis* o *espasmos oculógiros*, que consisten en un espasmo tónico de la desviación conjugada de los ojos, por lo general hacia arriba y menos a menudo en sentido lateral o hacia abajo. Los ataques recurrentes, que a veces se relacionaban con espasmos de los músculos del cuello, la boca y la lengua, y que duraban desde unos cuantos segundos hasta una a dos horas, fueron patognomónicos de parkinsonismo posencefalítico. En la actualidad este fenómeno se observa raras veces como una reacción aguda en los pacientes que reciben fármacos del grupo de la fenotiacina (pág. 1025) y en la enfermedad de Niemann-Pick. La patogénesis de estos espasmos oculares se desconoce. En la forma inducida por medicamentos, la desviación de los ojos hacia arriba se asocia con pensamientos obsesivos peculiares; puede suprimirse si se administra un medicamento atropínico.

La *“apraxia” oculomotora congénita* (síndrome de Cogan) es un trastorno que se caracteriza por movimientos oculares y de la cabeza anormales durante los intentos de cambiar la posición de

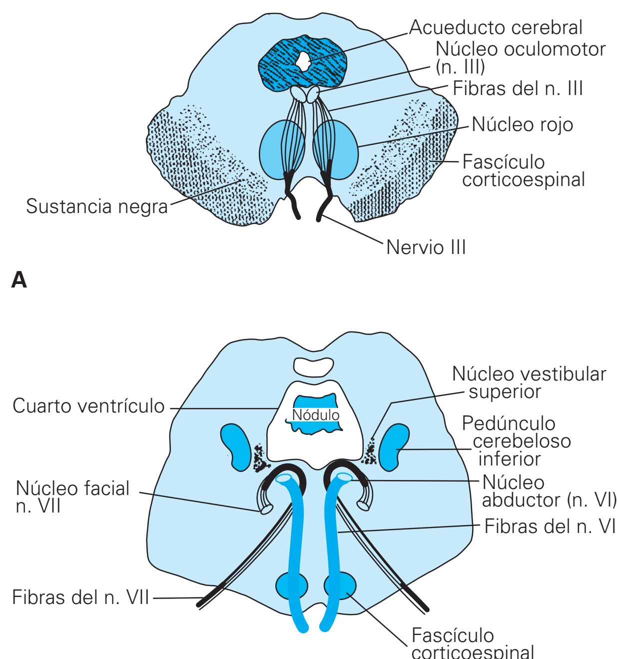


Figura 14-3. *A,* corte horizontal del mesencéfalo, en el que se indican los efectos de las lesiones en diferentes puntos a lo largo del curso intrabulbar de las fibras del tercer nervio. La lesión a la altura del núcleo oculomotor resulta en parálisis homolateral del tercer nervio y anestesia homolateral de la córnea. La lesión a nivel del núcleo rojo causa parálisis homolateral del tercer nervio y temblor contralateral (síndromes de Benedikt y Claude). Las lesiones cerca del punto de salida de las fibras del tercer nervio ocasionan parálisis homolateral de éste y signos cruzados del fascículo corticoespinal (síndrome de Weber; véase cuadro 47-2). *B,* tallo cerebral a la altura de los núcleos del sexto nervio que indica los efectos de las lesiones en diferentes sitios. Las lesiones a nivel del núcleo producen parálisis homolateral de los nervios sexto y séptimo con grados variables de nistagmo y debilidad de la mirada conjugada hacia el lado homolateral. La lesión a la altura del fascículo corticoespinal causa parálisis homolateral del sexto nervio y hemiplejía cruzada (síndrome de Millard-Gubler).

los ojos. El paciente es incapaz de efectuar sacudidas horizontales voluntarias normales cuando su cabeza se halla estacionaria. Si la cabeza está libre para moverse y se pide al paciente que mire hacia un objeto situado en cualquiera de los lados, la cabeza se desplaza hacia un lado y los ojos se vuelven en la dirección opuesta; la cabeza sobrepasa el blanco y los ojos, al volver hacia la posición central, se fijan sobre el blanco. Tanto las sacudidas voluntarias como la fase rápida del nistagmo vestibular son defectuosas. La anatomía patológica de este problema aún no se estudia. Este fenómeno se observa también en la ataxia-telangiectasia (pág. 819) y en relación con agenesia del cuerpo calloso, en que las sacadas horizontal y vertical pueden estar afectadas.

TRASTORNOS NUCLEARES E INFRANUCLEARES DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

Consideraciones anatómicas

Los nervios craneales tercero (oculomotor), cuarto (troclear) y sexto (abductor) inervan los músculos extrínsecos del ojo. Resulta adecuado considerarlos en conjunto porque sus acciones están integradas de modo estrecho y muchas enfermedades afectan todos estos núcleos a la vez.

El núcleo *oculomotor* (*tercer nervio*) está constituido por varios grupos pares de células nerviosas adyacentes a la línea media y ventrales en relación con el acueducto de Silvio, a nivel del colículo superior. Un grupo de neuronas de localización central que inerva el esfínter pupilar y el cuerpo ciliar (músculo de la acomodación) está situado dorsalmente en relación con el núcleo de Edinger-Westphal; ésta es la porción parasimpática del núcleo oculomotor. Ventral a este grupo nuclear hay células que median las acciones de los músculos elevador del párpado, rectos superior e inferior, oblicuo inferior y recto interno en orden dorsoventral. Esta distribución funcional se determinó en gatos y monos al extirpar los músculos oculares extrínsecos individuales y observar los cambios celulares retrógrados (Warwick). Estudios subsecuentes en los que se utilizaron técnicas de trazadores radiactivos demostraron que las neuronas para el músculo recto interno ocupan tres localizaciones distintas dentro del núcleo oculomotor en vez de confinarse a su punta ventral (Büttner-Ennever y Akert). Estos experimentos también indican que los músculos rectos interno, inferior y oblicuo inferior tienen una representación homolateral en los núcleos oculomotores; el músculo recto superior recibe sólo fibras cruzadas y el elevador del párpado superior tiene inervación bilateral. No se sabe si esta disposición precisa se reproduce en seres humanos. Los movimientos de vergencia están bajo el control de las neuronas del recto interno y no de un grupo medial impar de células ("núcleo de Perlia"), como alguna vez se supuso.

Las fibras del núcleo del tercer nervio siguen en dirección ventral en el tallo cerebral y cruzan el fascículo longitudinal medial, el núcleo rojo, la sustancia negra y la parte medial del pedúnculo cerebral; en consecuencia, las lesiones que afectan estas estructuras pueden interrumpir fibras oculomotoras en su trayecto intrabulbar y originar síndromes cruzados de hemiplejía y parálisis ocular.

El *sexto nervio* (*abductor*) se origina en la parte baja del puente, de un grupo par de células en el piso del cuarto ventrículo, adyacente a la línea media. La porción intrapontina del nervio facial hace un asa alrededor del núcleo del sexto nervio antes de volverse en dirección anterolateral para abandonar el puente; por tanto, una lesión localizada en este sitio causa parálisis homolateral de los músculos faciales y recto externo. También es importante señalar que las fibras eferentes de los núcleos oculomotor y abductor tienen una extensión intrabulbar considerable (fig. 14-3*A* y *B*).

Las células de origen del *nervio troclear* están justo caudales a las de los nervios oculomotores. A diferencia del tercer y el sexto nervios, el cuarto corre posterior y se decusa a corta distancia de su origen antes de salir de la superficie dorsal del tallo cerebral, justo caudal en relación con el colículo inferior. En consecuencia, inerva el músculo oblicuo superior *contralateral*. Se piensa que el curso extraaxil largo explica la complicación común de parálisis del cuarto nervio en lesiones de la cabeza. El músculo oblicuo superior forma un tendón que pasa a través de una estructura en polea (la tróclea) y se inserta en la superficie superior del globo. Cuando se aduce el ojo, el músculo tira hacia arriba, pero como está insertado en el globo por atrás del eje de rotación, lo abate; en la abducción, lleva el meridiano ocular hacia la nariz, de tal modo que causa intorsión (es decir, movimiento del ojo derecho en el sentido de las manecillas del reloj y al contrario en el izquierdo).

Poco después de emerger del tallo cerebral, el nervio oculomotor pasa entre las arterias cerebelosa superior y cerebral posterior. El nervio (y la arteria cerebral posterior) pueden comprimirse en este punto por herniación del uncus del hipocampo a través del tentorio (véase cap. 17). Tras abandonar el tallo cerebral, el sexto nervio se dobla hacia arriba y corre a lo largo del tercer y el cuarto nervios craneales; a continuación todos cursan juntos hacia delante, perforan la duramadre justo por fuera de la apófisis clinoides posterior y corren por la pared lateral del seno cavernoso, donde se

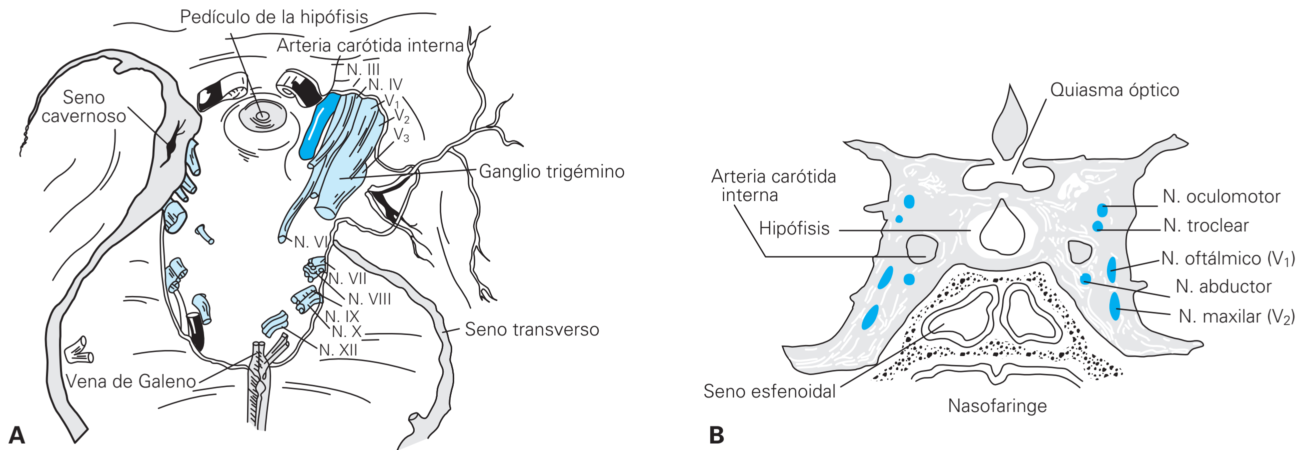


Figura 14-4. El seno cavernoso y sus relaciones con los nervios craneales. *A,* base del cráneo; se resecó el seno cavernoso en el lado derecho. *B,* el seno cavernoso y su contenido vistos en el plano coronal.

unen en forma estrecha a la porción cavernosa de la arteria carótida interna, y a la primera y la segunda divisiones del quinto nervio (figs. 14-4 y 34-32, pág. 735).

Las lesiones compresivas retrocavernosas, sobre todo los aneurismas y tumores infraclinoideos, tienden a afectar las tres divisiones sensitivas del nervio trigémino, junto con los nervios motores oculares. En la porción posterior del seno cavernoso, la primera y la segunda divisiones del trigémino tienden a verse afectadas junto con los nervios motores oculares; en la porción anterior sólo se afecta la división oftálmica. Justo por detrás y por arriba del seno cavernoso, el nervio oculomotor cruza la porción terminal de la arteria carótida interna y su unión con la arteria comunicante posterior. Un aneurisma en este último sitio a menudo daña el tercer nervio y sirve para localizar el lugar de compresión o hemorragia.

Junto con la primera división del quinto nervio, el tercero, el cuarto y el sexto nervios entran en la órbita a través de la fisura orbitaria superior. El nervio oculomotor, conforme entra en la órbita, se divide en ramas superior e inferior, aunque una división funcional ocurre bastante antes de la bifurcación anatómica. La rama superior inerva el músculo recto superior y la porción voluntaria (estriada) del elevador del párpado (la porción involuntaria está bajo el control de las fibras simpáticas de Müller); la rama inferior inerva los músculos pupilares y ciliar, y todos los restantes músculos extrínsecos del ojo excepto el oblicuo superior y el recto externo, que reciben su inervación de los nervios troclear y abductor, respectivamente. Las lesiones de la rama superior producidas por un aneurisma o relacionadas con diabetes o una infección vírica causan ptosis y paresia uniocular de la mirada hacia arriba.

Es probable que bajo condiciones normales todos los músculos extraoculares participen en cada uno de los movimientos de los ojos; para que un desplazamiento ocurra de manera apropiada la contracción de cualquier músculo requiere la relajación de su antagonista. Sin embargo, en el ambiente clínico, un movimiento ocular debe concebirse en términos del principal músculo productor de un movimiento agonista en esa dirección; por ejemplo, la rotación externa del ojo requiere la acción del recto lateral; la rotación interna, la acción del recto medial. La acción de los rectos superior e inferior y los músculos oblicuos varía de acuerdo con la posición del ojo. El elevador es el recto superior y el depresor es el recto inferior cuando el ojo rota hacia afuera. Cuando lo hace hacia dentro, el elevador y el depresor son los músculos oblicuos inferior y superior, respectivamente. Las acciones de los músculos oculares en diferentes posiciones de la mirada se ilustran en la figura 14-5 y el cuadro 14-2. Las implicaciones clínicas de las alteraciones en estas acciones musculares se revisan más adelante.

Estrabismo (bizquera)

Se refiere a un desequilibrio muscular que resulta en alineación incorrecta de los ejes visuales de ambos ojos. Puede deberse a debilidad de un músculo ocular individual (*estrabismo paralítico*) o a desequilibrio del tono muscular causado tal vez por un mecanismo "central" defectuoso, que en condiciones normales mantiene un ángulo apropiado entre los dos ejes visuales (*estrabismo no paralítico*). El término suele emplearse en este último sentido. Casi todo el mundo tiene ligera tendencia al estrabismo, es decir, a experimentar alineación deficiente de los ejes visuales cuando un blanco se ve con un solo ojo. Esta tendencia se refiere como *foria* y por lo general se supera mediante los mecanismos de fusión. La mala ali-

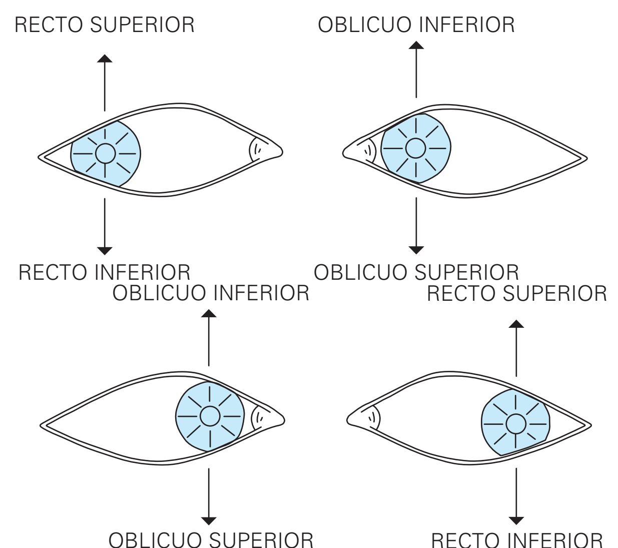


Figura 14-5. Principales músculos encargados de los movimientos verticales de los ojos en las diferentes posiciones de la mirada. (Adaptada de Cogan DG, Neurology of the Ocular Muscles, 2nd ed, Springfield IL, Charles C Thomas, 1956, con autorización.)

Cuadro 14-2
Acciones de los músculos extraoculares (véase también fig. 14-5)

MÚSCULO	ACCIÓN PRIMARIA	ACCIÓN SECUNDARIA	NERVIO OCULOMOTOR
Recto interno	Aducción	—	III
Recto externo	Abducción	—	VI
Recto superior	Elevación	Intorsión	III
Recto inferior	Depresión	Extorsión	III
Oblicuo superior	Intorsión	Depresión	IV
Oblicuo inferior	Extorsión	Elevación	III

neación que se manifiesta durante la visión binocular de un blanco y que no puede superarse, incluso cuando el paciente se ve forzado a fijar el objeto con el ojo que se desvía, se denomina *tropía*. Los prefijos *eso-* y *exo-* indican que la foria o la tropía se dirigen hacia dentro o hacia fuera, respectivamente, y los prefijos *hiper-* e *hipo-*, que la desviación ocurre hacia arriba o hacia abajo. El estrabismo paralítico es un problema sobre todo de naturaleza neurológica; el estrabismo no paralítico (que se denomina *estrabismo concomitante* si el ángulo entre los ejes visuales es igual en todos los campos de la mirada) es más estrictamente un problema oftalmológico, aunque se relaciona con varias enfermedades congénitas y diversas formas de retraso mental.

Una vez que la fusión binocular se establece, por lo general hacia los seis meses de edad, cualquier tipo de desequilibrio de los músculos oculares ocasiona diplopía puesto que las imágenes caen sobre partes dispares o no correspondientes de ambas retinas funcionalmente activas. Empero, después de un tiempo, el niño elimina la diplopía al suprimir la imagen en un ojo. Al cabo de un periodo variable la supresión se vuelve permanente y el individuo crece con una disminución de la agudeza visual en ese ojo, el resultado de desuso prolongado (*ambliopía ex anopsia*). La ambliopía puede corregirse con el tratamiento oportuno apropiado, pero la visión rara vez se recupera si persiste después de los cinco o los seis años de edad. En ocasiones, cuando los ojos se usan de manera alternativa para la fijación (*estrabismo alternante*), la agudeza visual se conserva bien en cada ojo.

El estrabismo no paralítico puede plantear un problema a los neurólogos. Tiene un modo de aparición en la infancia temprana por motivos que no están claros y conjura las posibilidades de enfermedad neurológica grave. A veces se percibe por primera vez después de un trauma craneoencefálico o de una infección, o puede exponerse durante algún otro trastorno neurológico o una intoxicación con sustancias que trastornan los mecanismos de fusión (vergencia). En un paciente que colabora, el estrabismo no paralítico se demuestra al observar que cada ojo puede moverse por completo cuando el otro está cubierto. Las tropías y las forias pueden detectarse con facilidad mediante las pruebas simples de "cubrir" y "cubrir y descubrir". En el caso de una tropía, en la que un ojo no está alineado con el blanco (p. ej., cuando se ve la E a 6 m de distancia), cubrir el ojo que fija fuerza al ojo descubierto (que se desvía) a cambiar su posición de manera repentina y enfocarse sobre el blanco (movimientos de compensación). Asimismo, la prueba de cubrir y descubrir puede identificar forias latentes que se suprimen mediante el mecanismo de fusión en tanto ambos ojos están abiertos. Cuando la fusión se altera al cubrir un ojo, el ojo cubierto se desvía como se acaba de anotar; descubrir el ojo produce un movimiento corrector rápido diseñado para restablecer el mecanismo de fusión.

Efectos clínicos de lesiones de los nervios oculares tercero, cuarto y sexto

Tercer nervio (oculomotor) Una *lesión del tercer nervio* completa causa ptosis, o caída del párpado superior (ya que el elevador del párpado recibe su inervación principal del tercer nervio), e incapacidad para girar el ojo hacia arriba, abajo o adentro. Ello se debe a una debilidad combinada de los músculos rectos interno, superior e inferior y del oblicuo inferior. Las acciones restantes de los nervios cuarto y sexto dan lugar a la nemotecnia "abajo y afuera", que describe la posición del ojo en la parálisis del tercer nervio (fig. 14-5*B*). Cuando se levanta en forma pasiva el párpado, *se encuentra que el ojo está desviado hacia fuera y ligeramente hacia abajo* debido a las acciones sin oposición de los músculos recto externo y oblicuo superior intactos. Además, se observan una pupila dilatada no reactiva (iridoplejía) y parálisis de la acomodación (cicloplejía) debidas a interrupción de las fibras parasimpáticas en el tercer nervio. No obstante, es posible que los músculos extrínsecos e intrínsecos del ojo se afecten por separado. Por ejemplo, el infarto de la porción central del nervio oculomotor, como ocurre en la oftalmoplejía diabética, de manera típica no afecta la pupila, ya que las fibras parasimpáticas preganglionares que contraen la pupila se sitúan cerca de la superficie. A la inversa, las lesiones compresivas del nervio por lo general dilatan la pupila como una manifestación temprana. Después de la lesión, la regeneración de las fibras del tercer nervio puede ser aberrante. Por ejemplo, algunas de las fibras que de origen movían el ojo en una dirección particular ahora llegan a otro músculo o al iris; en este último caso la pupila, que no reacciona a la luz, puede constreñirse cuando el ojo se vuelve hacia arriba y hacia dentro.

Cuarto nervio (troclear) Una lesión del *cuarto nervio*, que inerva el músculo oblicuo superior, es la causa más común de diplopía vertical sintomática aislada. Aunque, como se comentó, la parálisis oculomotora fue una causa más frecuente de diplopía vertical en la serie de Keane, en los casos en que existe una alteración única predomina la parálisis troclear (y las lesiones del tallo cerebral). La parálisis del músculo oblicuo superior causa extorsión y debilidad del movimiento hacia abajo del ojo afectado, más notable cuando el ojo se vuelve hacia dentro, de modo que el paciente se queja de dificultades especiales para leer o bajar escaleras. El ojo afectado tiende a *desviarse ligeramente hacia arriba*. Este defecto puede pasar inadvertido en presencia de parálisis del tercer nervio si el examinador no se percata de la ausencia de intorsión conforme el paciente trata de mover el ojo parético hacia abajo. La inclinación de la cabeza hacia el hombro opuesto (signo de Bielschowsky) es muy característica de las lesiones del cuarto nervio; esta maniobra produce intorsión compensatoria del ojo indemne y mejora la visión doble. Las parálisis trocleares bilaterales, como ocurren rara vez después de un traumatismo de la cabeza, causan una hiperdesviación alternante característica según la dirección de la mirada (es más común la paresia troclear traumática unilateral). Palla y Straumann proporcionan una revisión detallada de la conducta clínica en la diplopía vertical.

Sexto par craneal (nervio abductor) Las lesiones del *sexto nervio* ocasionan parálisis de los movimientos laterales y entrecruzamiento de los ejes visuales. El ojo afectado se *desvía en sentido medial*, es decir, en la dirección del músculo oponente. En caso de parálisis incompleta del sexto nervio la diplopía puede superarse si se gira la cabeza hacia el lado del músculo parético. Las principales causas de parálisis oculomotoras individuales y combinadas se listan en el cuadro 14-3 y se analizan en la figura 14-6 y más adelante.

Análisis de la diplopía Casi todos los casos de diplopía (es decir, cunado un objeto único se percibe como doble) son resultado de parálisis o paresia adquiridas de uno o más músculos extraoculares. Los signos de las parálisis oculomotoras, como se mencionó antes, se manifiestan en diversos grados, desde parciales hasta completos. Observar las posiciones relativas de las reflexiones luminosas sobre la córnea y hacer que el paciente efectúe movimientos ordinarios de versión suele *descubrir el músculo o los músculos deficientes*

Cuadro 14-3
Causas principales de parálisis oculomotoras individuales y combinadas

Lesiones del tercer nervio (oculomotor)
Nuclear e intrabulbar (fascicular)
Infarto (apoplejía mesencefálica)
Desmielinización
Tumor
Trauma
Enfermedad de Wernicke
Radicular (espacio subaracnoideo y borde tentorial)
Aneurisma (comunicante posterior o basilar)
Meningitis (infecciosa, neoplásica, granulomatosa)
Infarto diabético
Tumor
Incremento de la presión intracraneal (desviación horizontal y herniación de la porción medial del lóbulo temporal, hidrocefalia)
Seno cavernoso y fisura orbitaria superior
Infarto diabético del nervio
Aneurisma de la arteria carótida interna
Fístula carotídeo-cavernosa
Trombosis cavernosa (séptica y blanda)
Tumor (hipofisario, meníngeo, carcinoma nasofaríngeo, metástasis)
Apoplejía hipofisaria
Sinusitis y mucocele esfenoidales
Herpes zoster
Síndrome de Tolosa-Hunt
Macroglobulinemia-hiperviscosidad
Órbita
Trauma
Infección micótica (mucormicosis, etc.)
Tumor y granuloma
Seudotumor orbitario
Localización incierta
Migraña
Mononeuropatía y polineuropatía craneales posinfecciosas
Lesiones del cuarto nervio (troclear)
Nuclear e intrabulbar (fascicular)
Hemorragia e infarto mesencefálicos
Tumor
Malformación arteriovenosa
Desmielinización
Radicular (espacio subaracnoideo)
Traumática
Tumor (pineal, meningioma, metástasis, etc.)
Hidrocefalia
Seudotumor cerebral e incremento de la presión intracraneal
Meningitis (infecciosa, neoplásica, granulomatosa)
Incremento de la presión intracraneal
Seno cavernoso y fisura orbitaria superior
Tumor
Síndrome de Tolosa-Hunt
Aneurisma de la carótida interna
Herpes zoster
Infarto diabético
Órbita
Trauma
Tumor y granuloma
Lesiones del sexto nervio (abductor)
Nuclear (caracterizada por parálisis de la mirada) e intrabulbar (fascicular)
Síndrome de Möbius
Síndrome de Wernicke
Infarto (apoplejía pontina)
Desmielinización
Tumor
Lupus
Radicular (subaracnoideo)
Aneurisma
Trauma
Meningitis
Tumor (clivo, schwannoma del quinto y el octavo nervios, meningioma)
Petrosa
Infección ósea de la porción mastoidea y petrosa
Trombosis de la vena petrosa inferior
Trauma
Seno cavernoso y fisura orbitaria superior
Aneurisma carotídeo
Trombosis del seno cavernoso
Tumor (hipofisario, nasofaríngeo, meningioma)
Síndrome de Tolosa-Hunt
Infarto diabético o arterítico
Herpes zoster
Órbita
Tumor y granulomas
Localización incierta
Migraña
Vírica y posvírica
Transitoria en recién nacidos

FUENTE: Adaptado de Leigh y Zee, con autorización.

conforme los ojos se vuelven hacia el campo de acción del músculo parético. No obstante, la debilidad muscular puede ser tan ligera que no se observa estrabismo o defecto alguno en los movimientos oculares y aun así el paciente experimenta diplopía. Por ello es necesario estudiar las posiciones relativas de las imágenes de ambos ojos como medio para determinar cuál es el músculo que puede estar afectado. Diversas pruebas son útiles para este propósito.

En el análisis de la diplopía, se aplican *dos reglas* en forma secuencial a fin de identificar el músculo ocular afectado:

1. *La dirección en que las imágenes están en su separación máxima es la dirección de acción de un par de músculos afectados*. Por ejemplo, si la separación horizontal más grande se produce al mirar hacia la derecha, el músculo abductor derecho (recto lateral) o el aductor izquierdo (recto medial) pueden estar débiles; cuando se mira hacia la izquierda participan el recto lateral izquierdo y el recto medial derecho (fig. 14-6*A* y *B*). Expresado una vez más, si la separación que predomina es horizontal, la paresia se ha de encontrar en uno de los rectos que

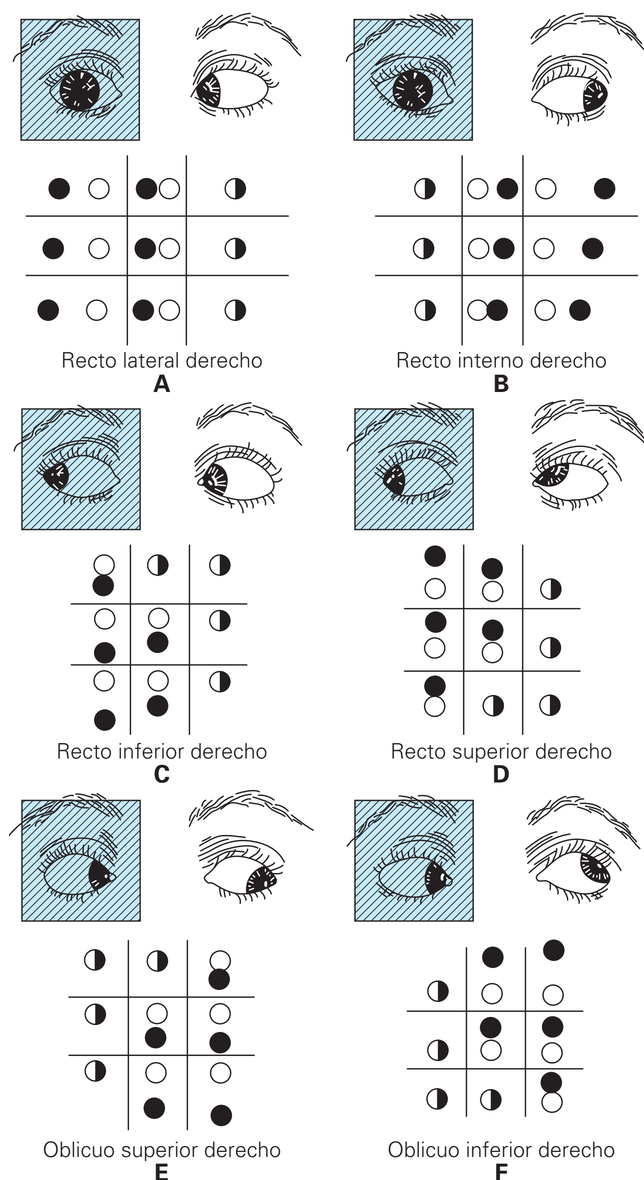


Figura 14-6. Puntos de diplopía con parálisis de músculos individuales. El cristal oscuro está por delante del ojo derecho y los campos se proyectan conforme el individuo mira las imágenes. *A,* parálisis del recto externo derecho. Características: el ojo derecho no se mueve hacia la derecha. Campo: diplopía homónima horizontal que se intensifica al mirar hacia la derecha. *B,* parálisis del músculo recto interno derecho. Características: el ojo derecho no se mueve hacia la izquierda. Campo: diplopía cruzada horizontal que se intensifica al mirar hacia la izquierda. *C,* parálisis del músculo recto inferior derecho. Características: el ojo derecho no se mueve hacia abajo cuando los ojos giran hacia la derecha. Campo: diplopía vertical (la imagen del ojo derecho es la más baja) que se intensifica al mirar hacia la derecha y hacia abajo. *D,* parálisis del músculo recto superior derecho. Característica: el ojo derecho no se mueve hacia arriba cuando los ojos miran hacia la derecha. Campo: diplopía vertical (la imagen del ojo derecho es la más alta) que se intensifica al mirar hacia la derecha y hacia arriba. *E,* parálisis del músculo oblicuo mayor o superior derecho. Característica: el ojo derecho no se mueve hacia abajo cuando los ojos giran hacia la izquierda. Campo: diplopía vertical (la imagen del ojo derecho es la más baja) que se intensifica al mirar hacia la izquierda y hacia abajo. *F,* parálisis del músculo oblicuo inferior derecho (menor). Características: el ojo derecho no se mueve hacia arriba cuando los ojos giran hacia la izquierda. Campo: diplopía vertical (la imagen del ojo derecho es la más alta) que se intensifica al mirar hacia la izquierda y hacia arriba. (Adaptada de Cogan DG: Neurology of the Ocular Muscles, 2nd ed, Springfield, IL, Charles C Thomas, 1956, con autorización.)

actúan en ese sentido (debe descartarse una disparidad vertical pequeña); cuando la separación es vertical, ante todo la paresia se encontrará en los músculos que actúan en sentido vertical, y es necesario descartar una desviación horizontal pequeña.

2. *En la posición de separación máxima, la imagen que se proyecta más distante del centro es atribuible al músculo parético* del par implicado que se identificó en el primer paso comentado. Es posible ayudar al paciente a identificar la imagen más desviada si se le pide que descubra de manera momentánea varias veces un ojo y observe cuál de las imágenes es más periférica.

La maniobra más simple para analizar la diplopía consiste en pedir al paciente que siga un objeto o una lámpara de bolsillo en las seis posiciones cardinales de la mirada. Cuando se identifica la separación máxima de las imágenes, se cubre un ojo y se pide al enfermo que identifique la imagen que desapareció. La prueba del *vidrio rojo* es un adelanto más confiable de esta técnica. Se coloca un vidrio rojo enfrente del ojo derecho del paciente (la elección del ojo derecho es arbitraria, pero si se lleva a cabo esta prueba en la misma forma se simplifica su interpretación). En seguida, se pide al enfermo que vea la luz de una linterna eléctrica (sostenida a un metro de distancia), que gire lo ojos secuencialmente en los seis puntos cardinales de los campos visuales, e indique las posiciones de las imágenes roja y blanca, y las distancias relativas entre ellas. Se grafican las situaciones de las dos imágenes a medida que el paciente se las manifiesta al examinador (es decir, desde la perspectiva del enfermo) (fig. 14-6). A continuación se describen dos métodos de examen similares.

Debe recordarse que la prueba del vidrio rojo distingue *uno* de *dos* músculos causantes del movimiento en la dirección de la separación máxima de las imágenes. Si la imagen blanca en la mirada lateral derecha está a la derecha de la roja (es decir, la imagen del ojo izquierdo se proyecta hacia afuera), entonces el músculo recto interno izquierdo está débil. En la exploración de los movimientos verticales, de nuevo, la imagen que se ve con el ojo que tiene el músculo parético es la que se proyecta más periféricamente en el campo visual. Por ejemplo, el músculo parético es el recto inferior izquierdo si la separación vertical máxima de éstas se produce al mirar hacia abajo y hacia la *izquierda*, y la imagen blanca se proyecta bastante más hacia abajo que la roja; el músculo parético es el oblicuo superior derecho si la imagen roja está más abajo que la blanca. Como ya se mencionó para una prueba complementaria, la corrección de la diplopía vertical mediante la inclinación de la cabeza implica al músculo oblicuo superior del lado opuesto. De manera semejante, la separación de las imágenes al mirar hacia arriba y hacia la derecha o hacia la izquierda permite distinguir la paresia del músculo oblicuo inferior y la del recto superior. El examinador recibe una buena ayuda si se empeña en recordar las acciones cardinales de los músculos oculares que se muestran en la figura 14-5 y el cuadro 14-2.

Se cuenta con varios métodos alternativos para estudiar las posiciones relativas de las imágenes de los dos ojos. Uno, un perfeccionamiento de la prueba del vidrio rojo, es el *bastón de Maddox*, en el que el oclusor consiste en una lente roja transparente con una serie de barras cilíndricas paralelas que transforman un haz de luz en uno rojo perpendicular al eje del cilindro; la posición de la línea roja se compara con la posición de un haz de luz blanca visto con el otro ojo. Otra, *la prueba de cobertura alternada*, requiere menos colaboración que la prueba del vidrio rojo y por tanto tiene mayor utilidad para examinar a los pacientes jóvenes y distraídos. Sin embargo, demanda suficiente función visual para permitir la fijación central con cada ojo. La prueba consiste en alternar con rapidez un oclusor entre un ojo y el otro, y en observar las desviaciones desde el punto de fijación y de regreso hacia el mismo, como se describió arriba cuando se habló de las tropías y las forias. Pueden encontrarse descripciones detalladas de las pruebas del bastón de

Maddox y la de cobertura alternada, que son las preferidas por los neurooftalmólogos, en las monografías de Leigh y Zee, y en la de Glaser, que se listan en la bibliografía.

Otras formas de diplopía Las pruebas del vidrio rojo y otras similares son muy útiles cuando la diplopía depende de un músculo. Si los estudios sugieren que está afectado más de un músculo, es necesario asegurarse de no dejar pasar por alto miastenia grave y la oftalmopatía tiroidea, que afectan varios músculos de la motilidad ocular.

La *diplopía monocular* ocurre más a menudo en relación con las enfermedades de la córnea y el cristalino que en las de la retina; por lo general, las imágenes están sobrepuestas en vez de separadas. En la mayor parte de los casos la diplopía monocular puede rastrearse hasta una deformación o una colocación inadecuada del cristalino, pero en algunos sujetos no se encuentra una anomalía. Se informa diplopía monocular en relación con las enfermedades cerebrales (Safran y col.), pero su ocurrencia debe ser muy rara. A veces los pacientes con escotomas homónimos causados por lesión del lóbulo occipital ven imágenes múltiples (poliopía) en el campo defectuoso de la visión, sobre todo cuando el blanco está en movimiento.

Rara vez la parálisis de convergencia de inicio agudo puede originar diplopía y visión borrosa en todos los puntos cercanos; casi todos los casos se deben a trauma craneoencefálico y algunos a encefalitis o esclerosis múltiple. Muchos casos de parálisis de convergencia no tienen una base neurológica demostrable; se deben a histeria y permanecen inexplicados. El inicio agudo de parálisis de divergencia ocasiona diplopía a distancia por el entrecruzamiento de los ejes visuales; en los pacientes con *parálisis divergente* las imágenes se fusionan sólo en una posición cercana. Este trastorno, cuya base patológica se desconoce, es difícil de distinguir de las parálisis bilaterales leves del sexto nervio y del espasmo de convergencia, que es común en los individuos simuladores y los histéricos. Un tipo especial de parálisis de divergencia se presenta en el nada común infarto del mesencéfalo rostral; entonces se puede observar una abducción incompleta y asimétrica en ambos lados ("*seudoparálisis del sexto nervio*"). Sobre la base de los escasos datos disponibles, se propone la existencia de un centro para la divergencia activa que se localizaría en el tegmento del mesencéfalo rostral.

Causas de las parálisis de los nervios tercero, cuarto y sexto (cuadro 14-3) Las parálisis oculares pueden ser centrales —es decir, causadas por una lesión del núcleo o de la porción intrabulbar (fascicular) del nervio craneal— o periféricas. La debilidad de los músculos oculares debida a una lesión en el tallo cerebral suele acompañarse de la inclusión de otros nervios craneales y de signos referibles a los síndromes "cruzados" del tallo cerebral de parálisis de un nervio craneal en un lado y una hemiparesia en el lado opuesto (cuadro 34-3).

Las lesiones periféricas, que pueden o no ser solitarias, tienen gran variedad de causas. Rucker (1958, 1966), quien analizó 2 000 casos de parálisis de los nervios motores oculares, encontró que las causas más frecuentes eran tumores de la base del encéfalo (primarios, metastásicos, carcinomatosis meníngea), traumas craneoencefálicos, infarto isquémico de un nervio (por lo general vinculado con diabetes) y aneurisma del círculo arterial de Willis, en ese orden. El sexto nervio se afectó en cerca de la mitad de los casos; las parálisis del tercer nervio fueron casi la mitad de frecuentes que las del sexto nervio, y las del cuarto nervio representaron menos de 10% de los casos. En una serie de 1 000 casos no seleccionados que Rush y Younge informaron de manera subsecuente, el trauma fue una causa más común que la neoplasia y la frecuencia de los casos relacionados con aneurisma declinó un poco; por otra parte, los hallazgos tuvieron pocos cambios en comparación con los estudios anteriores. Las causas menos comunes de parálisis de los nervios oculomotores incluyeron variantes del síndrome de Guillain-Barré, herpes zoster, arteritis de células gigantes, migraña oftalmopléjica, meningitis carcinomatosa o linfomatosa y sarcoidosis, así como meningitis micóticas, tuberculosas, sifilíticas y otras formas crónicas de meningitis. La *miastenia grave* debe considerarse siempre en los casos de parálisis de los músculos oculares, en particular si varios músculos se afectan con ptosis como una característica sobresaliente. La oftalmopatía tiroidea, que se revisa más adelante, se presenta de la misma manera pero sin ptosis y es menos común que la miastenia. En realidad, en el grupo simple más grande (20 a 30%) de cada una de las series de casos antes mencionadas no pudo asignarse alguna causa, aunque ahora la mayor parte de los casos se resuelve con MRI y las pruebas serológicas de CSF recientes. Por fortuna, en muchos casos de causa indeterminada las parálisis desaparecen en unas pocas semanas a meses.

Parálisis del sexto nervio El infarto del sexto nervio es una causa común de parálisis del mismo en diabéticos, en cuyo caso suele haber dolor cerca del canto externo del ojo. Se conoce asimismo una forma idiopática que ocurre sin diabetes —tal vez ateroesclerótica, arterítica o flebítica. Con frecuencia se comprueba que una parálisis aislada del sexto nervio con dolor de toda la cabeza, y más específicamente cuando la parálisis es bilateral, se debe a una neoplasia. En los niños el tumor más común que afecta este nervio es un glioma pontino; en los adultos, un tumor metastásico que se origina de la nasofaringe. Por ello, resulta esencial examinar con sumo cuidado la nasofaringe en todos los casos de parálisis del sexto nervio que carecen de una explicación, sobre todo si se acompañan de síntomas sensitivos en un lado de la cara. Conforme el nervio abductor pasa cerca del vértice de la porción petrosa del temporal, establece una relación cercana con el nervio trigémino. Ambos pueden participar en la petrositis, que se manifiesta por dolor facial y diplopía (síndrome de Gradenigo). Las fracturas de la base del cráneo y los tumores del clivo petroso pueden tener un efecto similar, y en ocasiones la única causa atribuible es una lesión de la cabeza, incluso cuando no existe una fractura (como se mencionó, la parálisis del cuarto nervio es una complicación más común de una lesión craneal cerrada).

La debilidad unilateral o bilateral del nervio abductor puede ser un signo inespecífico de aumento de la presión intracraneal de cualquier origen, incluso tumor cerebral, meningitis y seudotumor cerebral; rara vez aparece después de punción lumbar, inyecciones epidurales o inserción de una derivación ventricular. Ya se describió la variedad que se presenta con infarto del mesencéfalo rostral (seudosexta). En ocasiones se comprime el nervio por una arteria trigeminal persistente congénita.

Parálisis del cuarto nervio El cuarto nervio es bastante vulnerable a un traumatismo de la cabeza (fue la causa en 43% de 323 casos de lesiones del nervio troclear reunidos por Wray de la literatura). Suele especularse que la causa de esta vulnerabilidad es el trayecto cruzado largo de los nervios.

Un gran número de casos se mantuvo como idiopático aun después de la investigación cuidadosa. Los nervios cuarto y sexto casi nunca se afectan por un aneurisma. Esto refleja la relativa infrecuencia de aneurismas de la arteria carótida en la porción infraclinoidea del seno cavernoso, donde pueden repercutir sobre el sexto nervio. (En contraste, los aneurismas supraclinoideos por lo general comprenden el tercer nervio.) El herpes zoster oftálmico puede afectar cualquiera de los nervios motores oculares pero en particular el troclear, que comparte una vaina común con la división oftálmica del nervio trigémino. El infarto diabético del cuarto nervio ocurre pero con mucho menos frecuencia que el de los nervios tercero o sexto. La parálisis del nervio troclear también puede ser un signo localizador falso en casos de incremento de la presión intracraneal, pero de ninguna manera se acerca a la frecuencia de la parálisis del abductor. El atrapamiento del tendón del oblicuo superior es una causa rara (síndrome de Brown). Además de la diplopía correspondiente, hay dolor focal en el ángulo de la órbita; por ello puede confundirse con el síndrome de Tolosa-Hunt, que se

revisa más adelante. Casi todos los casos son idiopáticos. Ocurren casos de parálisis del nervio troclear en pacientes con lupus eritematoso y con síndrome de Sjögren, pero su naturaleza fundamental se desconoce.

La *mioquimia del oblicuo superior* es otra alteración rara que se caracteriza por episodios recurrentes de diplopía, visión borrosa monocular y una sensación de temblor en el ojo afectado. Se observa que el globo afectado lleva a cabo pequeños movimientos de torsión arrítmicos. El problema suele ser benigno y responder a la carbamacepina, pero los casos raros presagian un glioma pontino o una enfermedad desmielinizante. Suele sugerirse que la variedad idiopática se debe a compresión del cuarto nervio por una rama pequeña en asa de la arteria basilar, de manera análoga a varios otros síndromes de compresión vascular mejor documentados. Este concepto se apoya en los hallazgos de compresión vascular en la MRI que publicaron Yousry y colaboradores.

Parálisis del tercer nervio Por lo común este nervio se comprime por aneurisma, tumor o herniación del lóbulo temporal. En una serie de 206 casos de parálisis del tercer nervio registrados por Wray y Taylor, las enfermedades neoplásicas explicaron 25% y los aneurismas 18%. Veinticinco por ciento de las neoplasias correspondió a meningiomas paraselares y 4% a adenomas hipofisarios. La parálisis suele ser crónica, progresiva e indolora. Como ya se mencionó, el agrandamiento de la pupila es un signo de compresión extrabulbar del tercer nervio por la localización periférica en el nervio de las fibras constrictoras pupilares. En contraste, como se indicó antes, el infarto del nervio, como ocurre en los diabéticos, por lo general respeta la pupila porque la lesión suele afectar la porción central del nervio. La parálisis oculomotora como complicación de la diabetes (ésta fue la causa en 11% de la serie de Wray y Taylor) se desarrolla en unas horas y se acompaña de dolor casi siempre intenso en la cabeza y alrededor del ojo. El pronóstico para la recuperación (como en otras lesiones no progresivas de los nervios motores oculares) suele ser bueno gracias al potencial del nervio para regenerarse. El infarto del tercer nervio también puede presentarse en no diabéticos.

En lesiones compresivas crónicas del tercer nervio (aneurisma de las arterias carótida distal, basilar o, más comúnmente, comunicante posterior; tumor hipofisario, meningioma, colesteatoma) casi siempre se afecta la pupila con dilatación o disminución de la respuesta a la luz. Pese a ello, la cronicidad de la lesión puede permitir una regeneración aberrante del nervio, que se manifiesta por constricción pupilar en la aducción del ojo o retracción del párpado superior en la mirada hacia abajo o en la aducción.

Rara vez los niños o los adultos jóvenes tienen uno o más ataques de parálisis ocular en conjunto con una migraña por lo demás típica (migraña oftalmopléjica). Los músculos (tanto extrínsecos como intrínsecos) inervados por el nervio oculomotor, en casos muy raros por el nervio abductor, están afectados. Al parecer, el espasmo intenso de los vasos que riegan estos nervios o la compresión de éstos por arterias edematosas produce una parálisis isquémica transitoria. Los arteriogramas que se efectúan tras el inicio de la parálisis no suelen revelar anormalidades. La parálisis oculomotora de la migraña tiende a recuperarse; no obstante, después de varios ataques puede quedar cierta paresia permanente.

Oftalmoplejía dolorosa, síndrome de Tolosa-Hunt y síndrome del seno cavernoso (Cuadro 14-4)

Algunas de las enfermedades que se comentaron se acompañan de cierto grado de dolor, con frecuencia en el epicentro de un nervio o músculo afectado. Pero la presencia durante varios días o más tiempo de una *oftalmoplejía unilateral dolorosa* constituye un síndrome especial que en el estudio puede deberse a un aneurisma, tumor o proceso inflamatorio y granulomatoso en la porción anterior del seno cavernoso o en la fisura orbitaria superior adyacente. El trastorno granulomatoso idiopático se denomina *síndrome de Tolosa-Hunt;* un proceso similar pero más extenso se conoce como *seudotumor orbitario*. Aunque la patología sobre la que puede basarse la comprensión de estos dos últimos procesos patológicos es escasa, ambos son inflamaciones orbitarias idiopáticas: el síndrome de Tolosa-Hunt comprende la fisura orbitaria superior o el seno cavernoso anterior, y el seudotumor orbitario causa infiltración inflamatoria e incremento de tamaño de los músculos extraoculares, pero a veces incluye el globo ocular y otros elementos contenidos en la órbita.

Cuadro 14-4
Causas de oftalmoplejía dolorosa

Vasculares
- Aneurisma intracavernoso de la arteria carótida
- Aneurisma de las arterias comunicante o cerebral posteriores
- Trombosis del seno cavernoso (séptica y aséptica)
- Fístula carotídea-cavernosa
- Neuropatía oculomotora diabética (puede ser múltiple)
- Arteritis temporal
- Migraña oftalmopléjica

Neoplásicas
- Adenoma hipofisario
- Apoplejía hipofisaria
- Meningioma pericavernoso
- Nódulos metastáticos en la duramadre del seno cavernoso
- Tumor de célula gigante del hueso de la órbita
- Tumor nasofaríngeo que invade el seno cavernoso o la órbita

Inflamatorias e infecciosas
- Síndrome de Tolosa-Hunt
- Seudotumor orbitario
- Sinusitis
- Mucocele
- Herpes zoster
- Mucormicosis
- Sarcoidosis

El seudotumor orbitario se acompaña de inyección conjuntival y del párpado y proptosis ligera; el síndrome de Tolosa-Hunt carece de estas características pero en ocasiones se asocia con signos adicionales de enfermedad del seno cavernoso, como pérdida sensorial en las ramas periorbitarias del nervio trigémino. En el seudotumor orbitario puede afectarse un solo músculo o varios, y se observa una tendencia a las recaídas y a la afección ulterior del globo ocular opuesto. La pérdida visual por compresión del nervio óptico es una complicación rara de cualquiera de esos trastornos. Se informan relaciones con enfermedades del tejido conjuntivo, pero en la experiencia de los autores la mayor parte de los casos ocurrió de manera aislada. El examen ultrasónico y la tomografía de la órbita muestran aumento de tamaño del contenido orbitario en el seudotumor, sobre todo de los músculos, similar al que se observa en la oftalmopatía tiroidea.

Las alteraciones inflamatorias en el síndrome de Tolosa-Hunt se limitan a la fisura orbitaria superior y en ocasiones se detectan mediante una MRI; las imágenes coronales obtenidas después de inyectar gadolinio muestran mejor la lesión. Empero, cabe señalar que la sarcoidosis, la infiltración linfomatosa y un meningioma pequeño pueden proporcionar hallazgos radiológicos similares. En los pacientes del autor varió el índice de sedimentación, pero en los casos publicados suele estar moderadamente elevado, acompañado en ocasiones de leucocitosis al inicio de los síntomas.

Tanto el síndrome de Tolosa-Hunt como el seudotumor orbitario deben tratarse con corticoesteroides. Una respuesta notable con disminución del dolor y mejoría de la oftalmoplejía en uno o dos días confirma el diagnóstico; empero, como se señala en la revisión de Kline y Hoyt, también pueden responder los tumores de la región paraselar que causan oftalmoplejía, aunque no al mismo grado. El autor suele administrar 60 mg de prednisona y disminuir en forma gradual el medicamento, pero no hay datos que guíen la dosis apropiada. El tratamiento debe continuarse varias semanas o más tiempo.

En el *síndrome del seno cavernoso* la afección del nervio oculomotor en uno o ambos lados se acompaña de dolor periorbitario y quemosis (fig. 14-4*B*). En una serie de 151 de estos casos informados por Keane los nervios tercero (casi siempre con anormalidades pupilares) y sexto se afectaron en casi todos, y el nervio cuarto en un tercio de ellos; la oftalmoplejía completa, por lo general unilateral, se presentó en 28%. Con frecuencia se añadió pérdida sensorial en la distribución de la división oftálmica del nervio trigémino, un hallazgo útil para diferenciar la enfermedad del seno cavernoso de otras causas de edema orbitario y debilidad de la musculatura ocular.

El trauma y la invasión neoplásica fueron las causas más frecuentes, en tanto que alteraciones que en el pasado eran las causantes comunes (tromboflebitis, aneurisma o fístula carotídea intracavernosa, infección micótica, meningioma) hoy por hoy explican sólo unos pocos casos (véanse págs. 605 y 735). La fístula arteriovenosa dural es una causa rara. El diagnóstico se confirma y el trastorno se diferencia del seudotumor orbitario por los hallazgos de trombosis en el seno mediante estudios de imagenología como MRI, venografía por resonancia magnética (MRV) o angiorresonancia magnética (MRA). El proceso se comenta en el capítulo 34 con otros trastornos de los senos venosos cerebrales; en el capítulo 13 se expone la neuropatía óptica que acompaña en ocasiones al síndrome.

Otras consideraciones diagnósticas diferenciales principales en los pacientes ancianos con oftalmoplejía dolorosa son *arteritis temporal* (págs. 159 y 731) y *oftalmopatía tiroidea* (aunque el dolor tiende a no ser tan acentuado en la última), como se discute más adelante. Cuando sólo el músculo oblicuo superior se afecta debe considerarse el síndrome de Brown, que se mencionó en la sección anterior. Los diversos síndromes intrabulbares y extrabulbares que afectan los nervios oculomotor y otros craneales se resumen en los cuadros 34-3 y 47-2, respectivamente.

Oftalmoplejía aguda (cuadro 14-5) Cuando evoluciona una pérdida total o casi completa de los movimientos del ojo en el transcurso de uno o varios días, despierta la posibilidad de un número limitado de posibilidades diagnósticas. Keane, quien analizó 60 de dichos casos, encontró que en 18 la lesión causal se localizaba dentro del tallo cerebral (por lo general infarto y menos a menudo enfermedad de Wernicke), en los nervios craneales en 26 (síndrome de Guillain-Barré o meningitis tuberculosa), dentro del seno cavernoso en 8 (tumores o infección) y en la unión neuromuscular en 8 (miastenia grave y botulismo). En la experiencia del autor la tendencia principal fue el síndrome de Guillain-Barré y, con un poco de menos frecuencia, a la miastenia. La forma oftalmopléjica del síndrome de Guillain-Barré casi siempre se acompaña de anticuerpos circulantes al gangliósido GQ1b (véase cap. 46). Puede haber una parálisis concurrente del dilatador y constrictor de la pupila ("oftalmoplejía interna"), que no se observa en la miastenia. La *oftalmoplejía unilateral completa* tiene un número incluso más limitado de causas, relacionadas en gran parte con una afección local en la órbita y el seno cavernoso, en particular infecciosa, neoplásica o trombótica.

Oftalmoplejía bilateral crónica y progresiva Suele deberse a una miopatía ocular [el trastorno mitocondriásico conocido como oftalmoplejía externa progresiva (págs. 843 y 1220), una distrofia muscular restringida (pág. 1221), a oftalmopatía tiroidea (véase más adelante y pág. 1235)] y, en ocasiones, miastenia grave y síndrome de Lambert-Eaton. El autor ha encontrado casos de síndrome miasténico de Lambert-Eaton que causaban una oftalmoplejía casi completa (pero no como un signo inicial, como puede ser en la miastenia) y un paciente con encefalitis paraneoplásica del tallo cerebral similar al caso publicado por Crino y colaboradores, aunque por cierto ambos son raros como causas de pérdida completa de los movimientos oculares. Entre el grupo de miopatías congénitas, que en su mayor parte se denominan por una característica morfológica de la musculatura de la extremidad afectada, unas cuantas —como los tipos de núcleo central, miotubular y nemalino y asimismo el síndrome miasténico congénito de canal lento— pueden causar una oftalmoparesia generalizada (véanse caps. 52 y 53).

El *síndrome de retracción de Duane* (llamado así por la retracción del globo ocular y el estrechamiento de la fisura palpebral que se inducen al intentar la aducción) se debe a ausencia congénita o hipoplasia del núcleo y el nervio abductor e inervación aberrante del recto lateral por ramas del tercer nervio. La contracción simultánea de los músculos rectos interno y externo retrae el globo ocular en todas las direcciones de los movimientos oculares.

Oftalmoparesia restrictiva mecánica Existen varias causas que distinguen la s*eudoparálisis de los músculos oculares* de las enfermedades neuromusculares y del tallo cerebral comentadas con anterioridad. En la *enfermedad tiroidea,* un músculo recto inferior o superior tumefacto y tenso puede limitar la mirada hacia arriba y abajo; con menor frecuencia, la afección del músculo recto interno limita la abducción. Es posible demostrar el crecimiento muscular extraocular mediante estudios de tomografía por computadora (CT) y ultrasonografía, y puede confirmarse su falta de elasticidad

Cuadro 14-5
Causas de oftalmoplejía completa (los síndromes agudos se indican con un asterisco)

Lesiones del tallo cerebral
- Enfermedad de Wernicke*
- Infarto pontino*
- Glioma infiltrante
- Encefalomielitis aguda diseminada y esclerosis múltiple

Lesiones de nervios craneales
- Síndrome de Guillain-Barré*
- Meningitis neoplásica
- Meningitis granulomatosa (tuberculosa, sarcoide)
- Trombosis del seno cavernoso
- Síndrome de Tolosa-Hunt
- Seudotumor orbitario*

Síndromes de la unión neuromuscular
- Miastenia grave*
- Oftalmopatía tiroidea
- Síndrome de Lambert-Eaton
- Botulismo*
- Síndromes miasténicos congénitos (enfermedad de "canal-lento")

Enfermedades musculares
- Oftalmoplejía externa progresiva (tipos mitocondriásico y distrófico)
- Distrofia oculofaríngea
- Polimiopatías congénitas (miotubular, bastón de nemalina, núcleo central)

con *pruebas de ducción forzada* (se anestesian las inserciones de los músculos extraoculares, se toman mediante pinzas con dientes y se restringen los intentos para mover el globo). En casi todos los casos de oftalmopatía tiroidea no es difícil el diagnóstico ya que hay una proptosis asociada, pero cuando no existe este último signo, y en particular si están afectados los músculos oculares en un lado de manera predominante, es posible que al principio no haya la seguridad de que dependa de una enfermedad de la tiroides. Este trastorno se comenta más ampliamente en la página 1235. En un número importante de casos (10%, según Bahn y Heufelder), no hay signos de hipertiroidismo. Sin embargo, en la mayoría de estos pacientes hay pruebas de laboratorio de una enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

Mirada mixta y parálisis de los músculos oculares

Hasta ahora se consideraron dos tipos de parálisis de los músculos extraoculares: parálisis de los movimientos conjugados (mirada) y parálisis nerviosa de músculos oculares individuales. Aquí se estudia un tercer síndrome más complejo, esto es, el de mirada mixta y parálisis de los músculos oculares. El tipo mixto es siempre un signo de lesión intrapontina o mesencefálica a causa de una amplia variedad de alteraciones patológicas.

Oftalmoplejía internuclear (OIN) y otras parálisis pontinas de la mirada Esta anormalidad se ha mencionado en varias ocasiones porque participa en numerosos síndromes del tallo cerebral que afectan tanto la mirada horizontal como vertical. Una lesión de la parte baja del puente o cerca del núcleo del sexto nervio produce parálisis homolateral del músculo recto externo e insuficiencia de la aducción del ojo opuesto, es decir, parálisis combinada del sexto nervio y de la mirada lateral conjugada, que se manifiesta simplemente como una parálisis de la mirada. Como se indicó antes, el centro pontino se encarga de la mirada conjugada horizontal al inervar de manera simultánea el músculo recto externo ipsolateral (por medio de neuronas del propio núcleo) y el recto interno contralateral mediante fibras que se originan en las neuronas internucleares del núcleo del abductor y cruzan a nivel del núcleo para correr por el fascículo longitudinal medial (FLM) del lado opuesto (fig. 14-1).

Con una lesión completa del FLM, no se aduce el ojo ipsolateral izquierdo cuando el paciente mira hacia la derecha; este padecimiento se denomina *oftalmoplejía internuclear (*de manera recíproca, en una lesión del FLM derecho no se aduce el ojo de este lado cuando el paciente mira a la izquierda *—oftalmoplejía internuclear derecha).* Con gran frecuencia, en lugar de una parálisis completa de la aducción, se tornan lentas las sacudidas aductoras en el ojo afectado en tanto que el opuesto llega muy pronto a su posición de abducción completa durante la mirada indicada o la refijación. Ello puede ponerse de manifiesto cuando se le pide al paciente que efectúe grandes movimientos de refijación de un lado a otro entre dos blancos o bien al observar las sacudidas correctivas más lentas inducidas por estimulación optocinética. Cabe señalar que, de manera típica, en reposo, el ojo afectado no se encuentra en abducción; hay excepciones, pero este hallazgo diferencia con mayor seguridad la OIN de una parálisis parcial del tercer nervio y debilidad del músculo recto interno. Los dos fascículos longitudinales mediales se encuentran juntos entre sí, situado cada uno adyacente a la línea media, de tal manera que con frecuencia se afectan ambos y originan una oftalmoplejía internuclear bilateral; debe sospecharse este padecimiento cuando el hallazgo ocular predominante es paresia bilateral de la aducción.

Un segundo componente de la OIN es un nistagmo que se limita al ojo opuesto (en abducción) o se marca más en él. La intensidad del nistagmo varía considerablemente de un caso a otro. Se plantean varias explicaciones para este nistagmo disociado, todas ellas especulativas. La que más se prefiere invoca la ley de Hering —que pares activados de músculos unidos reciben una inervación igual y simultánea; debido a un incremento adaptativo en la inervación del aductor débil, ocurre un aumento proporcionado de la inervación del abductor fuerte (que se manifiesta por nistagmo). Cualquiera que sea el estímulo aferente para este sobreimpulso tal vez sea propioceptivo, ya que la oclusión del ojo afectado no suprime el nistagmo. El FLM también puede causar un sesgo (desviación vertical de un ojo) o nistagmo vertical con deterioro de la fijación vertical y del seguimiento.

Las lesiones que afectan el FLM en la porción alta del mesencéfalo pueden relacionarse con pérdida de la convergencia (oftalmoplejía internuclear “anterior”); la convergencia se mantiene si el FLM está afectado por una lesión en el puente, pero a menudo se relaciona con cierto grado de parálisis de la mirada horizontal o del sexto nervio (oftalmoplejía internuclear “posterior”).

La principal causa de *OIN unilateral* es un infarto pontino paramediano pequeño. Otras lesiones comunes son infarto bulbar lateral (en el que suele añadirse desviación oblicua), una placa desmielinizante o esclerosis múltiple (más común como una causa de OIN bilateral, como se comenta más adelante), lupus eritematoso y tumores infiltrativos del tallo cerebral y la región del cuarto ventrículo. En ocasiones, una OIN es un hallazgo inexplicable después de una lesión leve de la cabeza o con un hematoma subdural o hidrocefalia.

Con más frecuencia la *OIN bilateral* es resultado de una lesión desmielinizante (esclerosis múltiple) en la parte posterior del tegmento pontino medio. La mielinólisis pontina, el infarto, la enfermedad de Wernicke o los tumores infiltrativos son otras causas de OIN bilateral. En ocasiones el síndrome se debe a daño del tallo cerebral consecutivo a compresión por una masa cerebral grande.

La alteración oculomotora más simple que resulta de una lesión en el tegmento paramediano es una parálisis ipsolateral de la mirada. Otro trastorno pontino del movimiento ocular combina una oftalmoplejía internuclear y parálisis horizontal de la mirada en el mismo lado. Un ojo se encuentra fijo en la línea media para todos los movimientos horizontales; el otro sólo lleva a cabo movimientos de abducción y puede incluirse en nistagmo horizontal en dirección de la abducción (“síndrome uno y medio” de Fisher; véase asimismo Wall y Wray). A diferencia de la situación en una OIN sola, el ojo móvil descansa en abducción por la parálisis de la mirada. En estos casos la lesión incluye el centro pontino de la mirada aunado al FLM ipsolateral adyacente en un lado solamente; suele tener una causa vascular o desmielinizante. Caplan resumió las características de otros defectos oculomotores mixtos que ocurren con la oclusión trombótica de la parte superior de la arteria basilar (síndromes de la “punta de la basilar”). Éstos incluyen parálisis de la mirada hacia arriba o vertical completa y la llamada parálisis seudoabductora, mencionadas antes. La última se caracteriza por una esotropía bilateral incompleta, que simula paresia bilateral del sexto nervio pero al parecer es un tipo de convergencia sostenida o una paresia de divergencia; puede producirse mediante estimulación vestibular.

Entre los trastornos más inusuales del complejo ocular está una inclinación subjetiva de todo el campo visual que puede producir cualquier ángulo de divergencia pero más a menudo crea una ilusión de inclinación de 45 a 90 grados (*tortopía*) o una visión de 180 grados (*visión invertida*). Los objetos que suelen encontrarse en el piso, como sillas o mesas, se perciben en la pared o en el techo. Aunque este síntoma puede originarse como resultado de una lesión del lóbulo parietal o el aparato otolítico, con más frecuencia se relaciona con oftalmoplejía internuclear y tal vez con una alteración de la función del núcleo otolítico-

vestibular o sus conexiones centrales que mantienen la posición vertical estable del ojo ipsolateral. El infarto bulbar lateral es la causa más común de acuerdo con la experiencia de los autores (Ropper).

Nistagmo

Se refiere a los movimientos rítmicos involuntarios de los ojos y es de dos tipos generales. En el más común, el *nistagmo de sacudidas*, los movimientos alternan entre un componente lento y uno corrector rápido, o sacudida, en la dirección opuesta. En el *nistagmo pendular* las oscilaciones tienen casi igual velocidad en ambas direcciones, aunque en la mirada lateral el tipo pendular puede convertirse en el de sacudidas, con el componente rápido hacia el lado de la mirada. El nistagmo refleja un desequilibrio en uno o más de los sistemas que mantienen la estabilidad de la mirada. En consecuencia, es posible considerar que las causas se originan en: 1) estructuras que conservan la constancia de la mirada en la posición primaria; 2) el sistema que sostiene la mirada excéntrica —el llamado integrador neural—; o 3) el sistema reflejo vestíbulo-ocular (RVO), que conserva la fijación foveal de las imágenes a medida que se mueve la cabeza. Adabi revisó los aspectos teóricos del nistagmo. Empero, para los propósitos del trabajo clínico, suele reconocerse que ciertos tipos de nistagmo corresponden a lesiones en estructuras precisas dentro de cada uno de estos sistemas, y ese es el enfoque que priva en las páginas siguientes. Por esta razón, puede considerarse que el nistagmo resulta de una alteración en el aparato vestibular o sus núcleos en el tallo cerebral, el cerebelo o varias regiones específicas del tallo cerebral, como el fascículo longitudinal medial (FLM).

En el estudio para nistagmo es necesario examinar los ojos primero en la posición central y a continuación durante los movimientos hacia arriba, abajo y a los lados. El tipo más común es el *nistagmo de sacudida*. Puede ser horizontal o vertical y se despierta en particular con el movimiento ocular en estos planos, o bien ser rotatorio y, rara vez, retractorio o vergente. Por costumbre, la dirección del nistagmo se denomina según la dirección del componente rápido. Hay diversas variedades de nistagmo de sacudida. Algunas ocurren de modo espontáneo, otras se inducen con facilidad en personas normales con medicamentos o estimulación laberíntica o visual.

La causa más frecuente de nistagmo es una intoxicación farmacológica y en este sentido los elementos más comunes son alcohol, barbitúricos, otros fármacos sedantes e hipnóticos y la fenitoína. Esta forma de nistagmo es más notable en la desviación de los ojos en el plano horizontal, pero en ocasiones también puede presentarse en el vertical. Rara vez aparece tan sólo en este último, lo cual sugiere un trastorno tegmentario del tallo cerebral o intoxicación por litio. Por alguna razón desconocida, puede ser asimétrico en los dos ojos.

Oscilopsia es el movimiento ilusorio del ambiente en el que objetos fijos parecen moverse hacia atrás y adelante, arriba y abajo o de un lado a otro. Puede acompañarse de flúter ocular o nistagmo burdo de cualquier tipo. En lesiones de los laberintos (como en la toxicidad por aminoglucósidos) la oscilopsia se desencadena de manera característica por el movimiento —por ejemplo, caminar o viajar en un automóvil— e indica un deterioro de la capacidad del sistema vestibular para estabilizar la fijación ocular durante el movimiento del cuerpo (es decir, deterioro de la función RVO). En estas circunstancias, el examen rápido de los ojos no suele mostrar anormalidades; no obstante, si se gira con lentitud la cabeza del paciente de un lado a otro o se mueve con rapidez en una dirección en tanto se intenta fijar un blanco, se ocasiona el deterioro de los movimientos suaves del ojo y su sustitución por movimientos sacádicos (véase cap. 15 para un comentario más amplio de estas pruebas). Si la oscilopsia es episódica y sólo afecta un ojo, puede deberse a mioquimia de un músculo ocular (por lo general el oblicuo superior).

Nistagmo de origen laberíntico (véase asimismo cap. 15) Es un nistagmo en sacudida predominantemente horizontal, obvio cuando los ojos se encuentran cerca de la posición central; es más notable cuando se elimina la fijación visual (es decir, se suprime con la fijación). Comprobar la supresión con la fijación visual se facilita mediante las lentes de Frenzel, pero casi todos los casos son obvios sin un aparato complicado. El nistagmo vestibular de origen periférico (laberinto) late en la mayor parte de los casos en el lado contrario a la lesión y aumenta a medida que se voltean los ojos en dirección de la fase rápida (ley de Alexander). En contraste, como se comenta más adelante, el nistagmo que se origina en el tallo cerebral y el cerebelo es más aparente cuando el paciente fija y sigue un blanco en movimiento y, como se comenta más adelante y en el capítulo 15, la dirección del nistagmo cambia con la de la mirada. El nistagmo laberíntico-vestibular puede ser horizontal, vertical u oblicuo y el de origen puramente laberíntico tiene de manera característica un componente de torsión adicional. La afección del mecanismo del laberinto periférico suele acompañarse de tinnitus y pérdida de la audición; asimismo, la enfermedad de cualquier parte del aparato laberíntico-vestibular o sus conexiones centrales puede acompañarse de vértigo, náuseas, vómitos y tambaleo. Estos puntos se detallan en el capítulo 15. Como un ejemplo característico, el nistagmo intenso o vértigo posicional benigno (que se describe de manera completa en la página 261) se desencadena por la acción del movimiento de la posición de sentado a la supina, o lo opuesto, con la cabeza volteada hacia un lado. En este trastorno, se presentan nistagmo de tipo vertical-torsional y vértigo en unos cuantos segundos y persisten otros 10 a 15 segundos. Cuando el paciente se sienta con rapidez, el nistagmo cambia y late en la dirección opuesta.

En muchos individuos normales se observan unas cuantas sacudidas irregulares conforme sus ojos vuelven desde la mirada de lejos hacia un lado (sacudidas “nistagmoides”), pero no se presentan movimientos rítmicos sostenidos una vez que la fijación se logra. Un nistagmo rítmico fino puede ocurrir en la mirada lateral extrema, más allá de los límites de la visión binocular, pero no suele encerrar importancia clínica si es bilateral y desaparece cuando el ojo se mueve unos cuantos grados hacia la línea media. Es probable que estos movimientos sean análogos al temblor de los músculos esqueléticos que se contraen al máximo.

Nistagmo ocasionado por padecimientos del tallo cerebral y el cerebelo Las lesiones del tallo cerebral a menudo causan un *nistagmo dependiente de la mirada* burdo y unidireccional, que puede ser horizontal o vertical, lo que significa que el nistagmo se exagera cuando los ojos mantienen una posición de mirada; por lo general el nistagmo vertical se manifiesta en la mirada hacia arriba, con menos frecuencia en la mirada hacia abajo. A diferencia del nistagmo vestibular antes comentado, el tipo central suele cambiar de dirección según lo haga la mirada. La presencia de *nistagmo vertical bidireccional* suele indicar enfermedad del tegmento pontobulbar o pontomesencefálico. El vértigo no es frecuente, pero sí lo son los signos de enfermedad de otras estructuras nucleares y vías del tallo cerebral. Con frecuencia se observa *nistagmo hacia arriba* en los pacientes con enfermedades desmielinizantes o vasculares, tumores y enfermedad de Wernicke. La incertidumbre acerca de la anatomía precisa del nistagmo burdo hacia arriba persiste. Según algunos investigadores se relaciona con lesiones del vermis anterior, pero los autores de esta obra aún no observan este vínculo. Kato y colaboradores citan casos con una lesión en la unión pontobulbar que comprende el núcleo prepuesto del hipogloso que recibe conexiones vestibulares y se proyecta hacia

todo el tallo cerebral y las regiones cerebelosas relacionadas con las funciones oculomotoras.

El *nistagmo hacia abajo,* que siempre es de origen central, es característico de lesiones en la región cervical-bulbar, como siringobulbia, malformación de Chiari, invaginación basilar y placas desmielinizantes. También se observa con la enfermedad de Wernicke y puede ser un signo inicial de encefalitis paraneoplásica del tallo cerebral o degeneración cerebelosa con opsoclono. El nistagmo hacia abajo, por lo general asociado con oscilopsia, se observa asimismo en pacientes con intoxicación por litio o en la pérdida grave de magnesio (Saul y Selhorst). Halmagyi y colaboradores, que estudiaron 62 pacientes con nistagmo hacia abajo, encontraron que en la mitad de ellos esta anormalidad se acompañaba de la malformación de Chiari y varias formas de degeneración cerebelosa; en la mayor parte del resto, no fue factible determinar la causa. Sin embargo, aún no se explica una gran proporción de los casos de nistagmo hacia abajo por estos mecanismos. Antonini y colaboradores publicaron un caso acompañado de anticuerpos contra descarboxilasa de ácido glutámico (GAD), una sustancia que guarda una relación comprobada con el síndrome de “hombre rígido”. Aún no se aclara si ello explicaría algunos casos idiopáticos.

Ocurre nistagmo de varios tipos —entre los cuales se cuentan el nistagmo determinado por la mirada, nistagmo hacia abajo y “nistagmo de rebote” (nistagmo determinado por la mirada que cambia de dirección con la refijación a la posición primaria)— con una enfermedad del cerebelo (más específicamente con lesiones del vestibulocerebelo) o con lesiones del tallo cerebral que incluyen los núcleos prepuesto del hipogloso y vestibular medial (véase antes, en relación con nistagmo hacia arriba). Una característica de la enfermedad cerebelosa son varios trastornos cercanamente relacionados del movimiento sacádico (opsoclono, flúter, dismetría) que se describen más adelante. Los tumores situados en el ángulo cerebelopontino pueden causar un nistagmo horizontal bilateral burdo, más burdo hacia el lado de la lesión.

El nistagmo que sólo ocurre en el ojo en abducción se denomina *nistagmo disociado* y, como se comentó, es un signo común de oftalmoplejía internuclear.

Nistagmo pendular Se encuentra en una variedad de padecimientos en los que la visión central se pierde temprano en la vida, como el albinismo y varias otras enfermedades de la retina y los medios de refracción (nistagmo ocular congénito). En ocasiones se observa como una anormalidad congénita, incluso sin mala visión. Se piensa que el defecto es una inestabilidad de los mecanismos de seguimiento suave o sostenimiento de la mirada. El nistagmo siempre es binocular y en un plano, es decir, permanece horizontal incluso durante el movimiento vertical. Es puramente, o de manera principal, pendular (sinusoidal) excepto en los extremos de la mirada, en los que se torna parecido al nistagmo en sacudida. El nistagmo puede acompañarse de oscilación de la cabeza y probablemente es compensadora. El síndrome antes común de “nistagmo de los mineros” es un padecimiento vinculado que ocurre en pacientes que trabajaron durante muchos años en un ambiente oscuro, en forma comparativa. Las oscilaciones de los ojos suelen ser muy rápidas, aumentar con la mirada hacia arriba y acompañarse de oscilaciones compensadoras de la cabeza e intolerancia a la luz.

Las indicaciones sobre la naturaleza congénita del nistagmo son que permanece horizontal en todas las direcciones de la mirada; se suprime durante la convergencia y puede relacionarse con posiciones impares de la cabeza o con oscilaciones de la misma y estrabismo. También es característica una respuesta paradójica a pruebas optocinéticas (véase más adelante), en que la fase rápida está en la misma dirección que la rotación del tambor. Un *nistagmo latente* resulta de la falta de desarrollo normal de la visión estereoscópica y puede detectarse al observar los cambios de dirección del nistagmo cuando se cubren los ojos en forma alternativa.

Además, la pérdida grave de la visión o ceguera de tipo adquirido que elimina la capacidad para dirigir la mirada con precisión, incluso en la vida adulta, produce nistagmo de la variedad pendular o de sacudida. Son evidentes tanto el componente horizontal como el vertical y la característica distintiva es una fluctuación durante varios segundos de observación en la dirección dominante de la sacudida.

El *espasmo cambiante,* un tipo específico de nistagmo pendular de la infancia, se acompaña de cabeceo y en ocasiones posiciones torcidas del cuello. Casi todos los casos se inician entre los cuatro y doce meses de vida, nunca después del tercer año. El nistagmo puede ser horizontal, vertical o rotatorio; suele ser más intenso en un ojo (o limitarse a un ojo) e intensificarse cuando se inmoviliza o endereza la cabeza. La mayoría de los lactantes se recupera en el transcurso de unos cuantos meses o años. Casi todos los casos son idiopáticos, pero síntomas como los del espasmo cambiante revelan la presencia de un tumor del quiasma o el tercer ventrículo (véase asimismo nistagmo en sierra más adelante).

Nistagmo optocinético Cuando una persona ve un objeto en movimiento (p. ej., el paisaje desde la ventana de un tren o un tambor rotatorio con franjas verticales o una tira de tela con franjas similares), un nistagmo de sacudidas rítmicas, el *nistagmo optocinético* (*NOC*), aparece en condiciones normales. La explicación usual de este fenómeno es que el componente lento del nistagmo representa un movimiento involuntario de persecución hasta el límite confortable de la mirada conjugada; entonces los ojos realizan un movimiento sacádico rápido en la dirección opuesta con el fin de fijar un nuevo blanco que entra al campo visual. Con lesiones unilaterales de la región parietal (y de manera transitoria con lesiones agudas de lóbulo frontal), el NOC puede perderse o disminuir cuando el estímulo se mueve, por ejemplo, cuando el tambor rayado para obtener el NOC se rota *hacia el lado de la lesión*, mientras que la rotación del tambor al lado opuesto origina una respuesta normal. (Un neurólogo eminente que conoció el autor en fecha reciente estableció el diagnóstico correcto de un absceso en el lóbulo parietal al basarse en la presencia de fiebre y la falta de seguimiento hacia el lado de la lesión.) Cabe señalar que los pacientes con hemianopsia debida a una lesión del lóbulo occipital suelen tener una respuesta optocinética normal. Estas observaciones indican que una respuesta anormal no depende de una lesión del tracto geniculocalcarino. Quizá, la pérdida de la fase de seguimiento en una lesión parietal se debe a la interrupción de vías eferentes de la corteza cerebral a los centros del tallo cerebral para la mirada conjugada. Por otra parte, las lesiones del lóbulo frontal permiten que los ojos sigan tónicamente en la dirección del blanco pero sin corrección, o muy poca, de la fase rápida en la dirección opuesta a la lesión.

Un hecho importante acerca del NOC es que su presencia demuestra que el paciente no está ciego. Cada ojo puede examinarse por separado para excluir ceguera monocular. Por tanto tiene particular valor en la exploración de los pacientes histéricos y los simuladores que refieren que no pueden ver, y en los neonatos y los niños pequeños (un NOC naciente se establece en las primeras horas posteriores al nacimiento y se produce con más facilidad en los primeros meses de vida).

La *estimulación laberíntica* —es decir, la irrigación del conducto auditivo externo con agua caliente o fría— produce nistagmo; el agua fría induce una desviación tónica lenta de los ojos en dirección contraria a la del nistagmo; el agua caliente ocasiona lo inverso. De ahí el acrónimo que se enseña a generaciones de estudiantes de medicina: “COWS”, del inglés “cold opposite”, “warm same” (frío opuesto, caliente igual) para referirse a la dirección del nistagmo inducido.

El componente lento refleja el efecto de impulsos que se originan en los canales semicirculares y el componente rápido es un

movimiento de corrección. La producción de nistagmo mediante estimulación laberíntica y otras características del nistagmo vestibular se revisan más adelante en el capítulo 15.

Otros tipos de nistagmo El *nistagmo de convergencia* se refiere a una oscilación rítmica en la que una abducción lenta de un ojo con respecto al otro es seguida por un movimiento rápido de aducción. Por lo general se acompaña de movimientos rítmicos rápidos de retracción de los ojos (*nistagmo retráctil*) y de una o más características del síndrome de Parinaud. También pueden presentarse movimientos rítmicos de los párpados o un espasmo sostenido de convergencia, que se logra mejor al intentar la elevación de los ojos por mandato o por la rotación hacia abajo de un tambor para NOC. Todos estos fenómenos raros apuntan a una lesión del tegmento del mesencéfalo alto y suelen ser manifestaciones de enfermedad vascular, enfermedad traumática o tumor, sobre todo pinealoma, que comprime la región.

El *nistagmo en sierra* es una oscilación torsional-vertical en la que el ojo en intorsión se mueve hacia arriba y el opuesto (en extorsión) hacia abajo; luego ambos se mueven en la dirección inversa. En ocasiones se observa junto con hemianopsia bitemporal a causa de masas selares o paraselares. Como se mencionó, el espasmo cambiante muestra algunas similitudes.

El *nistagmo alternante periódico* es una sacudida horizontal notable que cambia de dirección en forma periódica (casi cada 90 segundos), interpuesta con un periodo neutral breve durante el cual los ojos no muestran nistagmo ni sacudida hacia abajo. El nistagmo alternante se observa en lesiones del tallo cerebral bajo, pero también se comprueba en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía hepática, lesiones del nódulo cerebeloso, meningitis carcinomatosa y muchos otros procesos. Una forma congénita acompaña al albinismo. Difiere de la *mirada de ping pong,* que es una variante sacádica con alternancia más rápida de la mirada de lado a lado, y que suele resultar de apoplejías cerebrales bilaterales.

El llamado *nistagmo palatino*, que en realidad es un temblor, se debe a la lesión del fascículo tegmentario central y puede acompañarse de nistagmo de convergencia-retracción que tiene el mismo ritmo que los músculos palatinos y faríngeos, como se revisa en la página 85.

Otros movimientos oculares espontáneos

Los movimientos errantes conjugados de los ojos son característicos del coma ligero. Las desviaciones oculares horizontales lentas que cambian después de unos segundos de lado a lado ("*mirada de ping pong*") son una variante de los movimientos oculares errantes que ocurre con infartos bihemisféricos o a veces con lesiones de la fosa posterior. C. M. Fisher notó una oscilación de los ojos similar, lenta, de lado a lado, pendular ("ojos de limpiaparabrisas"). Este fenómeno se relaciona con lesiones hemisféricas bilaterales en las que al parecer se libera un marcapaso del tallo cerebral.

Ocular bobbing (*inmersión o balanceo ocular*) es un término acuñado por Fisher para describir una sacudida de los ojos espontánea, rápida y hacia abajo seguida por rotación lenta hacia arriba, hacia la posición media. Por lo general se observa en pacientes comatosos, en quienes los movimientos oculares horizontales están ausentes, y se vincula más a menudo con lesiones destructivas grandes del puente, y con menos frecuencia del cerebelo. Los movimientos oculares pueden ser desconjugados en el plano vertical, en especial si se presenta una parálisis relacionada del tercer nervio en un lado.

Otros movimientos oculares verticales espontáneos, que pueden ser idénticos entre sí, reciben una diversidad de nombres confusos: "*bobbing atípico, bobbing inverso, bobbing reverso* y *ocular lento*. La mayor parte se observa en el coma de origen metabólico o tóxico y en el contexto de los movimientos oculares horizontales preservados (a diferencia de la inmersión ocular). *Ocular dipping* (*sumersión ocular*) es un término que los autores emplean para describir un movimiento arrítmico lento conjugado hacia abajo seguido en varios segundos por un movimiento hacia arriba más rápido; ocurre de manera espontánea, pero a veces lo causa el movimiento de las extremidades o el cuello. La causa más común ha sido encefalopatía anóxica, pero unos cuantos casos se atribuyen a sobredosis de medicamentos (Ropper 1981).

Como se comentó, la *crisis oculógira,* que antes se relacionaba con parkinsonismo posencefalítico, en la actualidad suele deberse a fármacos fenotiacínicos.

Opsoclono es el término que se aplica a las oscilaciones oculares, conjugadas, rápidas en direcciones horizontal, rotatoria y vertical, que empeoran por el movimiento voluntario o la necesidad de fijar los ojos. Estos movimientos son continuos y caóticos, sin una pausa intersacádica (*sacadomanía*) y persisten durante el sueño. A menudo, como se indica en el capítulo 6, son parte de un mioclono más amplio relacionado con una enfermedad parainfecciosa, en ocasiones con sida e infecciones por rickettsias, pero son más característicos como una manifestación paraneoplásica (pág. 583). El opsoclono puede observarse en pacientes intoxicados con antidepresivos, anticonvulsivos, organofosforados, cocaína, litio, talio y haloperidol; en el estado hiperosmolar y en la enfermedad cerebral de Whipple, en la que se acompaña de movimientos rítmicos de la mandíbula (miorritmia oculomasticatoria, pág. 603). Una forma infantil relacionada con ataxia de las extremidades y mioclono que responde a la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) puede persistir por años sin explicación, como en los "ojos danzantes" de los niños (síndrome de Kinsbourne), aunque el neuroblastoma se mantiene como la consideración principal en niños con este trastorno ocular. También se observa una forma benigna que cura sola en los neonatos. En el mono se producen movimientos similares mediante la producción de lesiones bilaterales en la zona pretectoria.

La *dismetría ocular*, el análogo de la dismetría de las extremidades, consiste en una extralimitación de los ojos al intentar la fijación, seguida por varios ciclos de oscilación cuya amplitud disminuye conforme la fijación precisa se logra. Esa extralimitación puede ocurrir durante la fijación excéntrica o en la fijación repetida en la posición primaria de la visión. Es probable que esta anomalía refleje disfunción del vermis anterosuperior y los núcleos cerebelosos profundos subyacentes. El término *flúter* o *aleteo ocular* se refiere a las descargas ocasionales de oscilaciones horizontales muy rápidas alrededor del punto de fijación; esta anomalía se relaciona también con enfermedad cerebelosa. El aleteo ocular que ocurre al final de una sacudida, que se denomina *dismetría de flúter* o *aleteo* (*"nistagmo en cola de pez"*), tiene el aspecto de la dismetría, pero el análisis cuidadoso indica que tal vez sea un fenómeno diferente. Mientras que las sacudidas imprecisas de la ataxia están separadas por intervalos normales entre sacudidas, la dismetría del flúter ocular consiste en sacudidas consecutivas sin intervalo entre ellas (Zee y Robinson).

Opsoclono, dismetría ocular y oscilaciones a manera de flúter pueden ocurrir en conjunto, o quizás un paciente muestre una o dos de estas anomalías oculares, ya sea de manera simultánea o en sucesión. Una hipótesis relaciona el opsoclono y el flúter ocular con un trastorno de las "neuronas de pausas" sacádicas (véase antes), pero sus bases anatómicas precisas aún no se aclaran. Algunos individuos normales son capaces de inducir flúter de manera voluntaria.

Trastornos de los párpados y el parpadeo

La discusión de los trastornos oculomotores estaría incompleta si no se hace alguna referencia a los párpados y al parpadeo. En el individuo normal los párpados de ambos lados están al mismo ni-

vel con respecto al limbo corneal y se observa una prominencia variable de los ojos que depende de la amplitud de la fisura palpebral. La función de los párpados consiste en proteger las delicadas superficies corneales contra las lesiones y las retinas contra los resplandores; esto se logra mediante el parpadeo y la lagrimación. Por lo general el movimiento de los párpados se coordina con los movimientos oculares: los párpados superiores se elevan cuando se mira hacia arriba y descienden cuando se mira hacia abajo. Volver con rapidez los ojos hacia un lado suele acompañarse de un parpadeo único, que es necesariamente breve para no interferir con la visión. Cuando la duración del parpadeo se prolonga en este contexto indica que se requiere un esfuerzo anormalmente intenso para iniciar la sacudida; suele deberse a afección del lóbulo frontal o de los núcleos basales.

El cierre y la abertura de los párpados se logran mediante la acción recíproca de los músculos elevadores de los párpados y orbiculares de los ojos. La relajación del elevador y la contracción del orbicular producen el cierre; la acción inversa de estos músculos abre los párpados cerrados. La abertura de los párpados se auxilia con la inervación simpática tónica de los músculos de Müller, constituida por fibras simpáticas. El elevador está inervado por el nervio oculomotor y el orbicular por el nervio facial. Los nervios trigéminos brindan la sensibilidad a los párpados y son también las ramas aferentes de los reflejos corneal y palpebral. Los movimientos centrales para el control del parpadeo, además de las conexiones reflejas del tallo cerebral entre el tercero, el quinto y el séptimo núcleos de los nervios craneales, incluyen el cerebro, los núcleos basales y el hipotálamo. El cierre voluntario inicia a través de las conexiones nucleares frontobasales.

Los párpados se mantienen abiertos gracias a la contracción tónica de los músculos elevadores, que supera las propiedades elásticas de los músculos periorbitarios. Los párpados se cierran durante el sueño y en ciertos estados de trastorno del conocimiento a causa de relajación de los músculos elevadores. La parálisis facial determina que un cierre sea incompleto.

El *parpadeo* ocurre de manera irregular a un ritmo de 12 a 20 veces por minuto y la frecuencia varía según el estado de concentración y con las emociones. Los estímulos naturales para el reflejo de parpadeo (el parpadeo siempre es bilateral) son contacto corneal (reflejo corneal), golpecitos sobre las cejas o alrededor de los ojos, amenazas visuales y ruidos intensos inesperados, además de volver los ojos hacia un lado, como se indicó antes. En condiciones normales el parpadeo se adapta con rapidez a los estímulos visuales y auditivos, pero no a la estimulación corneal.

La electromiografía de los músculos orbiculares de los ojos revela dos componentes de la reacción de parpadeo, uno temprano y otro tardío, característica que se corrobora con facilidad mediante la observación clínica. La reacción temprana consiste sólo en un movimiento ligero de los párpados superiores; la reacción tardía es más forzada y aproxima los párpados superiores e inferiores. En tanto que la porción inicial del reflejo de parpadeo está fuera del control voluntario, la segunda puede inhibirse a voluntad.

El *blefaroespasmo*, cierre forzado y excesivo de los párpados, que se describe en la página 93, es un trastorno común que ocurre de manera aislada o como parte de diversas discinesias y trastornos del movimiento inducidos por fármacos. La frecuencia del parpadeo se incrementa con la irritación corneal, la sensibilización de las terminaciones del nervio trigémino y en los síndromes discinéticos oculofaciales, como el blefaroespasmo. Una frecuencia reducida de parpadeo (<10 por min) es característica en la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Parkinson. En la última se altera la adaptación al golpeteo supraorbitario repetido a una velocidad de cerca de uno por segundo; por tanto, el paciente continúa parpadeando con cada percusión en la frente o la glabela. La incapacidad para inhibir esta respuesta se refiere como signo glabelar o *signo de Myerson*.

La lesión del nervio oculomotor, al paralizar el músculo elevador, produce *ptosis*, es decir, caída del párpado superior. La lesión del nervio facial, como en caso de parálisis de Bell, ocasiona incapacidad para cerrar los párpados a causa de debilidad del músculo orbicular del ojo, retracción ligera del párpado superior (por acción del elevador sin fuerza oponente) y pérdida del reflejo de parpadeo en el lado afectado. En algunos casos de parálisis de Bell, incluso después de la recuperación casi total de los movimientos faciales, la frecuencia del parpadeo puede reducirse en el lado afectado. Tiene importancia neurológica que la lesión del nervio trigémino de un lado, al disminuir la sensibilidad corneal, interfiere con el reflejo de parpadeo en ambos lados, en tanto que la parálisis de Bell no suprime el parpadeo contralateral. La regeneración aberrante del tercer nervio puede resultar en un trastorno en el que el párpado superior se retrae con la mirada lateral o hacia abajo (seudosigno de von Graefe). La regeneración aberrante del nervio facial después de la parálisis de Bell tiene un efecto opuesto: el cierre del párpado con los movimientos de la mandíbula o el habla. El fenómeno de "pestañeo-mandibular" de Gunn es una sincinesia que también puede ocurrir después de la regeneración aberrante del nervio facial, pero de otra manera es una anomalía congénita y en ocasiones hereditaria en la que se retrae un párpado ptósico de manera momentánea cuando se abre la boca o se mueve la mandíbula a un lado. En otros casos, la inhibición del músculo elevador y la ptosis ocurren cuando se abre la boca ("fenómeno de Marcus Gunn inverso", o síndrome de Marin Amat).

Una regla clínica útil consiste en que la parálisis combinada de los músculos elevadores de los párpados y orbiculares de los ojos (es decir, los músculos que abren y cierran los párpados) casi siempre indica un trastorno miopático, como miastenia grave o distrofia miotónica. Esto se debe a que el tercero y el séptimo nervios craneales rara vez se afectan juntos en las enfermedades de nervios periféricos o del tallo cerebral. Una causa rara, pero que con frecuencia se pasa por alto, de ptosis unilateral es una dehiscencia de la inserción del músculo tarsal; suele identificarse por pérdida del pliegue del párpado superior justo abajo de la ceja.

La *ptosis bilateral* es un aspecto característico de las distrofias musculares y la miastenia grave; otras formas comunes son la ptosis congénita y la caída progresiva de los párpados superiores en los ancianos. Una forma eficaz para demostrar que la ptosis leve es de hecho bilateral consiste en levantar un lado y observar que el párpado opuesto cae de inmediato. Ello indica el aumento del esfuerzo necesario para conservar la abertura de los párpados. La combinación de ptosis bilateral y debilidad leve del cierre del párpado es una característica particular de miastenia. La ptosis unilateral es un rasgo notable de lesiones del tercer nervio (véase antes) y de parálisis simpática, como en el síndrome de Horner. Puede acompañarse de una reacción excesiva (compensación) de los músculos frontal y elevador del párpado contralaterales. En los pacientes con miastenia, Cogan describió un fenómeno de "palpitación palpebral", en el que ocurre una retracción transitoria del párpado superior cuando el paciente mueve la fijación visual de la posición hacia abajo a la de frente. Una breve vibración de los márgenes del párpado también es característica de la miastenia.

Lo opuesto a ptosis, es decir, la *retracción de los párpados superiores*, a menudo con expresión de mirada fija, ocurre en caso de tumores orbitarios y enfermedad tiroidea, las causas más frecuentes de proptosis unilateral y bilateral. Un aspecto de mirada fija también se observa en la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva y la hidrocefalia, en la que se presentan un giro de los ojos hacia abajo ("signo del sol naciente") y parálisis de la mirada hacia arriba. El signo mencionado se observa más a menudo en niños con hidrocefalia. La retracción de los párpados (signo de Collier), cuando forma parte de un síndrome mesencefálico dorsal, se acompaña de disociación pupilar a la luz cercana; no se acompaña de abertura palpebral persistente (signo de von Graefe) al mirar hacia abajo, en contraste con lo que se observa en caso de

oftalmopatía tiroidea. Asimismo se detecta retracción palpebral ligera en pacientes con cirrosis hepática, enfermedad de Cushing, miopatía crónica por esteroides y parálisis hiperpotasémica periódica; en estos trastornos también está ausente el retraso palpebral. Es posible que la retracción palpebral sea una reacción a la ptosis en el lado opuesto; esto puede esclarecerse al levantar el párpado ptósico con la mano y observar la desaparición de la retracción contralateral.

En la distrofia miotónica y otros trastornos miotónicos menos comunes el cierre forzado de los párpados puede inducir una contracción tardía fuerte. En ciertas enfermedades extrapiramidales, en particular la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Parkinson, incluso un cierre suave puede ocasionar blefaroclono y blefaroespasmo al intentar abrir los párpados, o puede haber un retraso en la abertura de los párpados cerrados con firmeza. La lesión aguda parietal derecha o las lesiones bifrontales a menudo producen una peculiar aversión a abrir los párpados, incluso hasta el punto de ofrecer una resistencia activa a los intentos de abertura forzada. Los párpados cerrados dan la impresión de disminución del alerta cuando el paciente está muy despierto.

LAS PUPILAS

Las pruebas del tamaño y la reactividad pupilar, que pueden efectuarse mediante una lamparilla de mano y un pupilómetro simple (los autores emplean la tarjeta laminada circular conocida como *medidor Iowa de la pupila*), aportan información clínica importante y a menudo vital. Desde luego, la interpretación adecuada de las reacciones pupilares resulta esencial y requiere ciertos conocimientos de sus mecanismos nerviosos subyacentes.

El diámetro de la pupila depende del equilibrio de la inervación entre el esfínter inervado de manera vegetativa y los músculos dilatadores del iris de distribución radial; el esfínter muscular desempeña la función principal. Las *fibras pupiloconstrictoras* (*parasimpáticas*) se originan en el núcleo de Edinger-Westphal en la parte alta del mesencéfalo, se unen con el tercer nervio craneal (oculomotor) y hacen sinapsis en el ganglio ciliar, que se localiza en la parte posterior de la órbita. A continuación, las fibras posganglionares entran en el globo ocular por los nervios ciliares cortos; cerca de 3% de las fibras inerva el esfínter pupilar y 97% el cuerpo ciliar. Según Corbett y Thompson el esfínter de la pupila está constituido por 50 unidades motoras. Las fibras *pupilodilatadoras* (*simpáticas*) se originan en la parte posterolateral del hipotálamo y descienden sin cruzarse por el tegmento lateral del mesencéfalo, el puente, el bulbo raquídeo y la médula espinal cervical hasta el octavo segmento cervical, y el primero y segundo segmentos torácicos, donde hacen sinapsis con las células del asta lateral. Estas últimas células emiten fibras preganglionares, la mayor parte de las cuales deja la médula espinal por la segunda raíz torácica ventral y prosigue hasta el ganglio estrellado, para hacer sinapsis en el ganglio cervical superior; las fibras posganglionares discurren a lo largo de la arteria carótida interna y atraviesan el seno cavernoso, donde se unen con la primera división del nervio trigémino y, por último, llegan al ojo como nervio ciliar largo, que inerva el músculo dilatador del iris. Algunas de las fibras posganglionares inervan también las glándulas sudoríparas y las arteriolas de la cara y el músculo de Müller del párpado.

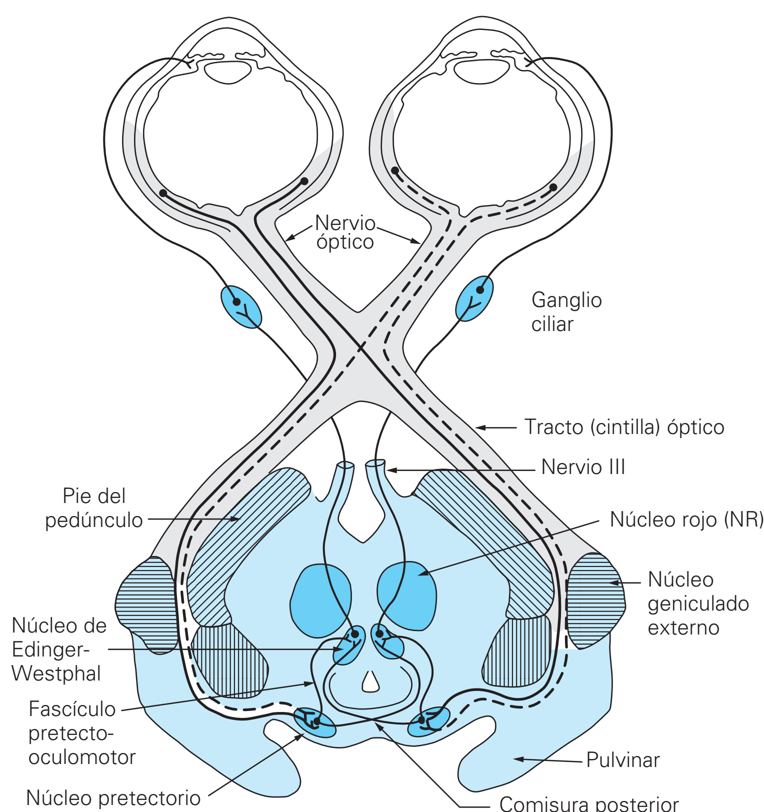


Figura 14-7. Esquema del reflejo pupilar a la luz. (Tomada de Walsh FB, Hoyt WF. Clinical Neuro-Ophthalmology, 3a ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1969, con autorización.)

Reflejo pupilar a la luz

El estímulo más frecuente para la constricción pupilar es la exposición de la retina a la luz. La constricción pupilar refleja también forma parte del acto de la convergencia y la acomodación para los objetos cercanos (sincinesia de cerca).

La vía para el reflejo pupilar a la luz está constituida por tres partes (fig. 14-7):

1. *Una rama aferente*, cuyas fibras tienen su origen en las células receptoras de la retina, pasan por las células bipolares y hacen sinapsis con las células ganglionares retinianas; los axones de estas células corren por el nervio y el tracto ópticos. Las fibras del reflejo a la luz dejan el tracto óptico en un sitio justo rostral en relación con el cuerpo geniculado externo y entran en la parte alta del mesencéfalo, donde hacen sinapsis en el núcleo pretectorio.
2. Las *neuronas intercaladas* originan las fibras pupilomotoras, que pasan en sentido ventral hacia el núcleo de Edinger-Westphal y, a través de fibras que se cruzan en la comisura posterior, hasta el núcleo de Edinger-Westphal contralateral (llamado fascículo "pretecto-oculomotor" en la fig. 14-7).
3. *Una vía eferente de dos neuronas desde el núcleo de Edinger-Westphal*, que hace sinapsis en el ganglio ciliar, mediante la cual todos los impulsos motores llegan al esfínter pupilar, como se describió antes.

Alteraciones de las pupilas

Las pupilas tienden a ser grandes en los niños y pequeñas en los ancianos, a veces notablemente mióticas, pero aún reactivas (miosis senil). Se encuentra una asimetría de las pupilas de 0.3 a 0.5 mm en 20% o más de los individuos normales. La lesión que destruye sólo un número pequeño de células nerviosas del núcleo de Edinger-Westphal o del ganglio ciliar produce parálisis de uno o varios sectores del iris y deforma la pupila a una forma de pera o elíptica.

En condiciones normales la pupila entra en constricción bajo una luz intensa (reflejo directo) y la pupila no expuesta también

se constriñe (reflejo consensual). La interrupción completa o casi completa del nervio óptico ocasiona que la pupila no reaccione a la estimulación luminosa directa; sin embargo, la pupila del ojo ciego aún muestra el reflejo consensual, es decir, se constriñe cuando entra luz en el ojo sano. A la inversa, la ausencia de reflejo directo y consensual a la luz con retención del reflejo consensual en el ojo opuesto ubica la lesión en la rama eferente del arco reflejo, es decir, en el nervio oculomotor homolateral o en su núcleo. Una lesión de la rama aferente de la vía del reflejo luminoso no afecta las reacciones pupilares a la visión de cerca y las lesiones de la vía visual caudales al punto donde las fibras del reflejo a la luz dejan el tracto óptico no alteran el reflejo pupilar a la luz (fig. 14-7).

Tras la constricción inicial, la pupila puede dilatarse un poco a pesar de la luz que aún resplandece contra uno o ambos ojos. La lentitud de la reacción junto con la incapacidad para mantener la constricción pupilar, o "escape pupilar", a veces se refiere como *signo pupilar de Gunn*; es posible observar un grado leve de este signo en personas normales, pero es mucho más marcado en los casos de lesión de la retina o del nervio óptico. Puede recurrirse a una variante de esta reacción pupilar anormal para exponer los grados leves de neuropatía retrobulbar (defecto pupilar aferente relativo). La prueba se efectúa mejor en una habitación con luz mortecina, mientras el paciente fija un blanco distante con la mirada. Si una luz se cambia de manera repentina y rápida desde el ojo normal hacia el alterado, el estímulo luminoso directo no será suficiente para mantener la constricción pupilar consensual lograda con anterioridad y ambas pupilas se dilatan. Estas respuestas pupilares anormales forman la base de "la prueba de oscilación-centelleo", en la que cada pupila se expone de manera alternativa a una luz a intervalos de tres segundos, y la pupila en el lado de una neuropatía óptica muestra una dilatación paradójica justo cuando se lleva la luz a ese lado.

El *hippus,* una alternación rápida del tamaño de la pupila, es común en la encefalopatía metabólica, pero no tiene una importancia particular.

Síndrome de Horner La interrupción de las fibras simpáticas —centralmente, entre el hipotálamo y sus puntos de salida de la médula espinal (C8 a T3, sobre todo T2) o en la periferia (cadena simpática cervical, ganglio cervical superior o a lo largo de la arteria carótida)— causa miosis y ptosis (por parálisis del músculo dilatador de la pupila y del músculo de Müller, respectivamente). A lo anterior debe añadirse pérdida de la sudación en el mismo lado de la cara y enrojecimiento de la conjuntiva. El complejo completo se llama *síndrome de Horner, síndrome de Bernard-Horner* o parálisis oculosimpática (pág. 464). Puede deberse a lesiones ipsolaterales del bulbo raquídeo o la médula espinal cervical, o a lesiones periféricas. El patrón de transpiración puede ser útil para localizar la lesión de la siguiente manera: en las lesiones de la arteria carótida primitiva la pérdida de la transpiración abarca todo el lado correspondiente de la cara. En las lesiones distales a la bifurcación carotídea dicha pérdida se confina a la superficie medial de la frente y el lado correspondiente de la nariz (Morris y col.). La retracción del globo ocular (enoftalmos o enoftalmía) tal vez sea una ilusión creada por el estrechamiento de la fisura palpebral. Se conoce una forma hereditaria (autosómica dominante) del síndrome de Horner, relacionada con ausencia congénita de pigmento en el iris afectado (heterocromía irídica) (Hageman y col.). El *síndrome de Horner bilateral* es un fenómeno raro; suele encontrarse en las neuropatías autónomas y en la transección alta de la médula espinal cervical. Aunque es difícil de apreciar, puede detectarse (mediante pupilometría) al notar un retraso en la redilatación de las pupilas pequeñas de inicio cuando la luz se retira (Smith y Smith).

La estimulación o la irritación de las fibras simpáticas tiene el efecto opuesto, es decir, retracción palpebral, dilatación de la pupila y proptosis manifiesta. En el estudio del *reflejo pupilar cilioespinal* se utiliza este fenómeno, que se despierta pellizcando el cuello (aferente, C2, C3) y se efectúa a través de fibras simpáticas eferentes.

La constricción extrema de las pupilas (miosis) se observa con frecuencia en las lesiones pontinas, al parecer por interrupción bilateral de las fibras pupilodilatadoras. La ingestión de narcóticos es la causa más común. La interrupción de las fibras parasimpáticas causa dilatación anormal de las pupilas (midriasis), a menudo con pérdida de los reflejos pupilares a la luz; con frecuencia éste es el resultado de lesiones mesencefálicas y es un hallazgo común en los casos de coma profundo ("pupila estallada" o pupila de Hutchinson, descrita en el cap. 17) y en los de compresión directa del nervio oculomotor por aneurisma cerebral, tumor o hernia del lóbulo temporal. Otros signos de parálisis oculomotora suelen conjuntarse.

Como una prueba auxiliar para determinar la causa de cambios en el tamaño de las pupilas, también puede establecerse la integridad funcional de las terminaciones simpáticas y parasimpáticas en el iris utilizando varios fármacos, que se detallan en la siguiente sección. Los atropínicos dilatan las pupilas al paralizar las terminaciones nerviosas parasimpáticas; la fisostigmina y la pilocarpina producen constricción pupilar, la primera mediante inhibición de la actividad de la colinesterasa en la unión neuromuscular y la última por estimulación directa del músculo esfínter del iris. La adrenalina y la fenilefrina dilatan las pupilas por estimulación directa del músculo dilatador. La cocaína dilata las pupilas al prevenir la resorción de noradrenalina por las terminaciones nerviosas. La morfina y otros narcóticos actúan en forma central y producen constricción pupilar.

En la *diabetes mellitus*, en la que a menudo se afectan los nervios espinales y craneales, se observan trastornos de las pupilas en la mayor parte de los casos. Son más pequeñas de lo que cabría esperar para la edad a causa de afección de las fibras simpáticas pupilomotoras y la midriasis es excesiva cuando se instilan fármacos simpatomiméticos. El reflejo a la luz, mediado por fibras parasimpáticas (que también están lesionadas), se reduce, por lo general, en mayor grado que en la constricción o la acomodación (Smith y Smith). La demostración de algunas de estas anomalías requiere métodos especiales de pupilometría.

Pupila de Argyll-Robertson En las formas de sífilis tardía, en particular tabes dorsal, las pupilas suelen ser pequeñas, irregulares y desiguales; no reaccionan a la luz, aunque sí se constriñen durante la acomodación (disociación del reflejo a la luz y de la visión cercana) y no se dilatan de manera apropiada en respuesta a fármacos midriáticos. En algunos casos se añade al cuadro atrofia del iris. Se configura así la llamada *pupila de Argyll-Robertson*. La localización precisa de la lesión no está clara; en general se cree que se encuentra en la región tectoria del mesencéfalo proximal en relación con los núcleos oculomotores, donde las fibras pupilodilatadoras descendentes están en proximidad con las fibras del reflejo a la luz (fig. 14-7). Los autores piensan que es más plausible la posibilidad de una lesión parcial del tercer nervio que se extiende al ganglio ciliar. Una anomalía pupilar semejante se observa también en la meningorradiculitis de la enfermedad de Lyme y en la diabetes. Una disociación del reflejo a la luz de la reacción de acomodación-convergencia a veces se nota con otras lesiones del mesencéfalo —como pinealoma, esclerosis múltiple— y en ocasiones en pacientes con diabetes mellitus; en estas enfermedades no suelen presentarse miosis, irregularidad de las pupilas ni falta de respuesta a los midriáticos. El investigador S. A. K. Wilson se refirió a este trastorno como *fenómeno*

pupilar de Argyll-Robertson, en contraste con la pupila de Argyll-Robertson.

Pupila tónica de Adie (síndrome de Holmes-Adie) Otra anomalía pupilar interesante es la reacción tónica, conocida también como *pupila de Adie*. Este síndrome se debe a degeneración de los ganglios ciliares de las fibras parasimpáticas posganglionares, que en condiciones normales constriñen la pupila y efectúan la acomodación. El paciente puede quejarse de visión borrosa unilateral o quizá se percate de que una pupila es de mayor tamaño que la otra. La pupila afectada está un poco dilatada en un ambiente iluminado, y la reacción a la luz está ausente o muy reducida si se somete a prueba de la manera ordinaria, aunque el tamaño de la pupila cambia poco a poco con la estimulación máxima prolongada. De manera característica hay disociación de la visión de cerca, es decir, la pupila de Adie responde mejor al enfoque de cerca (acomodación) que a la luz. Una vez que la pupila se constriñe, tiende a permanecer tónicamente en constricción y se dilata de nuevo con mucha lentitud. Una vez dilatada, la pupila se mantiene en ese estado durante muchos segundos, quizá hasta 1 min o más. La parálisis a la luz y la acomodación de cerca de uno o varios segmentos del esfínter pupilar es también un fenómeno característico del síndrome de Adie; esta irregularidad segmentaria puede observarse con las lentes positivas altas del oftalmoscopio. La pupila afectada se constriñe con prontitud en respuesta a los fármacos mióticos usuales y suele ser en extremo sensible a la solución de pilocarpina a 0.1%, una concentración que sólo tiene efecto mínimo sobre la pupila normal (supersensibilidad de desnervación).

La pupila tónica suele manifestarse durante el tercero o el cuarto decenios de la vida y es mucho más frecuente en mujeres que en varones; puede relacionarse con ausencia de los reflejos rotuliano y del tobillo (*síndrome de Holmes Adie*), y por tanto confundirse con tabes dorsal. Según todos los datos disponibles, representa una forma especial de polineuropatía hereditaria leve. Hay una propensión familiar al síndrome atribuible, en la mayor parte de los casos, a una mutación en el gen de proteína de mielina cero (MP0), que se relaciona con una de las formas menos comunes de polineuropatía hereditaria de Charcot-Marie-Tooth (véase cap. 46).

También se atribuye un tipo adquirido de pupila tónica, en ocasiones con bases inciertas, a diabetes, infección vírica y traumatismo. Los autores la han observado después de la recuperación del síndrome de Guillain-Barré.

Pupila de resorte Por último debe mencionarse un fenómeno pupilar raro que se caracteriza por crisis transitorias de midriasis unilateral para las que no puede encontrarse la causa (*"pupila de resorte"*). Estas crisis de midriasis, que son más frecuentes en mujeres, duran minutos a días y pueden reaparecer a intervalos al azar. Las parálisis motoras oculares y la ptosis están ausentes de manera notable, pero a veces la pupila se deforma durante el ataque. Algunos pacientes se quejan de visión borrosa y dolor de cabeza en el lado de la midriasis, lo que sugiere una forma atípica de migraña oftalmopléjica. En niños, una pupila puede quedar dilatada durante un periodo prolongado tras una crisis convulsiva menor o mayor. La principal consideración en el paciente despierto consiste en que la córnea se expuso de manera inadvertida (o a propósito) a soluciones midriáticas, entre ellas los agentes vasopresores que se emplean en la reanimación cardiaca.

Diagnóstico diferencial de anisocoria

En lo que respecta a los trastornos de la pupila, hay dos problemas principales que tiene que afrontar el neurólogo. Uno es el de pupilas desiguales (anisocoria) y determinar si esta anormalidad se debe a desnervación simpática o parasimpática. El segundo problema es el defecto pupilar aferente relativo y cómo reconocerlo; se comentó con anterioridad.

Como se señaló, ante un caso de anisocoria es importante recordar que 20% de las personas normales muestra una desigualdad de 0.3 a 0.5 mm o más durante cualquier exploración. Se está así frente a la llamada anisocoria "simple" o fisiológica y puede ser fuente de confusión en los pacientes con pupilas pequeñas. Su característica principal consiste en que se conserva el mismo grado de asimetría del tamaño en estados de luz ambiente y brillante. También es variable de un día a otro e incluso de una hora a otra y con frecuencia habrá desaparecido al momento del segundo examen (Loewenfeld; Lam y col.).

Cuando se aborda por primera vez el problema de asimetría pupilar, es necesario determinal cuál de las pupilas es anormal. Si se trata de la más grande, no reaccionará a la luz en ese lado; si es la pupila más pequeña, no aumentará en respuesta al sombreado de ambos ojos. Dicho en forma más simple, *la luz exagera la anisocoria debida a una lesión del tercer nervio, y la oscuridad acentúa la anisocoria en un síndrome de Horner.*

La *pupila pequeña persistente* plantea siempre la duda de síndrome de Horner, un diagnóstico que puede dificultarse si la ptosis es ligera y la anhidrosis facial resulta indetectable. En la oscuridad, la pupila de Horner se dilata con mayor lentitud y en menor grado que la normal porque carece de la tracción del músculo dilatador (retraso de dilatación). El diagnóstico puede confirmarse si se aplica una o dos gotas de cocaína a la concentración de 2 a 10% en cada ojo; la pupila de Horner no se dilata del todo o mucho menos que la normal, una respuesta que puede comprobarse mediante fotos tomadas después de 5 y 15 seg de oscuridad. Tal respuesta a la cocaína ocurre con un defecto en cualquier punto a lo largo de la vía nerviosa simpática (pág. 461) porque las lesiones de las neuronas simpáticas de primero o segundo orden agotan la noradrenalina en la sinapsis con las neuronas de tercer orden. La reducción del neurotransmisor en las terminaciones nerviosas en el músculo dilatador ciliar reduce de modo considerable los efectos bloqueadores de la recaptación de cocaína. Si la aplicación subsecuente (24 h después de la cocaína) del midriático adrenérgico hidroxianfetamina (1%) no tiene efecto, la lesión puede localizarse en la porción posganglionar de la vía puesto que este fármaco libera cualquier cantidad de noradrenalina que pueda permanecer en la neurona de tercer orden. La localización de la lesión en las partes central o preganglionar de la vía simpática depende de los síntomas y signos acompañantes (cap. 26).

Diversas lesiones, algunas de ellas exclusivamente oculares, como la uveítis, pueden originar una *pupila dilatada fija*. Desde el punto de vista neurológico son tres las principales consideraciones diagnósticas:

1. Interrupción de las fibras pupiloconstrictoras preganglionares parasimpáticas en el tercer nervio. Es una regla clínica segura que la interrupción de estas fibras casi siempre se relaciona con ptosis, parálisis de músculos extraoculares o signos de otras enfermedades del tallo cerebral o el cerebro. La importancia de los agrandamientos pupilares unilaterales en el diagnóstico del coma se revisa en el capítulo 17. En esa circunstancia a menudo la pupila atraviesa por una fase inicial de miosis seguida por un agrandamiento de forma irregular.
2. La presencia de una pupila tónica, o de *Adie*. En estos casos se requiere que las anomalías pupilares se ajusten a los criterios diagnósticos de este trastorno, enumerados antes.
3. Iridoplejía inducida por fármacos. Una pupila midriática fija no es un resultado infrecuente de aplicación accidental o deliberada de un fármaco atropínico o simpatomimético, sobre todo entre enfermeras y farmacéuticos. La incapacidad de las gotas de pilocarpina a 1% para contraer la pupila es prueba de

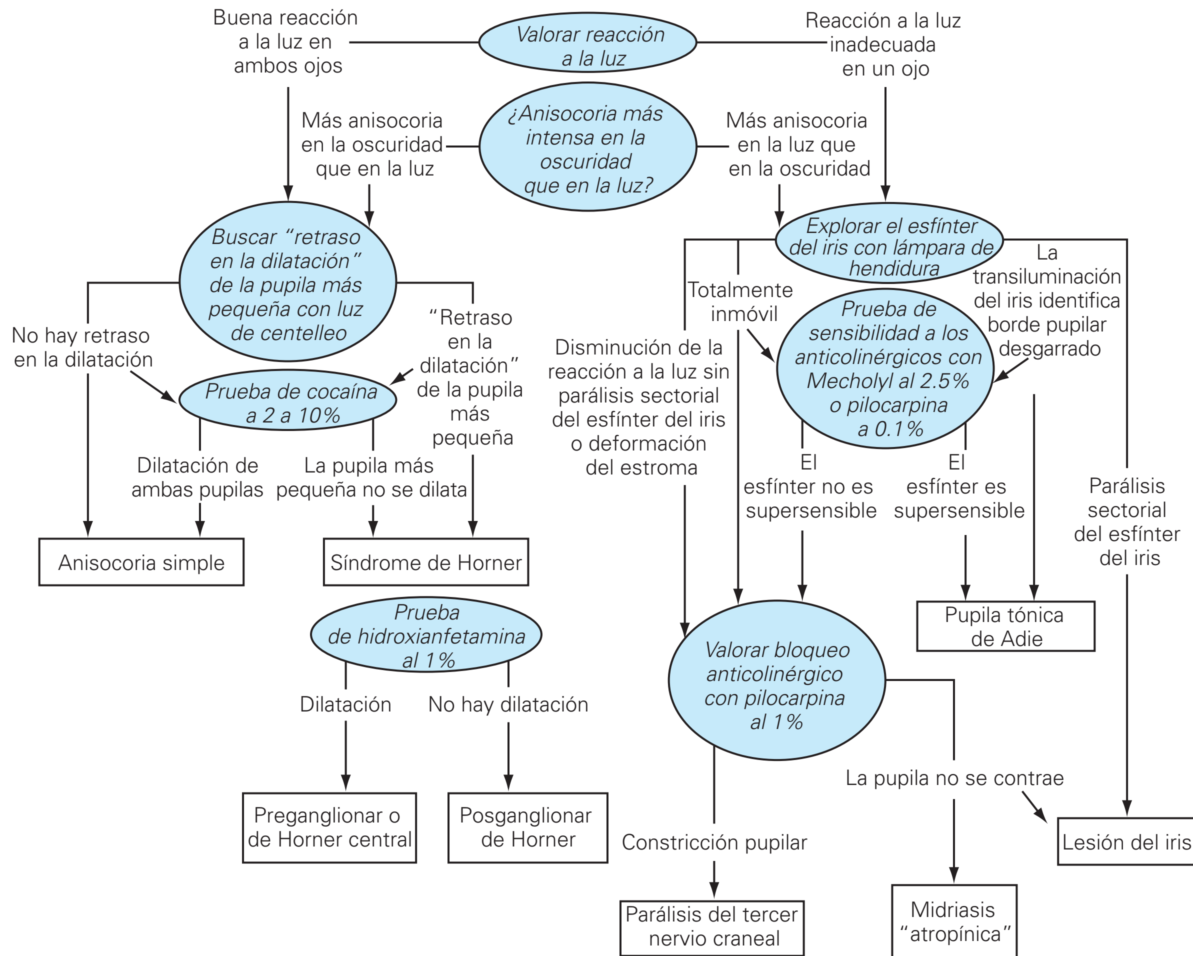


Figura 14-8. Algoritmo para dilucidar la naturaleza de la anisocoria. (Tomada de Thompson y Pilley, reimpresa con autorización.)

que el esfínter del iris se bloqueó mediante atropina o algún otro agente anticolinérgico.

Como regla, la pequeñez bilateral de las pupilas no plantea un problema diagnóstico difícil. Las relaciones clínicas, agudas y crónicas, ya se discutieron. Las pupilas de Adie bilaterales de larga duración tienden a ser pequeñas y muestran respuestas tónicas al enfoque de cerca. Pueden distinguirse con facilidad de las pupilas de Argyll Robertson, que se constriñen con rapidez con la mirada de cerca y se dilatan de nuevo también con rapidez al eliminar el estímulo cercano.

La figura 14-8 es un esquema útil diseñado por Thompson y Pilley para identificar los diversos tipos de anisocoria.

BIBLIOGRAFÍA

ADABI RV: Mechanisms underlying nystagmus. *J R Soc Med* 95:231, 2002.

ANTONINI G, NEMNI R, GIUBILEI F, et al: Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:998, 2003.

ARAMIDEH M, ONGERBOER DE VISSER BW, DEVRIESE PP, et al: Electromyographic features of levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles in blepharospasm. *Brain* 117:27, 1994.

BAHN RS, HEUFELDER AE: Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 329:1468, 1993.

BALOH RW, YEE RD, HONRUBIA V: Late cortical cerebellar atrophy: Clinical and oculographic features. *Brain* 109:159, 1986.

BOGOUSSLAVSKY J, MIKLOSSY J, DERUAZ JP, et al: Unilateral left paramedian infarction of thalamus and midbrain: A clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:686, 1986.

BÜTTNER-ENNEVER JA, AKERT K: Medial rectus subgroups of the oculomotor nucleus and their abducens internuclear input in the monkey. *J Comp Neurol* 197:17, 1981.

CAPLAN LR: "Top of the basilar" syndrome. *Neurology* 30:72, 1980.

COGAN DG: A type of congenital ocular motor apraxia presenting jerky head movements. *Am J Ophthalmol* 36:433, 1953.

COGAN DG: *Neurology of the Ocular Muscles*, 2nd ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1956.

COGAN DG: *Neurology of the Visual System*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1966.

CORBETT JJ, THOMPSON HS: Pupillary function and dysfunction, in Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, chap 34, pp 490–500.

CRINO PR, GALETTA SL, SATER RA, et al: Clinicopathologic study of paraneoplastic brainstem encephalitis and ophthalmopareis. *J Neuroophthalmol* 16:44, 1996.

DAROFF RB: Ocular oscillations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86:102, 1977.

FISHER CM: Some neuro-ophthalmological observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 30:383, 1967.

FORD CS, SCHWARTZE GM, WEAVER RG, TROOST BT: Monocular elevation paresis caused by an ipsilateral lesion. *Neurology* 34:1264, 1984.

GLASER JS (ed): *Neuro-ophthalmology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.

GUY JR, SCHATZ NJ Paraneoplastic downbeating nystagmus. A sign of occult malignancy. *J Clin Neuroophthalmol* 8:269,1988.

HAGEMAN G, IPPEL PF, NIJENHUIS F: Autosomal dominant congenital Horner syndrome in a Dutch family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 28, 1992.

HALMAGYI GM, RUDGE P, GRIESTY M, SANDERS MD: Downbeating nystagmus. *Arch Neurol* 40:777, 1983.

HANSON MR, HAMID MA, TOMSAK RL, et al: Selective saccadic palsy caused by pontine lesions: Clinical, physiological and pathological correlations. *Ann Neurol* 20:209, 1986.

HOMMEL M, BOGOUSSLAVSKY J: The spectrum of vertical gaze palsy following unilateral brainstem stroke. *Neurology* 41:1229, 1991.

HOTSON R: Cerebellar control of fixation eye movements. *Neurology* 32: 31, 1982.

JACOBS L, ANDERSON PJ, BENDER MG: The lesions producing paralysis of downward but not upward gaze. *Arch Neurol* 28:319, 1973.

KATO I, NAKAMURA T, WATANABE J, et al: Primary posterior upbeat nystagmus: Localizing value. *Arch Neurol* 42:819, 1985.

KEANE JR: Acute bilateral ophthalmoplegia: 60 cases. *Neurology* 36:279, 1986.

KEANE JR: Cavernous sinus syndrome: Analysis of 151 cases. *Arch Neurol* 53:967, 1996.

KEANE JR: Ocular skew deviation. *Arch Neurol* 32:185, 1975.

KLINE IB, HOYT WF: The Tolosa-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:577, 2001.

KOMPF D, PASIK T, PASIK P, BENDER MB: Downward gaze in monkeys: Stimulation and lesion studies. *Brain* 102:527, 1979.

LAM BL, THOMPSON HS, CORBETT JJ: The prevalence of simple anisocoria. *Am J Ophthalmol* 104:69, 1987.

LEICHNETZ GR: The prefrontal cortico-oculomotor trajectories in the monkey. *J Neurol Sci* 49:387, 1981.

LEIGH RJ, ZEE DS: *The Neurology of Eye Movements*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1991.

LEWIS RF, ZEE DS: Ocular motor disorders associated with cerebellar lesions: Pathophysiology and topical localization. *Rev Neurol* 149:665, 1993.

LOEWENFELD IE: "Simple, central" anisocoria: A common condition seldom recognized. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 83:832, 1977.

MORRIS JGL, LEE J, LIM CL: Facial sweating in Horner's syndrome. *Brain* 107:751, 1984.

PALLA A, STRAUMANN D: Neurological evaluation of acute vertical diplopia. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 153:180, 2002.

RANALLI PJ, SHARPE JA, FLETCHER WA: Palsy of upward and downward saccadic, pursuit, and vestibular movements with a unilateral midbrain lesion: Pathophysiologic correlations. *Neurology* 38:114, 1988.

ROPPER AH: Ocular dipping in anoxic coma. *Arch Neurol* 38:297, 1981.

ROPPER AH: Illusion of tilting of the visual environment. *J Clin Neuroophthalmol* 3:147, 1983.

RUCKER CW: Paralysis of the third, fourth, and sixth cranial nerves. *Am J Ophthalmol* 46:787, 1958.

RUCKER CW: The causes of paralysis of the third, fourth and sixth cranial nerves. *Am J Ophthalmol* 61:1293, 1966.

RUSH JA, YOUNGE BR: Paralysis of cranial nerves III, IV, and VI: Cause and prognosis in 1000 cases. *Arch Ophthalmol* 99:76, 1981.

SAFRAN AB, KLINE LB, GLASER JS, DAROFF RB: Television-induced formed visual hallucinations and cerebral diplopia. *Br J Ophthalmol* 65: 707, 1981.

SAUL RF, SELHORST JB: Downbeat nystagmus with magnesium depletion. *Arch Neurol* 38:650, 1981.

SMITH AS, SMITH SC: Assessment of pupillary function in diabetic neuropathy, in Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, et al (eds): *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia, Saunders, 1987, chap 13, pp 134–139.

SMITH SA, SMITH SE: Bilateral Horner's syndrome: Detection and occurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:48, 1999.

THACH WT, MONTGOMERY EB: Motor system, in Pearlman AL, Collins RC (eds): *Neurobiology of Disease*. New York, Oxford University Press, 1990, pp 168–196.

THOMPSON HS: Diagnosing Horner's syndrome. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 83:OP840, 1977.

THOMPSON HS, PILLEY SFJ: Unequal pupils: A flow chart for sorting out the anisocorias. *Surv Ophthalmol* 21:45, 1976.

TIJSSEN CC: Contralateral conjugate eye deviation in acute supratentorial lesions. *Stroke* 25:215–216, 1994.

VIDAILHET M, RIVAUD S, GOUIDER-KHOUJA N, et al: Eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol* 35:420, 1994.

VON NOORDEN GK: *Van Noorden-Maumenee's Atlas of Strabismus*, 3rd ed. St Louis, Mosby, 1977.

WALL M, WRAY SH: The one and a half syndrome—A unilateral disorder of the pontine tegmentum: A study of 20 cases and review of the literature. *Neurology* 33:971, 1983.

WARWICK R: Representation of the extraocular muscles in the oculomotor nuclei of the monkey. *J Comp Neurol* 98:449, 1953.

WARWICK R: The so-called nucleus of convergence. *Brain* 78:92, 1955.

WHITE OB, ST CYR JA, SHARPE JA: Ocular motor deficits in Parkinson's disease. *Brain* 106:555, 571, 1983.

WRAY SH: Neuro-ophthalmologic diseases, in Rosenberg RN (ed): *Comprehensive Neurology*. New York, Raven Press, 1991, chap 20, pp 659–697.

WRAY SH, TAYLOR J: Third nerve palsy: A review of 206 cases. Unpublished data, quoted in Wray SH (above).

YOUSRY I, DIETERICH M, NAIDICH TP, et al: Superior oblique myokimia: Magnetic resonance imaging support for the neurovascular compression hypothesis. *Ann Neurol* 51:361, 2002.

ZEE DS: Ophthalmoscopy in examination of patients with vestibular disorders. *Ann Neurol* 3:373, 1978.

ZEE DS, ROBINSON DA: A hypothetical explanation of saccadic oscillations. *Ann Neurol* 5:405, 1979.

ZEE DS, YEE RD, COGAN DG, et al: Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 99:207, 1976.

CAPÍTULO 15

SORDERA, MAREOS Y TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO

El oído es una de las posesiones más preciosas del ser humano. Los sonidos advierten peligro; las palabras habladas son los medios universales de comunicación, y la música es uno de los placeres estéticos más exaltados. La pérdida de este sentido excluye al individuo de gran parte de lo que sucede a su alrededor y su adaptación a esta privación exige una reorientación profunda. La prevención de la sordera es una de las finalidades de la medicina. La función vestibular garantiza al individuo mantenerse de pie y erguido, y desplazarse con gracia. De aquí que la comprensión de las funciones del octavo nervio craneal y sus trastornos por enfermedad sea una preocupación legítima tanto del neurólogo como del otólogo. Como regla general, la asociación de vértigo y sordera indica un proceso patológico de órgano final del octavo nervio. El locus preciso de la enfermedad se determina mediante pruebas de las funciones laberíntica y auditiva, que se describen más adelante, y por los hallazgos en el examen neurológico y en estudios de imágenes que implican las conexiones primarias y secundarias del octavo nervio craneal.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS

El nervio vestibulococlear u octavo nervio craneal tiene dos componentes distintos: el nervio coclear, llamado también auditivo, que se encarga de la audición, o sea la función acústica, y el nervio vestibular, que se relaciona con el equilibrio, o balance, y con la orientación del cuerpo en el mundo que lo rodea.

La división acústica tiene sus cuerpos celulares en el ganglio espiral del caracol. Este ganglio está compuesto por células bipolares cuyas proyecciones periféricas transmiten los impulsos auditivos desde el neuroepitelio especializado del oído interno, el órgano espiral de Corti, que representa al órgano terminal de la audición, en el que el sonido se convierte en impulsos nerviosos. Consiste en cerca de 15 000 células neuroepiteliales (vellosas), que descansan sobre la membrana basilar, que se extienden a lo largo de las dos y media vueltas del caracol. Desde la superficie interior de cada célula vellosa se proyectan cerca de 60 vellosidades muy finas, o estereocilios, que están embebidos en la membrana tectoria, una estructura gelatinosa que cubre el órgano de Corti (fig. 15-1). El sonido determina que la membrana basilar vibre; el desplazamiento de la membrana basilar hacia arriba dobla los estereocilios hasta cierto punto fijos y produce un estímulo adecuado para activar las células vellosas. A continuación el estímulo se transmite hacia las fibras sensitivas del nervio coclear, que termina por medio de sinapsis en la base de cada célula vellosa. Cada fibra auditiva aferente y la propia célula vellosa con la que se conecta tienen un umbral mínimo a una frecuencia (frecuencia “característica” o “mejor”). La membrana basilar vibra a frecuencias diferentes en toda su longitud, según la frecuencia del estímulo sonoro. De esta manera las fibras del nervio coclear reaccionan a todos los límites del sonido audible y pueden distinguir y resolver complejos de sonidos.

Las llamadas células vellosas interiores, cuyo número se acerca a 3 500, tienen importancia particular porque hacen sinapsis con alrededor de 90% de las 30 000 neuronas cocleares aferentes. Las proyecciones centrales de las neuronas auditivas primarias constituyen la división coclear o auditiva del octavo nervio craneal. Además, el nervio contiene unas 500 fibras eferentes, que se originan en los núcleos olivares superiores (80% en el núcleo contralateral y 20% en el ipsolateral) y hacen sinapsis con las neuronas aferentes que provienen de las células vellosas (Rasmussen). La función de esta vía eferente no está clara. Se cree que participa en la actividad auditiva que se genera en el propio oído, quizás para incrementar la agudeza de la percepción de los sonidos mediante algún mecanismo de retroalimentación (Kemp). El octavo nervio contiene también fibras posganglionares adrenérgicas que se derivan de la cadena vegetativa cervical e inervan el caracol y el laberinto.

La división vestibular se origina en las células del ganglio vestibular, o de Scarpa, que se localiza en el meato auditivo interno. También este ganglio se compone de células bipolares, cuyas proyecciones periféricas terminan en las células vellosas del epitelio sensitivo especializado del laberinto (conductos semicirculares, sáculo y utrículo). El epitelio sensitivo se encuentra en las colinas (crestas) de las aberturas dilatadas de las ampollas de los conductos semicirculares, donde éstas se denominan *crestas ampulares*, y en el utrículo y el sáculo, sitios en los que se denominan *máculas acústicas*. Las células vellosas de las máculas están cubiertas por la *membrana otolítica*, u *otolito*, formada por cristales de carbonato de calcio embebidos en una matriz gelatinosa. Las células sensitivas de las crestas están cubiertas por una sustancia gelatinosa en forma de velo que se denomina *cúpula* (fig. 15-1). Los conductos semicirculares del laberinto transducen los movimientos angulares de la cabeza y los otolitos el movimiento lineal.

Las fibras centrales provenientes de las células de los ganglios espiral y vestibular se unen en un tronco común, que entra en la cavidad craneal a través del meato auditivo interno (acompañado por los nervios facial e intermediario de Wrisberg), atraviesa el ángulo pontocerebeloso e ingresa en el tallo cerebral en la unión entre el puente y el bulbo raquídeo. Aquí las fibras cocleares y vestibulares se separan. Las cocleares se bifurcan y terminan casi en su totalidad en los núcleos cocleares dorsal y ventral. Las fibras de cada núcleo coclear siguen por decusaciones y vías ascendentes separadas; se transmiten hacia ambos colículos inferiores (sobre todo del lado opuesto) por los lemniscos laterales. Las fibras acústicas secundarias se proyectan por el cuerpo trapezoide y el lemnisco lateral hacia los cuerpos geniculados mediales o internos, un componente especial del sistema sensorial talámico (fig. 15-2). Algunas fibras terminan en el cuerpo trapezoide y el complejo olivar superior, y se encargan de funciones reflejas como la atención auditiva, la localización de los sonidos, el sobresalto auditivo y la orientación oculopostural del sonido. En cada nivel de estas vías se localizan neuronas tanto excitatorias como inhibitorias. A todos los niveles hay conexiones comisurales fuertes a través de las cuales llegan a representarse en forma bilateral las señales auditivas en el cerebro. De los cuerpos geniculados mediales o internos las fibras se proyectan hacia la corteza por las radiaciones auditivas, fascículos más o menos compactos que corren en sentido ventrolateral hacia las partes posteriores de ambos putámenes antes de dispersarse y terminar en las *circunvoluciones o giros transversos de Heschl* y otras áreas corticales auditivas (Tanaka y col.).

El campo cortical auditivo comprende la circunvolución o giro temporal superior y el borde superior de la fisura de Silvio (área 41 de Brodmann; pág. 387), o corteza auditiva primaria, y las cortezas secundaria y terciaria circundantes en el lóbulo temporal adyacen-

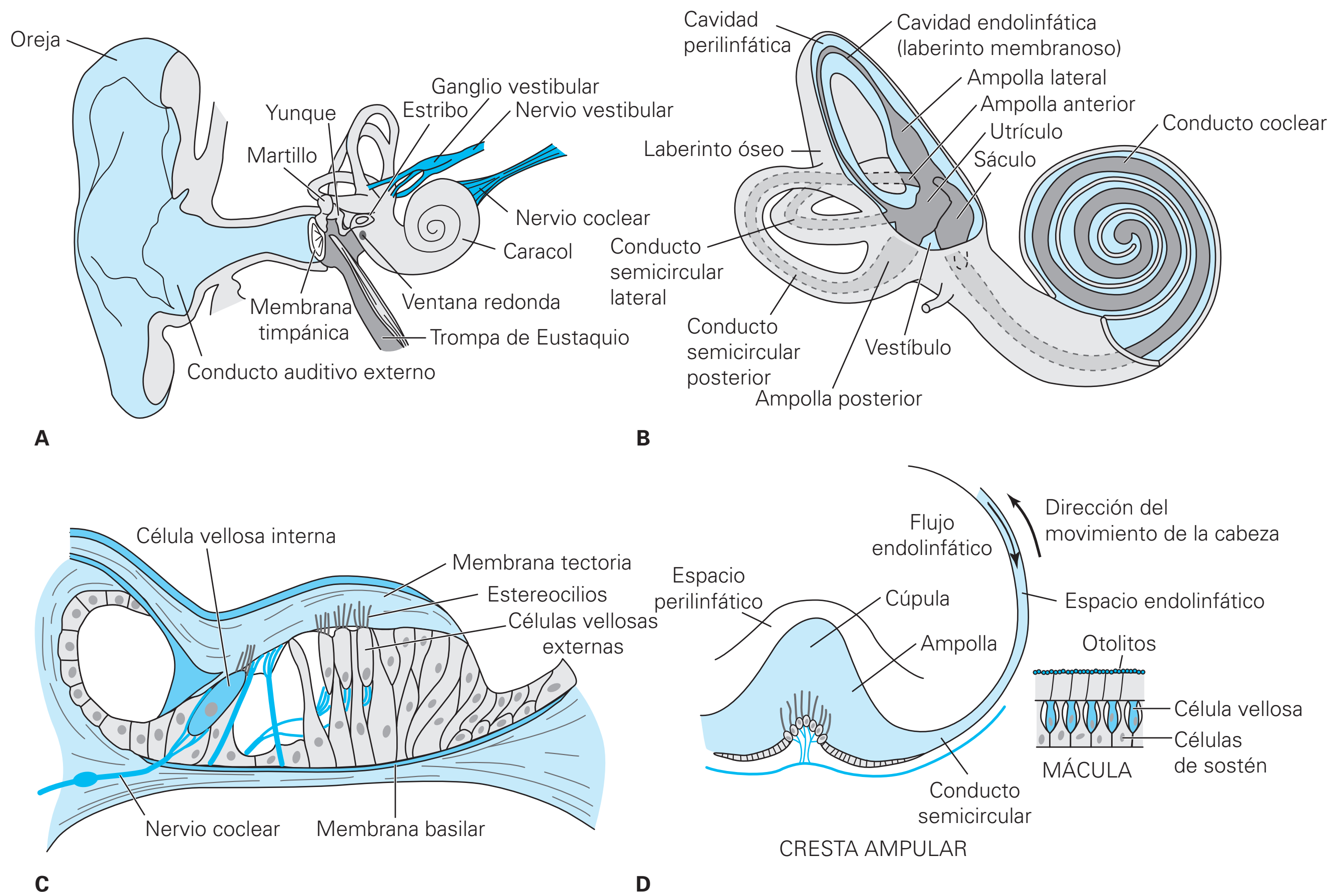


Figura 15-1. Sistemas auditivo y vestibular. *A,* oído derecho, vista desde el frente que muestra el oído externo y el conducto auditivo externo, el oído medio y sus huesecillos, y el oído interno. *B,* partes principales del oído interno derecho, vistas desde el frente. La *perilinfa* se localiza entre la pared del laberinto óseo y el laberinto membranoso. En el caracol el espacio perilinfático adopta la forma de dos tubos enrollados: la *escala* (o rampa) *vestibular* y la *escala* (o rampa) *timpánica*. La *endolinfa* se localiza dentro del laberinto membranoso, que incluye los tres conductos semicirculares, el utrículo y el sáculo. *C, órgano de Corti*. Es el órgano terminal de la audición; consiste en una sola fila de células vellosas internas y tres filas de células vellosas externas. Los estereocilios de las células vellosas están embebidos en la membrana tectoria. *D,* esquema de una cresta ampular, epitelio sensitivo especializado de un conducto semicircular. La cresta percibe el desplazamiento de la endolinfa durante la rotación de la cabeza. La dirección de la rotación de la cabeza está indicada con la flecha grande y el flujo de la endolinfa, con la flecha pequeña. La *mácula* es el sitio del epitelio sensorial en el utrículo y el sáculo. Nótese que las puntas de las células vellosas están en contacto con los otolitos (material calcáreo), que a su vez se encuentran embebidos en una masa gelatinosa denominada *cúpula*.

te. Estas últimas tienen importancia particular en la interpretación del sonido (Celesia). Las lesiones bilaterales del lóbulo temporal que afectan los fascículos geniculocorticales dan por resultado sordera cortical, aunque estas lesiones son raras; las lesiones corticales unilaterales no afectan la audición, pero mediante pruebas especializadas es posible descubrir defectos funcionales como escucha dicótica. A varias alturas de estos sistemas de fibras ascendentes, se produce retroalimentación hacia estructuras inferiores.

Las fibras vestibulares del octavo nervio terminan en los cuatro núcleos vestibulares: superior (de Bechterew), lateral (de Deiters), medial o interno (triangular o de Schwalbe) e inferior (espinal o descendente). Además, algunas de las fibras provenientes de los conductos semicirculares se proyectan de manera directa hacia el cerebelo por medio del cuerpo yuxtarrestiforme y terminan en el lóbulo floculonodular y la corteza vermiana adyacente (por tanto, estas estructuras se denominan en conjunto “vestibulocerebelo”, como se menciona en el cap. 5, dedicado al cerebelo). Las fibras eferentes de esta porción de la corteza cerebelosa se proyectan en sentido ipsolateral hacia los núcleos vestibulares y el núcleo fastigial; a su vez, las fibras provenientes del núcleo fastigial se proyectan hacia los núcleos vestibulares contralaterales, de nuevo por la vía del cuerpo yuxtarrestiforme. Por tanto, cada lado del cerebelo ejerce una influencia sobre los núcleos vestibulares de ambos lados (fig. 15-3; véase también cap. 5).

Los núcleos vestibulares lateral o externo y medial o interno también establecen conexiones importantes con la médula espinal, sobre todo a través del fascículo vestibuloespinal lateral directo y los fascículos vestibuloespinales mediales o internos, cruzados y directos (fig. 15-4). Al parecer, los efectos vestibulares sobre la postura están mediados por estas vías, los músculos axiles reciben su inervación sobre todo del fascículo vestibuloespinal medial o interno, mientras los músculos de las extremidades, del fascículo lateral o externo. Los núcleos de los nervios craneales tercero, cuarto y sexto quedan bajo la influencia de los núcleos vestibulares, en especial el superior y el medial o interno, a través de las vías de proyección, en particular el fascículo longitudinal descrito en el capítulo 14. Asimismo, todos los núcleos vestibulares tienen conexiones aferentes y eferentes con la formación reticular pontina (fig. 15-4). Estas últimas conexiones se encargan de los reflejos vestibulooculares y vestibuloespinales esenciales para la visión clara y la postura estable.

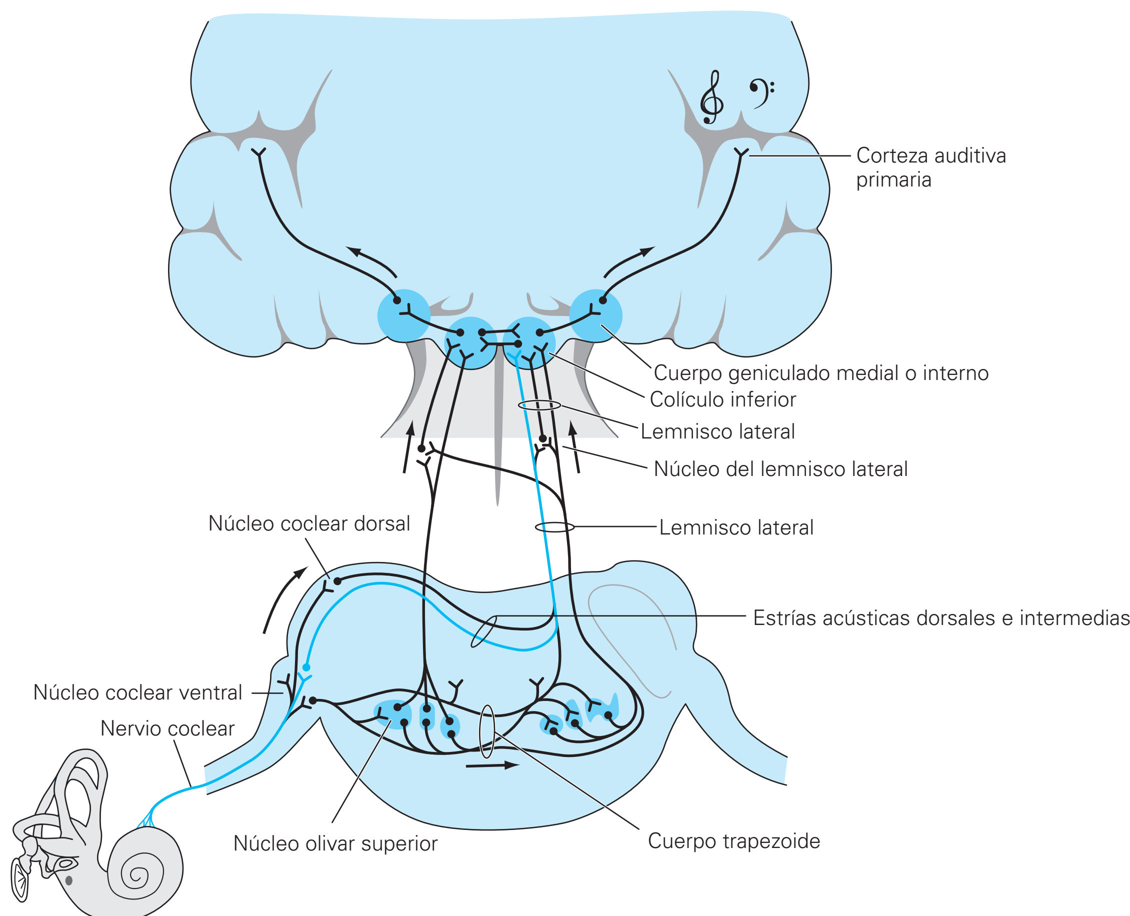


Figura 15-2. Vías auditivas ascendentes. La parte inferior del esquema es un corte horizontal a través de la parte alta del bulbo raquídeo. (Reproducida con autorización de Noback CR: The Human Nervous System, 3rd ed, New York, McGraw-Hill, 1981.)

Por último existen proyecciones desde los núcleos vestibulares hacia la corteza cerebral, de manera específica las regiones del surco intraparietal y la circunvolución silviana superior. En el mono estas proyecciones son casi exclusivamente contralaterales y terminan cerca del "área de la cara" de la primera corteza somatosensitiva (área 2 de Brodmann). Las lesiones de la parte posterior de la ínsula trastornan el sentido de la verticalidad, la orientación del cuerpo y los movimientos. Aún no se establece completamente si en el hombre los núcleos vestibulares se proyectan al tálamo; la mayoría de los anatomistas indica que no existen estas conexiones directas.

Estas breves observaciones ofrecen cierta noción de la complejidad de la organización anatómica y funcional del sistema vestibular (véanse las monografías de Brodal y de Baloh y Honrubia para encontrar una descripción completa). En vista de la proximidad de los elementos cocleares y vestibulares, es comprensible que a menudo las funciones acústica y vestibular se afecten juntas durante la evolución de la enfermedad; sin embargo, cada una puede comprometerse por separado.

SORDERA, TINNITUS Y OTROS TRASTORNOS DE LA PERCEPCIÓN AUDITIVA

Sordera

Representa un problema de proporciones inmensas. En 1969, Konigsmark estimó que en Estados Unidos había por lo menos seis millones de personas con pérdida de la audición de gravedad suficiente para trastornar su comprensión del lenguaje y quizá tres veces esta cantidad de personas con algún trastorno de la audición. Konigsmark también estimó que la sordera tenía una base hereditaria en cerca de la mitad de los niños afectados y en una tercera parte de los adultos afectados. Cifras de una encuesta nacional de salud más reciente (1989) señalan que cerca de 28 millones de estadounidenses de todas las edades tenían un grado importante de sordera y que dos millones de este grupo eran profundamente sordos. Más de la tercera parte de las personas mayores de 75 años de edad estaba incapacitada en cierto grado por su pérdida auditiva.

La sordera es de tres tipos generales: 1) *sordera de conducción*, causada por un defecto en el mecanismo mediante el cual el sonido se transforma (amplifica) y se conduce hacia el caracol. Las causas principales son los trastornos de los oídos externo o medio, como obstrucción del conducto auditivo externo por atresia o cerumen, engrosamiento de la membrana timpánica por infección o trauma, otitis media crónica, otoesclerosis (la principal causa de sordera al principio de la vida adulta) y obstrucción de la trompa de Eustaquio. 2) *Sordera neurosensorial* (llamada también *sordera nerviosa*), que se debe a enfermedad del caracol o de la división coclear del octavo nervio craneal. Aunque las causas de sordera de la cóclea y el octavo nervio se combinan por comodidad en una categoría (neurosensorial), el neurólogo reconoce que los síntomas y las causas de ambos tipos de sordera son distintos, y que es más práctico pensar en ellas por separado. 3) *Sordera central*, ocasionada por lesiones de los núcleos cocleares y sus conexiones con las

áreas receptoras primarias en los lóbulos temporales. La sordera completa de tonos, cuyo origen probable es un rasgo autosómico dominante, es otro trastorno central.

Es necesario distinguir entre ambas formas periféricas de sordera, la de conducción y la nerviosa, puesto que se cuenta con medidas importantes para corregir la primera. Las pruebas con el diapasón suelen ser de mucha utilidad para distinguir entre una y otra formas. Cuando se sostiene un diapasón vibrando, de preferencia con frecuencia de 512 Hz, a unos 2.5 cm del oído (prueba para la conducción aérea), las ondas sonoras sólo pueden percibirse conforme se transmiten a través del oído medio; su percepción se reduce con la enfermedad en esta localización. Cuando el diapasón se aplica al cráneo (prueba de la conducción ósea), las ondas sonoras se transmiten de manera directa hacia el caracol, sin que intervenga el aparato transmisor del sonido del oído medio y, por tanto, no se reducen o pierden en caso de enfermedad del oído externo o el medio. De manera habitual la conducción aérea es mejor que la ósea, y el sonido que se transmite a través del aire se aprecia alrededor del doble de tiempo que el que pasa por el hueso. Estos principios forman la base de varias pruebas de la función auditiva simples.

En la *prueba de Weber* el diapasón se aplica a la frente en la línea media (o a un incisivo central). La persona normal escucha por igual el sonido conducido por los huesos con ambos oídos. En la sordera nerviosa el sonido se localiza en el oído normal; en la de conducción, éste se ubica en el oído afectado. En la *prueba de Rinne* el diapasón se aplica a la apófisis mastoides. En el momento en que el sonido cesa, el diapasón se sostiene en la proximidad del meato auditivo. En la sordera del oído medio el sonido no puede escucharse mediante conducción aérea tras interrumpirse la conducción ósea (prueba de Rinne anormal o negativa). En la sordera nerviosa ocurre lo contrario (prueba de Rinne normal o positiva), aunque las conducciones tanto aérea como ósea pueden estar disminuidas de manera cuantitativa. La *prueba de Schwabach* consiste en comparar la conducción ósea del paciente con la de un examinador normal.

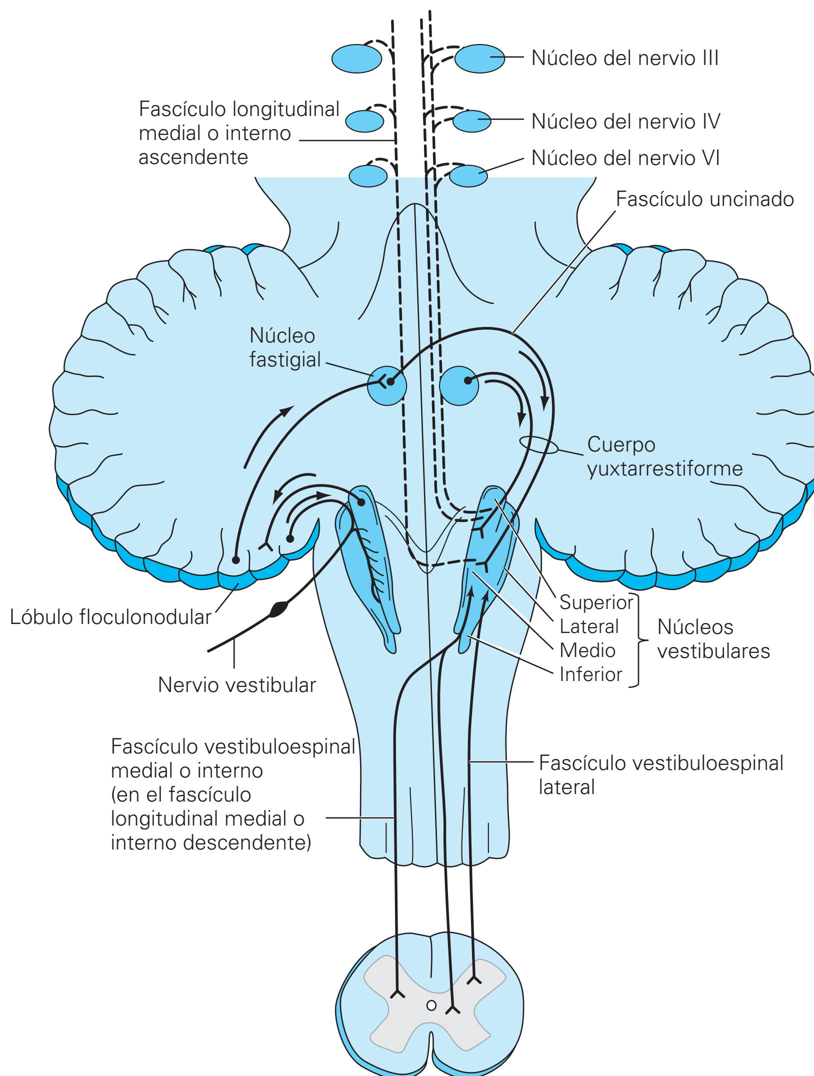


Figura 15-3. Esquema simplificado de las vías vestibulocerebelosa y vestibuloespinal, y las conexiones entre los núcleos vestibulares y motores oculares. Los fascículos longitudinales mediales (líneas verticales punteadas) son las principales vías para los impulsos vestibulares ascendentes. (Véase el texto y también fig. 14-1.)

En general la sordera neurosensorial temprana se caracteriza por pérdida parcial de la percepción de los sonidos de tono alto, y la de conducción, por pérdida parcial de los sonidos de tono bajo. Esto puede verificarse con diapasones de frecuencias diferentes, pero con mayor precisión mediante un audiómetro y la elaboración de un audiograma que revela los límites totales de audición de un solo vistazo. El audiograma es la parte esencial de cualquier valoración de la pérdida auditiva y el punto de partida para la valoración diagnóstica subsecuente. Puede utilizarse el tictac de un reloj o el frotamiento de un manojo de pelo cerca del oído como una prueba reconocida de la audición gruesa a la cabecera, pero estas maniobras emiten sobre todo ruido de alta frecuencia y no detectan pérdidas conductivas de baja frecuencia.

Es posible reconocer una pérdida de la audición de tipo coclear por la presencia de los síntomas de reclutamiento y diplacusia. *Reclutamiento* se refiere a una percepción más intensa del ruido una vez que excedió el umbral de audición; de ahí la frase "no tienes que gritar" cuando el examinador aumenta la voz (véase más adelante). *Diplacusia* es un defecto en la discriminación de la frecuencia que se manifiesta por falta de claridad de las sílabas habladas o percepción de que la música está fuera de tono y es desagradable (que los pacientes describen como un "chisporroteo" de sonidos).

Como cada núcleo coclear se conecta con la corteza de ambos lóbulos temporales, las lesiones cerebrales unilaterales no afectan la audición. La sordera que se debe a lesiones del tallo cerebral es rara porque se requiere una lesión masiva para interrumpir las proyecciones tanto cruzadas como directas provenientes de los núcleos cocleares; debe ser tan masiva, como regla, que otro trastorno neurológico vuelve imposible efectuar las pruebas de audición.

Las principales causas de pérdida de la audición neurosensorial y de conducción se revisan más adelante.

Procedimientos audiológicos especiales

Diversas pruebas especiales son útiles para distinguir entre las lesiones cocleares y las retrococleares (de nervios). Aunque no puede establecerse una distinción absoluta con base en cualquier prueba aislada, cuando los resultados de las pruebas se toman en conjunto

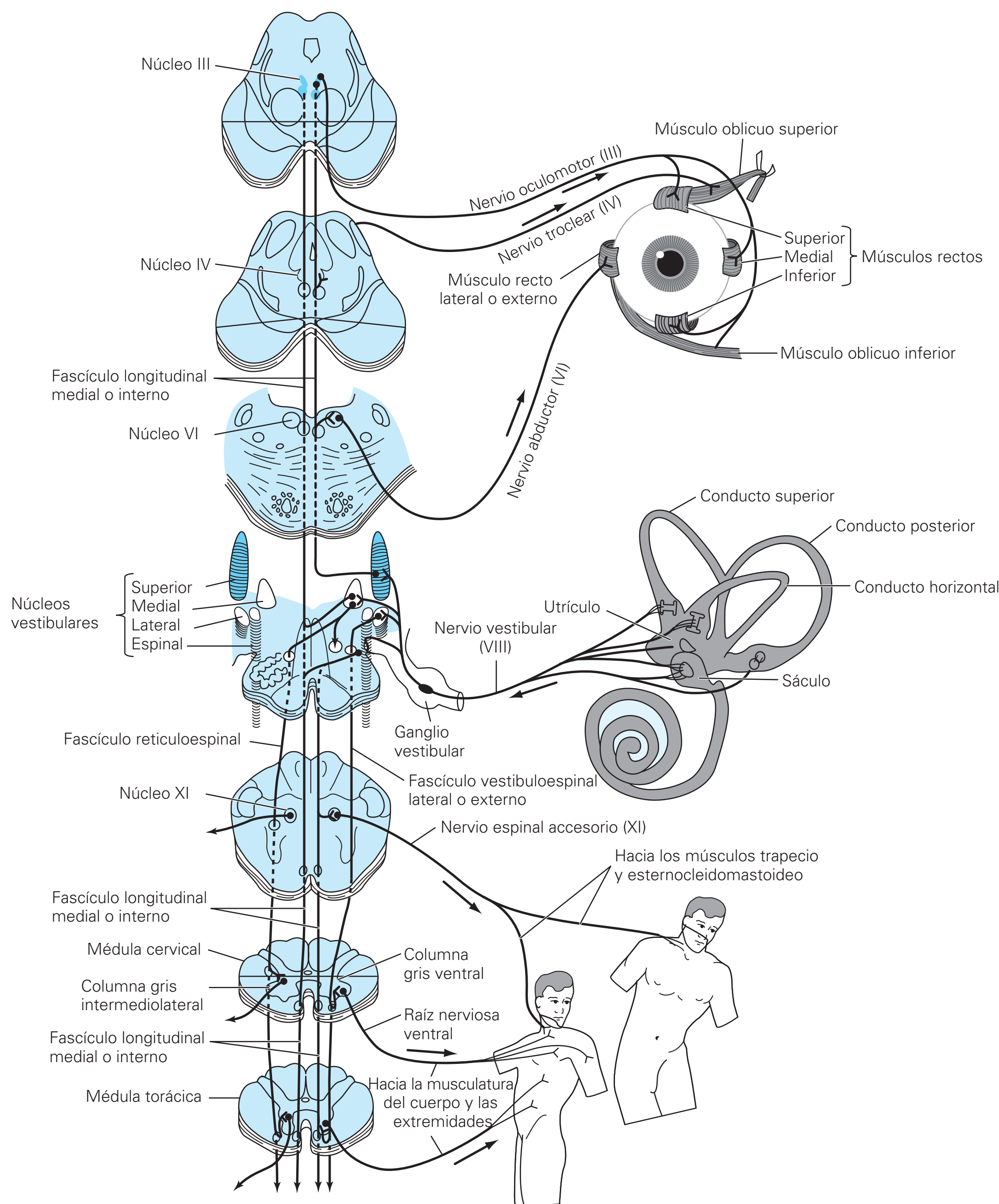


Figura 15-4. Vías vestibulares reflejas. (Reproducida con autorización de House EL, et al: A Systematic Approach to Neuroscience. New York, McGraw-Hill, 1979.)

(en particular el reclutamiento de intensidad y la disminución del tono umbral) es posible predecir el sitio de la lesión con precisión considerable. Estas pruebas, que por lo general efectúa un otólogo o un audiólogo, son las siguientes:

1. *Reclutamiento de intensidad*. Este fenómeno, aludido antes, al parecer depende de la destrucción selectiva de los elementos de baja intensidad que las células vellosas externas del órgano de Corti proporcionan. Los elementos de alta intensidad se preservan, de modo que la agudeza se aprecia sólo a las intensidades elevadas. Cuando se somete a prueba este aspecto, se estima la diferencia en la audición entre ambos oídos y la intensidad del estímulo de tono puro de una frecuencia determinada que se aplica a cada oído se incrementa de manera regular. En la *sordera sin reclutamiento* (característica de una lesión nerviosa) la diferencia original en la audición persiste en todas las comparaciones de agudeza por arriba del umbral, puesto que tanto las fibras de alta intensidad como las de baja intensidad están afectadas. En la *sordera de reclutamiento* (que ocurre con lesión del órgano de Corti, p. ej., enfermedad de Ménière), el oído más afectado gana en agudeza y por último puede ser igual que el mejor. En la enfermedad bilateral el reclutamiento se valora con base en la intensidad del estímulo que produce malestar. En la persona normal el umbral del malestar se acerca a 100 dB (decibeles).
2. *Discriminación del lenguaje*. Consiste en presentar al paciente una lista de 50 palabras monosílabas equilibradas desde el pun-

to de vista fonético (p. ej., *bien, sien*) a niveles supraumbrales. La puntuación de discriminación del lenguaje es el porcentaje de las 50 palabras que el paciente repite en forma correcta. La reducción notable (menos de 30%) en las puntuaciones de la prueba de discriminación del lenguaje es característica de las lesiones del octavo nervio.

3. *Audiometría*. Se presentan tonos continuos e interrumpidos a diversas frecuencias. Los trazos se efectúan con base en la medición de los incrementos a los que el paciente debe aumentar el volumen para seguir escuchando los tonos continuos e ininterrumpidos justo por arriba del nivel umbral. El análisis de muchos trazos mostró que hay cuatro configuraciones básicas, que se refieren como los audiogramas de Békésy de los tipos I a IV. Los tipos III o IV suelen indicar presencia de lesión retrococlear, la respuesta del tipo II señala una lesión del propio caracol y la del tipo I se considera normal.

   Antes se utilizaban con mayor frecuencia que en la actualidad pruebas relacionadas como la decadencia del tono umbral y el índice de sensibilidad de incremento corto; por esta razón no se describen con mayor detalle.

4. *Potenciales o respuestas evocados auditivos del tallo cerebral* (BAEP, o BAER, pág. 31). Este método proporciona información muy refinada sobre la integridad de las vías auditivas primarias y secundarias de la cóclea al colículo inferior. Tiene la ventaja de ser preciso en pacientes que no cooperan e incluso comatosos y asimismo en lactantes que no pueden cooperar en la audiometría. Tiene cierto valor para detectar neuromas acústicos pequeños, localizar lesiones del tallo cerebral como las debidas a desmielinización, corroborar el estado de muerte cerebral, en el que están abolidas todas las ondas excepto, en ocasiones, las respuestas del octavo par (onda I), y a fin de estimar el daño sensorioneural en recién nacidos que tuvieron meningitis o se expusieron a medicamentos ototóxicos.

5. El *reflejo acústico estapédico* puede emplearse para medir la conducción por el nervio auditivo (y el facial). En condiciones normales este reflejo protege los caracoles contra los sonidos muy intensos. Cuando un sonido de una intensidad mayor de 70 a 90 dB por arriba del umbral llega al oído interno, los músculos estapedios de ambos lados se contraen de manera refleja, con lo que relajan el tímpano y establecen impedancia a los sonidos ulteriores. Este reflejo puede someterse a prueba mediante insuflación del conducto auditivo externo con aire a presión, tras lo cual se miden los cambios de la presión que ocurren justo después de introducir un ruido intenso. La reacción es nula en los pacientes con sordera de conducción a causa de la restricción mecánica del movimiento de los huesecillos, pero por lo demás la prueba es sensible en las lesiones cocleares y del nervio acústico.

Tinnitus

Esta es la otra manifestación principal de las enfermedades cocleares y auditivas. El término latino *tinnitus aurium* significa literalmente "oídos cascabeleantes o zumbantes" (del latín *tinnire,* "tañer") y se refiere a los sonidos que se originan en el oído, aunque no por fuerza deben tener el carácter de tañer de campanas o cascabeleo. Se informan también sonidos muy variables como zumbidos, retumbos, silbidos, rugidos, soplidos, chasquidos, chirridos o sonidos pulsátiles. Algunos otólogos emplean el término *tinnitus cerebral* para distinguir otros sonidos de la cabeza de los que se originan en el oído, pero el término *tinnitus* suele emplearse sin calificación y se refiere al *tinnitus aurium*.

El tinnitus es un síntoma muy frecuente que afecta a más de 37 millones de estadounidenses según Marion y Cevette. Puede definirse como cualquier sensación de sonido que no se origina fuera del individuo. Se reconocen dos tipos básicos, *tónico* y *no tónico* (no vibratorio y vibratorio, en la terminología de Fowler). El tipo tónico es con mucho el más común y es lo que significa cuando se utiliza el término no calificado *tinnitus*. También se llama *tinnitus subjetivo*, porque sólo puede escucharlo el paciente. En ocasiones la forma no tónica es *objetiva*, en el sentido de que bajo ciertas circunstancias al tinnitus pueden escucharlo tanto el examinador como el paciente. En cualquier caso, ya sea que el tinnitus se produzca en el oído interno o en alguna otra parte de la cabeza o el cuello, las neuronas auditivas sensitivas deben estimularse puesto que sólo las vías nerviosas auditivas pueden transmitir los impulsos que se percibirán como sonido.

Según una encuesta grande que llevaron a cabo Stouffer y Tyler, alrededor de un tercio de los pacientes comenta que el tinnitus persistente es unilateral; los otros lo experimentan en ambos lados o con una predominancia lateralizada. Mucho más pacientes tienen episodios breves de tinnitus y buscan atención médica; algunos son producidos por ruidos intensos o se deben al consumo de medicamentos comunes como la aspirina.

Tinnitus no tónico y pulsátil Estos ruidos de la cabeza son de origen mecánico y se conducen hacia el oído interno a través de diversas estructuras duras o blandas, o por los medios líquidos o gaseosos del cuerpo. No se deben a una disfunción primaria del mecanismo nervioso auditivo, sino que se originan en la contracción de los músculos de la trompa de Eustaquio, el oído medio (estapedio, tensor del tímpano), los palatinos (mioclono palatino) o la faringe (músculos de la deglución), o en estructuras vasculares próximas al oído. Una de las formas más frecuentes de tinnitus subjetivos es el soplo que el propio paciente escucha, cuyo origen es el flujo turbulento de la sangre en los grandes vasos del cuello o en una malformación arteriovenosa o un tumor del glomo yugular. El paciente percibe el sonido de manera pulsátil y asimétrica, pero rara vez es detectable para el explorador.

Otras causas notables de tinnitus pulsátil son seudotumor cerebral e incremento de la presión intracraneal de cualquier tipo, casos en los que la cualidad pulsátil se atribuye a un gradiente de presión entre los elementos venosos craneales y cervicales y la turbulencia venosa resultante; aumento de tamaño de la glándula tiroides con incremento de su flujo sanguíneo venoso, un aneurisma intracraneal, estenosis aórtica y tumores vasculares del cráneo, como en la histiocitosis X. En el caso de tumor vascular o malformación arteriovenosa extensa el examinador puede escuchar el soplo sobre la apófisis mastoides. La anulación del sonido mediante la compresión suave de la vena yugular en el lado sintomático es un indicador útil de un origen venoso. Se ha sugerido que las enfermedades que aumentan el gasto cardiaco en forma notable (como la anemia grave) pueden causar tinnitus pulsátil. También se incrimina a un soplo relacionado con el flujo —originado por displasia fibromuscular, estenosis ateroesclerótica, disección carotídea y aumento del flujo sanguíneo en un vaso contralateral a una oclusión de la carótida. Sin embargo, cabe señalar que en la experiencia de los autores la estenosis de la arteria carótida es una causa relativamente rara de un soplo audible por el paciente. En 100 casos consecutivos de tinnitus pulsátil, se encontró que las causas más comunes fueron hipertensión intracraneal, tumores glómicos y afección carotídea (Sismanis y Smoker). Es necesario tener cautela para no interpretar en exceso este síntoma, porque las personas normales pueden escuchar su pulso cuando están acostadas con el oído en una almohada, y las introspectivas preocuparse en exceso por ello. El autor sugirió que algunos casos se explicarían por variaciones normales en el tamaño y localización del bulbo yugular (Adler y Ropper).

Un problema relacionado es el chasquido rítmico del mioclono palatino causado por contracción intermitente del músculo tensor del tímpano o estapedio, llamado *mioclono del oído medio*. Se ha tratado con diversos medicamentos, entre otros diacepam o, en casos extremadamente molestos, mediante sección de los músculos causales (Badia y col.). Los ruidos de chasquido debidos a mioclo-

no palatino se tratan con éxito inyectando toxina botulínica en los tejidos palatinos blandos (Jamieson y col.).

Tinnitus tónico Esta forma de tinnitus se origina en el oído medio o interno y en una proporción de los pacientes se vincula con daño coclear. Por esta razón, el primer paso en el análisis después del examen clínico es un audiograma. Bajo circunstancias acústicas ideales (en una habitación a prueba de ruido con un nivel de ruido ambiente de 18 dB o menos), hay tinnitus ligero en 80 a 90% de los adultos ("tinnitus fisiológico"). El grado del ruido ambiental en las condiciones de vida usuales suele ser mayor de 35 dB y es de suficiente intensidad para ocultar el tinnitus fisiológico. El ruido ambiental también puede ocultar el tinnitus causado por enfermedad del oído medio y el mecanismo nervioso auditivo, por lo que se vuelve molesto sólo en sitios o situaciones tranquilos: durante la noche, en el campo, etcétera.

Más a menudo el tinnitus significa un trastorno de la membrana timpánica, los huesecillos del oído medio, el oído interno o el octavo nervio. Como ya se dijo, la mayoría de los pacientes que se quejan de tinnitus persistente tiene también cierto grado de sordera. El tinnitus localizado en un oído que se describe con un carácter tónico (como sonido de timbre, sonido de campana o tono musical alto sostenido) suele acompañarse de un trastorno de la función coclear o nerviosa. Con frecuencia el tinnitus que se relaciona con pérdida neurosensorial de la audición de alta frecuencia se describe como "chirridos" y el de frecuencia baja como "silbidos" o soplidos (Marion y Cevette). El tinnitus causado por enfermedad del oído medio (p. ej., otoesclerosis) tiende a ser más constante que el de los trastornos neurosensoriales, es de intensidad variable y tono bajo, y se caracteriza por chasquidos, estampidos y murmullos.

Como ya se remarcó, el tono del tinnitus que se relaciona con la sordera conductiva es de baja frecuencia (frecuencia media de 490 Hz, con límites de 90 a 1 450 hertzios). El que acompaña a la pérdida neurosensorial es más alto (frecuencia mediana de 3 900 Hz, con límites de 545 a 7 500 hertzios). Esta regla no se aplica a la enfermedad de Ménière, en la que el tinnitus suele describirse como silbidos, rezumbidos o rugidos de tono bajo (frecuencia mediana de 320 Hz, con límites de 90 a 900 Hz), por lo que se parece al tinnitus que acompaña a la sordera conductiva más que a la neurosensorial (Nodar y Graham). El tinnitus de la enfermedad de Ménière suele fluctuar en intensidad, como la pérdida de la audición.

El mecanismo del tinnitus tónico aún no se establece, aunque se proponen numerosas teorías. Una de ellas postula sobreactividad o desinhibición de las células vellosas adyacentes a una parte del caracol que se lesionó. Otra sugiere un desacoplamiento de las células vellosas y la membrana tectoria. Otra más se basa en la identificación de un patrón de descarga anormal de las neuronas aferentes que se atribuye a la transmisión efáptica entre las fibras nerviosas lesionadas por compresión vascular (Møller).

Tratamiento En casos especiales se ha logrado aliviar el tinnitus unilateral mediante descompresión vascular del octavo nervio en una forma comparable al espasmo hemifacial, la mioquimia del oblicuo superior y algunos casos de neuralgia trigeminal (Jannetta), pero este método es controversial. Para casi todas las formas de tinnitus, es muy poco eficaz el tratamiento (véase la revisión por Lockwood y col.). La mayoría de los pacientes termina por aceptar su presencia una vez que se le explica la naturaleza del trastorno. Es posible dotar a algunos pacientes de un instrumento audiológico especial, a manera de auxiliar de la audición, que enmascara el tinnitus al producir un sonido de tono e intensidad similares. También un dispositivo para mejorar la audición puede suprimir o disminuir el tinnitus. En la experiencia de los autores los fármacos como los anticonvulsivos y el clorhidrato de tocainida no son de utilidad. En algunos pacientes son útiles los dispositivos de ocultamiento auditivo; estos individuos pueden identificarse durante el audiograma por una mejoría con la aplicación de tonos superpuestos. Si la base de las molestias persistentes es tinnitus bilateral, con frecuencia se descubre que el paciente está ansioso o deprimido, en cuyo caso un interrogatorio cuidadoso revelará los otros síntomas de la enfermedad psiquiátrica. El tratamiento debe dirigirse entonces a los síntomas psiquiátricos. En su revisión, Lockwood y colaboradores sugieren proteger a todos los pacientes con tinnitus indiferenciado de ruidos intensos o de fármacos ototóxicos (de los cuales los principales son antibióticos aminoglucósidos, ciertos diuréticos de asa, quimioterapias neurotóxicas como la del cisplatino y tal vez dosis altas de aspirina). Estos fármacos potencialmente perjudiciales se encuentran listados en www.hearusa.com. Asimismo, el sitio en la red de la *American Tinnitus Association* puede ser útil para algunos pacientes como una fuente de tranquilidad (www.ata.org).

El tinnitus unilateral, pulsátil o fluctuante y acompañado de vértigo debe investigarse mediante estudios neurológicos y audiológicos apropiados.

Otros trastornos de la percepción auditiva

En ocasiones las lesiones pontinas pueden acompañarse de ilusiones auditivas complejas, a veces con las cualidades de alucinaciones verdaderas (*alucinosis auditiva pontina*), como en los tres pacientes descritos por Cascino y Adams. Consisten en tonos musicales alternantes, como los de un órgano; una mezcla de sonidos caótica, como una orquesta sinfónica afinando los instrumentos, o sonidos del tipo de una sirena o del zumbido de un enjambre de abejas. Estos trastornos del sentido de la audición son más complejos que el tinnitus neurosensorial, pero menos bien formados que las alucinaciones del lóbulo temporal. Suelen relacionarse con trastorno de la audición en uno o ambos oídos, y con otros signos neurológicos vinculados con lesión pontina. Se informa también un grado desagradable de hiperacusia en el oído contralateral en casos de lesiones tegmentarias de la parte alta del puente. Los potenciales evocados del tallo cerebral indican respuestas coclear, del nervio auditivo y nuclear coclear intactas. Como en el caso de la alucinosis visual peduncular, los pacientes creen que los sonidos son irreales, es decir, están convencidos de su naturaleza ilusoria.

Otro tipo bien reconocido pero inexplicable de alucinosis auditiva se produce en pacientes ancianos con sordera neurosensorial de larga duración. Durante todo el día escuchan canciones, sinfonías, música coral o melodías familiares o no familiares, interrumpidas sólo por otros ruidos ambientales o por el sueño, o cuando se enfrascan en una conversación. Los casos de los autores, como los que Hammeke y colaboradores informaron, no eran sujetos deprimidos ni dementes, y los fármacos anticonvulsivos y antipsicóticos no tuvieron efecto. Kasai y colaboradores publicaron casos de activación de la corteza auditiva derecha en la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la magnetoencefalografía. El problema es análogo al del síndrome de Charles Bonnet, en el que personas de edad avanzada con visión decadente experimentan alucinaciones visuales en abundancia (pág. 405). Los autores encontraron desconcertante que, como se mencionó, en algunos casos se implican lesiones pontinas.

Las alucinaciones auditivas complejas pueden ocurrir como parte de convulsiones del lóbulo temporal que se originan en diversas lesiones de éste. Por el contrario, las convulsiones pueden inducirse tanto por sonidos musicales como por otros estímulos auditivos. Estos tópicos se estudian en los capítulos 16 y 22. La paracusia, trastorno en el que un sonido, un tono o una voz se repiten durante varios segundos, es también un fenómeno auditivo cerebral similar en cierto sentido al fenómeno visual de palinopsia. La anatomía precisa se desconoce. Como se comenta en el capítulo 58, se estudiaron en forma extensa las alucinaciones auditivas de la esquizofrenia en relación con la actividad de los lóbulos temporales.

Causas de sordera del oído medio

Las causas frecuentes son otoesclerosis, otitis media y trauma. La otoesclerosis es el más frecuente de los diversos tipos de sordera conductiva progresiva y causa sordera bilateral (pero no necesariamente simétrica) en cerca de la mitad de los casos que inician al principio de la edad adulta (por lo general, durante el segundo o el tercer decenio de la vida). Una predisposición a otoesclerosis se trasmite como un carácter autosómico dominante de penetración variable. Anatomopatológicamente, se caracteriza por un crecimiento excesivo del hueso capsular del laberinto alrededor de la ventana oval que conduce a fijación progresiva del estribo.

Los progresos notables en la microcirugía otológica, cuya finalidad es movilizar o sustituir el estribo y reconstruir los huesecillos, cambiaron de manera importante el pronóstico de esta enfermedad; en la actualidad puede lograrse mejoría considerable de la audición en la mayoría de estos pacientes.

El empleo de antibióticos redujo mucho la incidencia de otitis media supurativa, tanto las formas aguda como crónica, que en el pasado era causa frecuente de sordera conductiva. Los ataques repetidos de otitis media serosa aún son una causa importante de pérdida de la audición de este tipo.

Las fracturas del hueso temporal, en particular las que ocurren en el eje largo del peñasco de este hueso, pueden lesionar los elementos del oído medio; a menudo hay también hemorragia hacia el interior del oído medio y rotura de la membrana timpánica. Las roturas transversales a través del peñasco del temporal tienden más a lesionar tanto los elementos cocleares y laberínticos como el nervio facial. Otras enfermedades del peñasco del temporal como enfermedad de Paget, displasia fibrosa y osteopetrosis pueden alterar la audición por compresión del nervio coclear.

Causas de sordera neurosensorial

Las explosiones de ruido intenso y sostenido en ciertos ambientes industriales o por disparos de armas de fuego o incluso música de rock pueden ocasionar pérdida de la audición neurosensorial de los tonos elevados. Ciertos fármacos antimicrobianos (p. ej., los del grupo de los aminoglucósidos y la vancomicina) lesionan las células vellosas cocleares y, después del uso prolongado, puede resultar en pérdida grave de la audición. Si estos fármacos se usaron para tratar la meningitis bacteriana, resulta difícil determinar si la causa es el antibiótico o la infección. Más fármacos de uso común se consideran ototóxicos, por lo común de manera dependiente de la dosis (véase Nadol). La quinina y el ácido acetilsalicílico pueden alterar de manera transitoria la función neurosensorial. Es probable que el tipo de pérdida auditiva neurosensorial de alta frecuencia en los ancianos (presbiacusia) se deba a degeneración neuronal, es decir, pérdida progresiva de las neuronas del ganglio espiral (Suga y Lindsay).

El caracol puede lesionarse a causa de rubeola en la mujer embarazada. Enfermedades como la parotiditis, la meningitis purulenta aguda (en particular por neumococo y *Haemophilus*) o las infecciones crónicas que se extienden desde el oído medio hacia el oído interno pueden producir sordera nerviosa en la infancia. Es posible que la infección meníngea se extienda a lo largo del acueducto coclear, elemento nervioso que conecta el espacio del líquido cerebroespinal (CSF) con la perilinfa del caracol. La vacuna contra el sarampión, la infección por *Mycoplasma pneumoniae* y la fiebre escarlatina algunas veces se relacionan con sordera aguda, con síntomas vestibulares o sin ellos. No está claro si en estos casos la sordera se debe a infección directa o representa una reacción autoinmunitaria dirigida al oído interno. Asimismo, el oído interno contiene melanocitos y su participación en la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada añade disacusia, tinnitus y sordera neurosensorial a las manifestaciones ordinarias del vitiligo de las cejas, la iridociclitis, la despigmentación de la retina y la meningitis recurrente. La hemosiderosis meníngea, un proceso raro que resulta de ataques repetidos de hemorragia subaracnoidea, también causa daño al octavo nervio y sordera, cuya causa probable es el efecto tóxico del depósito del hierro en las meninges.

La *sordera episódica en un oído,* incluso sin vértigo, resulta ser en casi todos los casos *enfermedad de Ménière* (véase más adelante). De igual preocupación para los neurólogos es el inicio en un adulto de pérdida unilateral de la audición repentina y permanente sin vértigo. Se sabe poco sobre la patogénesis de este síndrome. Se ha postulado, sin bases sólidas, una causa vascular (oclusión de la arteria auditiva o su rama coclear, o posible espasmo arterial en el curso de una migraña). No se sabe cómo interpretar los hallazgos de DeFelice y colaboradores, y asimismo de otros, que señalan que en un número desproporcionado de pacientes con pérdida repentina de la audición no existen las arterias comunicantes posteriores. Unos cuantos casos se complicaron con herpes zoster y parotiditis, pero con estas excepciones aún no se comprueba una relación con las infecciones respiratorias víricas habituales. En un estudio prospectivo de 88 casos de pérdida auditiva neurosensorial aguda, dos tercios recuperaron su audición por completo en pocos días o una o dos semanas (Mattox y Simmons). La recuperación fue mucho más lenta y a menudo incompleta en el resto de los pacientes; en este último grupo la pérdida de la audición fue predominantemente para los tonos altos y en algunos casos se vinculó con diversos grados de vértigo y respuestas calóricas hipoactivas.

Se informó *pérdida de la audición neurosensorial bilateral de aparición súbita* después de una operación de derivación cardiopulmonar y se atribuyó a microémbolos. Con menos frecuencia tal hecho sigue a la anestesia general para intervenciones quirúrgicas no otológicas (Evan y col.); la patogénesis se desconoce. Ninguno de los agentes terapéuticos populares actuales —como histamina, bloqueadores de los canales del calcio, anticoagulantes, inhalación de carbógeno y esteroides— parece afectar el resultado de la sordera unilateral o bilateral súbita sin vértigo. No obstante, a menudo se prescriben corticoesteroides.

Los otólogos describen un tipo neurosensorial progresivo de pérdida de la audición como manifestación tardía de la sífilis congénita que suponen ocurre a pesar del tratamiento previo con dosis adecuadas de penicilina. Se afirma que la administración de esteroides a largo plazo puede ser útil en estos casos. Las bases fisiopatológicas de la pérdida de la audición aún no se identifican y sus relaciones causales con la sífilis congénita todavía no se establecen.

El nervio *auditivo* puede afectarse por tumores del ángulo cerebelopontino o por meningitis crónica, micótica, linfomatosa, carcinomatosa, tuberculosa o de otros tipos y rara vez en la sarcoidosis. Al parecer la meningitis linfomatosa es la causa más probable de la pérdida auditiva unilateral, y los autores vieron varios de estos casos en los que ningún otro nervio craneal se infiltró. La meningitis carcinomatosa puede causar la misma alteración pero casi siempre en el contexto de otras parálisis de nervios craneales y raquídeos (véase cap. 31). Los tumores sólidos que incluyen al nervio auditivo con mayor frecuencia son schwannomas, neurofibromas, meningiomas, dermoides y carcinoma metastásico. En la neurofibromatosis central (del tipo II), la afección de neuronas acústicas a menudo es bilateral. La sordera unilateral también puede ser resultado de placas desmielinizantes, infarto o tumor que afectan las fibras nerviosas cocleares o los núcleos en el tallo cerebral. Rara vez la sordera se debe a lesiones bilaterales de los lóbulos temporales (cap. 22). La alteración denominada *sordera pura a las palabras* se debe también a enfermedad del lóbulo temporal; las palabras habladas no pueden comprenderse a pesar de la percepción de tonos puros y la audiometría normales y de los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral también normales. Este trastorno se describe en el capítulo 23.

Sordera hereditaria (cuadro 15-1) Se conoce un gran número de *síndromes determinados genéticamente* que se caracterizan por un tipo de sordera nerviosa o conductiva, algunos congénitos y otros

Cuadro 15-1

Formas genéticas representativas de pérdida de la audición

DESIGNACIÓN	HERENCIA	DEFECTO GÉNICO	TIPO DE PÉRDIDA DE LA AUDICIÓN	DEFECTOS RELACIONADOS	FRECUENCIA
I. No sindrómica					
DFN A	AD	GJB2 (conexina), MYO7, USH, SLC26A4, y variantes alélicas de estos genes; GJB2 causa la mitad de los casos en la mayor parte de las poblaciones (AD)	Sensorioneural progresiva	Mismo locus que el que causa pérdida de la audición sindrómica, como los síndromes de Usher y Pendred, según se comenta abajo; 80% de sordera hereditaria por gen recesivo	Causa la mitad de la sordera recesiva no sindrómica (conexina)
DFN B	AR (más común)				
DFN X	Ligada a X				
Otoesclerosis familiar	AD con penetrancia reducida	COLIA1	Conductiva		
II. Sindrómica					
Waardenburg Tipo I	AD	PAX3 y algunas debidas a SOX, WSIV (factores de transcripción)	Sensorioneural variable	Cantos distópicos, heterocromía, iritis, poliosis	Pérdida de la audición sindrómica dominante más común; causa 3% de pérdida de la audición en la niñez
Tipo II				El mismo tipo I pero sin distopía	
Tipo III				Defectos de la extremidad superior	
Tipo IV		EDN (receptores en vías de endotelina)		Defectos pigmentarios y enfermedad de Hirschsprung	
Síndrome braquio-oto-renal	AD	EYA1 en la mitad (factor de transcripción relacionado en el desarrollo del oído interno y el riñón)	Conductiva (75%), sensorioneural y mixta	Segunda forma dominante más común de pérdida de la audición. Quistes de la hendidura braquial, paladar hendido, malformaciones del oído externo y el riñón	2%
Stickler	AD	STL 1-3	Pérdida de la audición sensorioneural progresiva	Paladar hendido, displasia epifisaria; miopía grave y desprendimiento de la retina en los tipos 1 y 3	
Neurofibromatosis tipo 2	AD	NF2	Neuromas acústicos	Obvio en MRI; propensión a otros tumores	

Usher Tipo 1	AR	Genes USH (miosina no convencional y moléculas de adherencia)	Pérdida de la audición sensorioneural congénita grave, disfunción vestibular; retinitis pigmentaria	Tipos recesivos más comunes; retinitis pigmentaria después de la primera década; en el tipo 1 es anormal la función vestibular	3-6%
Tipo 2			Pérdida de la audición moderada a grave, retinitis tardía		
Tipo 3			Pérdida de la audición progresiva y retinitis variable		
Pendred	AR	SCL13A4 en la mitad (la misma mutación causa pérdida de la audición no sindrómica)	Pérdida de la audición sensorioneural congénita profunda; laberinto óseo anormal (displasia de Mondini)	Bocio eutiroideo	4%
Jervell y Lange-Nielsen	AR	KVQT, KCNE (rectificador tardío de potasio del oído interno)	Sordera congénita	Intervalo QT prolongado en el ECG; síncope, muerte súbita	<1%
Refsum	AR		Sordera sensorioneural progresiva	Retinitis pigmentaria, polineuropatía sensorial; ácido fitánico elevado	
Alport	Ligada a X	Ligada a X en 85% pero también formas dominantes y recesivas (formación de membrana basal en cóclea, ojo y riñón)	Pérdida de la audición sensorioneural progresiva	Glomerulonefritis e insuficiencia renal	1%
Mohr-Tranebjerg	Ligada a X	TIMMBA (una proteína de translocación de citosol a mitocondria)	Sordera de la niñez progresiva	Incapacidad visual, distonía, retraso leve	
Kearns-Sayre	Mitocondriásica	MTRNT 1 en el sitio 3243 y MTTS 1 del genoma mitocondriásico	Pérdida de la audición sensorioneural progresiva de inicio tardío	Diabetes, otras características asociadas típicamente con mutaciones mitocondriásicas —véase cap. 37	
Bartter IV		BSND; canal de Cl^-	Congénita, grave	Pérdida de sal	

Claves: AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

que inician en la infancia y al principio de la edad adulta (véanse los artículos de Tekin y col. y de Gorlin).

Casi todos los casos de sordera congénita se heredan con carácter autosómico recesivo sin otras características sindrómicas. En la mayor parte de los restantes, la herencia es de tipo autosómico dominante y en un número pequeño está ligada al sexo.

El adelanto singular en este campo ha sido la identificación en la sordera no sindrómica recesiva de una mutación del gen 26 de conexina en el cromosoma 13 (designado GJB2). Esta mutación se encuentra en la mitad de los casos familiares recesivos de sordera pura y, lo más notable, ocurre la misma anormalidad génica en 37% de los casos de sordera congénita esporádica ostensible (Estivill y col. y Morell y col.). La proteína conexina es un componente de las uniones de intersticio y se piensa teóricamente que la mutación interfiere con el reciclamiento de potasio de las células piliformes cocleares a la endolinfa. Como resultado del proyecto del genoma, se detectaron más de otros 20 locus génicos que pueden relacionarse con síndromes de sordera congénita; los resumieron Tekin y colaboradores. Pero con excepción del de la conexina, ninguno explica más que una proporción muy pequeña de los casos. Los tipos sueltos de sordera congénita se denominan por genes llamados DFN, por ejemplo, la mutación de conexina está en DFNB1. Los errores genéticos incluyen proteínas citoesqueléticas o estructurales del órgano de Corti o el aparato del canal iónico.

También debe resaltarse que la sordera es un componente de más de 400 síndromes genéticos diferentes (p. ej., Waardenburg, braquio-oto-renal, Stickler, Pendred, Usher, Alport, Bartter, entre muchos otros enlistados en el cuadro y los omitidos por su rareza). A este respecto, el hallazgo de una mutación en un gen llamado PAX3, en el síndrome de Waardenburg, al inicio de la década de 1990, inició un diluvio de otros defectos génicos que sustentan los múltiples trastornos que se describieron en bases clínicas en el siglo anterior. Los errores génicos que dan lugar a algunas de estas enfermedades, en particular el síndrome de Usher, también pueden causar sordera congénita no sindrómica. Las formas sindrómicas de sordera genética se clasificaron en gran parte basándose en sus defectos asociados: retinitis pigmentaria, malformaciones del oído externo; anormalidades integumentarias como hiperqueratosis, hiperplasia o escasez de cejas, albinismo, áreas grandes hiperpigmentadas o hipopigmentadas, anormalidades oculares como hipertelorismo, miopía grave, atrofia óptica y cataratas congénitas y juveniles, y deficiencia mental; anormalidades esqueléticas, y anomalías renales, tiroideas o cardiacas. La sordera también es una característica de varios trastornos mitocondriásicos, en particular el síndrome de Kearns-Sayre y, en ocasiones, el síndrome MELAS (pág. 844). (Resulta de interés que es alta la posibilidad de que el efecto ototóxico de los antibióticos aminoglucósidos se deba a disfunción mitocondriásica.) El síndrome de Wolfram puede tener un origen genético nuclear o mitocondriásico. En el cuadro 15-1 se resumen este último y los otros síndromes hereditarios principales. Chinnery y colaboradores resumieron las causas mitocondriásicas de sordera. En los capítulos 37 y 39 se comenta con mayor amplitud la asociación de sordera neurosensorial con enfermedades neurológicas degenerativas.

Asimismo, debe mencionarse un grupo de aplasias acústicas diferentes de las degeneraciones. Se han descrito cuatro tipos de aplasia del oído interno: 1) *defecto de Michel,* una ausencia total de la cápsula ótica y el octavo nervio; 2) *defecto de Mondini,* un desarrollo incompleto de los laberintos óseo y mebranoso y el ganglio espiral; 3) *defecto de Scheibe,* una displasia membranosa cocleosacular con atrofia de los nervios vestibular y coclear, y 4) aberraciones cromosómicas raras (trisomías) que se caracterizan por anormalidad del órgano final y ausencia del ganglio espiral.

Sordera histérica

Es posible diferenciar la sordera histérica y simulada de la causada por enfermedad estructural de diversas maneras. Por lo general, en la sordera bilateral la distinción se establece al observar un parpadeo (reflejo cocleoorbicular) o una alteración en la transpiración (reflejo cutáneo psicogalvánico) en respuesta a los sonidos intensos. La sordera histérica unilateral puede detectarse mediante un audiómetro, con ambos oídos conectados, o al susurrar en la campana de un estetoscopio que el paciente tiene colocado en los oídos, cerrando primero uno de los tubos y después el otro sin que el paciente se percate. La presencia de las primeras ondas de potenciales evocados auditivos del tallo cerebral proporciona una evidencia indiscutible de que los sonidos alcanzan las estructuras auditivas receptoras y que el paciente debe ser capaz de oír. Debe recordarse que una crisis breve de sordera con preservación total del conocimiento puede deberse a actividad convulsiva en un lóbulo temporal (supresión epiléptica de la audición).

MAREOS Y VÉRTIGO

Los mareos y otras sensaciones de desequilibrio son, junto con la cefalea, la dorsalgia y la fatiga, las quejas más frecuentes entre los pacientes médicos externos (Kroenke y Mangelsdorff). La importancia de estas quejas varía mucho. Casi todas estas manifestaciones son benignas, pero siempre pueden indicar la presencia de un trastorno neurológico importante. El diagnóstico de la enfermedad subyacente demanda el análisis correcto de los mareos; primero se identifica la naturaleza funcional del trastorno y luego se determina su localización anatómica. Este enfoque clásico para el diagnóstico neurológico tiene su valor máximo en el paciente cuya queja principal es el mareo.

El paciente aplica el término *mareo* a diversas experiencias sensitivas: sensación de torsión o giro así como balanceo no rotatorio, debilidad, sensación de desmayo, de cabeza hueca o inestabilidad. Los fenómenos como visión borrosa, sensaciones de irrealidad, síncope e incluso pequeño mal u otros fenómenos convulsivos pueden llamarse “crisis de mareo”. Por tanto es indispensable interrogar al paciente respecto a la manera en que utiliza el término como primera etapa del estudio clínico. En esencia el médico debe saber si los síntomas tienen las cualidades específicas del vértigo —que en este capítulo se refiere a todas las ilusiones subjetivas y objetivas de movimiento o posición— o si se clasifican de manera más propia como mareo no rotatorio o seudovértigo. La distinción entre estos dos grupos de síntomas se efectúa tras una breve descripción de los factores que participan en el mantenimiento del equilibrio.

Consideraciones fisiológicas

Diversos mecanismos se encargan de mantener la postura equilibrada y la percepción de la posición del cuerpo en relación con los alrededores. Los impulsos aferentes continuos provenientes de ojos, laberintos, músculos y articulaciones informan al individuo la posición de las diversas partes de su cuerpo. Los movimientos de adaptación necesarios para conservar el equilibrio se efectúan en respuesta a estos impulsos. En condiciones normales las personas no se percatan de estos ajustes puesto que operan en gran medida como mecanismos reflejos. Los impulsos aferentes más importantes son los siguientes:

1. Impulsos visuales de las retinas y tal vez impulsos propioceptivos de los músculos oculares, que permiten al individuo juzgar la distancia entre los objetos y el cuerpo. Esta información se

coordina con la información sensorial de los laberintos y el cuello (véase más adelante) para estabilizar la mirada durante los movimientos de la cabeza y el cuerpo.

2. Impulsos de los laberintos, que funcionan como propioceptores espaciales de alta especialización y registran los cambios en la velocidad del movimiento (aceleración o desaceleración) y la posición del cuerpo. Las crestas de los tres conductos semicirculares perciben la aceleración angular de la cabeza (lado a lado o rotacional), y las máculas sacular y utricular perciben la aceleración lineal y la gravedad. El estímulo real en cada una de estas estructuras es el desplazamiento de las vellosidades de las células sensitivas. En los conductos semicirculares esto se logra con el movimiento del líquido endolinfático, que a su vez es inducido por la rotación de la cabeza y ocasiona la ilusión de rotación. En el utrículo y el sáculo las vellosidades se desplazan en respuesta a la fuerza de gravedad sobre los otolitos, lo que origina una sensación de desplazamiento lineal o inclinación. En cualquier caso el movimiento genera una carga eléctrica en las células vellosas que despolariza las transmisiones nerviosas e inicia impulsos en el nervio vestibular, con la producción de dos respuestas reflejas principales: la vestibuloocular, que estabiliza los ojos, y la vestibuloespinal, que estabiliza la posición de la cabeza y el cuerpo.
3. Impulsos de los propioceptores de las articulaciones y los músculos, que son esenciales para todos los movimientos reflejos, posturales y volitivos. Los provenientes del cuello tienen importancia especial para relacionar la posición de la cabeza con el resto del cuerpo. Los órganos de los sentidos que se mencionaron antes están conectados con el cerebelo y con centros y vías neurales que se localizan en el tallo cerebral, en particular los núcleos vestibulares, y con los núcleos oculomotores por medio de los fascículos longitudinales mediales. Estas estructuras cerebelosa y del tallo cerebral son los coordinadores importantes de los datos sensitivos y proporcionan los ajustes posturales y el mantenimiento del equilibrio. Constituyen la base de lo que se llama "mecanismos de constancia espacial", mediante los cuales se integran las percepciones del propio yo (el esquema del cuerpo) y el entorno del individuo (el esquema del medio ambiente). Cualquier enfermedad que altere estos mecanismos neurales ocasiona vértigo y desequilibrio. La interdependencia de los dos esquemas (el propio y el medioambiental) se atribuye al hecho de que los diversos órganos de los sentidos —retinianos, laberínticos y propioceptivos— por lo general se activan de manera simultánea por cualquier movimiento corporal. A través de un proceso de aprendizaje el individuo ve los objetos como estacionarios mientras él se encuentra en movimiento y los objetos móviles presentan movimiento cuando el individuo está móvil o estacionario. A veces, en especial cuando la información sensorial es incompleta, el individuo confunde los movimientos de los alrededores con los movimientos de su cuerpo. Un ejemplo bien conocido es la sensación de movimiento que se experimenta en un tren estacionado cuando un tren contiguo está en movimiento. En este marco de referencia la orientación del cuerpo en relación con sus alrededores depende de mantener una relación ordenada entre el esquema corporal y el esquema de los alrededores; como corolario, se produce desorientación del espacio, o desequilibrio, cuando esta relación se altera.

Otro factor que influye en el equilibrio es el efecto del envejecimiento (págs. 106 y 521). Los ancianos pueden perder el equilibrio al extender el cuello y en general sus aferencias sensitivas periféricas están trastornadas, lo mismo que los mecanismos posturales, fenómenos que vuelven más frecuentes las caídas. Una lesión destructiva de uno o ambos laberintos puede dejar al anciano con desequilibrio permanente, en tanto que la persona más joven compensa con prontitud la pérdida.

Características clínicas del vértigo y los mareos (seudovértigo)

Vértigo El interrogatorio y la exploración física cuidadosos suelen sentar las bases para separar el vértigo verdadero de los mareos del paciente ansioso y de los otros tipos de seudovértigo. El reconocimiento del tipo de vértigo no es difícil cuando el paciente señala que los objetos de su ambiente giran o se mueven rítmicamente en una dirección, o que tiene la sensación de que su cabeza y su cuerpo dan vueltas. (En ocasiones se logra la distinción entre el vértigo subjetivo, que significa sensación de que el propio cuerpo gira, y el objetivo, que constituye una ilusión de movimiento del ambiente, pero su importancia es dudosa.) No obstante, a menudo el paciente no es tan explícito. La sensación puede describirse como un movimiento del cuerpo en vaivén hacia delante y hacia atrás, y hacia arriba y hacia abajo, por lo general de la cabeza, o el paciente puede comparar la sensación con la impartida por el vaivén de un barco que navega en alta mar. O quizá parezca que el suelo o las paredes se inclinan o se hunden y elevan. Cuando el individuo camina puede sentirse inestable y con la sensación de que se desvía hacia un lado. O tal vez sienta que se inclina o se ve atraído hacia el suelo o hacia un lado u otro (inclinación estática), como si lo atrajera un imán potente. Esta sensación de impulsión, o pulsión, es característica del vértigo. La oscilopsia, movimiento ilusorio del ambiente, es otro efecto de los trastornos vestibulares, sobre todo si la inducen los movimientos de la cabeza. Algunos pacientes observadores pueden percibir un movimiento rítmico del ambiente a causa de nistagmo.

Algunos individuos son capaces de identificar sus síntomas sólo cuando se les pide que los comparen con la sensación de movimiento que experimentan al detenerse después de una rotación rápida. Si el individuo no es observador o sus descripciones resultan imprecisas, una táctica útil consiste en provocar cierto número de sensaciones distintas haciéndolo girar con rapidez, irrigando sus oídos con chorros de agua caliente y fría, y solicitándole luego que se incline durante 1 min y después se enderece, al pedirle que se mantenga de pie relajado durante 3 min, mientras se le verifica la presión arterial en busca de efecto ortostático, y se le solicita que hiperventile durante 3 min. Es probable que el interrogatorio sea demasiado impreciso para las finalidades diagnósticas si el paciente es incapaz de distinguir entre estos diversos tipos de mareos inducidos o de determinar la semejanza de uno de los tipos con su propio estado.

Cuando los síntomas del paciente son leves o los describe de manera deficiente, algunos aspectos menores de su historia clínica —resistencia a encorvarse o a caminar durante un ataque; tendencia a inclinarse hacia un lado; agravamiento de los síntomas al rodarse sobre la cama o al cerrar los ojos; sensación de desequilibrio cuando efectúa un giro rápido sobre un pie o en un automóvil, y preferencia por una posición del cuerpo o la cabeza— ayudan a identificarlos como vértigo. En el otro extremo de la escala se encuentran los ataques de aparición muy repentina y gravedad suficiente para determinar que el paciente caiga al suelo. Los ataques vertiginosos que ocurren de manera independiente de la variedad ordinaria caracterizan estas crisis de caídas al suelo como parte de la enfermedad de Ménière (véase más adelante). Por otra parte, no es probable que una sensación vertiginosa que no empeora de manera notable agitando vigorosamente la cabeza se relacione con vértigo.

Salvo las formas más leves de vértigo, todas las demás se acompañan de cierto grado de náuseas, vómitos, palidez, diaforesis y algunas dificultades para caminar. El paciente puede simplemente resistirse a caminar o lo hace de manera inestable y se inclina hacia un lado, o quizá sea incapaz de caminar en lo absoluto si el vértigo es intenso. Forzado a recostarse, el in-

dividuo se percata de que una posición, casi siempre sobre un lado con los ojos cerrados, reduce el vértigo y las náuseas, y que el movimiento más ligero de la cabeza los agrava. Una forma común de vértigo, el llamado vértigo posicional benigno (véase más adelante), ocurre sólo con el cambio de posición que acompaña el acostarse, sentarse o girar. El origen de la marcha atáxica relacionada con el vértigo (ataxia vertiginosa) se reconoce "en la cabeza", no en el control de las piernas y el tronco. Es notable que la coordinación de los movimientos de las extremidades del individuo no se trastorna en estas circunstancias, un aspecto que señala la diferencia de la mayor parte de las enfermedades cerebelosas. La pérdida del conocimiento como parte de un ataque vertiginoso casi siempre significa otro tipo de trastorno (convulsiones o desmayos).

Seudovértigo El vértigo verdadero debe distinguirse de los síntomas de *deslizamiento y otras variedades de seudovértigo*. El paciente, quien sólo se queja de mareo, durante el interrogatorio minucioso describe sus síntomas como una sensación de balanceo, desorientación, de estar nadando o, menos a menudo, de inseguridad o desequilibrio, "caminar en el aire", desmayo o alguna otra sensación en la cabeza fuera de lo común. Estas experiencias sensoriales son en particular comunes en estados que se caracterizan por ansiedad o ataques de pánico; a saber, ansiedad neurótica, histeria y depresión. Se reproducen en parte mediante la hiperventilación y entonces puede apreciarse que varios grados de aprensión, palpitación, jadeo, temblor y transpiración son concurrentes.

Esta constelación de síntomas no vertiginosos se denomina en forma vaga vértigo "fóbico", "funcional" y "psicógeno". Todos los clínicos atienden muchos de estos casos. En la experiencia extensa de Brandt, el vértigo fóbico fue el segundo sólo después del vértigo posicional benigno (que se describe más adelante) como una causa de consulta en su clínica. Este autor relaciona el trastorno con temporadas de ansiedad y pánico, pero encuentra que existe con mayor frecuencia como una entidad independiente que mejora después de explicar y tranquilizar al paciente con cuidado. Los autores concuerdan con Furman y Jacobs en que el término *vértigo psiquiátrico*, si se usa, debe restringirse al que ocurre como parte de un síndrome psiquiátrico reconocido, en particular un trastorno de ansiedad. Parece haber algún interés en distinguir los síntomas no vertiginosos con designaciones distintas con base en los escenarios en los que suelen ocurrir ("síndrome del supermercado", "síndrome de desorientación del automovilista", "vértigo fóbico postural", "neurosis de la calle", etc.). Furman y Jacobs relacionaron el vértigo psiquiátrico con grados menores de disfunción vestibular, pero no pudieron determinar si estos pacientes presentan un trastorno laberíntico genuino.

Las alteraciones oculomotoras, como la oftalmoplejía con diplopía de aparición abrupta, son una causa de desorientación espacial y sensaciones breves de vértigo, náuseas ligeras y tambaleo. Estos síntomas alcanzan su máxima manifestación cuando el paciente mira en la dirección de la acción del músculo paralizado; se atribuye a la recepción de dos imágenes visuales conflictivas. Algunas personas normales pueden experimentar dichos síntomas por periodos breves cuando se ajustan por primera vez las lentes bifocales. En un síntoma peculiar llamado el *fenómeno de Tulio*, un sonido intenso o, rara vez, el bostezo produce una sensación breve de vértigo. En algunas personas con dicho síntoma se encuentra ausencia o adelgazamiento del techo óseo del conducto semicircular superior (esto se detecta por CT de cortes finos). A veces este síntoma se informa en los pacientes con enfermedad de Ménière.

Otros síntomas seudovertiginosos son menos definidos. En los estados anémicos graves, sobre todo la anemia perniciosa, y en la estenosis aórtica, la fatiga fácil y la languidez pueden acompañarse de sensación de cabeza hueca, relacionada en particular con el cambio postural y los esfuerzos. En el paciente enfisematoso los esfuerzos físicos pueden acompañarse de debilidad y sensaciones cefálicas peculiares, y es posible que los paroxismos violentos de tos produzcan mareos e incluso desmayo (síncope tusivo) que se deben a reducción del retorno venoso hacia el corazón. Los mareos que a menudo se relacionan con la hipertensión son difíciles de valorar; en algunos casos son expresión de ansiedad o pueden deberse a un ajuste inestable del flujo sanguíneo cerebral. Los mareos posturales son otro estado en el que los reflejos vasomotores inestables impiden la circulación cerebral constante; son frecuentes en las personas con hipotensión ortostática primaria y en los pacientes que toman fármacos antihipertensivos, así como en individuos con polineuropatía que tienen un componente autónomo. Tales personas, al levantarse de manera repentina de las posiciones de decúbito o sedente, experimentan un mareo de tipo oscilatorio, oscurecimiento de la visión y manchas delante de los ojos que duran varios segundos. El paciente se ve forzado a quedarse quieto y a sostenerse sujetándose a un objeto cercano. En ocasiones ocurre un ataque de síncope en estos momentos (cap. 18). La hipoglucemia da lugar a otra forma de seudovértigo que se caracteriza por una sensación de hambre y se acompaña de temblor, diaforesis y otros síntomas vegetativos. La intoxicación —en particular con alcohol, sedantes y anticonvulsivos— puede inducir un vértigo inespecífico y, en las etapas avanzadas de la intoxicación, vértigo verdadero.

En la práctica no suele ser difícil separar estos tipos de seudovértigo del vértigo verdadero puesto que no se presenta ninguna de las sensaciones de rotación, impulsión, movimientos hacia arriba o hacia abajo, oscilopsia u otros trastornos de los movimientos tan característicos del último. También están ausentes los síntomas clásicos del vértigo verdadero, a saber, náuseas, vómitos, tinnitus y sordera, marcha inestable y obtención de alivio al sentarse o quedarse quieto.

Causas neurológicas y otológicas de vértigo

El hecho de que el vértigo puede ser un aura de ataque epiléptico se inclina en favor de que este síntoma puede tener un origen corticocerebral. La estimulación eléctrica de la corteza cerebral en el paciente no anestesiado, ya sea en las superficies posterolaterales del lóbulo temporal o del lóbulo parietal inferior, junto a la fisura de Silvio, puede desencadenar vértigo intenso (pág. 277); empero, la ocurrencia de vértigo como síntoma inicial de una crisis convulsiva es infrecuente. En estos casos ocurre una sensación de movimiento —ya sea del cuerpo que se aparta del lado de la lesión o del ambiente en la dirección opuesta— que dura unos cuantos segundos antes de sumergirse en otra actividad convulsiva. La *epilepsia vertiginosa* de este tipo debe distinguirse de las *convulsiones vestibulógenas*, en las que una descarga vestibular excesiva sirve como estímulo de las convulsiones. Esta última es una forma rara de epilepsia refleja en que las pruebas que inducen el vértigo pueden ocasionar la crisis convulsiva (cap. 16).

El tema de la *migraña* como una causa de vértigo ha dado lugar a muchas discusiones. Varios clínicos autorizados atribuyen muchos casos de mareo y vértigo inexplicables de otra manera a migraña con aura, pero no es del todo claro si se refieren a un ataque de migraña basilar, por lo general en niños (vértigo migrañoso), o a episodios de desequilibrio o vértigo vago en algunas ocasiones en migrañosos, lo que ha sido más típico en la experiencia de los autores. En una encuesta extensa por Neuhauser y colaboradores se encontró que 7 a 9% de los pacientes tuvo síntomas migrañosos convencionales durante un ataque vertiginoso o después del mismo, y la mitad de los de vértigo se acompañaba de manera regular de migraña. Esta cifra es por cierto más alta que todas las prácticas, pero al parecer apoya que la migraña puede causar vértigo.

El que las lesiones del cerebelo produzcan vértigo depende de la parte de este órgano que esté afectada. Es posible que los grandes procesos destructivos en los hemisferios cerebelosos y el vermis no causen vértigo. No obstante, los accidentes vasculares cerebrales en el territorio de la rama medial de la arteria cerebelosa posteroinferior (que se origina distalmente a las ramas que van hacia el bulbo raquídeo y, por tanto, no afecta la porción lateral de esta estructura) pueden ocasionar vértigo intenso *indistinguible del que se debe a trastorno laberíntico*. En dos de estos pacientes estudiados desde el punto de vista patológico se encontró una gran zona de infarto que se extendía hasta la línea media y que afectaba el lóbulo floculonodular (Duncan y col.). En estos casos la caída ocurrió hacia el lado de la lesión; los pacientes presentaron nistagmo de la mirada hacia cada lado, pero era más acentuado con la mirada hacia el lado del infarto. Estos hallazgos se confirmaron mediante CT y MRI (Amarenco y col.). Por otra parte, la enfermedad laberíntica suele producir sobre todo nistagmo unidireccional hacia el lado opuesto del laberinto trastornado e inclinación o caída hacia el lado afectado; es decir, la dirección del nistagmo es la opuesta a la del lado de la caída y el sobrepasamiento de un punto (el último se refiere a sobrepasar un objetivo con los ojos cerrados, como lo describió originalmente Bárány). Al inicio del curso de un ataque agudo de vértigo, cuando puede ser difícil valorar la marcha y la calidad del nistagmo, es necesario excluir infarto o hemorragia cerebelosa mediante procedimientos de imagenología.

Biemond y DeJong describieron una clase de nistagmo y vértigo que se origina en las raíces cervicales superiores y los músculos y ligamentos que inervan (el llamado vértigo cervical). Se dice que el espasmo de los músculos cervicales, los traumas del cuello y la irritación de las raíces sensitivas cervicales superiores producen estimulación espinovestibular asimétrica y por tanto ocasionan nistagmo, vértigo prolongado y desequilibrio. El vértigo cervical se atribuye también a insuficiencia circulatoria en el territorio vertebrobasilar. Toole y Tucker demostraron flujo reducido por estos vasos (en cadáveres) al girar o hiperextender la cabeza. En opinión de los autores, la coexistencia del "vértigo cervical" y nistagmo, o por lo menos estas interpretaciones de su ocurrencia, aún es motivo de dudas. Sin embargo, los autores reconocen que han tenido pacientes con distonía cervical que describen algo semejante a vértigo y ello puede indicar una relación entre propioceptores cervicales y vértigo.

Más adelante se comentan las causas de vértigo diferentes de la enfermedad de Ménière que se originan en el nervio vestibular.

En resumen, aunque las lesiones de la corteza cerebral, los ojos, el cerebelo y quizá los músculos cervicales pueden causar vértigo, no son los orígenes frecuentes de este síntoma y el vértigo rara vez es la manifestación dominante de enfermedad en estas partes. Para todas las finalidades prácticas, el vértigo indica un trastorno de los órganos vestibulares terminales, la división vestibular del octavo nervio o los núcleos vestibulares en el tallo cerebral y sus conexiones inmediatas, incluida la parte inferior del cerebelo. El problema clínico se resuelve por sí mismo al decidir qué parte del aparato laberíntico vestibular está afectada de manera primordial. Por lo general esta decisión puede tomarse con base en la forma del ataque vertiginoso, en la naturaleza de los síntomas y signos auxiliares, y las pruebas de la función laberíntica. Estas últimas se describen a continuación, seguidas por una descripción de los síndromes laberíntico-vestibulares frecuentes.

Pruebas de la función laberíntica

La prueba más rudimentaria de la función del laberinto consiste tan sólo en pedir al paciente que agite la cabeza de un lado a otro a fin de despertar los síntomas que estimulan el mareo descrito y observar el grado de inestabilidad postural durante esta maniobra. Una caída y el aumento notable del mareo casi siempre indican una enfermedad laberíntica. Asimismo, puede desencadenarse nistagmo, lo que indica inestabilidad vestibular. La "prueba de impulso rápido de la cabeza" proporciona más información y se lleva a cabo al pedirle al enfermo que se fije en un blanco, tras lo cual el examinador gira rápidamente la cabeza del paciente 10 grados (es necesario explicar el procedimiento a fin de alentar al enfermo a que relaje los músculos del cuello y continúe enfocado en el punto de fijación). Se observan los ojos a fin de valorar si se deslizan del blanco; ello es más obvio por un regreso sacádico rápido al punto de enfoque. Se despierta inestabilidad ocular cuando el paciente gira la cabeza hacia el lado del laberinto afectado. Halmagyi señala que el uso del reflejo vestíbulo-coclear es una de las pruebas a la cabecera más seguras de la función del laberinto.

Las maniobras diseñadas para despertar vértigo posicional cambiando con celeridad de la posición sentada a la supina con la cabeza girada hacia un lado causan vértigo en varios padecimientos, pero se destinan específicamente para detectar el llamado vértigo posicional y se describen más adelante.

Es posible utilizar varias otras pruebas interesantes pero no validadas que causan inestabilidad en la posición fija y en la marcha a fin de complementar las pruebas convencionales para disfunción vestibular. La maniobra de Unterberger requiere que el paciente camine en su sitio con los ojos cerrados y los brazos extendidos. De manera habitual, se observan más o menos 15 grados de rotación; la asimetría de la función del laberinto se evidencia por una rotación excesiva al contrario del lado enfermo. Una prueba relacionada que se atribuye a Fukada consiste en pedir al paciente que camine alrededor de una silla con los ojos cerrados; un incremento o disminución del radio indica un desequilibrio entre los dos lados del aparato laberíntico. No obstante, con frecuencia estas dos pruebas también muestran anormalidades en enfermedades del cerebelo y se ha dudado de la sensibilidad de maniobras como las anteriores. Sólo cabe comentar que en la experiencia de los autores al parecer demuestran lesiones vestibulocerebelosas, pero no son más útiles que otras investigaciones a la cabecera menos complicadas.

La irrigación del oído externo con agua fría y caliente (prueba calórica u oculovestibular) puede usarse para descubrir un trastorno o pérdida del nistagmo inducido de manera térmica sobre el lado afectado. En la prueba calórica la cabeza del paciente se inclina hacia delante 30° a partir del plano horizontal; esto pone el conducto semicircular horizontal en un plano vertical, posición de sensibilidad máxima de este conducto para la estimulación térmica. Cada conducto auditivo externo se irriga durante 30 seg, primero con agua a 30°C y después a 44°C (7°C por debajo y por arriba de la temperatura corporal), con una pausa de por lo menos 5 min entre cada lavado. En las personas normales el agua más fría induce desviación tónica ligera de los ojos hacia el lado que se irriga, a lo que sigue, tras un periodo latente de cerca de 20 seg, nistagmo hacia el lado opuesto (dirección de la fase rápida). El agua caliente induce nistagmo hacia el lado irrigado. (Como se comenta en el cap. 14, ésta es la base para la nemotecnia "COWS", del inglés *cold opposite*, *warm same* [frío opuesto, caliente igual] en referencia a la dirección del nistagmo compensador.) En los sujetos normales el nistagmo suele persistir durante 90 a 120 seg, aunque los límites son bastante mayores. Los individuos sensibilizados pueden experimentar náuseas y síntomas de actividad refleja vagal excesiva.

La irrigación simultánea de ambos conductos con agua fría produce desviación tónica de los ojos hacia abajo, con nistagmo (componente rápido) hacia arriba. La irrigación bilateral con agua caliente ocasiona un movimiento tónico hacia arriba y nistagmo en la dirección opuesta. Las pruebas calóricas resuelven dentro de buenos límites de confianza si los órganos vestibulares terminales

reaccionan y la comparación de las reacciones de los dos oídos indica cuál es el parético. El registro de los movimientos durante la prueba, como se describe más adelante, permite cuantificar estas respuestas. La estimulación galvánica del laberinto no ofrece ninguna ventaja sobre la estimulación calórica.

La estimulación vestibular (laberíntica) puede producirse haciendo girar al paciente en una silla de Bárány o en cualquier tipo de silla giratoria. Los ojos del paciente deben mantenerse cerrados o tapados, o desenfocados con lentes de Frenzel durante la rotación para evitar los efectos del nistagmo optocinético. La electronistagmografía (ENG) proporciona un método más refinado para detectar alteraciones de la función del laberinto porque permite registrar con precisión los movimientos del ojo sin fijación visual. La ENG suele acoplarse a la estimulación calórica o dispositivos modernos para pruebas rotacionales que permiten controlar con precisión la velocidad, aceleración y extensión de la rotación mejor de lo que puede llevarse a cabo con la silla tradicional de Bárány.

Enfermedad de Ménière y otras formas de vértigo laberíntico

La enfermedad laberíntica es la causa más frecuente de vértigo verdadero. La variedad clásica, *enfermedad de Ménière*, se caracteriza por ataques recurrentes de vértigo relacionados con tinnitus y sordera fluctuantes. Uno u otro de los últimos síntomas —pero rara vez ambos— pueden estar ausentes durante los ataques iniciales de vértigo, pero siempre se manifiestan conforme la enfermedad progresa y su gravedad se incrementa durante los ataques agudos. La enfermedad de Ménière afecta a ambos géneros por igual e inicia más a menudo durante el quinto decenio de la vida, aunque puede presentarse antes o después. Por lo general los casos de enfermedad de Ménière son esporádicos, pero se describen formas hereditarias raras, tanto autosómicas dominantes como recesivas (véanse las revisiones de Konigsmark). El cambio patológico principal consiste en incremento del volumen de la endolinfa y distensión del sistema endolinfático (hidropesía endolinfática). Se especula que los ataques paroxísticos de vértigo se relacionan con roturas del laberinto membranoso y paso rápido de endolinfa que contiene potasio hacia la perilinfa, cambios que ejercen un efecto paralizante sobre las fibras nerviosas vestibulares y conducen a degeneración de las delicadas células vellosas cocleares (Friedmann).

En la *enfermedad de Ménière* típica los ataques de vértigo son repentinos y duran entre varios minutos y 1 h o más. El vértigo es inconfundiblemente de tipo rotatorio y suele ser tan intenso que el paciente no puede ponerse de pie o caminar. El cuadro siempre se acompaña de grados variables de náuseas y vómitos, tinnitus de tono bajo, sensación de plenitud en el oído y disminución de la capacidad auditiva. El nistagmo se presenta durante el ataque agudo; es de tipo horizontal, por lo general con componente rotatorio y con la fase lenta hacia el lado del oído afectado. El individuo se sobrepasa cuando intenta tocar un objetivo con los ojos cerrados y también se observa una tendencia a caer hacia el lado del oído afectado. El paciente prefiere acostarse con el oído enfermo hacia arriba y muestra resistencia a mirar hacia el lado normal, lo que exagera el nistagmo y el vértigo. Tanto la audición como la sensación de plenitud en el oído mejoran cuando los ataques ceden; sin embargo, la sordera se incrementa de manera progresiva con los siguientes ataques.

La frecuencia y la gravedad de los ataques varían en grado considerable. Pueden recurrir varias veces a la semana durante muchas semanas hasta interrumpirse o haber remisiones de varios años de duración. A menudo los ataques recurrentes originan un estado crónico leve de desequilibrio y resistencia a mover la cabeza o volverse con rapidez. En las formas más leves de la enfermedad el paciente puede quejarse más de malestar cefálico y dificultad para concentrarse que de vértigo y quizá se le considere neurótico. Los síntomas de ansiedad son comunes en los pacientes con enfermedad de Ménière, sobre todo en los que sufren ataques intensos frecuentes.

Como ya se indicó, una pequeña proporción de los pacientes con enfermedad de Ménière experimenta ataques repentinos de caídas violentas. Estos episodios reciben el nombre peculiar de "catástrofe otolítica de Tumarkin", quien lo atribuyó, con pocas evidencias, a deformación de la membrana otolítica del utrículo y el sáculo. Los pacientes describen una sensación de verse empujados o arrojados hacia el suelo sin advertencia, o un movimiento o una inclinación repentinos del ambiente justo antes de la caída. No pierden el conocimiento, y el vértigo de tipo ordinario y sus acompañantes no forman parte del ataque de caída, aunque algunos pacientes se percatan de estos síntomas después de caer. Los ataques pueden presentarse pronto o tarde durante la evolución de la enfermedad. Por lo general ocurren ataques graves durante un periodo de un año o menos y remiten de manera espontánea (Baloh y col.). El ataque inicial debe distinguirse de los otros tipos de ataques de caída al suelo (véase pág. 329), pero la ocurrencia de los ataques vertiginosos más típicos de la enfermedad de Ménière, con sordera y tinnitus, esclarece el diagnóstico.

La pérdida auditiva en la enfermedad de Ménière suele preceder al primer ataque de vértigo, pero también puede aparecer después. La sordera en crisis sin vértigo se denomina *síndrome coclear de Ménière*. Como se mencionó antes, con ataques recurrentes se observa pérdida auditiva unilateral progresiva saltatoria (en la mayor parte de las series sólo se afectan ambos oídos en 10% de los casos, pero Baloh ofrece una cifra cercana a 30%). Al principio de la enfermedad, la sordera afecta en especial los tonos bajos y fluctúa de gravedad; de hecho, se afectan más temprano tonos menores de 500 Hz y esta pérdida no es obvia para el paciente. Sin las fluctuaciones en los umbrales audiométricos de tonos puros, el diagnóstico es incierto. Más adelante cesan las fluctuaciones y se afectan los tonos altos. Se preserva relativamente la discriminación del habla. Los ataques de vértigo suelen desaparecer cuando la sordera es total, pero es posible que haya un intervalo de meses o mayor antes que ocurra. La audiometría revela un tipo de sordera sensorioneural con depresión similar de las conducciones aérea y ósea. A condición de que la sordera no sea completa, puede demostrarse reclutamiento del ruido en el oído afectado (véase antes).

Tratamiento El tratamiento más eficaz durante un ataque agudo de enfermedad de Ménière es el reposo en cama, puesto que el paciente suele encontrar por sí mismo una posición en la que el vértigo es mínimo. En los casos más prolongados son útiles los agentes antihistamínicos ciclicina y meclicina, o la escopolamina transdérmica. La prometacina ayuda a suprimir las náuseas y los vómitos, lo mismo que la trimetobenzamida, administrada en supositorios de 200 mg, que también suprime la náusea y el vómito. Durante muchos años se recurrió a una dieta baja en sal, al cloruro de amonio y a los diuréticos para tratar la enfermedad de Ménière, pero el valor de este régimen nunca pudo establecerse. Lo mismo es cierto para los agentes deshidratantes como el glicerol por vía oral, y los más recientes y populares bloqueadores de los canales del calcio. Los fármacos sedantes suaves pueden ayudar al paciente ansioso entre los ataques.

Si éstos son continuos e incapacitantes, puede lograrse alivio permanente por medios quirúrgicos. La destrucción del laberinto sólo debe considerarse en los pacientes con enfermedad estrictamente unilateral y pérdida completa o casi completa de la audición de ese lado. En los pacientes con enfermedad bilateral o retención importante de la audición puede seccionarse la porción vestibular del octavo nervio. La derivación endolinfática subaracnoidea es la operación que la mayoría de los cirujanos prefiere, aunque otros se inclinan por la destrucción selectiva del vestíbulo mediante una sonda criogénica o una inyección transtimpánica de gentamicina.

La descompresión del octavo nervio craneal, por medio de la separación de los vasos adyacentes, como lo sugirió Janetta, aún es una medida controversial y quizá sea más adecuada para el tratamiento del vértigo sostenido incapacitante pero inexplicable, como se revisa más adelante, que para el tratamiento de la enfermedad clásica de Ménière. La decisión de efectuar cualquier procedimiento quirúrgico debe tomarse con cautela por el hecho de que la mayoría de los pacientes, que son de edad madura, se estabiliza de manera espontánea en unos cuantos años.

Vértigo posicional benigno

Este trastorno de la función del laberinto es más frecuente que la enfermedad de Ménière y —si bien no tiene las mismas implicaciones a largo plazo— un ataque agudo puede ser muy incapacitante. Se caracteriza por *vértigo paroxístico* y nistagmo que ocurre *sólo cuando la cabeza asume ciertas posiciones,* en particular acostarse o girar en la cama, encorvarse y enderezarse e inclinar la cabeza hacia atrás. En la experiencia de los autores ha sido común que el paciente comente que el paroxismo de vértigo se inició a media noche o temprano por la mañana, tal vez al cambiar de posición durante el sueño y llevar con rapidez un oído a la posición inferior o girar para salir de la cama. Brandt prefiere la denominación más descriptiva *vértigo de cambio de posición* en lugar de *vértigo posicional,* tomando en cuenta que los síntomas no se inducen por una postura particular de la cabeza sino únicamente por cambios rápidos de su posición. Este trastorno lo describió por primera vez Bárány, pero Dix y Hallpike insistieron en su naturaleza benigna y lo caracterizaron con mayor amplitud, en particular los movimientos discretos que lo provocan. Los episodios individuales duran menos de un minuto, pero es posible que recurran con periodicidad por varios días o muchos meses —rara vez durante años. Como regla, el examen no muestra anormalidades de la audición ni otras lesiones identificables en el oído o alguna otra parte. Furman y Cass proporcionaron un resumen minucioso del padecimiento.

El diagnóstico de este trastorno se establece a la cabecera de la cama mediante movimientos rápidos del paciente desde la posición sedente hacia el decúbito, con la cabeza inclinada 30 a 40° sobre el extremo de la mesa de exploración y 30 a 45° hacia un lado, como lo describieron Dix y Hallpike. Esta maniobra ocasiona un paroxismo de vértigo tras una latencia de unos cuantos segundos; el paciente puede asustarse y sujetarse al examinador o a la mesa, o luchar para sentarse. El oído disfuncional es el que se encuentra abajo cuando el vértigo resurge. No es posible refutar el concepto planteado por von Brevern y colaboradores quienes señalan que con mayor frecuencia depende del laberinto derecho. El vértigo se acompaña de oscilopsia y nistagmo predominantemente de tipo torsional, con los componentes rápidos en el lado contrario al oído afectado (situado abajo) (Baloh y col.). El vértigo y el nistagmo no duran más de 30 a 40 seg y por lo general menos de 15. El *cambio de la posición recumbente a la sentada invierte la dirección del vértigo y el nistagmo* (nistagmo que cambia con la posición) y tal vez es el signo más seguro de que el trastorno se origina en el laberinto. El vértigo y el nistagmo se vuelven menos evidentes con la repetición de la maniobra, y después de tres o cuatro pruebas ya no pueden desencadenarse (fenómeno que se refiere como "fatiga"); es posible reproducirlos en su gravedad original sólo después de un periodo prolongado de reposo. La maniobra de la cabeza colgante no siempre provoca vértigo y nistagmo en los pacientes cuyos antecedentes son, por lo demás, compatibles con el diagnóstico de vértigo paroxístico benigno, razón por la que Froehling y colaboradores no insisten en esta maniobra para establecer el diagnóstico.

Estos ataques de vértigo pueden aparecer y desaparecer durante años, sobre todo en los ancianos, y no requieren tratamiento. En el otro extremo de la escala está el paciente raro con vértigo de posición que por su persistencia y su gravedad requiere intervención quirúrgica.

Baloh y colaboradores, en su estudio de 240 casos de vértigo posicional benigno, encontraron que 17% experimentó el inicio en varios días o algunas semanas después de trauma cerebral y 15% tras una neurolaberintitis vírica supuesta. El significado de estos sucesos previos no está claro, puesto que no parecen influir en los síntomas clínicos o en la evolución del trastorno otológico. Debe señalarse que los cambios repentinos de posición, en particular de la cabeza, pueden inducir vértigo y nistagmo o empeorar estos síntomas en los pacientes con todos los tipos de enfermedad vestibulolaberíntica, incluso enfermedad de Ménière y los tipos que se acompañan de accidente vascular cerebral vertebrobasilar, trauma y tumores de la fosa posterior. Sin embargo, sólo puede considerársele de tipo "paroxístico benigno" si el paroxismo tiene las características especiales señaladas con anterioridad, es decir, desencadenamiento por el cambio de posición de la cabeza, latencia de inicio, brevedad, inversión de la dirección del nistagmo al adoptar la posición sedente, fatiga con la repetición de la prueba y presencia de síntomas objetivos muy molestos de vértigo o su recurrencia durante meses o años sin otros síntomas.

Schuknecht propuso de manera original que el vértigo posicional se debía a cupulolitiasis, en la que los cristales otolíticos se desprenden y adhieren a la cúpula del conducto semicircular posterior. Ahora en general se supone que los desechos, quizá desprendidos del otolito, forman un coágulo flotante libre en la endolinfa del conducto (ductolitiasis) y como tal gravita en la parte más baja de este conducto durante los cambios de posición de la cabeza (véase Brandt y col.). Al parecer el coágulo actúa como tapón, induce fuerzas de presión y tracción sobre la cúpula, y desencadena el ataque de vértigo. Con base en este mecanismo supuesto se ideó una maniobra de recolocación del ductolito (Semont y col.; Epley), lo que permite al coágulo gravitar hacia el exterior del conducto semicircular dentro del utrículo, donde no es posible que induzca una corriente durante la aceleración angular.

Tratamiento La primera parte de la maniobra de recolocación de canalitos de Epley (fig. 15-5) es idéntica a la maniobra diagnóstica de Hallpike: se coloca al paciente con la cabeza colgada, primero con un oído abajo y la cabeza girada, y a continuación el otro oído, a fin de establecer el lado que causa los síntomas. Enseguida, con el paciente en la posición de la cabeza colgada que causa síntomas, se gira la cabeza en una serie de tres pasos, cada uno a un intervalo de unos 20 seg; primero se gira la cabeza 45 a 60 grados hacia el oído opuesto, a continuación se voltea al paciente de lado y se gira la cabeza 45 grados más, hasta que se encuentra paralela al piso; enseguida, se gira la cabeza una vez más hasta que mira más hacia el piso. Los autores se han enterado que los neurólogos omiten en ocasiones este último paso, que es una parte necesaria de la maniobra. Después de 20 segundos, se regresa al paciente a la posición vertical y debe permanecer erecto cuando menos a 45 grados durante las 24 horas siguientes (los autores aconsejan dormir sobre varias almohadas). Con frecuencia basta una secuencia para terminar un periodo de vértigo posicional. En casos rebeldes, los colegas otorrinolaringólogos de los autores aplicaron un vibrador grande en el hueso temporal en tanto llevaban a cabo la maniobra de Epley, después de lo cual cesaron los episodios; posiblemente, ello desplaza los cristales y ayuda a llevarlos fuera del utrículo.

Es importante reiterar que en algunos pacientes con vértigo posicional el trastorno no es benigno ni paroxístico. Jannetta y colaboradores describieron un grupo de pacientes en quienes los síntomas de vértigo y desequilibrio fueron casi constantes (incluso en la posición erguida) e incapacitantes y refractarios a la habituación y otra terapéutica medicamentosa (*vértigo posicional incapacitante*). Atribuyeron este trastorno a compresión cruzada de la zona de entrada de la raíz del octavo nervio craneal por un vaso sanguíneo

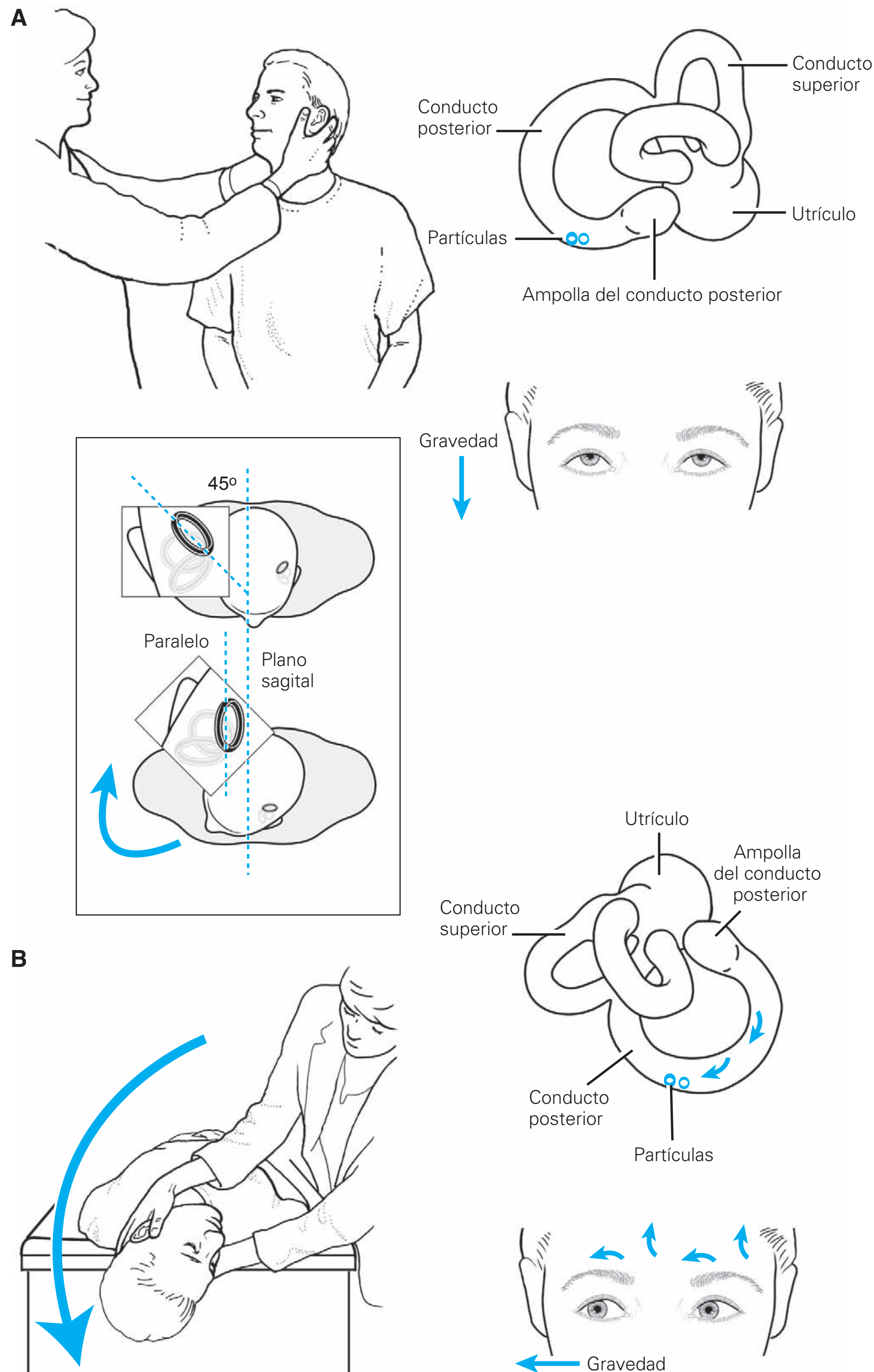


Figura 15-5. Maniobra de Dix-Hallpike para despertar vértigo posicional benigno (originado en el oído derecho). La maniobra se inicia con el paciente sentado y la cabeza girada 45 grados a un lado (*A*), que alinea el conducto semicircular posterior derecho con el plano sagital de la cabeza. A continuación, se ayuda al enfermo a reclinarse rápidamente, de tal manera que la cabeza cuelgue sobre el borde de la mesa (*B*), girada aún a 45 grados de la línea media. En el transcurso de varios segundos, ello despierta vértigo y nistagmo hacia la derecha con un componente rotatorio (al contrario de las manecillas del reloj). Una característica importante de este tipo de vértigo "periférico" es un cambio en la dirección del nistagmo cuando el paciente se sienta nuevamente con su cabeza girada aún. Si no se despierta nistagmo, se repite la maniobra después de una pausa de 30 segundos, con la cabeza girada a la izquierda. En la figura 15-6 se muestra el tratamiento con la maniobra de recolocación de canalitos.

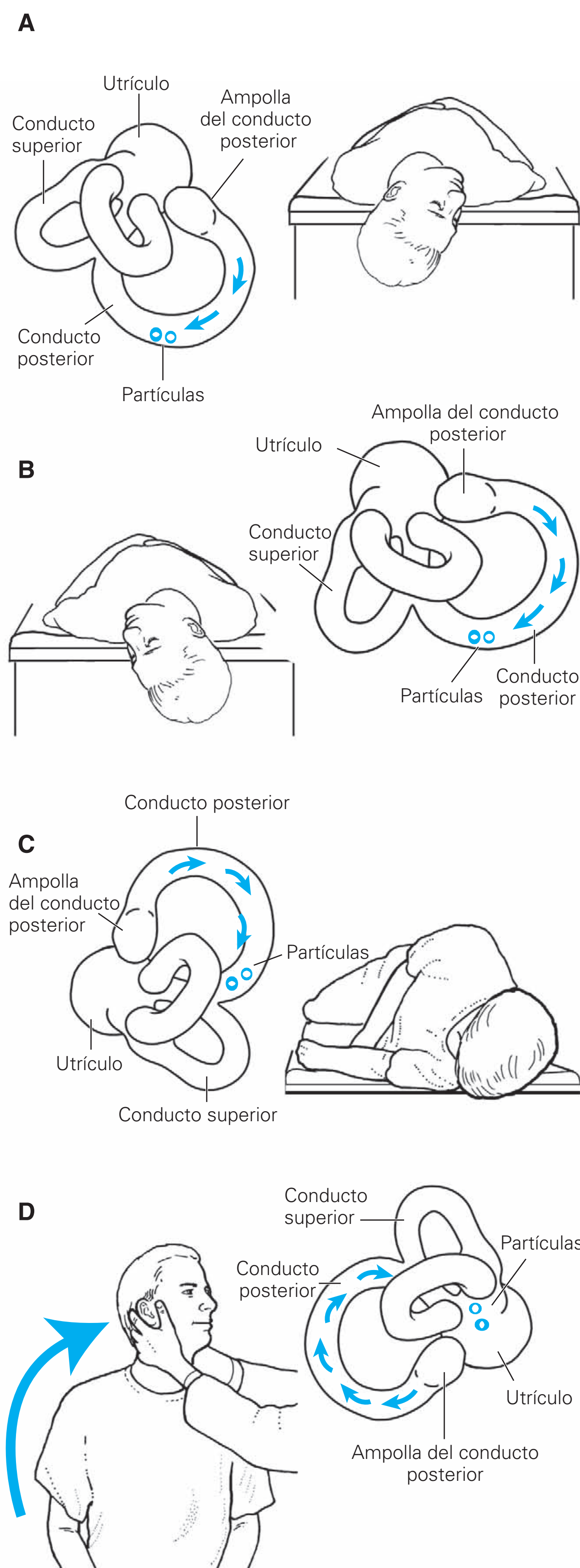


Figura 15-6. Maniobra a la cabecera para el tratamiento de un paciente con vértigo posicional paroxístico que afecta el oído derecho. En cada grupo de dibujos se muestra la supuesta posición de los desechos dentro del laberinto durante la maniobra. Esta última es un procedimiento en cuatro pasos. Primero, se lleva a cabo una prueba de Dix-Hallpike con la cabeza del paciente girada 45 grados hacia el oído derecho (afectado) y se extiende ligeramente el cuello con el mentón dirigido un poco para arriba. Esta posición da por resultado que la cabeza del enfermo cuelgue a la derecha (dibujo A). Una vez que cesan el vértigo y el nistagmo provocados por esta maniobra, se gira la cabeza del paciente alrededor del eje rostral-caudal del cuerpo hasta que el oído izquierdo se encuentra abajo (dibujo B). A continuación, se giran más la cabeza y el cuerpo hasta que la cabeza se encuentra casi boca abajo (dibujo C). Durante toda la rotación se conserva inclinado hacia abajo el vértice de la cabeza. El paciente debe mantenerse en la posición final boca abajo alrededor de 10 a 15 segundos. Con la cabeza girada aún hacia el hombro izquierdo, se sienta al enfermo (dibujo D). Una vez que el paciente se encuentra erecto, se inclina la cabeza de tal manera que el mentón señale ligeramente hacia abajo.

adyacente e informaron que la descompresión del nervio proporcionó alivio duradero de los síntomas.

Toxicidad y vestibulopatía bilateral idiopática

Ya se mencionaron los efectos ototóxicos comunes y graves de los antibióticos aminoglucósidos sobre las células ciliares cocleares, con pérdida de la audición y, a menudo de manera independiente, sobre el laberinto vestibular. La exposición prolongada a estos agentes produce una vestibulopatía bilateral sin vértigo. En su lugar se observa una tendencia al desequilibrio relacionado con oscilopsia. Los síntomas son bastante problemáticos cuando el paciente se mueve. Con frecuencia el desequilibrio no se descubre hasta que un paciente postrado en cama intenta caminar.

La ocurrencia de una vestibulopatía de progreso lento para la que no puede discernirse una causa es menos conocida. El último trastorno afecta tanto a hombres como mujeres, con aparición en la vida adulta media o tardía. Las principales anormalidades son inestabilidad de la marcha, que empeora en la oscuridad o con los ojos cerrados, y oscilopsia, que ocurre con los movimientos de la cabeza y es en particular notable cuando se camina. La pérdida auditiva y el vértigo están ausentes, lo mismo que otras anormalidades neurológicas. La pérdida vestibular bilateral puede documentarse con las pruebas calóricas y rotacionales. Baloh y colaboradores, en un informe de 22 pacientes con vestibulopatía idiopática bilateral, encontraron que una proporción significativa (9 de 22 casos) tenía antecedentes de episodios prolongados de vértigo consistentes con el diagnóstico de neuronitis vestibular recurrente bilateral.

Neuronitis vestibular (laberintitis)

Se refiere al término que Dix y Hallpike aplicaron a un trastorno distintivo de la función vestibular que desde el punto de vista clínico se caracteriza por un ataque paroxístico y por lo general único de vértigo, y por ausencia notable de tinnitus y sordera; pese a ello, el trastorno es más oscuro de lo que indica la mayoría de las exposiciones.

El trastorno ocurre sobre todo en adultos jóvenes y maduros (también afecta a niños e individuos de mayor edad), sin preferencia por alguno de los sexos. A menudo el paciente refiere antecedentes de una infección de vías respiratorias superiores de tipo inespecífico. Por lo general, el inicio del vértigo es repentino, aunque algunos pacientes describen un periodo prodrómico de varias horas o algunos días en los que se sienten "inestables" o "fuera de balance". La persistencia de los síntomas por un día o más diferencia este proceso de la enfermedad de Ménière. Como regla, el vértigo es grave y se acompaña de náuseas, vómitos y la necesidad de permanecer inmóvil.

El nistagmo (componente rápido) y la sensación de movimiento del cuerpo se producen hacia el lado opuesto, en tanto que las caídas y el sobrepasamiento de punto ocurren hacia el lado de la lesión. En algunos pacientes las reacciones calóricas son anormales en ambos lados y en algunos el vértigo puede recurrir y afectar el mismo oído o el otro. La función auditiva es normal. El examen descubre paresia vestibular en un lado, es decir, ausencia o disminución de la respuesta a la estimulación calórica del conducto semicircular horizontal. Si el paciente tolerara movimientos pequeños de la cabeza, la prueba de impulso rápido de la cabeza de Halmagyi y Cremers, descrita antes, es uno de los mejores medios para demostrar la falta de función de un conducto semicircular lateral.

Aunque los síntomas pueden ser muy incapacitantes por un periodo corto, la neuronitis vestibular es un trastorno benigno. El vértigo intenso y los síntomas acompañantes ceden en cuestión de días, pero los grados menores de estos síntomas, que empeoran con los movimientos rápidos de la cabeza, pueden persistir durante varias semanas o meses. Además, las respuestas calóricas se restablecen en forma gradual hasta alcanzar su grado normal. Algunos pacientes experimentan una recurrencia meses o años después.

Se cree que la porción de la vía vestibular que se afecta de manera primordial en esta enfermedad es la parte superior del tronco nervioso vestibular, que experimentó cambios degenerativos según observaron Schuknecht y Kitamura. Dix y Hallpike consideraron que la lesión se localiza en un sitio central en relación con el laberinto puesto que la audición se preserva y la función vestibular suele normalizarse. Ellos usaron el término *neuronitis vestibular* a causa de la incertidumbre respecto a una localización más precisa dentro de la vía vestibular periférica. La causa se desconoce. Es posible que se trate de una infección vírica análoga a la parálisis de Bell, y de cuando en cuando puede observarse intensificación del octavo nervio o el laberinto membranoso después de la administración de gadolinio en la MRI. En la búsqueda de una etiología más específica o de datos patológicos, muchos neurólogos prefieren los términos *neuropatía* o *neuritis vestibular*, o *vestibulopatía periférica unilateral aguda*. Es probable que muchas de las alteraciones que se describan bajo los términos *vértigo epidémico, laberintitis epidémica* y *laberintitis* o *neurolaberintitis aguda* se refieran al mismo proceso. Estos diversos nombres atestiguan el hecho de que la diferencia entre neuronitis y laberintitis vestibular aún no se establece; algunos otorrinolaringólogos consideran que la *laberintitis* es una neuronitis vestibular con pérdida auditiva ligera. De hecho, el herpes zoster ótico causa este síndrome (así como la afección del séptimo nervio, síndrome de Ramsay-Hunt; págs. 642 y 1183).

Los antihistamínicos, el fenergán y la escopolamina son útiles para reducir los síntomas durante la etapa aguda. En su revisión del tema, Baloh recomienda ejercicios vestibulares (2003). Un estudio demostró una recuperación más rápida con la administración de metilprednisolona, 100 mg orales, que se disminuyen en forma gradual en el transcurso de tres semanas; el valciclovir no causó este efecto (Strupp y col.).

Otras causas de vértigo originado por el nervio vestibular

Es posible que ocurra vértigo con enfermedades que incluyen el octavo nervio en el hueso petroso o el ángulo cerebelopontino. Aparte de la neuronitis vestibular, antes comentada, las dos causas más comunes de vértigo por el octavo nervio son tal vez un neuroma acústico y la irritación o compresión por una rama pequeña de la arteria basilar. Se desconoce la frecuencia del síndrome de compresión vascular (véase antes) como una causa de vértigo no diferenciado de otra manera. En cuanto al neuroma acústico, el vértigo rara vez es el síntoma inicial; la secuencia usual es sordera que afecta al inicio tonos de alta frecuencia, seguida algunos meses o años más tarde por desequilibrio crónico leve más bien que vértigo y deterioro de las respuestas calóricas, y a continuación, si no se trata, por parálisis de nervios craneales adicionales (nervios séptimo, quinto y décimo), ataxia ipsolateral de las extremidades y dolor de cabeza (véase pág. 572). Son frecuentes variaciones en la secuencia de desarrollo de los síntomas y, quizá, muchos neuromas acústicos que se descubren durante el proceso de una valoración por vértigo son incidentales, es decir, casi 1% de la población general tiene tumores pequeños. En el diagnóstico de neuroma acústico, los exámenes auxiliares más importantes son la MRI y los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (BAEP).

El infarto laberíntico puede ser un componente del síndrome de apoplejía por oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior (ACAI). En el síndrome completo hay pérdida de la audición, ataxia cerebelosa y en ocasiones "tinnitus de gritería" (véase pág. 680).

Se ha publicado asimismo un síndrome clínico de naturaleza desconocida que consiste en un ataque repentino aislado de vértigo grave, náuseas y vómitos sin tinnitus ni pérdida de la audición pero con supresión permanente de la función laberíntica en un lado. Se sugiere que este síndrome se debe a oclusión de la división laberíntica de la arteria auditiva interna, pero aún no se comprueba anatómicamente. En algunos de estos pacientes se ha demostrado mediante MRI una hemorragia del laberinto; otros se atribuyen, en forma especulativa, a una infección vírica.

Una forma particular de vértigo paroxístico ocurre durante la infancia. Los ataques se presentan en niños que gozan de buena salud, inician de manera repentina y duran poco tiempo. Palidez, diaforesis e inmovilidad son manifestaciones notables; en ocasiones sobrevienen vómitos y nistagmo. No se observa ninguna relación con la postura o los movimientos. Los ataques son recurrentes pero tienden a interrumpirse de manera espontánea después de un periodo de varios meses o algunos años. La anomalía sobresaliente se comprueba mediante la prueba calórica, que muestra trastorno o pérdida de la función vestibular, bilateral o unilateral, que a menudo persiste después que los ataques desaparecen. La función coclear no se altera. La base patológica de este trastorno aún no se determina y la conexión sugerida con la migraña es frágil. El caso especial de la migraña de la arteria basilar se revisa más adelante.

Cogan describió un síndrome nada raro en adultos jóvenes en el que la *queratitis intersticial no sifilítica* se relaciona con vértigo, tinnitus, nistagmo y sordera de progreso rápido. El pronóstico para la visión es bueno, pero la sordera y la pérdida de la función vestibular suelen ser permanentes. Las causas y la patogénesis de este síndrome aún no se establecen, aunque cerca de la mitad de los pacientes desarrolla más tarde insuficiencia aórtica o vasculitis general que recuerda la poliarteritis nodosa. Estas complicaciones vasculares resultaron mortales en 7 de 78 casos revisados por Vollertsen y colaboradores.

Hay otras muchas causas de vértigo aural, como laberintitis purulenta que complica a la meningitis o la mastoiditis, laberintitis serosa causada por infección del oído medio, "laberintitis tóxica" ocasionada por intoxicación con alcohol, quinina o salicilatos, enfermedad del viajero y hemorragia hacia el oído interno. Bárány fue el primero en llamar la atención sobre el nistagmo y el vértigo de posición, que empeora al cerrar los ojos, se produce a cierto nivel de intoxicación con alcohol y dura sólo unas cuantas horas. Por lo general, la crisis de vértigo de este tipo inducido por alcohol dura más que el ataque vertiginoso de la enfermedad de Ménière, pero los síntomas son semejantes en otros aspectos (excepto el tinnitus).

El vértigo con grados variables de nistagmo espontáneo o posicional y respuestas vestibulares reducidas es una complicación frecuente del *trauma craneoencefálico*. El vértigo, a menudo no rotatorio y en vaivén, puede ocurrir después de una conmoción cerebral o lesión cervical en fusta de látigo, en que la cabeza no recibió un impacto. Brandt atribuye este vértigo al aflojamiento o el desalojamiento de los otoconios en los otolitos. En estas circunstancias el vértigo suele mejorar en unos cuantos días o algunas semanas y rara vez se acompaña de trastorno de la audición, lo que lo distingue del vértigo que ocurre después de las fracturas de los huesos temporales (como se describió antes en este capítulo en la discusión de la sordera). Los mareos son también una queja frecuente como parte de este síndrome de inestabilidad nerviosa postraumática (pág. 764); por lo general, se comprueba que se trata de mareo más que vértigo verdadero. Los otorrinolaringólogos están familiarizados con un síndrome que resulta de una fístula perilinfática consecutiva a una lesión traumática. El traumatismo puede ser menor, como por tos forzada, estornudo y levantar un objeto pesado; algunos casos se deben a infección crónica del oído o colesteatoma. Si está rota la membrana timpánica, es posible inducir vértigo y nistagmo mediante presión en el meato auditivo externo.

Vértigo originado en el tallo cerebral

Ya se señaló la ocurrencia de vértigo y nistagmo en caso de lesiones de las partes baja y alta del tallo cerebral. En estos casos se afectan los núcleos vestibulares y sus conexiones. La función auditiva casi siempre se conserva puesto que las fibras vestibulares y cocleares divergen al entrar en el tallo cerebral a la altura de la unión del bulbo raquídeo y el puente. Por lo general tanto el vértigo que se origina en el tallo cerebral como las náuseas, los vómitos, el nistagmo y el desequilibrio acompañantes son más prolongados que en caso de lesiones laberínticas, pero cabe pensar en que hay excepciones a esta afirmación. No obstante, en las lesiones del tallo cerebral a menudo se observa nistagmo sin el más mínimo grado de vértigo, lo que no ocurre en la enfermedad laberíntica. El nistagmo que se origina en el tallo cerebral puede ser unidireccional o bidireccional, puramente horizontal, vertical o rotatorio, y empeora de manera característica cuando se intenta la fijación visual. En contraste, el nistagmo de origen laberíntico es unidireccional y el sobrepasamiento de punto y la caída ocurren en la dirección de la fase lenta; no se produce nistagmo vertical puro y el nistagmo horizontal puro sin componente rotatorio es raro. Más aún, el nistagmo laberíntico se inhibe mediante fijación visual e invierte la dirección con cambios en la posición de la cabeza; el nistagmo que se origina en el tallo cerebral no suele mostrar ninguna de estas características. Puede acompañarse de un empeoramiento posicional o inducido por movimiento, pero este hallazgo es más notable en la enfermedad laberíntica.

La localización central se confirma al encontrar signos de afección de otros elementos dentro del tallo cerebral (nervios craneales, fascículos sensitivos y motores, etc.). El modo de inicio, la duración y otros aspectos del cuadro clínico dependen de la naturaleza de la enfermedad causante, que puede ser vascular, desmielinizante o neoplásica.

El vértigo es un síntoma destacado de los ataques isquémicos y del infarto del tallo cerebral que ocurren en el territorio de las arterias vertebrobasilares, en particular el síndrome de Wallenberg del infarto bilateral del bulbo raquídeo (pág. 678). Por otra parte, el vértigo como manifestación *única* de enfermedad del tallo cerebral es raro. A menos que otros síntomas y signos de trastorno del tallo cerebral aparezcan en varios días, cabe postular que el vértigo tiene origen aural y casi siempre se excluye la presencia de enfermedad vascular del tallo cerebral. Lo mismo es cierto para la esclerosis múltiple, que puede ser la explicación del vértigo persistente en algunos adolescentes o adultos jóvenes. El vértigo de origen cerebeloso es excepcional en este sentido ya que puede ser una manifestación única de infarto o hemorragia del cerebelo, como se describe en las páginas 680 y 714. Una hipótesis atribuye el vértigo a un infarto pequeño concomitante o a compresión del bulbo raquídeo, pero esto no parece ser necesario. El nistagmo y la ataxia de la marcha (más de una propulsión o pulsión hacia un lado) que acompañan a las lesiones cerebelosas agudas son hacia el mismo lado (el de la lesión), en tanto que en vestibulopatías agudas el nistagmo es hacia el lado contrario de la lesión y la pulsión es aún hacia el lado afectado.

Ya se mencionó la posible relación de la migraña con el vértigo. Se refiere a la migraña mundana de otra manera en la que el vértigo es tal vez un aura. Además, los ataques de vértigo seguidos por cefalea intensa unilateral y a menudo suboccipital y vómitos son los aspectos característicos de la *migraña de la arteria basilar* (pág. 151). Los síntomas visuales prodrómicos adoptan la forma de ceguera o fotopsia que ocupa todos los campos visuales. Las pruebas de las funciones coclear y vestibular entre las cefaleas son normales en estos pacientes. Las relaciones de esta forma de migraña con la enfermedad de las arterias vertebrales y basilares no están claras.

Cuadro 15-2

Síndromes vertiginosos con lesiones de diferentes partes del sistema vestibular

SÍNDROME	DATOS NEUROLÓGICOS	TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO	TIPO DE NISTAGMO[a]	AUDICIÓN	EXÁMENES DE LABORATORIO
Laberintos (vértigo postural, trauma, enfermedad de Ménière, toxicidad por aminoglucósidos, laberintitis)	Ninguno	Sobrepasamiento de punto ipsolateral y propulsión lateral hacia el lado de la lesión	Horizontal o rotatorio hacia el lado opuesto a la lesión, posicional y de cambio de posición, agotable	Audición normal, o sordera de conducción o neurosensorial con reclutamiento	Paresia vestibular mediante pruebas calóricas, preponderancia direccional
Nervios y ganglios vestibulares (neuronitis vestibular, herpes zoster)	Anomalías de la rama auditiva del octavo nervio craneal y del séptimo nervio craneal; prueba anormal del impulso a la cabeza en el sitio afectado	Sobrepasamiento de punto ipsolateral y propulsión lateral hacia el lado de la lesión	Unidireccional de posición	A veces sordera neurosensorial, sin reclutamiento (vestíbulo-laberintitis)	Radiografía y CT pueden ser normales o anormales Paresia vestibular en las pruebas calóricas Preponderancia direccional
Ángulo pontocerebeloso (neuroma acústico, tumor del glomo y otros tumores)	Sección ipsolateral del quinto, el séptimo, el noveno y el décimo nervios craneales, ataxia cerebelosa Incremento de la presión intracraneal (tardío)	Ataxia y caída ipsolaterales	Parético de la mirada, posicional, más burdo hacia el lado de la lesión	Sordera neurosensorial sin reclutamiento	CT e MRI anormales Paresia vestibular en las pruebas calóricas BAEP anormales Incremento de las proteínas en el CSF
Tallo cerebral y cerebelo (infartos, tumores, infecciones víricas)	Nervios craneales múltiples, signos del tallo del encéfalo, ataxia cerebelosa	Ataxia presente con los ojos abiertos	Burdo en sentidos horizontal y vertical, parético de la mirada	Por lo general normal	Laberintos hiperactivos o preponderancia direccional en las pruebas calóricas CT, MRI y BAEP anormales en la mayor parte de los casos
Conexiones altas (cerebrales)	Afasia, anomalías de campos visuales, hemimotoras, hemisensoriales y cerebrales de otras clases, convulsiones	Sin cambios	No suele presentarse	Normal	Sin cambios en las respuestas calóricas CT y EEG pueden ser anormales

[a] Véase el texto y el capítulo 14 para encontrar una descripción de los tipos de nistagmo.

Por último debe mencionarse el *síndrome vestibulocerebeloso familiar*, que inicia durante la infancia o el principio de la edad adulta, y se caracteriza por crisis recurrentes de vértigo y desequilibrio. La diplopía y la disartria complican algunos ataques, al parecer precipitados por ejercicio extremo y emociones. Los ataques repetidos van seguidos por ataxia leve persistente, sobre todo del tronco. Este trastorno lo describieron por primera vez Farmer y Mustian, y en fecha más reciente Baloh y Winder, quienes señalaron que tanto las crisis de vértigo como la ataxia se reducen de manera notable o incluso se suprimen mediante la administración de acetazolamida. Muy probablemente, este proceso se relaciona con el síndrome atáxico hereditario que responde a la acetazolamida descrito en el capítulo 5. Una forma que es cinetógena, es decir, inducida por la actividad, tiene un aspecto similar.

En resumen, la naturaleza del nistagmo, la inestabilidad de los ojos durante la prueba de impulso de la cabeza, y las otras características del examen neurológico permiten diferenciar entre los casos de vértigo central y periférico. La pérdida de la audición asociada apoya una causa vestibular de vértigo. Las características de diversos síndromes vertiginosos se resumen en el cuadro 15-2.

BIBLIOGRAFÍA

ADLER JR, ROPPER AH: Self-audible venous bruits and high jugular bulb. *Arch Neurol* 43:257, 1986.

AMARENCO P, ROULLET E, HOMMEL M, et al: Infarction in the territory of the medial branch of the posterior inferior cerebellar artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:731, 1990.

BADIA L, PARIKH A, BOOKES GB: Management of middle ear myoclonus. *J Laryngol Otol* 108:380, 1994.

BALOH RW: *Clinical Neurotology*. London, Bailliére Tindall, 1994.

BALOH RW: Vertigo. *Lancet* 352:1841, 1998.

BALOH RW: Vestibular neuronitis. *N Engl J Med* 348:1027, 2003.

BALOH RW, HONRUBIA V: *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1990.

BALOH RW, HONRUBIA V, JACOBSON K: Benign positional vertigo: Clinical and oculographic features in 240 cases. *Neurology* 37:371, 1987.

BALOH RW, JACOBSON K, HONRUBIA V: Idiopathic bilateral vestibulopathy. *Neurology* 39:272, 1989.

BALOH RW, JACOBSON K, WILSON T: Drop attacks with Ménière's syndrome. *Ann Neurol* 28:384, 1990.

BALOH RW, WINDER A: Acetazolamide responsive vestibulocerebellar syndrome. Clinical and oculographic features. *Neurology* 41:429, 1991.

BÁRÁNY R: Experimentelle Alkohol-intoxication. *Monatsschr Ohrenheilk* 45:959, 1911.

BÁRÁNY R: Diagnose von Krankheitserscheinungen im Bereiche des Otolithenapparatus. *Acta Otolaryngol* 2:234, 1921.

BIEMOND A, DEJONG JMBV: On cervical nystagmus and related disorders. *Brain* 92:437, 1969.

BRANDT T: Phobic postural vertigo. *Neurology* 46:1515, 1996.

BRANDT T: Man in motion: Historical and clinical aspects of vestibular function—A review. *Brain* 114:2159, 1991.

BRANDT T, STEDDIN S, DAROFF RB: Therapy for benign paroxysmal positioning vertigo, revisited. *Neurology* 44:796, 1994.

BRODAL A: The cranial nerves, in *Neurological Anatomy*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1981, pp 448–577.

CASCINO G, ADAMS RD: Brainstem auditory hallucinosis. *Neurology* 36: 1042, 1986.

CELESIA GG: Organization of auditory cortical areas in man. *Brain* 99: 403, 1976.

CHINNERY PF, ELLIOTT C, GREEN GR, et al: The spectrum of hearing loss due to mitochondrial DNA defects. *Brain* 123:82, 2000.

COGAN DG: Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms. *Arch Ophthalmol* 34:144, 1945.

DEFELICE C, DECAPUA B, TASSI R, et al: Non-functioning posterior communciating arteries of circle of Willis in idiopathic sudden hearing loss. *Lancet* 356:1237, 2000.

DIX M, HALLPIKE C: Pathology, symptomatology and diagnosis of certain disorders of the vestibular system. *Proc R Soc Lond* 1952.

DUNCAN GW, PARKER SW, FISHER CM: Acute cerebellar infarction in the PICA territory. *Arch Neurol* 32:364, 1975.

EPLEY JM: The canalith repositioning procedure for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 107:399, 1992.

ESTIVILL X, FORTINA P, SURREY S, et al: Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 351:394, 1998.

EVAN KE, TAVILL MA, GOLDBERG AN, SIVERSTEIN H: Sudden sensorineural hearing loss after general anesthesia for nonotologic surgery. *Laryngoscope* 107:747, 1997.

FARMER TW, MUSTIAN VM: Vestibulocerebellar ataxia. *Arch Neurol* 8: 471, 1963.

FETTERMAN BL, LUXFORD WM, SAUNDERS JE: Sudden bilateral sensorineural hearing loss. *Lanryngoscope* 106:1347, 1996.

FOWLER EP: Head noises in normal and in disordered ears. *Arch Otolaryngol* 39:498, 1944.

FRIEDMANN I: Ultrastructure of ear in normal and diseased states, in Hinchcliffe R, Harrison D (eds): *Scientific Foundations of Otolaryngology*. London, Heinemann, 1976, pp 202–211.

FROEHLING DA, SILVERSTEIN MD, MOHR DN, et al: Benign positional vertigo: Incidence and prognosis in a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clinic Proc* 16:596, 1991.

FURMAN JM, CASS SP: Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med* 341:1591, 1999.

FURMAN JM, JACOB RG: Psychiatric dizziness. *Neurology* 48:1161, 1997.

GORLIN RS, PINDBORG JJ, COHEN MM JR: *Syndromes of the Head and Neck*. New York, McGraw-Hill, 1976.

GRAHAM JT, NEWBY HA: Acoustical characteristics of tinnitus. *Arch Otolaryngol* 75:162, 1962.

HALMAGYI GM, CREMER PD: Assessment and treatment of dizziness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:129, 2000.

HAMMEKE TA, MCQUILLEN MP, COHEN BA: Musical hallucinations associated with acquired deafness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:570, 1983.

HOTSON JR, BALOH RW: Acute vestibular syndrome. *N Engl J Med* 339: 680, 1998.

JAMIESON DRS, MANN C, O'REILLY B, THOMAS AM: Ear click in palatal tremor caused by activity of the levator veli palatini. *Neurology* 46:1168, 1996.

JANNETTA PJ: Neurovascular decompression in cranial nerve and systemic disease. *Am J Surg* 192:518, 1980.

JANNETTA PJ, MOLLER MB, MOLLER AR: Disabling positional vertigo. *N Engl J Med* 310:1700, 1984.

KASAI K, ASADA T, YUMOTO M, et al: Evidence for functional abnormality in the right auditory cortex during musical hallucinosis. *Lancet* 354:1703, 1999.

KONIGSMARK BW: Hereditary deafness in man. *N Engl J Med* 281:713, 774, 827, 1969.

KONIGSMARK BW: Hereditary diseases of the nervous system with hearing loss, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 22. Amsterdam, North-Holland, 1975, chap 23, pp 499–526.

KONIGSMARK BW: Hereditary progressive cochleovestibular atrophies, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 22. Amsterdam, North-Holland, 1975, chap 22, pp 481–497.

KROENKE K, MANGELSDORFF AD: Common symptoms in ambulatory care: Incidence, evaluation, therapy, and outcome. *Am J Med* 86:262, 1989.

LEIGH RJ, ZEE DS: *The Neurology of Eye Movements*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1991.

LOCKWOOD AH, SALVI RJ, BURKARD RF: Tinnitus. *N Engl J Med* 347: 904, 2002.

MARION MS, CEVETTE MJ: Tinnitus. *Mayo Clin Proc* 66:614, 1991.

MATTOX DE, SIMMONS FB: Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol* 86:463, 1977.

MØLLER AR: Pathophysiology of tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93: 39, 1984.

MORELL RJ, KIM HJ, HOOD LJ, et al: Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. *N Engl J Med* 339:1500, 1998.

NADOL JB JR: Hearing loss. *N Engl J Med* 329:1092, 1993.

National Institute on Deafness and Other Communication Disorders: *A Report of the Task Force on the National Strategic Research Plan*. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1989.

NEUHAUSER H, LEOPOLD M, VAN BREVERN M, et al: The interpretation of migraine, vertigo and migrainous vertigo. *Neurology* 56:436, 2001.

NODAR RH, GRAHAM JT: An investigation of frequency characteristics of tinnitus associated with Ménière's disease. *Arch Otolaryngol* 82:28, 1965.

PAGE J: Audiologic tests in the differential diagnosis of vertigo. *Otolaryngol Clin North Am* 6:53, 1973.

PROCTOR CA, PROCTOR B: Understanding hereditary nerve deafness. *Arch Otolaryngol* 85:23, 1967.

RASMUSSEN GI: An efferent cochlear bundle. *Anat Rec* 82:441, 1942.

RUDGE P: *Clinical Neuro-otology*. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1983.

SCHUKNECHT HF: Cupulolithiasis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 90: 765, 1969.

SCHUKNECHT HF, KITAMURA K: Vestibular neuronitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 90:1, 1981.

SEMONT A, FREYSS G, VITTE E: Curing the BPPV with a liberatory maneuver. *Adv Otorhinolaryngol* 42:290, 1988.

SISMANIS A, SMOKER WR: Pulsatile tinnitus: Recent advances in diagnosis. *Laryngoscope* 104:681, 1994.

STOUFFER JL, TYLER RS: Characterization of tinnitus by tinnitus patients. *J Speech Hearing Disord* 55:439, 1990.

STRUPP M, ZINGLER VC, ANBUSOW V, et al: Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med* 351: 354, 2004.

SUGA S, LINDSAY JR: Histopathological observations of presbyacusis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 85:169, 1976.

TANAKA Y, KAMO T, YOSHIDA M, YAMADORI A: So-called cortical deafness. *Brain* 114:2385, 1991.

TEKIN M, ARNOS KS, PANDY A: Advances in hereditary deafness. *Lancet* 358:1082, 2001.

TOOLE JF, TUCKER H: Influence of head position upon cerebral circulation. *Arch Neurol* 2:616, 1960.

TUMARKIN A: The otolithic catastrophe: A new syndrome. *BMJ* 1:175, 1936.

VOLLERTSEN RS, MCDONALD TJ, YOUNGE BR, et al: Cogan's syndrome: 18 cases and a review of the literature. *Mayo Clin Proc* 61:344, 1986.

VON BREVERN M, SEELIG T, NEUHAUSER H, et al: Benign positional vertigo predominantly affects the night labyrinth. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 75:1487, 2004.

SECCIÓN 4

EPILEPSIA Y OTROS TRASTORNOS DE LA CONCIENCIA

CAPÍTULO 16

EPILEPSIA Y OTROS TRASTORNOS CONVULSIVOS

La frecuencia e importancia de la epilepsia en la sociedad contemporánea difícilmente pueden exagerarse. De los estudios epidemiológicos de Hauser y colaboradores cabe extrapolar que, según el último censo en Estados Unidos, cerca de dos millones de personas eran víctimas de epilepsia (es decir, experimentaban convulsiones corticales cerebrales recurrentes crónicas) y alrededor de 44 casos nuevos por 100 000 habitantes ocurren cada año. Estas cifras son exclusivas de los pacientes en quienes las crisis convulsivas complican las enfermedades febriles y otras intercurrentes o los traumas craneoencefálicos. Se estima también que cerca de 1% de los habitantes de ese país tendrá epilepsia hacia los 20 años de edad (Hauser y Annegers). Cerca de dos terceras partes de todas las crisis epilépticas inician durante la infancia (en especial en el primer año de la vida) y éste es el periodo de edad durante el cual las convulsiones adoptan la variedad más amplia. La incidencia aumenta un poco después de los 60 años. La epilepsia es uno de los trastornos más frecuentes en el ejercicio de la neurología pediátrica. La cronicidad de las formas infantiles y su persistencia en los pacientes de todas las edades incrementan su importancia. Por todas estas razones, es indispensable que todos los médicos tengan conocimientos de la naturaleza de los trastornos convulsivos y su tratamiento. Sin embargo, es notable que en gran contraste con los múltiples tratamientos disponibles para la epilepsia, como lo señala J. Engle, el 80 a 90% de los epilépticos en el mundo en desarrollo nunca se trata.

La epilepsia se definió en el pasado como un trastorno intermitente del sistema nervioso causado por "una descarga excesiva y desordenada del tejido nervioso cerebral sobre los músculos". Hughlings Jackson, el eminente neurólogo inglés, postuló esto en 1870 y la electrofisiología moderna no ofrece pruebas en contra. La descarga ocasiona una pérdida casi instantánea del conocimiento, alteraciones de la percepción, trastorno de la función psíquica, movimientos convulsivos, alteración en las sensaciones o alguna combinación de estos fenómenos. La diversidad de las manifestaciones clínicas plantea una dificultad terminológica. El término *convulsión* se refiere a un paroxismo intenso de contracciones musculares repetitivas involuntarias, y no parece apropiado para un trastorno que sólo consiste en una alteración sensorial o de la conciencia. *Ataque s*e prefiere como un término genérico porque abarca diversos sucesos paroxísticos y también porque se presta para su clasificación. Por tanto, el término *ataque convulsivo* o *motor* no es tautológico y podría hacerse referencia de manera semejante a un *ataque sensorial* o *ataque psíquico*. La palabra *epilepsia* se deriva del griego "apoderarse" o "ser presa de". Los antiguos se referían a este fenómeno como "caer enfermo" o "quedar poseído por el demonio". Aunque son términos médicos de utilidad para indicar que se trata de convulsiones recurrentes, las palabras *epilepsia* y *epiléptico* aún tienen connotaciones desagradables para el público en general y deben usarse con prudencia al tratar con pacientes.

Vista en sus múltiples contextos clínicos, la primera crisis convulsiva solitaria o el primer ataque breve de convulsiones puede presentarse durante la evolución de muchas enfermedades médicas. Indica que la corteza cerebral se afectó a causa de enfermedad, ya sea de manera primaria o secundaria. Por su naturaleza, si se repiten cada varios minutos, como en el estado epiléptico, las convulsiones pueden poner en peligro la vida. Igual de importante es que una crisis convulsiva o una serie de convulsiones pueden ser manifestaciones de una enfermedad neurológica en evolución que requiere el empleo máximo de medidas diagnósticas y terapéuticas especiales, como en el caso de un tumor cerebral.

Una circunstancia más frecuente y menos grave es que una crisis convulsiva no sea más que una de una serie extensa que se produce durante un periodo prolongado, con la mayor parte de los ataques de tipo más o menos similar. En este caso puede ser resultado de una lesión cicatrizada que se originó en el pasado y que se mantiene así. La enfermedad original puede pasar inadvertida; quizás ocurrió durante la vida intrauterina, al nacer o durante la lactancia en partes del cerebro demasiado inmaduras para manifestar signos. Puede afectar un área muy pequeña o "silenciosa" del encéfalo maduro. Las refinadas técnicas de imagen por resonancia magnética (MRI) revelan zonas pequeñas de displasia cortical y esclerosis hipocámpica que tienden a ser epileptógenas. En los pacientes con dichas lesiones crónicas tal vez se expresen como crisis recurrentes, pero siempre se clasifican como "epilepsia criptógena" o "idiopática" porque resulta imposible precisar la naturaleza de la enfermedad original y las crisis sólo son un signo de anormalidad cerebral.

Existen otros tipos de epilepsia para los que aún no se establecen las bases patológicas y que carecen de una causa subyacente evidente salvo, quizás, una de tipo genético. Estas epilepsias se conocen como *primarias*. Esta categoría incluye las formas hereditarias como ciertos estados convulsivos tónico-clónicos generalizados (gran mal) y de ausencia. Algunos autores (Lennox y Lennox; Forster) reservan el término *idiopáticas* para las crisis convulsivas recurrentes de los últimos tipos.

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS CONVULSIVAS

Las crisis convulsivas se clasifican de diversas maneras: de acuerdo con su etiología supuesta, es decir, idiopática (primaria) o sintomática (secundaria); su sitio de origen; o con base en su forma clínica (generalizadas o focales), su frecuencia (aisladas, cíclicas, prolongadas o repetitivas) o según sus correlaciones electrofisiológicas. Es necesario distinguir entre la clasificación de *convulsiones* (las manifestaciones clínicas de epilepsia; gran mal, pequeño mal, mioclónicas, parciales y otras), que se consideran más adelante, y la clasificación de las *epilepsias,* o *síndromes epilépticos,* que son constelaciones de enfermedades, la mayor parte de las cuales puede manifestar varios tipos de convulsión. Éstas se comentan más adelante en este capítulo.

La clasificación que aquí se sigue la propuso por primera vez Gastaut en 1970 y la *Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy* (1981) la modificó en repetidas ocasiones. Esta clasificación, que se basa sobre todo en la forma clínica de las crisis convulsivas y sus aspectos electroencefalográficos (EEG), se adoptó en todo el mundo y por lo general se hace referencia a ella como la *International Classification of Epileptic Seizures* (Clasificación Internacional de las Convulsiones Epilépticas). En el cuadro 16-1 se reproduce una versión modificada.

La fuerza de la clasificación internacional reside en que se aplica con facilidad a los pacientes epilépticos y en su adopción universal. El valor principal de clasificar una crisis convulsiva por sus aspectos clínicos y electroencefalográficos consiste en la razo-

Cuadro 16-1
Clasificación internacional de las convulsiones epilépticas

I. Crisis generalizadas (simétricas en ambos lados y sin inicio local)
   A. Tónicas, clónicas o tónico-clónicas (gran mal)
   B. De ausencia (pequeño mal)
      1. Sólo con pérdida de la conciencia
      2. Complejas: con movimientos clónicos, tónicos o automáticos breves
   C. Síndrome de Lennox-Gastaut
   D. Epilepsia mioclónica juvenil
   E. Espasmos infantiles (síndrome de West)
   F. Atónicas (astáticas, acinéticas) (a veces con sacudidas mioclónicas)
II. Crisis parciales o focales (las crisis inician en forma local)
   A. Simples (*sin* pérdida del estado de alerta o alteración en la función psíquica)
      1. Motoras originadas en el lóbulo frontal (tónicas, clónicas, tónico-clónicas: jacksonianas; epilepsia benigna de la infancia; epilepsia parcial continua)
      2. Somatosensoriales o sensoriales especiales (visuales, auditivas, olfatorias, gustativas, vertiginosas)
      3. Vegetativas
      4. Psíquicas puras
   B. Complejas (*con* trastorno de la conciencia)
      1. Inician como crisis parciales simples y progresan hasta afectar el estado de conciencia
      2. Con trastorno de la conciencia desde el principio
III. Síndromes epilépticos especiales
   A. Mioclono y crisis mioclónicas
   B. Epilepsia refleja
   C. Afasia adquirida con trastorno convulsivo
   D. Crisis febriles y de otras clases de la lactancia y la infancia
   E. Crisis histéricas

nable predictibilidad de la respuesta a los medicamentos específicos y su pronóstico. En esencia esta clasificación divide las convulsiones en dos tipos: *parciales*, en las que puede discernirse un inicio focal o localizado, y *generalizadas*, que son las que parecen iniciar en ambos lados.

También es útil desde los puntos de vista clínico y causal separar las epilepsias que se originan como descargas eléctricas realmente generalizadas en el cerebro de las que se diseminan de manera secundaria desde un foco y se generalizan. Las *epilepsias primarias generalizadas* son un grupo de fenotipos dependientes de la edad un poco diverso, que se caracteriza por espigas generalizadas de predominio bifrontal de 2.5 a 4 Hz o descargas en poliespigas y de onda lenta que surgen sin anormalidades estructurales subyacentes. En casi todos los casos, estos individuos exhiben una inteligencia normal. Lo más importante es que muchos de estos trastornos conllevan un componente genético subyacente (véase más adelante). En contraste, las convulsiones que se inician en forma local y evolucionan a convulsiones tónicas y clónicas generalizadas, denominadas *convulsiones secundarias generalizadas*, por lo general carecen de este componente genético y suelen resultar de una enfermedad subyacente del cerebro, sea adquirida o debida a malformaciones congénitas o defectos metabólicos. Con gran frecuencia, se pasa por alto la fase focal inicial y ello conduce a un diagnóstico erróneo. Los individuos con epilepsias secundarias generalizadas tienden a sufrir una disfunción cerebral más difusa y suelen tener un curso progresivo. Estas crisis pueden ser de diferentes tipos, entre otras convulsiones atónicas, mioclónicas y tónico-clónicas. La frecuencia y gravedad crecientes de este grupo de trastornos con la edad indica la acumulación de agresiones focales por traumatismos, apoplejías y otro daño.

Las *crisis parciales* o *focales* están clasificadas como *simples*, cuando el estado de conciencia no se afecta, y como *complejas*, cuando hay alteración o déficit de conciencia. Las crisis parciales simples se clasifican más aún según sus manifestaciones clínicas principales: motoras, sensitivas, autónomas o vegetativas, o psíquicas. Cuando una de estas manifestaciones subjetivas precede al progreso del ataque hasta la pérdida de la conciencia se conoce como *aura*, y por lo general se considera un signo premonitorio o de aviso de una crisis inminente. En realidad el aura representa la fase inicial de una crisis focal o parcial y en algunos casos constituye el ataque epiléptico mismo.

Las *crisis generalizadas* son de dos tipos: *convulsivas* y *no convulsivas*. El tipo convulsivo común es lo que se llama *crisis convulsiva tónico-clónica* (*gran mal*). Con menos frecuencia se produce una crisis convulsiva exclusivamente tónica, clónica o bien clónico-tónico-clónica generalizada. La crisis no convulsiva generalizada clásica es el lapso breve de pérdida de la conciencia o ausencia (*pequeño mal*); bajo este encabezado se encuentran también los fenómenos motores menores como crisis mioclónicas, atónicas o tónicas breves.

La clasificación de las crisis convulsivas y las epilepsias se modifica en forma constante. En su última versión, la llamada clasificación sindromática (*Epilepsia* 30:389, 1989), se hizo un intento por incorporar todos los tipos de convulsiones, las epilepsias y los síndromes epilépticos, y clasificarlos no sólo como crisis parciales y generalizadas, sino también según la edad de inicio, su naturaleza primaria o secundaria, los sitios corticales de las lesiones epileptógenas y los muchos cuadros clínicos en los que se producen. Esta clasificación es difícil desde el punto de vista semántico y, en opinión de los autores, demasiado complicada aún para la aplicación clínica general. Ya que muchos síndromes epilépticos comparten características comunes, a menudo no es posible incluir un caso recién diagnosticado de epilepsia en una categoría específica de esta nueva clasificación (Manford y col.). En la actualidad la comisión está comprometida con una extensa revisión de la terminología y de la clasificación en el campo de la epilepsia. Hasta que esta revisión alcance consenso, los autores proponen iniciar el análisis con la clasificación de las crisis epilépticas de 1981, con ciertas modificaciones y agregados, y seguir con la consideración de diferentes epilepsias y síndromes epilépticos bien definidos.

En el comentario que sigue, los diversos tipos de crisis convulsivas se consideran en gran parte en el contexto de la edad a la que ocurren. En la figura 16-1 se muestra una distribución aproximada de los tipos de crisis convulsivas para cada época de edad, obtenida y sumada de varias fuentes.

Durante el último decenio también hubo un progreso importante en la definición de la base molecular de las epilepsias familiares y hereditarias; es muy probable que esta nueva información conduzca a una modificación adicional tanto de las clasificaciones clínicas como del manejo terapéutico de las epilepsias (véase más adelante).

CRISIS GENERALIZADAS

Crisis tónico-clónicas generalizadas (gran mal)

Como ya se señaló, siempre es importante distinguir entre un tipo primario (generalizado) de crisis convulsivas, con grandes anormalidades en el EEG al inicio, y un tipo secundariamente generalizado, que comienza como una crisis focal o parcial y luego se generaliza.

El paciente algunas veces siente la llegada de una crisis por diversos fenómenos subjetivos (un *pródromo*). Durante algunas horas se siente apático, deprimido, irritable o, muy rara vez, lo opuesto: extasiado. Una o más sacudidas mioclónicas del tronco o las extremidades, mientras está despierto, anuncian que una crisis se presentará más adelante durante el día. En más de la mitad de los casos hay cierto tipo de movimiento durante unos cuantos segundos antes de perderse la conciencia (giro de la cabeza y los ojos o todo el cuerpo o sacudida intermitente de una extremidad), aunque el paciente no lo recuerda y esta información sólo se obtiene de un observador. Calambres o dolores abdominales, sensación de hundirse, tensión en el epigastrio, palidez o rubor de la cara, cefalea pulsátil, constipación o diarrea también forman parte del estado prodrómico, pero aún no se les encuentra con la suficiente consistencia para que sean de utilidad.

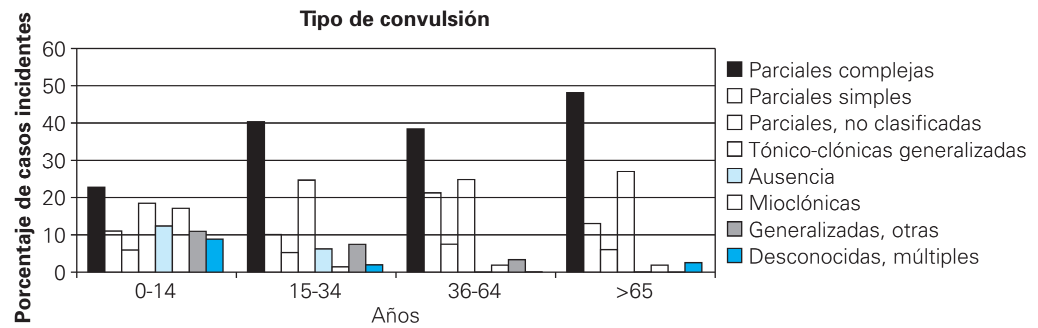


Figura 16-1. Distribución de los principales tipos de epilepsia por edad. Es obvia la representación excesiva de crisis de ausencia y mioclónicas en la niñez y de crisis parciales complejas en individuos mayores. (Adaptada de Hauser y Annegers y los textos de Engel y de Pedley.)

Con mayor frecuencia las crisis convulsivas se presentan sin advertencia, con pérdida repentina del estado de alerta y caída al suelo. Los signos motores iniciales son flexión breve del tronco, abertura de la boca y los párpados, y desviación de los ojos hacia arriba. Los brazos se elevan y abducen, los codos se semiflexionan y las manos se colocan en pronación. A esto le sigue una fase de extensión (*tónica*) más prolongada, que abarca primero el dorso y el cuello, y después los brazos y las piernas. Puede escucharse un grito penetrante por espasmo de toda la musculatura y el aire se emite de manera forzada a través de las cuerdas vocales cerradas. La respiración se interrumpe, y la piel y las mucosas se tornan cianóticas después de unos cuantos segundos porque los músculos respiratorios quedan atrapados en el espasmo tónico. Las pupilas se dilatan y no reaccionan a la luz. La vejiga puede vaciarse en esta etapa o más adelante, durante el coma posíctico. Ésta es la fase tónica de las crisis convulsivas y dura 10 a 20 seg.

Enseguida ocurre una transición de la *fase tónica* a la *fase clónica* de la convulsión. Al principio hay un temblor generalizado leve, que en realidad es una relajación repetitiva de la contracción tónica. Se inicia con una frecuencia de 8 por segundo, cambia a la de 4 por segundo de manera burda y cede con rapidez el camino a espasmos flexores violentos breves que se producen en descargas rítmicas y que agitan todo el cuerpo. La cara adopta un color violáceo y un aspecto contorsionado por una serie de gesticulaciones y a menudo el paciente se muerde la lengua. Los signos vegetativos son marcados: el pulso es rápido, la presión arterial está elevada, las pupilas se encuentran dilatadas, y la salivación y la transpiración son abundantes; la presión de la vejiga urinaria puede aumentar seis veces durante esta etapa. Las sacudidas clónicas disminuyen en amplitud y frecuencia durante un periodo de cerca de 30 seg. El individuo permanece en apnea hasta que la fase clónica termina, momento que se caracteriza por una inspiración profunda. En lugar de la secuencia espectacular descrita, las crisis convulsivas pueden abreviarse o limitarse su extensión con medicamentos anticonvulsivos.

Durante la etapa final de la crisis todos los movimientos cesan y el paciente se encuentra quieto y relajado, en coma profundo. Las pupilas, iguales o desiguales, empiezan a contraerse al contacto con la luz. La respiración puede ser tranquila o estertorosa. Dicho estado persiste durante algunos minutos, tras los cuales el individuo abre los ojos, empieza a mirar a su alrededor y se halla aturdido y confuso y tal vez muy agitado. Puede hablar y más tarde no recordar lo que dijo. Si no se le molesta, experimenta somnolencia, cae dormido durante varias horas y después despierta con cefalea pulsátil. Cuando se recupera por completo no recuerda ninguna parte de la crisis que sufrió, pero el entorno extraño (dentro de una ambulancia o en el hospital), las preocupaciones manifiestas de quienes lo rodean, la lengua hinchada y mordida, y los músculos adoloridos por las contracciones violentas le indican que algo ocurrió. Las contracciones, si son lo suficientemente intensas, pueden ocasionar aplastamiento de un cuerpo vertebral o una lesión seria; tal vez se produce una fractura, hemorragias periorbitarias, hematoma subdural o una quemadura durante la caída.

Cada una de estas fases de la crisis tónico-clónica generalizada se acompaña de un patrón electroencefalográfico (EEG) característico. Al principio, los cambios EEG se ocultan por artefactos de movimiento; algunas veces son espigas repetitivas o descargas de punta-onda que duran unos segundos, seguidas por un periodo de alrededor de 10 seg de espigas de 10 Hz. Conforme la fase clónica se afirma, las puntas o espigas se mezclan con ondas lentas y a continuación el EEG asume poco a poco un patrón de polipunta-onda. El trazo del EEG es casi plano durante un tiempo variable cuando todos los movimientos se interrumpen y luego las ondas cerebrales readoptan su patrón previo a la crisis convulsiva.

Las convulsiones de este tipo suelen sobrevenir de manera aislada o en grupos de dos o tres, y pueden ocurrir cuando el paciente está despierto y activo o durante el sueño, o a menudo cuando empieza a quedarse dormido o a despertar. Entre 5 y 8% de estos pacientes en algún momento sufre una serie prolongada de estas crisis sin recuperar por completo el estado de conciencia entre ellas; esto es lo que se llama *estado epiléptico convulsivo* y requiere tratamiento urgente. En ocasiones la primera descarga de convulsiones adopta la forma de estado convulsivo.

Pocos estados clínicos simulan de manera estrecha un ataque de gran mal, pero algunos son dignos de mención. Uno de éstos es una sacudida clónica de las extremidades en extensión (por lo general menos grave que en las crisis de gran mal) que se produce con un síncope vasodepresor o ataque de Stokes-Adams. En contraste con el tipo de EEG epiléptico, las ondas cerebrales se hacen lentas y se aplanan durante los movimientos o sacudidas. Un fenómeno más raro que puede ser indistinguible de las crisis generalizadas es el que se produce como parte de la oclusión de la arteria basilar (Ropper). Es posible que este fenómeno tenga su base en la isquemia de los fascículos corticoespinales a la altura del puente; se propone un mecanismo semejante para los "AIT (ataques isquémicos transitorios) con sacudidas de las extremidades", en los que hay movimientos clónicos de una extremidad o de un lado del cuerpo durante un episodio de isquemia cerebral. A menudo resulta difícil distinguir las crisis histéricas (no epileptógenas, "psicógenas"), co-

mo se menciona más adelante, de la variedad verdadera. Rara vez un ataque de pánico (pág. 438) o el poco común trastorno de la conducta durante el sueño MOR (movimientos oculares rápidos) (pág. 343) puede semejar un ataque. En los niños, el periodo de contención de la respiración puede simular la fase tónica de una crisis generalizada.

Crisis idiopáticas no convulsivas (ausencia, pequeño mal)

En contraste con las crisis generalizadas, las llamadas crisis de ausencia (antes *pequeño mal* o *picnoepilepsia*) son notables por su brevedad y por la escasez de actividad motora. De hecho, pueden ser tan breves que los propios pacientes no se percatan de ellas; para el testigo presencial parecen un momento de distracción o de soñar despierto. El ataque, que sobreviene sin advertencia, consiste en una interrupción repentina del estado de conciencia que recibe el nombre de *ausencia* ("no presente", "inatento"). El paciente fija la mirada y deja de hablar o de responder por un momento. Sólo cerca de 10% de estos pacientes se queda por completo inmóvil durante la crisis; en los restantes se observa una descarga breve de movimientos clónicos finos de los párpados, los músculos faciales o los dedos de las manos, o movimientos asincrónicos de ambos brazos a un ritmo de tres por segundo, es decir, una velocidad que corresponde a la de la anormalidad EEG, que toma la forma de un patrón de punta-onda generalizado de tres por segundo (fig. 2-3*E*, pág. 26). Los automatismos menores —en la forma de chupeteo de los labios, masticación y movimientos continuos de los dedos— son comunes durante la crisis pero no se vuelven marcados. El tono postural puede estar un poco disminuido o aumentado y en ocasiones ocurre un trastorno vasomotor leve. Como regla, estos pacientes no caen al suelo; pueden incluso continuar con actos tan complejos como caminar o andar en bicicleta. Después de 2 a 10 seg, y a veces más, el paciente restablece el contacto completo con el ambiente y readopta su actividad previa a la crisis. Sólo la pérdida del hilo de la conversación o de la línea que se leía evidencia que ocurrió un periodo "en blanco" momentáneo (ausencia). En muchos de estos pacientes la hiperventilación voluntaria durante 2 a 3 min es una manera eficaz de inducir los ataques de ausencia.

Las crisis típicas de ausencia constituyen la epilepsia más característica de la infancia; las crisis rara vez inician antes de los cuatro años de edad o después de la pubertad. Otro atributo es su gran frecuencia (de aquí el antiguo término *picno*, que significa compacto o denso). Pueden ocurrir hasta varios cientos en un solo día, a veces en descargas durante horas específicas. Más a menudo se relacionan con periodos de falta de atención y es posible que se presenten en las horas del salón de clases cuando el niño permanece sentado con tranquilidad, en vez de participar en forma activa en sus lecciones. Si son frecuentes pueden trastornar la atención y el pensamiento al punto de que el niño tiene muy mal rendimiento escolar. Estas crisis pueden durar horas, sin intervalos de actividad mental normal entre ellas, lo que se conoce como *estado de ausencia* o de *pequeño mal*. La única manifestación motora consiste en movimientos mioclónicos pequeños y sutiles (pequeño mal mioclónico) acompañados por alteraciones en el electroencefalograma de punta-onda en forma continua (tres por segundo). Muchos casos de estado de ausencia se describen en adultos con epilepsia del lóbulo frontal (véase más adelante). Dichos ataques inician o terminan con un ataque tónico-clónico generalizado o una crisis de ataques.

La ausencia puede ser el único tipo de crisis durante la infancia. La frecuencia de los ataques tiende a disminuir en la adolescencia y a menudo desaparecen, sólo para sustituirse por crisis generalizadas en muchos casos.

Variantes de la ausencia o pequeño mal Se distinguen de las crisis de ausencia típicas en que la pérdida del estado de conciencia es parcial o en que el mioclono es acentuado y en otros casos porque las anomalías EEG tienen una regularidad menor del tipo de punta-onda de tres por segundo (pueden ocurrir a un ritmo de 2 a 2.5 por segundo o adoptar la forma del complejo polipunta-onda de 4 a 6 Hz). *Pequeño mal atípico* es un término acuñado para describir actividad de punta-onda lenta de larga duración, por lo general sin pérdida aparente de la conciencia. Los estímulos externos, como pedirle al paciente que conteste a una pregunta o que cuente, interrumpen el desarrollo de la actividad EEG anormal.

Cerca de 30% de los niños con crisis de ausencia manifiesta además sacudidas mioclónicas simétricas o asimétricas sin perder la conciencia y cerca de 50% presenta crisis generalizadas (tónico-clónicas) en algún momento. Como se describe más adelante, una variedad común de crisis mioclónicas ocurre al final de la infancia y durante la adolescencia (*epilepsia mioclónica juvenil*).

En contraste con los tipos de epilepsia que se mencionaron antes, es una forma que inicia entre los dos y los seis años de edad y se caracteriza por crisis atónicas o astáticas (es decir, crisis con caída), a menudo seguidas por diversas combinaciones de crisis motoras, tónico-clónicas y parciales, y por trastorno intelectual, en relación con un patrón EEG de punta-onda lento (1 a 2 Hz). Se trata del llamado *síndrome de Lennox-Gastaut*. Con frecuencia es precedido en la vida más temprana por espasmos infantiles, cuadro EEG característico ("hipsarritmia" de 3 Hz) y retraso en el desarrollo mental, una tríada que también se conoce como *síndrome de West* (véase más adelante). El inicio temprano de las crisis atónicas con caídas repentinas, lesiones y anomalías relacionadas casi siempre tiene una implicación grave, esto es, la presencia de una enfermedad neurológica grave. La premadurez, las lesiones prenatales y las enfermedades metabólicas de la infancia son las alteraciones subyacentes más comunes. En esencia es una epilepsia generalizada sintomática, en contraste con los tipos idiopáticos precedentes. El síndrome de Lennox-Gastaut puede persistir en la vida adulta y es una de las formas de epilepsia más difíciles de tratar.

El criterio de que las crisis de ausencia, mioclónicas y acinéticas constituyen una tríada del pequeño mal, como lo propuso Lennox, en general cayó en desuso. La acinesia (falta de movimiento) no es exclusiva de ningún tipo de ataque. La ausencia típica, con sacudidas mioclónicas o sin ellas, rara vez hace que el paciente caiga y debe considerarse una entidad distinta a causa de su relativa benignidad.

Crisis mioclónicas

El fenómeno de mioclono se revisó en el capítulo 6, donde se discute la relación con las crisis epilépticas. Caracterizadas por una contracción muscular brusca, breve, algunas sacudidas mioclónicas son tan pequeñas que incluyen sólo un músculo o parte de un músculo; otras son tan grandes que comprenden una extremidad en uno o ambos lados del cuerpo o toda la musculatura del tronco. Muchas son breves, duran de 50 a 100 mseg. Se presentan de manera intermitente e impredecible o como una sacudida simple o una salva breve.

Como ya se dijo, varias sacudidas mioclónicas pequeñas, rítmicas con frecuencia variable ocurren como parte de las crisis de ausencia y como acontecimientos aislados en pacientes con crisis clónico-tónico-clónicas generalizadas o tónico-clónicas. Como regla, estos tipos de mioclono son bastante benignos y responden bien a los medicamentos. En contraste, el *mioclono diseminado* (*polimioclono*) aparece en la infancia y origina la sospecha de encefalitis vírica aguda, síndrome de mioclono-opsoclono-ataxia de Kinsbourne, toxicidad por litio u otro medicamento o, si persiste unas semanas, panencefalitis esclerosante subaguda. El polimioclono progresivo crónico con demencia caracteriza el grupo de lipidosis juvenil, epilepsia mioclónica

familiar del tipo de Lafora, ciertos trastornos mitocondriásicos u otras enfermedades degenerativas crónicas familiares de tipo indefinido (paramioclono múltiple de Friedreich, disinergia mioclónica cerebelosa de Ramsay-Hunt). En la edad adulta media y tardía, el mioclono diseminado que se relaciona con demencia por lo general indica la presencia de la llamada enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (pág. 653) y algunas veces la de Alzheimer. Se publicaron unos cuantos casos de *enfermedad de Lafora* de inicio tardío (Messouak y col.), pero aún es un proceso predominante en la niñez, de transmisión autosómica recesiva, caracterizado por una tríada de demencia progresiva, mioclono y episodios de crisis generalizadas, algunas de las cuales son de naturaleza visual. Se encuentran inclusiones intraneuronales corticales de amiloide, e inclusiones similares en músculo, hígado y piel (la enfermedad de cuerpos de poliglucosano es otro proceso que se acompaña de estas alteraciones). El mioclono suele ser la principal manifestación de la epilepsia mioclónica juvenil, como se revisa más adelante. La uremia conduce a mioclono, temblor y algunas veces crisis convulsivas a cualquier edad. El gran número de enfermedades que causan trastornos epilépticos se revisa en los capítulos 33, 37 y 39.

Epilepsia mioclónica juvenil Se trata de la forma más común de epilepsia idiopática generalizada en niños mayores y adultos jóvenes. Se inicia en la adolescencia, de manera característica alrededor de los 15 años de edad, con una gama que abarca esencialmente todos los años de este periodo. El paciente busca atención por una convulsión generalizada, con frecuencia al despertar, o por sacudidas mioclónicas en la mañana que incluyen todo el cuerpo; a veces son notables las crisis de ausencia. La familia comenta que el paciente exhibe sacudidas mioclónicas ocasionales del brazo y la parte superior del tronco que se tornan notables con la fatiga, durante las etapas iniciales del sueño o después de consumir alcohol. En la experiencia de los autores, unos cuantos pacientes sólo han presentado fenómenos mioclónicos y crisis de ausencia raras que persistieron sin notarse durante años. El EEG muestra de manera típica brotes de actividad irregular en poliespigas de 4 a 6 Hz. En ciertos casos de esta enfermedad y en algunas otras formas de epilepsia juvenil se encuentra una relación con el cromosoma 6, pero aún no se establece un patrón de herencia mendeliana. El trastorno no deteriora la inteligencia ni tiende a ser progresivo, pero suele continuar toda la vida una tendencia a convulsiones poco frecuentes. El ácido valproico en particular y algunos otros anticonvulsivos han resultado muy eficaces para eliminar las convulsiones y el mioclono; deben continuarse de manera indefinida.

ATAQUES PARCIALES O FOCALES

Como ya se indicó, la clasificación internacional divide todos los ataques en dos tipos: generalizados (ya descritos), en que las manifestaciones clínicas y EEG indican afección cortical cerebral difusa y bilateral desde el inicio, y focales o parciales (en fecha reciente llamados *relacionados con la localización*) en que la crisis es producto de una lesión focal demostrable o una anormalidad EEG en alguna parte de la corteza cerebral (o quizás en el diencéfalo). Como se hizo notar, los ataques parciales varían con el sitio de la lesión y por conveniencia se dividen en dos grupos, *simples* y *complejos*, según se afecte o no el estado de conciencia. Las crisis parciales simples más a menudo se originan en focos en la corteza sensitivomotora. Los ataques parciales complejos con más frecuencia tienen sus focos en el lóbulo temporal en un lado u otro, pero también es bien conocida una localización frontal. La localización de las lesiones y los tipos de crisis que originan se listan en el cuadro 16-2. Estas relaciones son tan útiles en el diagnóstico que todos los neurólogos deben conocerlas.

Cuadro 16-2
Patrones ícticos frecuentes

TIPO CLÍNICO	LOCALIZACIÓN
Motoras somáticas	
Jacksonianas (motoras focales)	Circunvolución prerrolándica
Masticatorias, salivatorias, detenimiento del lenguaje	Núcleos amigdaloides, opercular
Contraversivas simples	Frontal
Rotación de cabeza y ojos relacionada con los movimientos de los brazos o posturas atetoides distónicas	Corteza motora complementaria
Somáticas y sensitivas especiales (aura)	
Somatosensitivas	Posrolándica contralateral
Imágenes sin forma, luces, patrones diversos	Occipital
Auditivas	Circunvoluciones de Heschl
Vertiginosas	Temporal superior
Olfatorias	Temporal mesial
Gustativas	Ínsula
Viscerales: vegetativas	Corteza insular orbitofrontal
Crisis parciales complejas	
Alucinaciones formadas	Neocorteza temporal o complejo amigdaloide y del hipocampo
Ilusiones	
Experiencias discognitivas (*déjà vu,* estados de ensoñación, despersonalización)	
Estados afectivos (miedo, depresión o elación)	Temporal
Automatismos (ícticos y posícticos)	Temporal y frontal
Ausencias	Corteza frontal, complejo amigdaloide del hipocampo, sistema reticulocortical
Mioclono epiléptico bilateral	Reticulocortical, frontocentral

FUENTE: modificado con autorización de Penfield y Jasper.

Ataques parciales del lóbulo frontal (crisis focales motoras y jacksonianas)

Las crisis motoras focales o parciales se atribuyen a una lesión del lóbulo frontal contralateral que produce descargas. El tipo más común, atribuible a un foco en el área motora complementaria, produce giro de la cabeza y los ojos hacia el lado opuesto del foco de irritación, y a menudo se acompaña de contracción tónica del tronco y las extremidades de ese lado. Tal vez esto constituya el ataque completo o lo sigan movimientos clónicos focales y después generalizados; la crisis puede generalizarse justo antes de la pérdida de la conciencia o al mismo tiempo que ésta. Por otra parte, la lesión en un lóbulo frontal puede originar una crisis convulsiva generalizada sin que la cabeza y los ojos giren al principio. Se postula que una propagación inmediata de la descarga desde el lóbulo frontal hasta los centros de integración del tálamo o de la formación reticular del mesencéfalo alto explica la pérdida de la conciencia en ambos tipos de crisis, en el que se presenta desviación del cuerpo y en el que no.

Los ataques que inician con desviación sostenida y forzada de la cabeza y los ojos, y a veces de todo el cuerpo, se conocen

como *versivos* o *adversivos*. Puesto que los movimientos de giro suelen ocurrir hacia el lado opuesto del foco irritativo (algunas veces hacia el mismo lado), un término preferible sería *contraversivos* e *ipsoversivos,* respectivamente. Los movimientos no forzados, no sostenidos o al parecer al azar de la cabeza hacia un lado durante el ataque no tienen valor localizador. Lo mismo puede decirse de los movimientos giratorios de la cabeza y los ojos que se producen al final de la fase tónico-clónica generalizada de las crisis versivas (Wylie y col.). La desviación contraversiva sólo de la cabeza y los ojos puede inducirse de manera más sostenida mediante estimulación eléctrica de la región frontal superolateral (área 8), justo por delante del área 6 (fig. 22-1). Los mismos movimientos pueden obtenerse de manera menos consistente si se estimulan las porciones más anteriores de la corteza frontal, la parte posterior de la circunvolución frontal superior (área motora complementaria) y las cortezas temporal u occipital, quizá por propagación de la descarga íctica hacia el área frontal contraversiva. En los ataques que se originan en el lóbulo temporal, al inicio puede presentarse rotación ipsolateral de la cabeza mediante un giro cefálico (y del cuerpo) forzado, contraversivo. Cuando estos movimientos de la cabeza y el cuerpo ocurren son precedidos por fijación de la mirada y automatismos.

La *crisis motora jacksoniana* inicia con una contracción tónica de los dedos de una mano, un lado de la cara o los músculos de un pie. Se transforma en movimientos clónicos en esas partes de una manera análoga a lo que ocurre durante las convulsiones clónico-tónico-clónicas generalizadas. En ocasiones se observa una serie de movimientos clónicos de frecuencia creciente que se convierten en una contracción tónica. Los movimientos pueden permanecer localizados o diseminarse ("marcha") desde la parte afectada hacia otros músculos del mismo lado del cuerpo. En la forma "clásica" o jacksoniana, que es hasta cierto punto infrecuente, la crisis convulsiva se extiende desde la mano al brazo, la cara y la pierna; en otros casos el primer movimiento ocurre en el pie y la crisis se propaga hacia arriba por la pierna, hacia abajo por el brazo y se dirige a la cara, por lo general en cuestión de 20 a 30 seg. Resulta de interés que la presentación de las crisis motoras focales espontáneas, es decir las que inician en los dedos de los pies o de las manos, algunas veces pueden yugularse (inhibirse) al aplicar una ligadura por arriba de la parte afectada, o en el caso de las crisis focales sensitivas, mediante la aplicación de un vigoroso estímulo sensitivo antes del avance del aura sensitiva. La primera contracción muscular rara vez ocurre en el abdomen, el tórax o el cuello. En algunos casos la actividad convulsiva de un lado se sigue de giro de la cabeza y los ojos hacia el lado que se convulsiona, en ocasiones hacia el lado opuesto, y después por una crisis generalizada con pérdida del estado de alerta. La conciencia no se pierde si los síntomas sensitivomotores se confinan a un lado.

Después de convulsiones que muestran un acentuado rasgo motor focal, puede haber parálisis transitoria de las extremidades afectadas. Esta "parálisis de Todd" persiste minutos o, en ocasiones, durante horas después de una convulsión, por lo general en proporción con la duración de esta última. La continuación de la parálisis después de este tiempo suele indicar la presencia de una lesión focal del cerebro como causa subyacente de la convulsión. Se encuentra un fenómeno similar en casos de epilepsia focal que incluye las áreas del lenguaje, somestésica o visual; en estas circunstancias el déficit persistente corresponde a la región del cerebro afectada.

Es probable que la incidencia alta de inicio de la epilepsia focal motora en la cara, las manos y los dedos de los pies se relacione con la desproporcionada representación cortical de estas regiones. El proceso de enfermedad o foco de excitación por lo general se ubica en o cerca de la corteza rolándica, es decir, el área 4 de Brodmann (figs. 3-3 y 22-1); en algunos casos, sobre todo si hay un acompañante sensitivo, se encuentra una convulsión posrolándica. Se informa que las lesiones confinadas a la corteza motora asumen la forma de contracciones clónicas y las de la corteza premotora (área 6), la de contracciones tónicas del brazo contralateral, la cara, el cuello o todo un lado del cuerpo. La elevación y la extensión tónica del brazo contralateral ("postura de esgrima") y las posturas coreoatetósicas y distónicas que se vinculan con lesiones frontales mediales altas (área 8 y corteza motora complementaria) tienen movimientos complejos, extravagantes y de golpeteo de la extremidad contralateral, pero esto siempre despierta la sospecha de convulsión histérica. A veces ocurren transpiración y piloerección en partes corporales comprometidas en una crisis motora focal, lo que sugiere que estas funciones autónomas poseen una representación cortical en el área motora o adyacente. Las crisis motoras focales y las jacksonianas tienen el mismo significado localizador.

Las descargas ícticas que se originan en las áreas corticales del lenguaje pueden conducir a un trastorno afásico breve (*afasia íctica*) o con más frecuencia a pérdida del habla. Por lo general la afasia íctica se sigue de otra actividad íctica focal o generalizada, pero puede presentarse de manera aislada, sin pérdida de la conciencia, en cuyo caso el paciente la describe más tarde. La afasia posíctica es más común y tiene el mismo valor localizador. La vocalización al inicio de la crisis no tiene el mismo significado. Estos trastornos deben distinguirse de la repetición estereotipada de palabras o frases, o lenguaje incomprensible, que caracteriza algunos casos de crisis parciales complejas o el estado confusional posíctico.

Como señalaron Manford y colaboradores, pocas crisis focales pueden localizarse con precisión con base sólo en los datos clínicos. No obstante, los datos son razonablemente exactos cuando se combinan con el registro del EEG en la superficie del cráneo e intracraneal con MRI.

Ataques somatosensitivos, visuales y otros tipos de ataques sensitivos

Los *ataques somatosensitivos*, ya sean focales o "extensivos" a otras partes del cuerpo en un mismo lado, casi siempre indican un foco en la circunvolución posrolándica, o cerca de ella, en el hemisferio cerebral opuesto. Penfield y Kristiansen encontraron el foco epiléptico en la circunvolución poscentral o precentral en 49 de 55 casos de esta clase. El trastorno sensitivo suele describirse como adormecimiento, prurito o sensación de "pinchazos" y a veces como sensación de hormigueo, descargas de electricidad o movimientos de esa región. Pueden ocurrir dolor y sensaciones térmicas, pero son poco frecuentes. En la mayor parte de los casos las crisis sensitivas comienzan en los labios, los dedos de las manos o los dedos de los pies y la diseminación a las partes adyacentes del cuerpo sigue un patrón que depende de la distribución sensitiva en la circunvolución poscentral (posrolándica) del lóbulo parietal. El foco se encuentra en la parte más baja de la circunvolución o junto a ésta, cerca de la cisura de Silvio, si los síntomas sensitivos se localizan en la cabeza; cuando los síntomas se encuentran en la pierna o en el pie se afecta la parte superior de la circunvolución, cerca del seno sagital superior o sobre la superficie medial del hemisferio.

Las *crisis visuales* son hasta cierto punto raras pero también encierran importancia localizadora. Las lesiones de la corteza estriada del lóbulo occipital o cercanas a ésta suelen producir sensaciones visuales elementales de oscuridad o de centellas y destellos de luz, que pueden ser estacionarias o moverse y ser incoloras o coloridas. Según Gowers, el color que se refiere con mayor frecuencia es el rojo, seguido por el azul, el verde y el amarillo. Estas imágenes pueden referirse al campo visual del lado opuesto de la lesión o aparecer frente al paciente. Si ocurren en un lado del campo visual el paciente por lo general informa que sólo un ojo (el

del lado opuesto al de la lesión) está afectado, tal vez porque la mayoría de las personas sólo se percata de la mitad temporal de un defecto de campo homónimo. Es curioso que la lesión que se origina en el lóbulo occipital puede causar ceguera momentánea en ambos campos visuales. Las lesiones sobre la superficie lateral del lóbulo occipital (áreas de Brodmann 18 y 19) tienden a producir una sensación de luces titilantes o pulsátiles. Las alucinaciones visuales más complejas o formadas suelen deberse a un foco en la parte posterior del lóbulo temporal, cerca de su unión con el lóbulo occipital, y es posible que se acompañen de alucinaciones auditivas. Bien y colaboradores confirmaron hace poco el valor localizador de las auras visuales en un grupo de 20 pacientes tratados por medios quirúrgicos por crisis intratables. Encontraron que las alucinaciones visuales elementales y la pérdida visual eran típicas de la epilepsia del lóbulo occipital, pero también pueden ocurrir con focos ícticos en las regiones temporal anteromedial y occipitotemporal.

Las *alucinaciones auditivas* son infrecuentes como manifestaciones iniciales de un ataque. En ocasiones el paciente con un foco en la circunvolución temporal superior informa que escucha un zumbido o un ruido de motor. Una voz humana, a veces con repetición de palabras irreconocibles, se ha notado en algunos casos con lesiones en la parte más posterior del lóbulo temporal.

Las *sensaciones vertiginosas* de un tipo que sugiere origen vestibular pueden ser el primer síntoma de un ataque. La lesión suele localizarse en la región temporal posterosuperior o en la unión entre los lóbulos parietal y temporal. En uno de los casos informados por Penfield y Jasper se provocó una sensación de vértigo al estimular la corteza en la unión de los lóbulos parietal y occipital. En ocasiones, con un foco temporal, el vértigo va seguido por una sensación auditiva. La sensación de cabeza hueca es un preludio frecuente del ataque, pero este síntoma, como se expone en el capítulo 15, tiene muchas connotaciones distintas, por lo que su valor diagnóstico es escaso.

Las *alucinaciones olfatorias* a menudo se relacionan con enfermedad de las partes inferior y medial del lóbulo temporal, por lo general en la región de la circunvolución parahipocámpica o el gancho del hipocampo (de aquí el término de Jackson *crisis uncinadas*, págs. 199 y 398). El olor que se percibe suele exteriorizarse, es decir, se proyecta hacia algún sitio del ambiente, y se describe como desagradable o fétido, pero por lo demás resulta inidentificable. Se registran también *alucinaciones gustativas* en casos comprobados de enfermedad del lóbulo temporal (pág. 201) y con lesiones de la ínsula y el opérculo parietal; éstas pueden acompañarse de salivación y sensación de sed. La estimulación eléctrica en las profundidades de la cisura de Silvio, que se extiende hacia la región insular, produce sensaciones peculiares del gusto.

Como se señaló antes, las auras más usuales comprenden *sensaciones viscerales* vagas y a menudo indefinibles que se originan en el tórax, el epigastrio y el abdomen. Con gran frecuencia tienen su origen en el lóbulo temporal, aunque en muchos de estos casos la descarga íctica se localiza en la porción superior de la cisura de Silvio. En unos cuantos casos más el foco se ubica en las circunvoluciones frontales superior o media, o en el área frontal medial cerca de la circunvolución del cíngulo. Las palpitaciones y la aceleración del pulso al principio del ataque se relacionan también con un foco en el lóbulo temporal.

Ataques parciales complejos (crisis psicomotoras, crisis del lóbulo temporal)

Estas crisis difieren de las generalizadas y de las de ausencia descritas en que: 1) el aura (es decir, el suceso inicial en el ataque) puede ser una crisis focal de tipo simple o una alucinación o ilusión perceptual, que suele indicar origen en el lóbulo temporal, y 2) en vez de la pérdida completa del control del pensamiento y de la acción hay un periodo de trastorno de la conducta y la conciencia acerca del cual el paciente resulta amnésico.

Aunque es difícil enumerar todas las experiencias psíquicas que pueden ocurrir durante las crisis parciales complejas, es posible clasificarlas en una jerarquía un tanto arbitraria de ilusiones, alucinaciones, estados discognitivos y experiencias afectivas. Las más comunes son las ilusiones sensoriales o la distorsión de las percepciones. Los objetos o las personas que se hallan en el ambiente dan la sensación de retraerse o irse lejos, aumentar de tamaño (micropsia y macropsia), o perseverar cuando se mueve la cabeza (palinopsia). Se informa inclinación del campo visual. Con más frecuencia las alucinaciones son visuales o auditivas y consisten en imágenes visuales con o sin forma, sonidos y voces; menos a menudo pueden ser olfatorias (por lo general sensaciones desagradables no identificables por el olfato), gustativas o vertiginosas. El término estado *discognitivo* se refiere a las sensaciones de incremento de la realidad o familiaridad *(déjà vu)* o de extrañeza y no familiares *(jamais vu),* o incluso de un estado de despersonalización. Fragmentos de ciertas escenas de la memoria pasada se insertan en la mente del paciente y recurren con una claridad sorprendente o la memoria se interrumpe de manera repentina. (Véase a Gloor para encontrar una descripción más detallada de los fenómenos que se experimentan durante la epilepsia del lóbulo temporal.) Las sensaciones epigástricas y abdominales a las que se aludió antes son frecuentes.

Las experiencias emocionales, aunque menos usuales, pueden ser dramáticas: tristeza, soledad, ira, felicidad y excitación sexual. El miedo y la ansiedad son las experiencias afectivas más frecuentes, en tanto que a veces el paciente describe una sensación de furia o ira intensa como parte de una crisis parcial compleja. Es posible que el miedo íctico no tenga una relación definida con la experiencia objetiva, y en general no se vincula con la situación en la que el paciente se encuentra durante la crisis convulsiva.

Cada una de estas experiencias psíquicas subjetivas puede constituir toda la crisis íctica (crisis parcial simple) u ocurrir alguna combinación y proseguir hasta un periodo de falta de respuesta. Los pacientes las llaman “auras”, pero representan crisis eléctricas y encierran la misma significancia que una crisis motora. Los componentes motores de la convulsión se presentan durante la fase tardía y adoptan la forma de automatismos como chasquear los labios, movimientos de masticación o deglución, salivación, movimientos torpes de las manos o arrastrar los pies. El paciente puede caminar aturdido o actuar de modo inapropiado (se desnuda en público, habla de manera incoherente, etc.). Quizá prosigan ciertos actos complejos que se iniciaron antes de perderse la conciencia como caminar, masticar alimentos, volver las páginas de un libro o incluso conducir un vehículo; empero, sin lugar a dudas, el paciente está fuera de contacto con su ambiente cuando se le hace una pregunta específica o se le emite una orden. Es posible que no se produzca ninguna reacción o que el individuo mire al examinador con el rostro perplejo, o pronuncie unas cuantas frases estereotipadas. Un número muy pequeño de pacientes con crisis del lóbulo temporal (7 de 123 casos estudiados por Ebner y col.) preservó cierto grado de capacidad para responder (a preguntas simples y órdenes motoras) en presencia de automatismos muy evidentes como chasquido de labios y deglución. Tiene interés que las crisis se lateralizaban hacia el lóbulo temporal derecho en este pequeño grupo de pacientes que respondieron en forma parcial.

El individuo, en su estado confuso e irritable, puede resistirse a las órdenes o agredir al examinador. La *violencia* y la *agresión* que se dice caracterizan a los pacientes con ataques del lóbulo temporal suelen adoptar esta forma de resistencia opcional dirigida como reacción a las limitaciones durante el periodo de conducta automática (llamado así porque el paciente al parecer actúa

como un autómata) o con mayor frecuencia en el periodo posíctico. Las agresiones espontáneas o las explosiones de ira intensa o furia ciega son raras; Currie y colaboradores encontraron estos arranques sólo en 16 de 666 pacientes (2.4%) con epilepsia del lóbulo temporal. Alguna vez Penfield comentó que nunca había observado un estado de ira como resultado de la estimulación del lóbulo temporal. Es poco probable que un acto violento organizado cuyo desempeño requiere varios pasos secuenciales, como conseguir un arma y usarla, pudiera representar una crisis del lóbulo temporal.

Rara vez la risa (*epilepsia gelástica*) es la característica más notable de un automatismo. (Una combinación particular de crisis gelásticas y pubertad precoz se debe a un hamartoma hipotalámico.) O el paciente puede caminar de manera repetida en pequeños círculos (*epilepsia volvular*), correr (*epilepsia procursiva*) o vagar sin objetivo, ya sea como un fenómeno íctico o posíctico (*poriomanía*). En realidad estas formas de crisis son más comunes con focos en el lóbulo frontal que en el temporal. Las posturas distónicas del brazo y la pierna contralaterales al foco epiléptico se encuentran como acompañantes frecuentes, si se buscan; de nuevo, el origen más común se halla en los lóbulos frontales y no en los temporales, en particular en el área motora complementaria. Por lo general el paciente no recuerda nada tras la crisis o sólo pequeños fragmentos por lo que se le dijo o hizo. Cualquier tipo de crisis parcial compleja puede progresar a crisis secundariamente generalizada. Todos los tipos de epilepsia parcial o focal muestran tendencia a generalizarse.

El paciente con ataques del lóbulo temporal puede exhibir sólo una de las manifestaciones de actividad convulsiva que se explican a continuación o diversas combinaciones de ellas. En una serie de 414 pacientes estudiados por Lennox, 43% manifestó algunos de los cambios motores, 32% conducta automática y 25% alteraciones psíquicas. Por la concurrencia frecuente de estos síntomas complejos, Lennox se refirió a ellos como *tríada psicomotora*. Es probable que el patrón clínico varíe según el sitio preciso de la lesión y la dirección y la amplitud de la extensión de la descarga eléctrica. Todos estos tipos de crisis se agrupan bajo el título *crisis parciales complejas* por su origen focal y su sintomatología compleja. Este término se prefiere al de *crisis del lóbulo temporal* porque en ocasiones las crisis parciales complejas se originan en un foco en la parte orbitaria medial del lóbulo frontal, y en estos casos la descarga íctica puede limitarse al lóbulo frontal. Además, las crisis que se originan en los lóbulos parietal u occipital pueden manifestarse como crisis parciales complejas por la propagación hacia los lóbulos temporales. A menudo el aura íctica breve no se refleja en la actividad epiléptica cortical y, por tanto, se pierde en los registros EEG de rutina.

Las crisis parciales complejas no son peculiares de ningún periodo de la vida, pero muestran una mayor incidencia durante la adolescencia y la vida adulta. En la serie de Ounsted y colaboradores, en cerca de un tercio de los casos puede ser el indicio de la aparición de convulsiones febriles graves en etapas tempranas de la vida (véase más adelante). Como corolario, cerca de 5% de todos los pacientes con convulsiones febriles continuó con ataques durante la adolescencia y la vida adulta; en el último grupo se encontró que muchas de las crisis fueron del lóbulo temporal. Asimismo, en la serie de Falconer de lobectomías temporales para epilepsia intratable, muchos pacientes tuvieron antes este tipo complicado de convulsiones febriles. Otros factores que ponen al niño en peligro de desarrollar crisis parciales complejas son convulsiones neonatales, trauma craneal y algunos otros trastornos neurológicos perinatales no progresivos (Rocca y col.). Dos terceras partes de los pacientes con crisis parciales complejas tienen también ataques tónico-clónicos generalizados o los experimentaron antes, y tal vez las crisis generalizadas dejaron una lesión isquémica secundaria en las porciones hipocámpicas de los lóbulos temporales. En los últimos casos la MRI efectuada y cuantificada con cuidado en el plano coronal puede descubrir una pérdida del volumen en los hipocampos y las circunvoluciones adyacentes en uno o en ambos lados: *esclerosis temporal medial* (fig. 16-2).

La duración de las crisis parciales complejas es muy variable. Los automatismos de la conducta rara vez duran más de 1 o 2 min, aunque la confusión y la amnesia posícticas pueden persistir durante mucho más tiempo. Algunas crisis parciales complejas consisten sólo en un cambio momentáneo de la expresión facial y una crisis de mente en blanco, que da la impresión de ausencia. Sin embargo, los primeros suelen caracterizarse por fases íctica y posíctica definidas, en tanto que los pacientes con crisis de ausencia recuperan de inmediato la conciencia tras el ataque o ictus.

La conducta posíctica después de las crisis parciales complejas suele acompañarse de enlentecimiento generalizado del EEG. En el caso de las crisis que se originan en el lado izquierdo es probable que se presente afasia no fluente y global. La desorientación prolongada en tiempo y espacio sugiere un origen en el lado derecho. Los automatismos del periodo posíctico no tienen una connotación de lateralización (Devinsky y col.). No obstante, las posturas posícticas y la paresia de un brazo (*parálisis de Todd*) o la dificultad afásica son aspectos de utilidad para identificar el lado en que se localiza la lesión (Cascino). Además, 97% de los pacientes efectúa la limpieza posíctica de la nariz con la mano ipsolateral al foco de la crisis de acuerdo con Leutzmezer y colaboradores, pero los autores no están en posición de confirmarlo.

Crisis amnésicas Rara vez los ataques breves, recurrentes de amnesia transitoria son las únicas manifestaciones de epilepsia del lóbulo temporal, aunque no está claro si en dichos pacientes la amnesia representa un fenómeno íctico o posíctico. Estos ataques de amnesia pura se refieren como *amnesia epiléptica transitoria* o AET (Palmini y col.; Zeman y col.). Si las actividades del paciente ocurren a un nivel superior durante el ataque, como puede suceder, se observa cierta semejanza con la amnesia global transitoria (pág. 379). No obstante, la levedad y la frecuencia del periodo de AET, su tendencia a ocurrir en el estado de despierto, la alteración del desempeño de las tareas cognitivas complejas y desde luego los antecedentes de epilepsia y descargas ícticas relacionadas en el EEG ayudan a establecer la distinción.

Trastornos conductuales y psiquiátricos En pacientes con crisis parciales complejas se describen algunos aspectos de interés en relación con la *personalidad*, la *conducta* y los *trastornos psiquiátricos*. La información de la prevalencia de estos trastornos es limitada y se deriva sobre todo de estudios de grupos seleccionados de pacientes que reciben atención en un hospital universitario y otras clínicas de especialidades que tienden a tratar los casos más difíciles y complicados. En uno de dichos estudios (Victoroff), cerca de un tercio de los pacientes tenía antecedentes de una enfermedad depresiva mayor y un número igual tenía síntomas de un trastorno de ansiedad; los síntomas psicóticos se encontraron en 10%. Blumer y colaboradores informaron cuadros similares, también de un centro de epilepsia ubicado en una universidad. Debe subrayarse que estas notables tasas de morbilidad psiquiátrica no reflejan la prevalencia en toda la población de epilépticos.

En ocasiones, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, el estado posíctico adquiere la forma de una *psicosis paranoide-delirante* o *amnésica* prolongada que perdura varios días o semanas. Es posible que el EEG no muestre descargas epilépticas durante este periodo, aunque no se excluye la actividad íctica repetida o sostenida en la amígdala y otras estructuras profundas del lóbulo temporal. Este trastorno, casi indistinguible de la esquizofrenia en su forma (pero no en su evolución temporal), también puede pre-

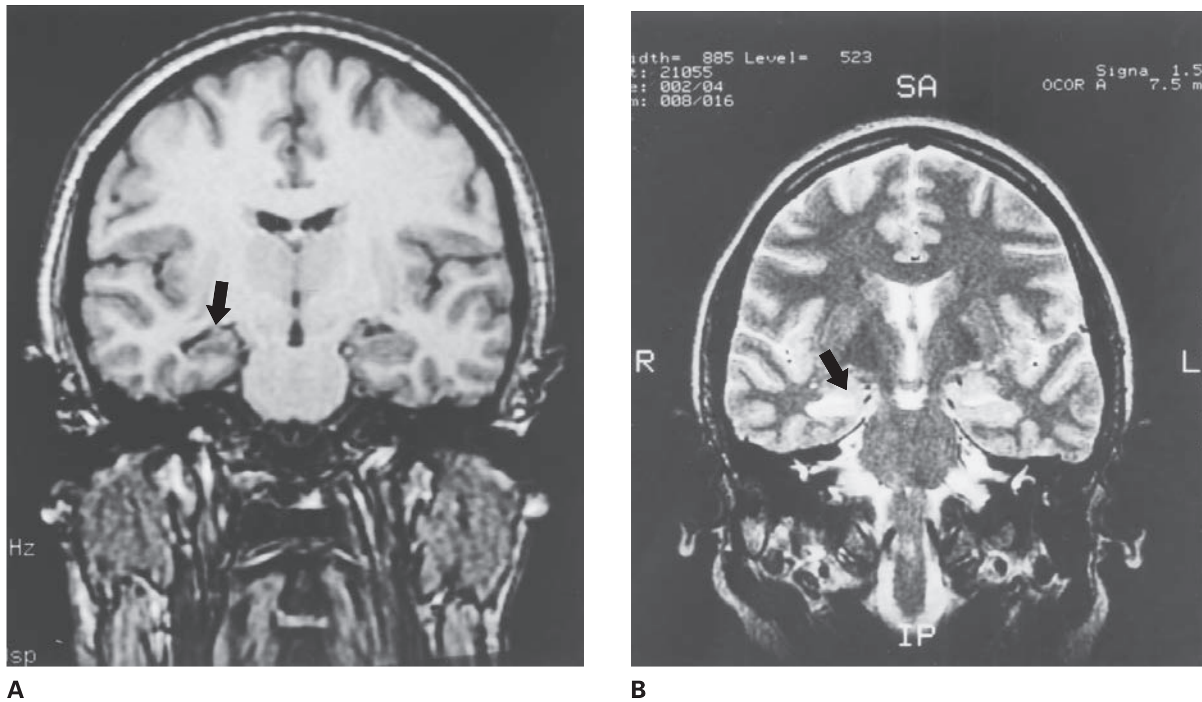


Figura 16-2. Esclerosis temporal medial. *A*, imagen de MRI en un corte fino volumétrico en el plano coronal, muestra disminución del tamaño del hipocampo derecho (*flecha*) y un agrandamiento secundario en el asta temporal del ventrículo lateral. *B*, imagen de secuencia T2 que muestra el cambio de la señal en los hipocampos (*flecha*). (Cortesía del doctor Peter Williamson.)

sentarse en el periodo interíctico. Un exceso de psicosis se comunica sólo en estudios que emanan de centros especializados; los estudios epidemiológicos proporcionan sólo evidencias limitadas de un exceso de psicosis en la población general de epilépticos (véase Trimble y Schmitz, y la revisión de Trimble para un análisis crítico de este tema). De nuevo, la frecuencia de esta relación es incierta.

Trastorno de personalidad epiléptica Desde hace mucho tiempo se observa que algunos pacientes con crisis del lóbulo temporal también muestran diferentes *anormalidades de la conducta y la personalidad* durante el periodo interíctico. A menudo son lentos y rígidos en su pensamiento, verborreicos, su conversación es circunstancial y tediosa, se inclinan al misticismo y se preocupan por ideas religiosas y filosóficas más bien ingenuas. Con frecuencia experimentan descargas de mal temperamento y agresividad. La obsesión, la falta de humor, la sobriedad, la emocionalidad (cambios de humor, tristeza y cólera) y una tendencia a la paranoia son otros rasgos que suelen describirse. La disminución del interés y la potencia sexual en los hombres y los problemas menstruales en las mujeres, no atribuibles a medicamentos anticonvulsivos, son comunes entre los pacientes con crisis parciales complejas originadas en el lóbulo temporal. Geschwind propuso que una tríada de anormalidades conductuales —hiposexualidad, hipergrafía e hiperreligiosidad— constituye un síndrome característico en dichos pacientes.

Bear y Fedio sugieren que algunos de estos rasgos (obsesión, júbilo, tristeza y emocionalidad) son más comunes en las lesiones temporales *derechas* y que la ira, la paranoia y la conceptualización cosmológica o religiosa son más características de lesiones temporales *izquierdas*. No obstante, Rodin y Schmaltz, quienes administraron el inventario de Bear-Fedio a pacientes con epilepsia generalizada primaria y del lóbulo temporal, no encontraron rasgos que pudieran distinguir a los pacientes con focos temporales derechos de los izquierdos. Tampoco hallaron cambios conductuales que permitieran diferenciar a los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal de otros grupos de epilépticos. El problema de trastornos de la personalidad en la epilepsia permanece sin esclarecerse (véase la revisión de Trimble).

SÍDROMES EPILÉPTICOS ESPECIALES

Quedan por considerar varios síndromes epilépticos y otros estados convulsivos que no pueden clasificarse con facilidad con los tipos ordinarios de ataques generalizados o parciales. A continuación se estudian estos tipos especiales.

Epilepsia infantil benigna con puntas centrotemporales (epilepsia rolándica, epilepsia silviana) o con puntas occipitales

Este tipo de epilepsia focal motora, única entre las epilepsias parciales de la infancia, tiende a autolimitarse y se transmite en las familias como un rasgo autosómico dominante. El trastorno convulsivo aparece entre los cinco y nueve años de edad, y por lo general lo anuncia un ataque tónico-clónico nocturno de inicio focal. Después, las crisis toman la forma de contracciones clónicas de un lado de la cara, menos a menudo de un brazo o una pierna, y el EEG muestra ondas de alto voltaje en la porción inferior del área rolándica contralateral o centrotemporal. Las crisis se controlan con facilidad con un fármaco anticonvulsivo ordinario y suelen desaparecer durante la adolescencia. La relación de este síndrome con la afasia adquirida con trastorno convulsivo en los niños, descrita por Landau y Kleffner, no está fundamentada.

Un tipo similar de epilepsia, casi siempre benigna en el sentido de que no ocurre deterioro intelectual y las crisis cesan durante la adolescencia, se vincula con actividad de espigas en los lóbulos

occipitales, como lo identificó Panayiotopoulos. Como se describe en la revisión de Taylor y colaboradores, si bien no son invariables, la característica clínica más común son las alucinaciones visuales; en casos de epilepsia occipital se han publicado asimismo sensaciones de movimientos de los ojos, tinnitus o vértigo. Estos autores señalan causas sintomáticas del síndrome, como heterotopias corticales. En estos dos tipos de epilepsia de la niñez, un auxiliar diagnóstico útil es la observación de un aumento notable de las espigas por el sueño.

Espasmos infantiles (síndrome de West)

Es un término que se aplica a una forma particular de epilepsia de la lactancia y el principio de la infancia. A mediados del siglo XIX, West describió con gran detalle el trastorno que su hijo padecía. El trastorno convulsivo, que en la mayor parte de los casos se manifiesta durante el primer año de la vida, se caracteriza por movimientos burdos de flexión recurrentes del tronco y las extremidades, y menos a menudo movimientos de extensión (de aquí los términos alternativos *espasmos infantiles o convulsiones salaam [o de saludo] o en navaja de muelle*). Casi todos los pacientes con este trastorno muestran anomalías EEG graves que consisten en espigas multifocales continuas y ondas lentas de gran amplitud. Sin embargo, este patrón, al que Gibbs y Gibbs se refirieron primero como *hipsarritmia* (disritmia "gigantesca"), no es específico de los espasmos infantiles y con frecuencia se relaciona con otras anomalías del desarrollo o adquiridas del encéfalo. Las convulsiones disminuyen conforme el niño madura y suelen desaparecer entre el cuarto y el quinto años de vida. Si la MRI y la CT son más o menos normales, los datos patológicos comunes son disgenesias corticales según Jellinger. Tanto las convulsiones como las anomalías del EEG pueden responder de manera importante al tratamiento con hormona adrenocorticotrópica (ACTH), corticoesteroides o benzodiacepinas, de las cuales el clonacepam tal vez sea el que se usa con más amplitud. Sin embargo, la mayoría de los pacientes, incluso los que parecían normales cuando las crisis aparecieron, queda con trastornos mentales. Los espasmos infantiles también pueden ser parte del *síndrome de Lennox-Gastaut*, trastorno convulsivo de principios de la infancia que encierra un pronóstico grave (pág. 274).

Crisis febriles

La reconocida *crisis febril*, peculiar de niños entre los seis meses y los cinco años de edad (la incidencia pico es de 9 a 20 meses) y con una fuerte tendencia a ser hereditaria, por lo general se considera una alteración benigna. Suele tomar la forma de una sola crisis motora generalizada que ocurre cuando la temperatura se eleva o alcanza su pico. Es raro que la crisis dure más de 5 min; no suele presentarse ninguna anormalidad para el momento en que se obtiene un EEG. La recuperación es completa. Excepto por una presunta relación genética con la epilepsia benigna de la infancia (Luders y col.), que es de naturaleza transitoria, el riesgo de estos pacientes para desarrollar epilepsia en la vida adulta es sólo un poco mayor que el de la población general. En algunas familias, como las que Nabbout y colaboradores estudiaron, las convulsiones febriles solas, sin epilepsia generalizada, se han vinculado con un defecto génico particular mediante análisis de enlace. Probablemente, cuando se identifique el producto del gen, se obtendrá en el futuro alguna información sobre la naturaleza de los defectos que disminuyen el umbral convulsivo.

Este tipo benigno de crisis febril no debe confundirse con un segundo y más grave tipo de enfermedad en el que un estado encefalítico o encefalopático agudo se presenta como una enfermedad febril, crisis focales o prolongadas, anormalidades del EEG generalizadas o focales y episodios repetidos de convulsiones febriles con la misma o diferente enfermedad (*crisis febriles complicadas*). Estas crisis pueden recurrir no sólo con infecciones sino también en otros momentos. Cuando los pacientes con ambos tipos se agrupan bajo el título de *convulsiones febriles* no resulta sorprendente que un alto porcentaje esté complicado con crisis atípicas de pequeño mal, atónicas, periodos astáticos seguidos por crisis atónicas, retraso mental y epilepsia parcial compleja. Falconer, quien estudió las crisis psicomotoras en adultos, notó de manera retrospectiva una alta incidencia de "crisis febriles" durante la lactancia y la infancia de estos sujetos. Los autores actuales consideran que él se refería a las crisis febriles complicadas, es decir fiebre y convulsiones con una enfermedad cerebral estructural, que deberían conservarse separadas de las crisis febriles benignas comunes. En un estudio posterior de 67 pacientes con epilepsia de la porción media del lóbulo temporal documentada (French y col.), 70% tenía antecedentes de crisis febriles complicadas durante los primeros cinco años de vida, aunque muchos no desarrollaron epilepsia del lóbulo temporal hasta la adolescencia. La meningitis bacteriana fue otro factor de riesgo importante; el trauma craneal y al nacimiento fueron factores menos comunes. Todos los pacientes tenían crisis parciales complejas y la mitad de ellos además experimentaba crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas.

Estudios epidemiológicos sostienen este punto de vista clínico. Annegers y colaboradores observaron a un grupo de 687 niños con una edad promedio de 18 años después de la crisis febril inicial. En general, estos niños tenían cinco veces más crisis en la vida adulta. El riesgo fue sólo de 2.4% entre los niños con convulsiones febriles simples. En contraste, los niños con los que Annegers y colaboradores llamaron convulsiones febriles complejas (focales, prolongadas o episodios repetidos de crisis febriles) tenían un riesgo incrementado: 8, 17 o 49%, según la relación con una, dos o tres de las características complicantes.

Epilepsia refleja

Desde hace mucho se sabe que las crisis convulsivas pueden desencadenarse en ciertos individuos epilépticos mediante un estímulo fisiológico o psicológico definido. El término *epilepsia refleja* se reserva para este pequeño subgrupo. Forster clasifica estas crisis en cinco tipos de acuerdo con los estímulos que las desencadenan: 1) *visuales*: luz centelleante, patrones visuales y colores específicos (en especial rojo), que producen parpadeo rápido o cierre de los ojos; 2) *auditivas*: ruidos inesperados repentinos (susto), sonidos específicos, temas musicales y voces; 3) *somatosensitivas*: un taconazo inesperado o un movimiento repentino luego de estar sentado o de haberse recostado tranquilo, o un estímulo táctil o térmico prolongado en cierta parte del cuerpo; 4) *escritura* o *lectura* de palabras o números, y 5) *movimientos de ingestión de alimentos*.

Las crisis inducidas de manera visual son con mucho los tipos más frecuentes de epilepsia refleja. Las crisis son generalizadas y se desencadenan más a menudo mediante la estimulación fótica del televisor o de un examen EEG, o por estimulación fótica de los de juegos de video. En otros tipos de epilepsia refleja la crisis convulsiva producida puede ser focal (a menudo inicia en la parte del cuerpo que se estimuló) o generalizada y adoptar la forma de una sola o una serie de sacudidas mioclónicas o de una crisis de ausencia o tonicoclónica. Las crisis inducidas por lectura, voces e ingestión de alimentos son con más frecuencia del tipo parcial complejo; las inducidas por música suelen ser mioclónicas. Unos cuantos de estos casos de epilepsia refleja se deben a enfermedad cerebral focal, en particular lesiones occipitales.

Clonacepam, ácido valproico, carbamacepina y fenitoína, todos, son efectivos en el control de los casos individuales de epilepsia refleja. Algunos pacientes aprenden a evitar la crisis mediante la realización de una tarea mental, por ejemplo, pensar en algún

tema que los distraiga, contar cosas, etc., o iniciando algún tipo de actividad física. Forster demostró que en ciertos tipos de epilepsia refleja, la presentación repetida del estímulo nocivo puede tornarlo inocuo. Esta técnica requiere mucho tiempo y refuerzo asiduo, lo que limita su valor terapéutico.

Epilepsia parcial continua

Es otro tipo especial de epilepsia focal motora que se caracteriza por movimientos clónicos, rítmicos, persistentes de un grupo muscular —por lo general de la cara, el brazo o la pierna— que se repiten a intervalos casi regulares, en periodos de unos cuantos segundos, y continúan por horas, días, semanas o meses sin extenderse a otras partes del cuerpo. Así, la epilepsia parcial continua es un estado epiléptico motor focal muy restringido. Los músculos distales de la pierna y el brazo, en especial los flexores de la mano y los dedos, se afectan con más frecuencia que los proximales. En la cara, las contracciones recurrentes abarcan la comisura bucal o uno o ambos párpados. En ocasiones se afectan músculos aislados del cuello o tronco en un lado. El movimiento activo o pasivo de los músculos comprometidos puede acentuar los espasmos clónicos y es posible que se reduzcan en intensidad, pero no se interrumpan, durante el sueño.

Descritas por primera vez por Kozhevnikov en pacientes con encefalitis rusa de la primavera-verano, estas crisis parciales pueden inducirse por diversas lesiones cerebrales agudas o crónicas. En algunos casos la enfermedad que subyace no es evidente y los movimientos clónicos se confunden con otro tipo de temblor lento o trastorno extrapiramidal del movimiento. La mayoría de los pacientes con epilepsia parcial continua presenta anormalidades EEG focales, ya sea alteraciones repetitivas de ondas lentas u ondas agudas, o espigas en las áreas centrales del hemisferio contralateral. En algunos casos la actividad de espigas puede relacionarse de manera precisa en localización y tiempo con los movimientos clónicos (Thomas y col.). En las series de casos compilados por Obeso y colegas se observaron varias combinaciones de epilepsia parcial continua y mioclono reflejo cutáneo (mioclono cortical que ocurre sólo en respuesta a una variedad de estímulos aferentes); estos investigadores ven la epilepsia parcial continua como parte de un espectro de trastornos motores que también incluye mioclono de estímulos sensitivos, crisis motoras focales y crisis de gran mal.

Como cabría esperar, se ha relacionada una gama amplia de lesiones causales —anomalías del desarrollo, encefalitis, enfermedades desmielinizantes, tumores cerebrales y afecciones degenerativas—, pero, como se mencionó, en muchos casos no se encuentra la causa subyacente incluso después de una investigación extensa. La epilepsia parcial continua ha sido particularmente común en pacientes con encefalitis de Rasmussen (pág. 289). Como regla, este tipo de actividad convulsiva no responde bien, o nada en lo absoluto, a los medicamentos anticonvulsivos, pero hay poca alternativa aparte de intentar varios fármacos combinados. Un último recurso es la extirpación quirúrgica o la circunscripción de la corteza con descargas.

Una pregunta que aún no se resuelve es si los mecanismos corticales o los subcorticales son los que causan la epilepsia parcial continua. La evidencia electrofisiológica aducida por Thomas y colaboradores está a favor de un origen cortical. La evidencia patológica es menos definitiva. En cada uno de los ocho casos en los que se realizó un examen *post mortem* del cerebro se encontró cierto grado de afección de la corteza motora o el área cortical adyacente contralateral a las extremidades afectadas. Pese a ello, todos excepto uno de estos pacientes también tenían cierta afección de estructuras profundas en el mismo lado de la lesión cortical, en el opuesto o en ambos.

Crisis histéricas

Estos ataques, también referidos como crisis "psicógenas", no son de naturaleza epiléptica; es decir, no se deben a una descarga neuronal anormal. Se mencionan aquí porque a menudo se confunden con crisis epilépticas y se tratan con anticonvulsivos, a los que son refractarios. Con más frecuencia dichas crisis son un síntoma de histeria en la mujer ("*enfermedad de Briquet*") o de la neurosis de compensación en hombres y mujeres que fingen enfermedad, en cuyo caso son apropiados los términos *crisis simuladas* y *seudocrisis*. Desde luego, los pacientes con crisis epilépticas verdaderas algunas veces también experimentan crisis histéricas y puede ser difícil distinguir entre las dos. Sin embargo, por lo general la exhibición motora en el curso de una crisis no epiléptica es suficiente para identificarla como tal: una sacudida por completo asincrónica de las extremidades y movimientos de la cabeza repetidos de lado a lado; el llamado a una persona para que contenga al paciente; la mordedura de la mano, el pataleo, el temblor y el estremecimiento; las sacudidas pélvicas y las posturas arqueadas opistotónicas, y los alaridos o la plática durante el ictus. En general, las seudocrisis tienden a ocurrir en presencia de otras personas, son precipitadas por factores emocionales y se prolongan por muchos minutos u horas; con algunas excepciones, la mordedura de la lengua, la incontinencia, las caídas traumáticas o la confusión posíctica están ausentes; empero, ninguna de estas características es determinante.

Está demostrado que los *estados de fuga* prolongados son manifestaciones de histeria o de una psicopatía incluso en un epiléptico conocido. Las concentraciones séricas de cinasa de creatina y de prolactina son normales después de las crisis histéricas, y este aspecto puede ser útil para distinguirlas de las convulsiones verdaderas. Cuando quedan dudas, las cosas se aclaran mediante un registro EEG íctico o posíctico, o el registro combinado de video y EEG. En el capítulo 56 se discute más a fondo este tema.

NATURALEZA DE LA LESIÓN QUE EMITE DESCARGAS

Desde el punto de vista fisiológico, los ataques epilépticos se definen como una alteración repentina de la función del sistema nervioso central (CNS) a causa de una descarga eléctrica paroxística de alta frecuencia, sincrónica de baja frecuencia o de alto voltaje. Esta descarga se origina en un grupo de neuronas excitables en cualquier parte de la corteza cerebral y quizá también en estructuras subcorticales afectadas de manera secundaria. Por supuesto, no es necesario que exista una lesión visible. Bajo las circunstancias apropiadas la descarga convulsiva puede iniciarse en una corteza cerebral del todo normal, como cuando ésta se activa por ingestión o inyección de sustancias, durante la abstinencia de alcohol o de otros fármacos sedantes o a causa de estimulación repetida con pulsos eléctricos subconvulsivos ("fenómeno *kindling*").

Consideradas desde una perspectiva más amplia, las convulsiones requieren tres condiciones: 1) una población de neuronas patológicamente excitable; 2) un incremento de la actividad glutaminérgica excitadora a través de conexiones recurrentes a fin de propagar la descarga y, 3) una disminución de la actividad de las proyecciones GABAérgicas inhibidoras. Se ha debatido el último de estos conceptos, pero se apoya por muchos datos y, como se comenta más adelante, sirve como un modelo razonable. Se han logrado grandes adelantos en el conocimiento de las descargas iniciales y su diseminación por la identificación de varias formas raras de epilepsia familiar que resultan directamente de mutaciones en los canales del sodio, potasio, el receptor de acetilcolina, o canales de GABA. Se comentan con más amplitud en "Genética de la epilepsia".

No se entiende del todo por qué las neuronas en la lesión focal cortical o cerca de ésta emiten descargas anormales. Algunas de las propiedades eléctricas del foco epileptógeno cortical sugieren que sus neuronas se desaferentaron. Tales neuronas se conocen por su hiperexcitabilidad y pueden mantenerse así de manera crónica, en un estado de despolarización parcial, capaces de descargar con irregularidad a frecuencias de 700 a 1 000 por segundo. Al parecer la permeabilidad a los iones de las membranas citoplásmicas de estas células se incrementa, lo que las vuelve susceptibles a la activación por hipertermia, hipoxia, hipoglucemia, hipocalcemia e hiponatremia, lo mismo que por estimulación sensorial repetida (p. ej., fótica) y durante ciertas etapas del sueño (en las que se sabe que ocurre *hipersincronía* de las neuronas).

Por ejemplo, los focos epilépticos inducidos en la corteza de los animales mediante la aplicación de penicilina se caracterizan por descargas interícticas espontáneas durante las cuales las neuronas del foco que emite las descargas manifiestan grandes cambios despolarizantes paroxísticos (CDP), al parecer mediados por calcio, seguidos por hiperpolarizaciones ulteriores prolongadas (HUP). Estas últimas se deben en parte, además, a corrientes de K dependientes del Ca, pero se explican mejor por la inhibición sináptica intensificada. Los CDP ocurren de manera sincrónica en el foco de la penicilina y se suman para producir espigas en los EEG interícticos registrados en la superficie; las HUP corresponden a la onda lenta del complejo de punta-onda del EEG (Engel). Las neuronas que rodean el foco epileptógeno están hiperpolarizadas desde el principio, son inhibidoras y liberan ácido aminobutírico gamma (GABA). Es probable que la extensión de las crisis dependa de cualquier factor o agente que active las neuronas en el foco o inhiba las que lo rodean. Los mecanismos precisos que gobiernan la transición de una descarga interíctica circunscrita al ataque generalizado aún no se dilucidan.

Los estudios bioquímicos de las neuronas de un foco convulsivo no aclaran el problema. Las concentraciones extracelulares de K se encuentran elevadas en las cicatrices gliales cercanas a los focos epilépticos y también se postula un defecto en los canales del calcio sensibles al voltaje. Se sabe que los focos epilépticos son sensibles a la acetilcolina y que son más lentos para fijarla y eliminarla que la corteza cerebral normal. Se informa de manera variable deficiencia del neurotransmisor inhibitorio GABA, incremento de glicina, disminución de taurina y descenso o ascenso de ácido glutámico en el tejido epileptógeno humano resecado, pero aún no se sabe si estos cambios son la causa o el resultado de la actividad convulsiva. La interpretación de las anomalías reportadas de GABA, aminas biógenas y acetilcolina en el líquido cerebrospinal (CSF) de los pacientes epilépticos plantea dificultades similares.

Los registros EEG concurrentes de un foco cortical epileptógeno y de centros subcorticales, talámicos o del tallo cerebral en modelos animales permitieron a los investigadores trazar la sucesión de acontecimientos eléctricos y clínicos que caracterizan una crisis focal en evolución. La descarga de las neuronas que participan en el foco cortical se refleja en el EEG como una serie de descargas de espigas periódicas, con incremento progresivo de su amplitud y su frecuencia. Una vez que la intensidad de la descarga convulsiva excede cierto punto, supera la influencia inhibitoria de las neuronas circundantes y se extiende a las regiones corticales vecinas a través de conexiones sinápticas corticocorticales cortas. Tal vez no haya síntomas o signos clínicos de convulsiones si la descarga anormal se mantiene confinada al foco cortical y la corteza circundante inmediata, y las anomalías EEG que persisten durante el periodo intercrítico reflejan este tipo de actividad cortical anormal restringida. Un nuevo hallazgo estimulante, basado en análisis matemáticos complicados de los trazos EEG, demuestra alteraciones electrográficas sutiles hasta varios minutos antes de la descarga íctica (véase Le Van Quyen y col.). Ello sugiere que un cambio en los generadores rítmicos talámicos centrales o una alteración sutil en la actividad eléctrica en la región de una lesión focal desencadena las convulsiones. Aún no se determina la utilidad clínica de este hallazgo. Son incluso más estimulantes los hallazgos de Litt y colaboradores; utilizando técnicas complejas en un número pequeño de pacientes, detectaron brotes prolongados de actividad de tipo convulsivo días antes de iniciarse una crisis del lóbulo temporal. Su proposición no convencional es que estos acontecimientos causan una cascada de cambios electrofisiológicos que culminan de manera muy gradual en una convulsión.

Si no se detiene, la excitación cortical se extiende a la corteza adyacente y la corteza contralateral por vías intrahemisféricas y vías anatómica y funcionalmente interrelacionadas en los núcleos subcorticales (en particular, los núcleos basales, talámicos y reticulares del tallo cerebral). Es así como comienzan las primeras manifestaciones clínicas de la crisis convulsiva y los signos y síntomas iniciales dependen de la porción del encéfalo en la que la crisis convulsiva se origina. La actividad excitatoria de los núcleos subcorticales se retroalimenta hacia el foco original y hacia otras partes en el cerebro anterior, mecanismo que no hace más que amplificar su actividad excitatoria y originar la descarga de polipuntas de alto voltaje característica en el EEG. Asimismo, ocurre propagación hacia abajo hasta las neuronas espinales por los fascículos corticoespinales y reticuloespinales, que produce una crisis tónico-clónica generalizada.

Se cree que la extensión de la excitación hasta los centros subcorticales, talámicos y del tallo cerebral corresponde a la fase tónica de la crisis convulsiva y la pérdida de la conciencia, lo mismo que a los signos de hiperactividad del sistema nervioso vegetativo (salivación, midriasis, taquicardia, aumento de la presión arterial). Las funciones vitales pueden detenerse, pero, por lo general, sólo durante unos segundos. Pese a ello, en casos raros sobreviene la muerte a causa de interrupción sostenida de la respiración, trastornos de la actividad cardiaca o alguna causa no identificada. El desarrollo de la pérdida del estado de alerta y la contracción tónica generalizada de los músculos se refleja en el EEG como un patrón difuso de descargas de alto voltaje que aparece al mismo tiempo por toda la corteza.

Poco después que la excitación se extiende, se inicia una inhibición diencefalocortical que interrumpe de manera intermitente la descarga convulsiva, la cual cambia desde la descarga persistente de la fase tónica hasta las descargas intermitentes de la fase clónica. Desde el punto de vista eléctrico ocurre una transición del patrón de polipuntas continuo al patrón de punta-onda. Las descargas clónicas intermitentes se vuelven cada vez menos frecuentes, terminan por cesar del todo y dejan en su camino "agotamiento" de las neuronas del foco epileptógeno y aumento regional de la permeabilidad de la barrera hematocerebroespinal. Se cree que un rebote de estos mecanismos inhibitorios constituye la base de la *parálisis posepiléptica de Todd* (y del estupor, la pérdida sensorial, la afasia, la hemianopsia, la cefalea y las ondas lentas difusas del EEG posíctico) y del edema regional en las imágenes T2 de resonancia magnética. Plum y colaboradores observaron un incremento de dos a tres veces en la utilización de glucosa durante las descargas convulsivas y la parálisis que tal vez se deba a agotamiento neuronal de glucosa e incremento de su contenido de ácido láctico. Sin embargo, puede ocurrir inhibición de las neuronas epileptógenas en ausencia de agotamiento neuronal. La participación precisa de cada uno de estos factores en la parálisis posíctica de la función aún no se establece.

Descargas de punta-onda de alto voltaje, sincrónicas, bilaterales, con una frecuencia de tres por segundo, similares a las crisis de ausencia, se produjeron en animales mediante diversos procedimientos experimentales. El complejo de punta-onda, que representa excitación breve seguida por inhibición de ondas lentas, es el tipo de patrón EEG que caracteriza la fase clónica (inhibitoria)

de la crisis focal motora del gran mal. En contraste, el elemento firme de inhibición se presenta durante la crisis de "ausencia", aspecto que tal vez explique la incapacidad de la excitación para extenderse hacia la parte baja del tallo cerebral y los elementos de la médula espinal (no se producen movimientos tónico-clónicos). A pesar de ello, la crisis de ausencia también puede activar el mecanismo del mioclono rítmico, tal vez a una altura más alta del tallo cerebral.

Los datos fisiológicos con que se cuenta indican que los patrones EEG característicos de ambas formas generalizadas de epilepsia (es decir, tónica o tónico-clónica y ausencia) se generan en la neocorteza y los intensifican las influencias sincronizadoras de las estructuras subcorticales. En ambos casos, la generalización de las manifestaciones clínicas y eléctricas depende de la activación de un mecanismo fisiológico que se localiza en la profundidad central y que, por las razones que se describen en el capítulo 17, abarca la formación reticular del mesencéfalo y su extensión diencefálica, los sistemas de proyección intralaminares y talámicos inespecíficos (que Penfield designó en forma original como el "centroencéfalo"). Sin embargo, no se cuenta con evidencias de que la actividad convulsiva se origine en estas estructuras activadoras profundas, por lo que el término *epilepsia centroencefálica* se sustituyó por *epilepsia corticorreticular.*

Las crisis parciales complejas casi siempre proceden del lóbulo temporal y se originan en focos de la parte medial de este lóbulo, los núcleos amigdalinos y el hipocampo. Sólo raras veces tienen su origen en la convexidad del lóbulo temporal y se propagan hacia los núcleos amigdalinos, el hipocampo y las partes posteroinferiores del lóbulo frontal. La estimulación eléctrica en estas áreas produce sentimientos de despersonalización, emoción y conducta automática, que caracterizan la epilepsia psicomotora. La conducta automática parece ser un efecto directo de descarga del lóbulo temporal, en algunos casos, y del efecto posexcitatorio o inhibitorio, en otros. La pérdida de la memoria para los sucesos que tienen lugar durante la crisis puede deberse a un efecto paralítico de la descarga sobre las neuronas del hipocampo.

Tiene importancia teórica la observación de que un foco convulsivo, si se mantiene activo durante cierto tiempo, puede establecer un foco secundario persistente en el área cortical correspondiente del hemisferio opuesto (*foco en espejo*) a través de conexiones comisurales. La naturaleza de este fenómeno se desconoce; es posible que sea semejante al fenómeno de *"kindling"* mencionado con anterioridad en animales, en los que un estímulo repetido no convulsivo induce un foco epiléptico permanente. No se observa ningún cambio morfológico en el foco en espejo, al menos con el microscopio de luz. El foco en espejo puede ocasionar confusiones cuando se trata de identificar el lado de la lesión primaria mediante EEG, pero se cuenta con pocas pruebas de que produzca crisis crónicas en seres humanos. Del mismo modo, se carece de datos firmes a favor de una función de ignición o encendido en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con epilepsia (Goldensohn).

Las crisis graves pueden acompañarse de acidosis láctica sistémica con disminución del pH arterial, reducción de la saturación arterial de oxígeno y aumento de la P_{CO_2}. Estos efectos son secundarios a paro respiratorio y actividad muscular excesiva. Si es prolongada, puede causar un daño anoxiisquémico en áreas remotas del cerebro, los núcleos basales y el cerebelo. Estos cambios son menos notables en sujetos sedados y ventilados de manera artificial que reciben terapia electroconvulsiva e incluso la tensión de oxígeno en la sangre venosa cerebral puede incrementarse. La frecuencia cardiaca, la presión arterial y sobre todo la presión del CSF se elevan en forma repentina durante la actividad convulsiva. Según Plum y colaboradores, el aumento de la presión arterial provocado por la crisis convulsiva suele producir un incremento suficiente del flujo sanguíneo cerebral para satisfacer las necesidades metabólicas aumentadas del encéfalo.

Electroencefalograma en epilepsia

(Véase también cap. 2)

El EEG confirma de modo preciso el concepto de Hughlings Jackson de la epilepsia, esto es, que representa una descarga recurrente, repentina y excesiva de las neuronas corticales. Sin duda, el EEG es el instrumento más sensible y de hecho indispensable para el diagnóstico de epilepsia pero, como otras pruebas de laboratorio, debe emplearse en conjunto con los datos clínicos. En pacientes con crisis generalizadas idiopáticas y en una alta proporción de los parientes de aquéllos son comunes las anormalidades interícticas de punta-onda sin que ocurra ningún tipo de actividad íctica clínica, en especial si el EEG se repite varias veces. Por el contrario, un porcentaje de pacientes epilépticos tiene EEG interícticos por completo normales; en ocasiones, con el uso de métodos ordinarios de registro de la bóveda craneal, el EEG incluso puede ser normal durante una crisis parcial simple o compleja. Además, un número pequeño de personas sanas (entre 2 y 3%) manifiesta anomalías EEG paroxísticas; algunas de estas personas tienen antecedentes familiares de epilepsia (sobre todo de crisis de ausencia) y es posible que experimenten crisis más tarde.

Las anomalías EEG que caracterizan un foco epileptógeno propagante y la generalización de la actividad convulsiva, tanto de los tipos de gran mal como de ausencia, se describieron en la sección precedente y se ilustraron en el capítulo 2. Al principio se creía que era un cuadro EEG característico de la epilepsia psicomotora, pero los estudios ulteriores no lo confirman y muchos patrones son posibles. No obstante, una observación consistente es que la región de actividad temprana de puntas se corresponde mejor con el foco epileptógeno. Esta regla guía el tratamiento quirúrgico de la epilepsia. El estado posconvulsivo o posíctico posterior a las crisis generalizadas también tiene su correlación EEG, en el que toma la forma de ondas lentas generalizadas al azar. El EEG muestra enlentecimiento focal luego de una crisis parcial o focal. El EEG se normaliza o vuelve al estado preconvulsivo tras la recuperación clínica. Un solo trazo de EEG obtenido durante el estado interíctico es hasta cierto punto anormal en cerca de 30 a 50% de los pacientes epilépticos; esta proporción se incrementa hasta 60 a 70% si los pacientes se someten a tres o más estudios en los que se emplean medidas activadoras estándar (hiperventilación, estimulación fótica y sueño; cap. 2). Una actividad focal lenta y aguda, que no es claramente epileptiforme, puede ser el único indicio de un foco íctico en las lesiones estructurales.

Un campo más grande de anormalidades y una definición más precisa de los tipos de crisis se obtienen mediante el uso de varios procedimientos EEG especiales. El registro EEG durante la noche tiene particular utilidad porque las anormalidades focales, en particular de los lóbulos temporales, son más notorias en la etapa II del sueño. Las derivaciones esfenoidales se usan para detectar la actividad íctica temporal inferomedial, pero son incómodas y es probable que no agreguen información a la que se obtiene con la colocación de más electrodos en la bóveda craneal. De acuerdo con la experiencia de los autores, los registros nasofaríngeos también se encuentran demasiado contaminados por artefactos para ser de utilidad clínica. Los procedimientos de activación como la hiperventilación, la estimulación fótica estroboscópica y el incremento del sueño para producir registros EEG se detallan en el capítulo 2.

Más allá de identificar con seguridad artefactos en el registro EEG, unos de los principales desafíos para el electroencefalografista es diferenciar entre patrones normales que estimulan convulsiones y descargas eléctricas verdaderas. Estos patrones paroxísticos pero ostensiblemente normales aparecen en especial durante el sueño, cada uno con una morfología muy característica; incluyen pequeñas espigas agudas, actividad en poliespigas "14 y 6", ritmo mu lambda y occipital posterior, así como patrones agudos occipitales transitorios. La mayor parte de estas inscripciones se puede revisar en casi todos los libros de texto estándar sobre el tema de electroencefalografía (EEG).

En la actualidad se emplean diversos *procedimientos de vigilancia EEG a largo plazo* y tienen utilidad particular en el estudio de los pacientes con focos epileptógenos que pueden resecarse por medios quirúrgicos. Los más comunes recurren a sistemas de telemetría, en los que el paciente se conecta al equipo de EEG mediante un cable o un radiotransmisor sin limitar de modo indebido su libertad de movimientos. El sistema de telemetría se une con un sistema de registro audiovisual que hace posible el registro de los fenómenos convulsivos (incluso durante la noche, bajo luz infrarroja) y sincronizarlos con las anomalías del EEG. Una alternativa la representa el uso de una pequeña grabadora unida a un equipo EEG en miniatura que el paciente usa en el hogar y el trabajo. Se instruye al individuo para que presione el botón si sufre un "evento", que más adelante puede correlacionarse con la actividad EEG. La función de la vigilancia neurodiagnóstica intensiva en la investigación y el tratamiento de las convulsiones se describe con detalle en las monografías de Engel y Niedermeyer.

En el capítulo 2 se discutieron más a fondo los cambios EEG en la epilepsia.

Otras anormalidades de laboratorio relacionadas con crisis convulsivas

La MRI es el método diagnóstico más importante para la detección de anormalidades estructurales subyacentes en la epilepsia. La esclerosis medial temporal, las cicatrices gliales, la porencefalia, las heterotopias y otros trastornos de la migración neuronal pueden visualizarse con claridad. Después de una crisis, sobre todo una con un componente focal, la MRI permite descubrir un edema cortical focal discreto y un cambio en la señal de la secuencia FLAIR o, si se administra medio de contraste, visualizar un reforzamiento cortical poco definido en la CT o MRI. Existe una relación burda entre la actividad convulsiva, la intensidad y el tamaño de estos cambios corticales. Asimismo, es posible que la angiografía que se efectúa poco después de una crisis convulsiva evidencie un área focal de incremento del flujo. Este fenómeno constituyó una fuente de confusión cuando el rastreo con radionúclidos se realizaba en forma rutinaria para valorar nuevas crisis ya que el aumento en la captación focal podía confundirse con tumor o infarto. Todas estas anomalías imagenológicas reflejan una rotura transitoria de la barrera hematocerebroespinal y rara vez persisten durante más de uno o dos días. Se comprende menos el hallazgo ocasional en la MRI de incremento de la señal T2 (que tal vez se debe a hipoxia) en los hipocampos después de una crisis prolongada o estado epiléptico.

A veces el CSF contiene un número pequeño de leucocitos (pocas veces hasta 50/mm^3, pero más a menudo en los límites de 10/mm^3) en cerca de 15% de los pacientes luego de una crisis convulsiva. También es posible un ligero incremento en las proteínas. Lo mismo que las anomalías de imágenes que se mencionaron, estos datos pueden conducir a conclusiones erróneas respecto a la presencia de infección intracraneal, sobre todo si predominan los leucocitos polimorfonucleares. No obstante, la pleocitosis importante que sigue a una crisis convulsiva siempre debe considerarse como un signo de enfermedad inflamatoria o infecciosa.

La acidosis sistémica es un resultado común de las crisis convulsivas y no es raro que el pH sérico alcance valores cercanos a 7.0 si se mide justo después de una convulsión. De mayor valor práctico es el hecho de que casi todas las crisis generalizadas producen un aumento de la actividad sérica de cinasa de creatina que persiste durante horas, un hallazgo que podría utilizarse con gran ventaja en los departamentos de urgencias a fin de ayudar a diferenciar las convulsiones de un desmayo. Desde luego, las lesiones musculares extensas por caída o compresión prolongada durante un periodo de pérdida de la conciencia pueden producir la misma anomalía.

Las concentraciones séricas de prolactina, como otras hormonas hipotalámicas, se incrementan en 10 a 20 min después de todos los tipos de crisis generalizadas, incluso las parciales complejas, pero no en ausencia de los tipos mioclónicos. Una elevación puede ayudar a diferenciar una crisis histérica de una genuina; sin embargo, es posible que la prolactina sérica también aumente un poco luego de un episodio sincopal. Su identificación se facilita mediante la recolección de sangre capilar de un dedo sobre papel de filtro para su análisis (Fisher y col.). Asimismo, ocurre un incremento posíctico de ACTH y cortisol en suero, pero estos cambios presentan una latencia más prolongada y una duración más breve. Si se recurre a los cambios en estas concentraciones hormonales como pruebas diagnósticas es necesario contar con información de las concentraciones normales de referencia, las variaciones diurnas y los efectos de los medicamentos concurrentes. Los cambios en la temperatura corporal, a veces incluso antes de las convulsiones, pueden reflejar cambios hipotalámicos pero son menos consistentes y, por tanto, más difíciles de emplear en la investigación clínica.

Patología de la epilepsia

En la mayor parte de los casos de necropsia de epilepsia primaria generalizada de gran mal y de ausencia se dice que los encéfalos son normales tanto a simple vista como a nivel microscópico. Empero, es poco probable que en estos casos los encéfalos se examinaran por completo, por lo menos no hay un solo caso en que todo el encéfalo se sometiera a cortes seriados en busca de trastornos de migración neuronal y cicatrices viejas. No es sorprendente que tampoco se encontraran lesiones visibles en los estados convulsivos que complican la intoxicación y la abstinencia de sustancias, la hipernatremia y la hiponatremia, y la hipoglucemia y la hiperglucemia, que se supone representan trastornos en la célula.

En contraste, muchas de las llamadas epilepsias secundarias se deben a lesiones que pueden definirse. Éstas incluyen zonas de pérdida neuronal y gliosis (cicatrices) u otros signos de pérdida de tejido como porencefalia, corteza disgenética, heterotopias, hamartomas, malformaciones vasculares y tumores. La frecuencia de estas lesiones aún no se conoce por completo. Las epilepsias focales muestran la incidencia máxima de anomalías estructurales, aunque en ciertos casos no es posible ver cambios morfológicos. En varias series de casos de resecciones del lóbulo temporal, como la de Falconer, se observó un patrón específico de pérdida neuronal con gliosis (esclerosis) en las regiones del hipocampo y amigdaloide en la mayoría, y esta anormalidad se reconoce cada vez más con la MRI, como se señala más adelante. Las malformaciones vasculares, los hamartomas y los astrocitomas de bajo grado fueron menos frecuentes; no se encontraron anormalidades en un número pequeño.

El uso amplio de la CT y la MRI ofrece un importante método sustitutivo para el estudio patológico de la epilepsia. Hace más de 25 años, Gastaut y Gastaut informaron que en las epilepsias primarias de gran mal y de ausencia se encontró alguna anomalía en la CT en cerca de 10% de los casos, mientras que en el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de West y las epilepsias parciales complejas se detectó en 52, 77 y 63%, respectivamente. Los cambios más frecuentes fueron atrofia, calcificación y malformaciones. La MRI y en particular las imágenes FLAIR demostraron ser un medio muy sensible para la detección de lesiones epileptógenas de la porción basal medial de los lóbulos temporales (esclerosis temporal mesial; fig. 16-2). De manera repetida se observa a pacientes en quienes la MRI descubrió una malformación del desarrollo cortical o subcortical, o alguna otra lesión tratable por medios quirúrgicos en el lóbulo temporal, incluso después que el rastreo por CT no pudo hacerlo. Pueden demostrarse focos epileptógenos más sutiles (áreas de hipometabolismo o de hipoperfusión) mediante tomografía de emisión de positrones (PET) o de tomografía computadorizada interíctica por emisión de fotón único (SPECT). La SPECT íctica, que muestra hiperperfusión del foco íctico, es un procedimiento más demandante pero también más sensible y específico.

En cuanto a las epilepsias focales, aún no es posible determinar cuál componente de la lesión es el que causa las convulsiones. Esta propiedad se atribuye a gliosis, fibrosis, vascularización y cicatriz meningocerebral, pero se encuentra también en focos no epileptógenos. Los estudios de Scheibels con preparaciones de Golgi de las neuronas de focos epilépticos en el lóbulo temporal mostraron deformaciones de las dendritas, pérdida de las espinas dendríticas y desorientación de las neuronas cerca de las cicatrices, pero estos cambios son dudosos porque en general no se compararon con lesiones no epilépticas similares. Más aún, los cambios como éstos demostraron ser inespecíficos y originados por artefactos. Una vez que un foco gliótico de cualquier causa rodeado por grupos de neuronas que descargan se vuelve epileptógeno, puede conservarse así durante toda la vida del paciente. No obstante, con el paso de los años, las crisis convulsivas desaparecen hasta en la mitad de las epilepsias de la infancia.

El dato histológico que se encuentra con más frecuencia en los encéfalos de los epilépticos es una pérdida bilateral de neuronas del segmento CA1 (sector de Sommer) de la capa de células piramidales del hipocampo, que se extiende hacia segmentos contiguos de la capa piramidal y de la circunvolución dentada subyacente. Aún no puede decidirse si esta pérdida neuronal es primaria o secundaria y, cuando es del segundo tipo, si se produjo al nacer (como se dijo antes) u ocurrió más adelante, como consecuencia de las crisis. El cese de las crisis en muchos pacientes después de la resección quirúrgica de la porción medial del lóbulo temporal favorece la primera interpretación (pág. 298). La incertidumbre de la causa o el efecto sobre el daño hipocámpico la confirman informes de casos y series quirúrgicas muy numerosos para enlistarse que apoyan un concepto o el otro. Sin embargo, es posible afirmar que las convulsiones, incluso en la vida adulta, son capaces de inducir encogimiento hipocámpico. Ello no impide un papel causal para la esclerosis temporal medial (véase editorial de Sutula y Pitkänen).

Sitio de la herencia

Se piensa que casi todas las epilepsias primarias tienen una base genética y, como en muchas otras enfermedades idiopáticas, por ejemplo, diabetes y ateroesclerosis, es compleja la modalidad de herencia, es decir, poligénica. El hallazgo de una incidencia familiar en 5 a 10% de dichos pacientes y, en familias particulares, la herencia de un trastorno convulsivo generalizado a través de regiones cromosómicas específicas (Berkovic) sugieren que un factor genético participa en las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias. Las evidencias de estudios de gemelos también destacan la importancia de los factores genéticos en las epilepsias primarias (idiopáticas); la tasa de concordancia fue de 60% para gemelos monocigóticos y de 13% para las parejas dicigóticas en seis de los estudios principales.

Solamente en unos cuantos de los trastornos convulsivos idiopáticos se reconoce un patrón de herencia simple (mendeliano). Incluyen un subgrupo de convulsiones neonatales familiares benignas que se hereda con carácter autosómico dominante (Leppert), un trastorno similar de inicio infantil y una epilepsia mioclónica benigna de la niñez (autosómica recesiva).

Proporciona mucha información, en particular, un grupo especial de trastornos epilépticos en los que se encontró que el defecto génetico se relaciona con canales iónicos o receptores de neurotransmisores (cuadro 16-3). Se mencionaron al inicio en el comentario sobre fisiología de las convulsiones y, a pesar de su rareza, sugieren que es posible que la epilepsia idiopática se deba a una alteración en la función de estos canales. Estudios funcionales sugieren que las consecuencias de casi todas estas mutaciones son incrementar la excitabilidad neuronal total. Los ejemplos incluyen: epilepsia del lóbulo frontal nocturna, que puede presentarse como una crisis parcial (en que las mutaciones perjudiciales se encuentran en subunidades del receptor nicotínico de acetilcolina); epilepsia generalizada con convulsiones febriles (subunidades de un canal de sodio neuronal); convulsiones neonatales familiares benignas (dos canales de potasio diferentes), y las formas de epilepsia mioclónica juvenil y crisis de ausencia en la niñez (subunidades del receptor $GABA_A$ del cerebro). Todas éstas se resumen en el cuadro 16-3 y casi con certeza en los siguientes años ha de aumentar su número. Igual que muchos otros trastornos neurológicos genéticos, una mutación aislada puede causar diferentes tipos de convulsiones y un tipo aislado resultar de una de varias mutaciones diferentes. Ello es en particular cierto en un grupo que se denomina *epilepsia generalizada con convulsiones febriles adicionales*. Ello designa numerosas combinaciones de convulsiones febriles sin complicaciones, crisis que persisten después de la niñez, ausencias generalizadas y convulsiones mioclónicas, atónicas y del lóbulo temporal. Varias de las mutaciones mencionadas, dos en canales del sodio y una en una subunidad del receptor de GABA, producen esta constelación; las manifestaciones de cualquiera de estas mutaciones varían entre los miembros de una familia. También es notable la penetración baja de algunos trastornos epilépticos monogénicos, en particular el autosómico dominante acompañado de convulsiones frontales nocturnas.

Otro grupo de epilepsias con herencia mendeliana se ha imputado a defectos genéticos que no implican canales iónicos. Casi todos éstos son sobre todo trastornos mioclónicos en los que la epilepsia es sintomática. En este caso, dos formas de epilepsia mioclónica progresiva, las enfermedades de Unverricht-Lundborg y la del cuerpo de Lafora, resultan, respectivamente, de mutaciones en genes que codifican cistatina B y una proteína, fosfatasa de tirosina. Otras formas de epilepsia mioclónica se relacionan probablemente con defectos primarios que causan diferentes formas de lipofuscinosis ceroide (véase cap. 37). A estas formas hereditarias de epilepsia pueden añadirse enfermedades como la esclerosis tuberosa, que tienen una gran propensión a causar convulsiones.

Asimismo, en varios otros trastornos convulsivos de la niñez clásicos se identifica un elemento genético más complejo —crisis de ausencia con tres descargas punta-onda por segundo y la epilepsia benigna de la niñez con espigas centrotemporales—, los dos se transmiten con carácter autosómico dominante con penetración incompleta o tal vez en una forma más complicada. En las epilepsias parciales, o focales (que son la forma que adquieren las crisis en dos tercios de los adultos y casi la mitad de los niños con epilepsia), no es tan claro el papel de la herencia. No obstante, en numerosos estudios ha habido una incidencia de convulsiones, anormalidades EEG, o ambas, mayor de la esperada entre familiares de primer grado. En las epilepsias corticales familiares, tanto un tipo temporal como del lóbulo frontal se heredan en una forma poligénica o con un patrón autosómico dominante. Indudablemente, también se hereda la tendencia a desarrollar crisis febriles simples, aunque es incierto el modo de herencia.

Steinlein, Delgado-Escueta y colaboradores, Hirose y asociados, Malafose y Moulard, y Anderson y Hauser, cuyos artículos se recomiendan, revisaron a detalle la genética de los trastornos epilépticos.

ESTUDIO CLÍNICO DE LAS EPILEPSIAS

El médico que se enfrenta a un paciente que solicita ayuda por un trastorno episódico de la función nerviosa primero debe determinar si el episodio en cuestión es en realidad un ataque íctico; si es así, tiene que identificar el patrón y las otras características y, por último, debe buscar la causa. El interrogatorio es la clave en el diagnóstico de la epilepsia; en la mayor parte de los casos la exploración física casi no revela información alguna. El examen de lactantes y niños tiene mayor valor, ya que el hallazgo de anormali-

Cuadro 16-3
Trastornos epilépticos monogénicos

	GEN	PROTEÍNA RELACIONADA
Canalopatías		
Canales del sodio		
Crisis convulsivas generalizadas familiares con ataques febriles adicionales; véase el texto	SCN1A,B, ($GABA_A$)	Subunidades del canal del sodio; con menos frecuencia, receptor de GABA
Convulsiones neonatales familiares benignas	SCN2A	Subunidades del canal del sodio
Canales del potasio		
Epilepsia infantil benigna	KCNQ2,3	Subunidades del canal del potasio
Ataxia episódica tipo 1 con epilepsia parcial	KCNA1	
Canales controlados por ligando		
Crisis frontales nocturnas autosómicas dominantes	CHRNA 2,4	Subunidades del receptor nicotínico de acetilcolina
Crisis generalizadas y febriles familiares	GABRG2	Subunidad del receptor de $GABA_A$
Epilepsia mioclónica juvenil	GABRA1 (CACNB4)	Subunidad del receptor de $GABA_A$; con menos frecuencia, subunidad del canal del calcio
Canales del calcio		
Ataxia episódica tipo 2 con ataques en punta-onda	CACNA1A	Subunidad del canal del calcio
Malformaciones del desarrollo cortical		
Holoprosencefalia, epilepsia generalizada	SHH, PTCH, ZIC2, SIX3, TGIF	Hedgehog sónico, receptor de SHH, factores de transcripción
Esquizoencefalia, epilepsia generalizada	EMX2	Proteína homeodominio
Esclerosis tuberosa, epilepsia generalizada	TSC1, 2	Hamartina, tuberina
Lisencefalia, epilepsia generalizada	LIS1	Hidrolasa ácida de factor activador de plaquetas
Síndrome de doble corteza, epilepsia generalizada	DCX	Doblecortina
Heterotopia, epilepsia generalizada	FLN1	Filamina 1
Distrofia muscular de Fukuyama, lisencefalia, epilepsia generalizada	FCMD	Fucutina
Síndrome de Walker-Warburg, epilepsia generalizada	POMT1	*O*-manosiltransferasa
Enfermedad de músculo-ojo-cerebro, epilepsia generalizada	MEB	Licosiltransferasa, PMGnT1
Síndrome de Angelman: convulsiones mioclónicas, tónico-clónicas, atónicas	UBE3A	Ligasa de proteína ubicuitina
Epilepsias mioclónicas progresivas (EMP)		
Enfermedad de Unverricht-Lundborg con EMP	EPM1	Cistatina B
Enfermedad del cuerpo de Lafora con EMP	EPM2A	Laforina, fosfatasa de proteína tirosina
Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas	tRNAlys	tRNA de lisina mitocondriásica
Atrofia dentodorrubropalidoluisiana con EMP	DRPLA	Atrofina-1
Enfermedad de Gaucher	PSAP	β-glucocerebrosidasa
Sialidosis tipo I	NEU1	Sialidasa
Lipofuscinosis ceroide (LNC) y EMP	CLN	CLN2, CLN3, CLN5, CLN6 también causan crisis generalizadas, atónicas y de ausencia atípicas
Tipos convulsivos mixtos		
Proteinosis lipoide y epilepsia del lóbulo temporal	ECM1	Proteína 1 de matriz extracelular
Epilepsia del lóbulo temporal	LGI1	Proteína glioma inactivada rica en leucina
CLN8; epilepsia no mioclónica progresiva con retraso	CLN8	Proteína de membrana en retículo endoplásmico

dades dismórficas y cutáneas permite diagnosticar un gran número de enfermedades cerebrales que dan lugar a epilepsia.

Deben incluirse diferentes estudios rutinarios de laboratorio al inicio del diagnóstico: cuenta leucocitaria, química sanguínea, pruebas de la función hepática y tiroidea, EEG y, lo más importante, un estudio de imagen del cerebro, de preferencia MRI. Es posible que los estudios de CT sean los únicos factibles durante una urgencia o para niños muy pequeños. Algunos pacientes pueden necesitar más tarde una prolongada vigilancia de video y EEG, ya sea en el hospital o con un equipo portátil en casa. Otros estudios —por ejemplo, pruebas de esfuerzo cardiaco, vigilancia Holter, prueba de la mesa inclinada o basculante, vigilancia cardiaca activa a largo plazo y estudios del sueño— algunas veces se indican con objeto de excluir algunos de los trastornos que se listan más adelante.

El síncope y los ataques isquémicos transitorios son las alteraciones que con más probabilidad simulan una crisis, pero también deben considerarse la migraña, las caídas inexplicables (ataques de caídas), el sonambulismo y el trastorno conductual del sueño

de movimientos oculares rápidos (MOR), los ataques de pánico, la hipoglucemia, la cataplexia, la ataxia paroxística y la coreoatetosis, la amnesia global transitoria recurrente y las seudocrisis histéricas. A menudo, en los departamentos de urgencias, es difícil distinguir entre los efectos posícticos de una crisis no presenciada y la confusión leve que ocurre después de concusión cerebral o pérdida breve de la conciencia con hemorragia subaracnoidea.

Las diferencias clínicas entre las crisis epilépticas y el *ataque sincopal* se consideran en el capítulo 18. Debe insistirse en que no puede aplicarse un solo criterio. Los autores se han equivocado al confundir las crisis acinéticas con desmayos simples, y los desmayos vasovagales y cardiacos con convulsiones. Si se obtiene sangre poco después de la crisis, las elevaciones de la cinasa de creatina (que persisten por horas) y la prolactina (hasta por 10 min) pueden ser de utilidad para el diagnóstico de una crisis convulsiva. La confusión posíctica, la incontinencia y la mordedura de la lengua sugieren una crisis más que un síncope. Las crisis de ausencia pueden ser difíciles de identificar a causa de su brevedad. Hacer que el paciente hiperventile para inducir una crisis o que cuente en voz alta durante 5 min son maniobras útiles. Quienes experimentan crisis frecuentes de ausencia hacen una pausa o se saltan uno o dos números.

El diagnóstico de las *crisis parciales complejas* es el más difícil. Estas crisis son tan variables e inducen con tanta frecuencia trastornos de la conducta y de la función psíquica —más que interrupciones obvias de la conciencia— que pueden confundirse con berrinches, histeria, conducta sociopática o psicosis aguda. El interrogatorio cuidadoso de los testigos de las crisis resulta esencial. Las verbalizaciones que no pueden recordarse, el andar sin rumbo fijo o las acciones y la conducta social inapropiadas son característicos en estos casos. Como se señaló antes, los autores destacan la amnesia de al menos parte de los acontecimientos al final de la crisis convulsiva como un criterio crucial para el diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal. El EEG y la vigilancia de video prolongados pueden ser diagnósticos en todas las formas oscuras de epilepsia. Es posible que una crisis parcial compleja leve, que consiste en pérdida breve de la conciencia y chasquido de los labios, se confunda con crisis de ausencia, a menos que se recuerde que el primer tipo de enfermedad (y no el último) por lo general se sigue de un periodo de confusión y disfasia cuando las áreas del lenguaje se afectan.

La epilepsia complicada por estados de embotamiento mental constitucional y confusión plantea problemas diagnósticos especiales. La mayoría de los pacientes epilépticos que se atienden en un hospital general o en el consultorio no muestra retraso mental, independientemente del tipo de problema convulsivo que tenga. Sin duda, las convulsiones son mucho más frecuentes en los retrasados mentales, pero las crisis recurrentes rara vez producen deterioro del intelecto por sí mismas (Ellenberg y col.); debe sospecharse una enfermedad degenerativa o metabólica hereditaria subyacente cuando esto ocurre. Una excepción es el paciente con crisis subclínicas frecuentes y sin control (estado no convulsivo) que se encuentra narcotizado o en estado psicótico posconvulsivo. El análisis de este problema demanda tanto ingreso en el hospital como estudio sistemático del estado convulsivo y de las concentraciones de sustancias.

La *migraña* no debe confundirse con un ataque, por las razones que se analizan en la página 153. Un aspecto del trastorno neurológico focal de la migraña clásica ofrece ayuda particular; esto es, el paso de la secuencia de la mala función cerebral, durante un periodo de minutos en vez de segundos, como en la epilepsia parcial. Sin duda, en ocasiones incluso este criterio puede fallar, en especial si se conjuntan la migraña y las crisis parciales, por ejemplo, como expresión de una malformación vascular del encéfalo.

La edad del paciente, las pruebas de enfermedad cardiaca o de las arterias carótidas y la ausencia de un trastorno de la conciencia o amnesia ayudan a identificar el *ataque isquémico transitorio* (AIT) y a distinguirlo de la epilepsia parcial. De nuevo, si el ataque isquémico está marcado por una evolución de los síntomas, éstos tienden a desarrollarse con mayor lentitud que los de las crisis convulsivas, y por su naturaleza los AIT por lo general producen pérdida focal de la función sin convulsiones. Sin embargo, el tipo de AIT "con sacudida de extremidad" y crisis durante la oclusión de la arteria basilar es casi imposible de distinguir de la epilepsia.

Los *ataques de caída* (caer al suelo sin perder la conciencia) aún son un enigma (pág. 329). En la mayor parte de los casos los autores no pudieron comprobar su relación con trastornos circulatorios del sistema vertebrobasilar y rara vez los observaron como expresión de epilepsia atónica o mioclónica, pero su ocurrencia se informa con el síndrome de Lennox-Gastaut. En algunos casos representan caídas inesperadas, sobre todo en mujeres ancianas obesas que son sedentarias. La enfermedad degenerativa parálisis supranuclear progresiva también puede presentarse en esta forma en sí misma (cap. 39).

En lo que se refiere a la distinción de narcolepsia, ataxia paroxística o coreoatetosis, amnesia global transitoria, fugas histéricas, ataques de pánico y trastorno conductual del sueño MOR por crisis, es suficiente conocer los criterios diagnósticos para cada una de estas alteraciones.

Causas probables de ataques en diferentes grupos de edad

(Cuadro 16-4 y fig. 16-3)

Una vez que se concluye que la alteración neurológica que se considera es un ataque, el problema siguiente es identificar qué tipo es; de hecho, en casi todos los casos ello determina la naturaleza del tratamiento. Ya que hay muchos tipos de ataques ícticos, en especial en la niñez y la adolescencia, cada uno tiende a predominar en un cierto periodo de edad, una ventaja clínica que permite considerar los problemas convulsivos tan sólo desde este punto de vista, es decir, el problema de la epilepsia como se presenta en cada periodo de vida, aunado a los hallazgos neurológicos y EEG, y asimismo la respuesta a medicamentos, la causa y el pronóstico.

En la figura 16-3 se muestra la frecuencia de cada tipo de ataque y las principales causas de epilepsia en cada grupo de edad. Estos datos se reunieron de varias fuentes y son aproximados, pero destacan varios puntos de importancia clínica. Primero, está implícito el hecho de que la edad del paciente afecta considerablemente la incidencia de ciertos tipos de ataques; por ejemplo, las crisis de ausencia y las convulsiones mioclónicas son relativamente más comunes en niños y adolescentes. Más aún, como se comenta más adelante, la causa subyacente varía mucho con la edad.

Ataques neonatales A menudo el neonatólogo se enfrenta a un lactante que empieza a experimentar crisis convulsivas durante los primeros días de la vida posnatal. En muchos casos las crisis son fragmentarias: un movimiento repentino o un cambio de postura de una extremidad, rigidez corporal, giramiento de los ojos, efectuar una pausa en las respiraciones, chasquear los labios o realizar movimientos masticatorios o de ciclismo con las piernas. Incluso el observador experimentado a veces puede tener dificultades para distinguir entre la actividad convulsiva y los movimientos normales del neonato. Si hay con frecuencia convulsiones francas, se dificulta menos el diagnóstico. Las convulsiones se correlacionan con descargas corticales focales o multifocales; sin embargo, como sucede en casi todas las alteraciones EEG en recién nacidos, son mal formadas y menos precisas que las descargas convulsivas en años posteriores de la vida. Probablemente, la inmadurez del cerebro impide el desarrollo de un patrón convulsivo plenamente organizado. No obstante, el EEG es útil en el diagnóstico. Es posible

Cuadro 16-4

Causas de ataques recurrentes en diversos grupos de edad (véase también fig. 16-3)

EDAD DE INICIO	CAUSA PROBABLE[a]
Periodo neonatal	Alteración congénita del desarrollo, traumas al nacimiento, anoxia, trastornos metabólicos (hipocalcemia, hipoglucemia, deficiencia de vitamina B_6, deficiencia de biotinidasa, fenilcetonuria y otros trastornos)
Lactancia (1 a 6 meses)	Como arriba, y además, espasmos infantiles; síndrome de West
Primera infancia (6 meses a 3 años)	Espasmos infantiles, convulsiones febriles, traumas y anoxia del nacimiento, infecciones, otros traumas, trastornos metabólicos, disgenesia cortical, envenenamiento accidental con fármacos
Infancia (3 a 10 años)	Anoxia perinatal, lesión traumática al nacer o más adelante, infecciones, trombosis de arterias o venas cerebrales, trastornos metabólicos o malformaciones corticales, síndrome de Lennox-Gastaut, "idiopática", tal vez hereditaria, epilepsia (epilepsia rolándica)
Adolescencia (10 a 18 años)	Epilepsia idiopática, incluso tipos transmitidos de manera genética, epilepsia mioclónica juvenil, traumas, fármacos o sustancias
Adulto joven (18 a 25 años)	Epilepsia idiopática, traumas, neoplasias, abstinencia de alcohol u otros fármacos sedantes
Adulto maduro (35 a 60 años)	Traumas, neoplasias, enfermedad vascular, abstinencia de alcohol u otras sustancias
Parte tardía de la vida (más de 60 años)	Enfermedades vasculares (casi siempre posinfarto), tumores, abscesos, enfermedades degenerativas, traumas

[a] La *meningitis* o encefalitis y sus complicaciones pueden ser causa de ataques a cualquier edad. Lo mismo puede decirse de los trastornos metabólicos graves. Las infecciones parasitarias del CNS son una causa común en países tropicales y subtropicales.

que alternen periodos de supresión EEG con ondas agudas o lentas o puede haber actividad theta discontinua. Desafortunadamente, la actividad convulsiva eléctrica puede presentarse sola, sin manifestaciones clínicas. Según Aicardi, un inicio temprano de sacudidas mioclónicas, fragmentarias o masivas, con un patrón EEG alterno de supresión y brotes complejos de actividad es particularmente ominoso. Ohtahara describió una forma en extremo maligna de crisis neonatales que luego evolucionan hasta espasmos infantiles y síndrome de Lennox-Gastaut, y que en su curso dejan lesión cerebral grave. La mayoría de los pacientes que se reportaron más tarde experimentaba retraso mental (Brett).

Las *crisis neonatales que ocurren en plazo de 24 a 48 h después de un nacimiento difícil* suelen indicar lesión cerebral grave, en general anóxica, ya sea prenatal o producida durante el parto. Estos lactantes por lo general mueren y cerca de la mitad de los sobrevivientes queda afectada de gravedad. Las *crisis que inician varios días o semanas después del nacimiento* son más a menudo una expresión de enfermedad metabólica adquirida o hereditaria. En este grupo, la hipoglucemia es la causa más frecuente; la hipocalcemia con tetania es poco común. Una forma hereditaria de deficiencia de piridoxina es una causa rara que a veces también induce crisis *in utero* y, por lo general, responde pronto a las dosis intravenosas masivas (100 mg) de vitamina B_6. La deficiencia de biotinidasa es otra causa rara pero corregible. La hiperglucemia no cetósica, la enfermedad en orina de jarabe de maple y otros trastornos metabólicos pueden ocasionar crisis convulsivas en la primera o segunda semana de vida y son, por tal motivo, una expresión de encefalopatía más difusa.

También se identifican formas benignas de crisis neonatales. Plouin describió una forma de convulsiones clónicas neonatales benignas que inicia los días 2 y 3, y hasta el 7, de la vida neonatal sin cambios EEG específicos; a continuación desaparecen. La herencia de este trastorno es autosómica dominante. Existen otros casos no familiares que comienzan entre los días 4 y 6 de la vida extrauterina en que las crisis parciales pueden incrementarse hasta llegar al estado epiléptico. El EEG consiste en actividad theta discontinua. El pronóstico para el desarrollo normal es bueno en ambos grupos, y las crisis rara vez recurren en el transcurso de la vida. Existen también formas benignas de polimioclono sin crisis convulsivas o anomalías en el EEG en este periodo de edad. Algunas ocurren sólo con ondas lentas durante el sueño o la alimentación. Remiten después de unos cuantos meses y no requieren tratamiento. Se documentó también una forma benigna de mioclono nocturno en el neonato. Cuando algún tratamiento es necesario, se prefiere el fenobarbital.

Crisis infantiles (durante los primeros meses y hasta los dos años de edad) Las crisis neonatales pueden continuar durante el periodo infantil o iniciarse en un lactante que parecía normal hasta el momento de la primera crisis convulsiva. El patrón más característico a esta edad es la sacudida mioclónica masiva de la cabeza y los brazos que produce flexión o con menos frecuencia extensión del cuerpo (*espasmos infantiles*, espasmos salutatorios). Esta última forma, que se conoce como síndrome de West y se describió antes, es la más amenazadora de todas las crisis convulsivas infantiles. Los autores observaron el mismo patrón convulsivo en lactantes con esclerosis tuberosa (diagnosticada durante la lactancia a causa de las manchas blancas de la dermis), fenilcetonuria, angiomatosis de Sturge-Weber y otras enfermedades que inician durante este periodo de edad. Es probable que el síndrome de West sea una encefalopatía metabólica de tipo desconocido o una disgenesia cortical (Jellinger), y se identifica por un cuadro EEG de grandes ondas lentas bilaterales y puntas multifocales (*hipsarritmia*). De nuevo, existe una forma benigna de epilepsia mioclónica infantil en que las sacudidas mioclónicas repetitivas se producen en lactantes por lo demás normales en los que el EEG sólo muestra ondas de espiga al principio del sueño.

Sin embargo, es muy probable que el desarrollo se retrase cuando el mioclono comienza durante la lactancia con fiebre y crisis clónicas unilaterales o bilaterales, o con crisis parciales seguidas por anomalías neurológicas focales. Estos últimos tipos a veces se conocen como *ataques febriles complicados*, pero, como ya se dijo, deben distinguirse del síndrome convulsivo febril familiar benigno. Los espasmos infantiles se interrumpen hacia el quinto año de la vida, y se sustituyen por crisis de gran mal parciales y generalizadas. No responden bien a los medicamentos anticonvulsivos usuales.

Crisis que se presentan en la infancia temprana (inicio durante los primeros cinco a seis años de la vida) A esta edad la primera crisis convulsiva puede adoptar la forma de estado epiléptico y causar la muerte si no se controla de manera exitosa. En otros casos el estado convulsivo se presenta alrededor de los cuatro años de edad como mioclono focal y crisis astáticas, ausencia atípica o crisis tónico-clónicas generalizadas. El EEG, repetido si al principio es normal, es más útil para el diagnóstico porque revela un patrón paroxístico de punta-onda con una frecuencia de 2 a 2.5 por segundo sobre un fondo de ondas lentas predominantes de 4 a 7 Hz. Muchos de estos casos se califican como síndrome de Lennox-Gastaut, son difíciles de tratar y es probable que se acompañen del desarrollo de retraso (véase pág. 274). Suele ser útil la MRI para identificar una lesión del nacimiento o disgenesia cortical.

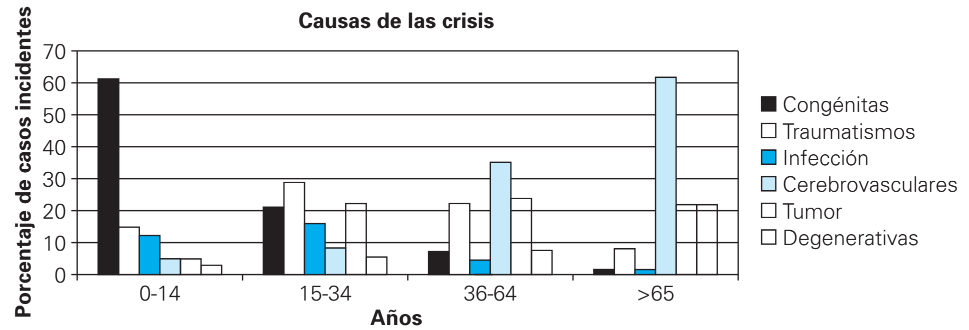


Figura 16-3. Distribución de las principales causas de ataques a diferentes edades. Es obvia la prevalencia de causas congénitas en la infancia y el surgimiento de enfermedad cerebrovascular en pacientes de mayor edad. (Adaptada de varias fuentes, incluida Hauser y Annegers y de los textos de Engel y de Pedley.)

En contraste, la ausencia más típica, con su recurrencia regular de anomalías EEG de punta-onda con frecuencia de 3 por segundo, también inicia durante este periodo de edad (rara vez antes de los cuatro años) y conlleva buen pronóstico. Reacciona bien a los medicamentos, como se indica más adelante. Sus características completas se describen en la página 274.

Diversas epilepsias parciales pueden aparecer por primera vez durante este periodo de edad y conllevan buen pronóstico, es decir, las capacidades neurológicas e intelectuales se conservan hasta cierto punto indemnes y es posible que las crisis desaparezcan en la adolescencia. Estos trastornos comienzan entre los 3 y los 13 años de edad, y a menudo se observa predisposición familiar. La mayor parte se caracteriza por actividad de espigas focales distintivas que se acentúa durante el sueño (véase antes, en referencia a la epilepsia infantil benigna con espigas centrotemporales u occipitales). En una forma las contracciones tónicas o clónicas unilaterales de la cara y las extremidades recurren de manera repetida con parestesias o sin ellas; tras la crisis convulsiva se presenta anartria. En el EEG interíctico se observan espigas centrales y temporales. Según Gastaut, el foco puede incluir un lóbulo occipital con espigas en el EEG al cerrar los ojos. Landau y Kleffner observaron que una afasia adquirida caracterizaba el comienzo de una enfermedad en la que ocurren crisis parciales motoras o generalizadas y descargas multifocales de espigas o punta-onda en el EEG. Un tumor y una malformación arteriovenosa son causas raras en este grupo de edad.

Encefalitis de Rasmussen En otros casos raros una lesión, que suele identificarse durante la intervención quirúrgica, toma la forma de una encefalitis focal crónica. En 1958, Rasmussen describió a tres niños en quienes el problema clínico consistía en epilepsia focal intratable relacionada con hemiparesia progresiva. La corteza cerebral mostró una infiltración meníngea leve de células inflamatorias y un proceso encefalítico caracterizado por destrucción neuronal, neuronofagia, cierto grado de necrosis tisular y perivascular. A partir de entonces se descubrieron casos adicionales y para 1991 Rasmussen comunicó la historia natural de la observación personal de 48 de sus pacientes en una publicación referente a este tema (editada por Andermann).

La visión amplia del síndrome revela características interesantes. Todos los pacientes eran niños de 3 a 15 años de edad, más niñas que niños. La mitad de ellos tenía epilepsia parcial continua. La progresión de la enfermedad causó hemiplejía u otro déficit y atrofia cerebral en la mayor parte de los casos. El CSF mostró pleocitosis y algunas veces bandas oligoclonales. Las lesiones corticales y subcorticales focales se visualizan bien mediante MRI y en algunos son casos bilaterales. La neuropatología de cinco casos con necropsia completa reveló destrucción extensa de la corteza y sustancia blanca con gliosis intensa, pero con reacciones inflamatorias persistentes. El hallazgo reciente de anticuerpos para los receptores de glutamato en una proporción de los pacientes incrementó el interés en una causa inmunológica (véase la revisión de Antel y Rasmussen). También se propone una hipótesis autoinmunitaria con base en los hallazgos de Twyman y colaboradores de que estos anticuerpos ocasionan crisis epilépticas en conejos y causan la liberación de la neurotoxina cainato en cultivos de células. Pese a ello, el grupo de Wiendl y otros encontraron estos anticuerpos en muchos tipos de epilepsia focal y dudan de su especificidad para la encefalitis de tipo Rasmussen.

El curso implacable de la enfermedad desafía la terapéutica médica. En algunos pacientes el proceso se extiende, pero en aquéllos con epilepsia focal continua las crisis prosiguen a pesar de todos los medicamentos antiepilépticos. El empleo de grandes dosis de corticoesteroides, cuando se inició durante el primer año de la enfermedad, benefició a cinco de ocho pacientes tratados por Chinchilla y colaboradores. Se probó el recambio plasmático repetido o las inmunoglobulinas, pero los resultados son difíciles de interpretar. Cuando la enfermedad es extensa y unilateral, en el pasado los neurocirujanos recurrían a la hemisferectomía. Los autores atendieron a varios de dichos pacientes y obtuvieron los mismos resultados desalentadores.

Crisis convulsivas en la infancia tardía y durante la adolescencia Representan el problema epiléptico más frecuente en la práctica general. En estos casos tienen que afrontarse dos aspectos distintos: uno se relaciona con la naturaleza y el tratamiento de la primera crisis convulsiva en una persona por lo demás normal; el otro, con el tratamiento de un paciente que tuvo una o más crisis convulsivas en algún momento del pasado. Con respecto al primer caso, la búsqueda de una causa mediante estudios de CT, MRI, examen de CSF y EEG rara vez descubre un tumor o una malformación vascular y la epilepsia se clasifica como idiopática. Es más probable que el tipo de crisis convulsiva que conduce al niño o al adolescente a buscar atención médica por primera vez sea una convulsión tónico-clónica generalizada y a menudo marca el inicio de una epilepsia mioclónica juvenil, como se describió en la página 275. En el segundo caso, en el que algún tipo de crisis convulsiva ocurrió en un periodo anterior, es necesario sospechar un trastorno del desarrollo, encefalopatía hipóxica e isquémica durante el parto (lesión al nacimiento) o alguna de las enfermedades metabólicas hereditarias.

Varios grupos de pacientes caen entre estos dos tipos diferentes. Es posible que el desarrollo se haya retrasado un poco, pero no ocurrieron convulsiones en ninguna etapa previa de la vida. La investigación estrecha puede descubrir crisis de ausencia, no siempre reconocidas como tales por los padres, los familiares o los profesores, y un EEG de ausencia típico que señala en forma más directa un factor genético y un pronóstico más favorable.

El problema es mucho más difícil y demandante cuando las convulsiones son una expresión de uno o varios focos epilépticos presentes durante mucho tiempo que se relacionan con retraso mental, fracasos escolares y ajuste social inadecuado. La falta de apego al tratamiento, el pensamiento torpe y la ideación extraña por parte del paciente y de padres ignorantes pueden plantear tanto problemas como las dificultades de las propias crisis. Al final, algunos pacientes de este último grupo caen en la categoría de epilepsia con crisis parciales complejas. En el adulto las crisis pueden interferir con el trabajo, el matrimonio y las relaciones familiares. Durante los periodos interícticos los pacientes tal vez manifiesten explosiones de mal carácter y a menudo tienen grandes cambios del humor, tristeza e ira o excitación emocional. Como se indicó antes, en ocasiones aparece ideación paranoide o psicosis alucinatoria y

delirante franca que dura semanas después de una sola crisis convulsiva, sin ningún cambio específico en el EEG.

En el gran grupo de *crisis refractarias al tratamiento al principio de la vida*, muchas de las cuales se califican de manera inespecífica como ataques febriles, casi la mitad de los casos termina en el grupo de las epilepsias del lóbulo temporal. En un estudio de vigilancia de 145 lactantes y niños con epilepsia resistente al tratamiento, Huttenlocher y Hapke encontraron que la mayoría tenía una inteligencia limítrofe o subnormal. Los individuos de este grupo contrastan con los adolescentes, por lo demás, normales que experimentan una primera crisis convulsiva, en quienes el progreso escolar y la adaptación social y emocional se afectan poco o nada.

La *epilepsia mioclónica juvenil* también se inicia durante este periodo de edad. Como se describió, se reconoce por sacudidas mioclónicas intermitentes cuando el paciente acusa cansancio o después de consumir alcohol. Las convulsiones suelen ser de gran mal pero son poco frecuentes. El EEG muestra un patrón en poliespigas característico y el tratamiento con ciertos anticonvulsivos es muy satisfactorio para suprimir las convulsiones y el mioclono (véase pág. 295).

Por último, una primera crisis convulsiva generalizada puede llevar al adolescente que abusa del alcohol o de otras sustancias a la asistencia médica. Con base en la simple información clínica suele ser difícil identificar el tipo y la cantidad de fármaco o fármacos y la situación en la que la crisis convulsiva se produjo: es necesario aclarar si se relaciona con una sobredosis o con abstinencia. Aunque deben tomarse medidas para excluir la presencia de infección del sistema nervioso, oclusión vascular o trauma craneoencefálico, por lo general el aspecto de mayor importancia es la adicción y su control, no la crisis.

En lo que se refiere a la terapéutica, la opinión se divide en si un niño mayor o adolescente que acude a consulta médica a causa de su primera crisis convulsiva requiere tratamiento. Cuando un gran número de dichos casos se dejó sin tratar, como en las series publicadas por Hesdorfer y colaboradores, el riesgo de otra crisis en 10 años fue de 13%, a menos que el primer episodio fuera el estado epiléptico, en cuyo caso el riesgo ascendió a 41%. La edad, el sexo y las circunstancias de la crisis (abstinencia de drogas o alcohol, episodios mioclónicos, antecedentes familiares, etc.) forman parte del riesgo.

Ataques de aparición en la vida adulta secundarios a una enfermedad médica Varias enfermedades primarias del encéfalo a menudo se anuncian por un estado convulsivo agudo, en particular los *tumores cerebrales primarios y metastásicos*; esto se revisa más adelante en la sección de crisis de la vida adulta tardía. Aquí los autores se enfocan en los trastornos médicos generalizados como causas de crisis simples y repetidas.

Crisis por abstinencia La posibilidad de ataques por abstinencia en pacientes que abusan de manera crónica del alcohol, los barbitúricos o los fármacos sedantes del grupo de las benzodiacepinas debe considerarse siempre cuando las convulsiones ocurren por primera vez durante la vida adulta (o incluso en la adolescencia). La sospecha de este mecanismo se origina en los estigmas del abuso del alcohol o los antecedentes de nerviosismo y depresión prolongados que requieren sedación. Además, los trastornos del sueño, el temblor, la desorientación, las ilusiones y las alucinaciones a menudo se relacionan con la etapa convulsiva de la enfermedad. En este caso los ataques pueden ocurrir de manera aislada, pero con más frecuencia lo hacen en una serie breve, con un periodo convulsivo total que dura varias horas y rara vez un día o más, tiempo durante el cual el paciente puede ser muy sensible a la estimulación fótica. Las crisis relacionadas con el alcohol y otras sustancias se analizan con mayor detalle en las páginas 1008 y 1022.

Infecciones Las crisis convulsivas también son aspectos destacados de todas las variedades de *meningitis bacteriana*, más aún en los niños que en los adultos. La fiebre, la cefalea y el cuello rígido suelen brindar las claves del diagnóstico y la punción lumbar muestra los datos sobresalientes. Las sacudidas mioclónicas y las convulsiones aparecen temprano en la *encefalitis por herpes simple* aguda y en otras formas de encefalitis vírica, treponémica y parasitaria, incluyendo las derivadas de la infección por HIV, tanto de manera directa como indirecta, en la toxoplasmosis y el linfoma cerebral, y en la panencefalitis esclerosante subaguda. En países tropicales, la cisticercosis y los granulomas tuberculosos del cerebro son causas muy comunes de epilepsia. Es posible que la manifestación inicial de meningitis sifilítica sean crisis convulsivas sin fiebre ni cuello rígido, un hecho que merece la pena señalar por la incidencia creciente de este proceso en pacientes con sida.

Encefalopatías metabólicas endógenas La *uremia* es una alteración con una fuerte tendencia convulsiva. Resulta de interés la relación de las crisis con el desarrollo de insuficiencia renal anúrica, por lo general de necrosis tubular aguda, pero en ocasiones por enfermedad glomerular. La anuria total puede tolerarse durante varios días, sin la aparición de signos neurológicos, y luego ocurren en forma abrupta sacudidas, temblor, mioclono y crisis motoras generalizadas. Es posible que se añada tetania al cuadro. La manifestación motora, una de las más impresionantes en medicina, dura varios días, hasta que el paciente cae en coma terminal o se recupera, según los resultados de la enfermedad renal y su tratamiento por diálisis. Cuando este síndrome de convulsión-temblor acompaña al lupus eritematoso, a las crisis convulsivas de causa no identificada o a una neoplasia generalizada, casi siempre puede asegurarse que tiene sus bases en la insuficiencia renal.

La hiponatremia y su opuesto, un estado hipernatrémico hiperosmolar, la tormenta tiroidea, la porfiria, la hipoglucemia, la hiperglucemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia son otros *trastornos metabólicos y electrolíticos agudos* complicados por crisis motoras generalizadas y multifocales. En todos estos casos la *rápida evolución de las anormalidades electrolíticas son la causa más factible de las crisis que aquellas que ocurren en forma gradual*. Por esta razón no es posible asignar cifras absolutas de electrólitos, BUN o concentraciones de glucosa por arriba o por debajo de los cuales es probable que las crisis se susciten. El plomo (en los niños) y el mercurio (en niños y adultos) son los venenos metálicos más comunes que ocasionan convulsiones.

La mayor parte de los casos de crisis que se deben a estados metabólicos y de abstinencia no requiere tratamiento con anticonvulsivos hasta que el trastorno subyacente se rectifique. Asimismo, los anticonvulsivos suelen ser ineficaces si el trastorno metabólico persiste.

Las crisis generalizadas, con o sin sacudidas, pueden presentarse en las etapas avanzadas de otras enfermedades, como la *encefalopatía hipertensiva*, la sepsis —en especial la septicemia por gramnegativos con choque—, el estupor hepático y la insuficiencia cardiaca congestiva intratable. Por lo general, en estas circunstancias, las crisis pueden ser el indicio de una anormalidad metabólica relacionada y se revelan mediante los estudios apropiados de la sangre.

Medicamentos Un gran número de medicamentos puede causar crisis epilépticas, casi siempre cuando se alcanzan los valores sanguíneos tóxicos. El antibiótico imipenema y las dosis excesivas de otros congéneres de la penicilina ocasionan crisis, en particular si la insuficiencia renal produce su acumulación. La cefapima, una cefalosporina de cuarta generación que se utiliza mucho para el tratamiento de sepsis por gramnegativos, puede causar estado epiléptico, en especial si se administra en dosis excesivas (Dixit y col.). Los antidepresivos tricíclicos, la bupropiona y el litio pueden ocasionar crisis, sobre todo en presencia de una lesión cerebral estructural. Se sabe que la lidocaína y la aminofilina inducen una sola crisis si se administran demasiado rápido o en dosis excesivas. El uso del analgésico tramadol también se acompaña de convulsiones. Curiosamente, el anestésico propofol, que se comenta más adelante como un anticonvulsivo potente para el tratamiento del estado epiléptico, causa crisis convulsivas y fenómenos mioclónicos intensos en algunos pacientes. Pueden ocurrir durante la inducción o el despertar de la anestesia o como un problema tardío (Walder y col.).

La lista de medicamentos que en un momento u otro se relacionan con crisis convulsivas es larga, y si tal crisis aislada no tiene otra explicación es evidente que el médico debe revisar las referencias de los efectos colaterales de los medicamentos que administra al paciente. La extrema *privación del sueño* acoplada con la ingestión de grandes dosis de antibióticos o medicamentos adrenérgicos o de otros remedios que se usan en forma indiscriminada para el alivio sintomático del resfriado fue la única explicación plausible tras la extensa búsqueda de la causa de una crisis simple o doble en unos cuantos pacientes adultos, por lo demás, saludables de los autores.

Cese completo de la circulación y enfermedades cerebrovasculares El paro cardiaco, la sofocación o insuficiencia respiratoria, el envenenamiento por CO u otras causas de *encefalopatía hipóxica* tienden a inducir sacudidas mioclónicas y crisis convulsivas generalizadas en tanto la función cardiaca se restablece. La fase mioclónica-convulsiva de este trastorno puede durar sólo unas cuantas horas o días y acompañarse de coma, estupor y confusión o persistir por tiempo indefinido como estado mioclónico convulsivo de intención (síndrome de Lance-Adams).

Las crisis convulsivas son raras en las fases aguda o en evolución de una apoplejía arterial. Ya se mencionaron, pero son poco comunes, los fenómenos convulsivos isquémicos de un “AIT con agitación de la extremidad” y un brote de actividad motora clónica generalizada durante la oclusión de la arteria basilar. El infarto embólico agudo del cerebro sólo por excepción llega a causar un ataque focal cuando se inicia. Salvo estas excepciones raras, una crisis convulsiva nueva no debe atribuirse a una oclusión arterial aguda en el cerebro. Un hecho más importante es que los infartos embólicos que más tarde afectan la corteza, después de un intervalo de meses o más tiempo se tornan epileptógenos casi en 10% de los pacientes. Los infartos trombóticos casi nunca son convulsivos cuando se inician.

En contraste, la *trombosis venosa cortical* con isquemia e infarto subyacentes es muy epileptógena. Lo mismo ocurre con la encefalopatía hipertensiva y la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), que tienen una gran tendencia a causar estado epiléptico no convulsivo. En ocasiones, la rotura de un aneurisma sacular se manifiesta por una o dos convulsiones generalizadas. Las hemorragias cerebrales subcorticales, espontáneas o traumáticas, se constituyen a veces en causas de convulsiones focales recurrentes.

Convulsiones con lesiones agudas de la cabeza No es raro que después de una concusión grave se presenten una o más convulsiones breves (véase cap. 35). En casi todos los casos el aspecto es similar a las contracciones rápidas clónicas y la fase tónica breve que acompañan a un desmayo. De tiempo en tiempo, ocurre una convulsión clónica prolongada. Aún no se aclara la naturaleza de este fenómeno, sea que se origine en la formación reticular como un componente de la concusión o por alguna alteración de la actividad cortical. En la experiencia de los autores, casi de manera invariable, el EEG registrado horas o días después es normal, y asimismo los procedimientos de imágenes, o muestran una concusión pequeña. Hay pocos datos que guíen en el tratamiento de estos pacientes; los autores tienden a administrar un curso de medicamentos anticonvulsivos durante varios meses. Antes de suspender el tratamiento se obtiene otro electroencefalograma (EEG).

Crisis convulsivas en el embarazo En estos casos también se afrontan dos tipos de problemas: uno, la mujer epiléptica que se embaraza; el otro, aquella que experimenta su primera convulsión durante el embarazo. Con respecto a las pacientes del primer grupo, cerca de la mitad de las mujeres epilépticas que se embarazan no experimenta cambios en la frecuencia o la gravedad de sus convulsiones; la frecuencia aumenta en alrededor de 25%, y en un número igual disminuye. En una gran cohorte de estas mujeres se observó un incremento ligero en el número de productos nacidos muertos, y la incidencia esperada de retraso mental y convulsiones no febriles en sus descendientes se duplicó.

Los obstetras y pediatras conocen bien los problemas relativos a una coagulopatía en el feto expuesto a fenobarbital y algunos otros medicamentos, y se tratan administrando por vía oral vitamina K, 20 mg/día, durante el octavo mes o 10 mg IV cuatro horas antes del nacimiento y 1 mg IM al recién nacido. Los anticonvulsivos convencionales también parecen ser seguros para el lactante mientras se amamanta, ya que sólo pequeñas cantidades se excretan en la leche materna. Por ejemplo, la carbamacepina en la leche humana se encuentra a 40% de la concentración sérica materna, y esto da como resultado un valor sanguíneo neonatal por debajo de la cantidad convencionalmente detectable. La fenitoína se excreta a 15% de la concentración sérica materna y el valproato, al tener una gran unión con las proteínas, está casi ausente en la leche materna. No se atribuyen efectos adversos a estas pequeñas cantidades de medicamentos.

Más adelante se comenta el problema especial de la teratogenicidad de los medicamentos antiepilépticos.

Eclampsia (véase también cap. 34) Este síndrome se presenta durante el tercer trimestre del embarazo y puede anunciarse por hipertensión y crisis convulsivas; las últimas se generalizan y ocurren en racimos. La práctica usual consiste en inducir el parto o realizar cesárea y manejar las crisis como las de la encefalopatía hipertensiva (de las que éste es un tipo). La administración de sulfato de magnesio persiste como el tratamiento de preferencia para prevenir las crisis eclámpticas; dos pruebas al azar restablecieron su valor en la prevención de crisis en mujeres preeclámpticas (Lucas y col.) y para evitar una segunda crisis una vez que la primera se presentó (*Eclampsia Trial Collaborative Group*). El sulfato de magnesio, en dosis de 10 g por vía intramuscular seguida por 5 g cada 4 h, probó ser comparable con las dosis estándar de fenitoína como profiláctico para las crisis. Los colegas de los autores utilizan un régimen de 4 g por vía intravenosa durante 5 a 10 min seguidos por una dosis de mantenimiento de 5 g cada 4 h por vía intramuscular o 1 a 2 g por hora por vía intravenosa. Se desconoce si el magnesio es efectivo en el tratamiento de las crisis activas de la toxemia. En la epilepsia gestacional que no es tóxica cerca de 25% de las pacientes presenta una enfermedad (neoplásica, vascular o traumática) que persiste.

Crisis focales o generalizadas en la vida adulta tardía

Hauser y Kurland publicaron un marcado incremento en la incidencia de ataques conforme la población envejece: de 11.9 por 100 000 en el grupo de edad de 40 a 60 años hasta 82 por 100 000 en el de 60 años o más. En una persona del último grupo de edad que inicia con crisis de tipo parcial o generalizado siempre se sospecha un tumor primario o secundario, o un infarto que no se declaró por sí mismo en un contexto clínico. Esto último debe determinarse por medio de la exploración neurológica y los estudios de CT o MRI. El tumor, ya sea primario o secundario, explica cerca de la mitad de los casos de las crisis que ocurren por primera vez en la vida adulta tardía. En el material clínico de los autores, casi 10% de los pacientes con infarto de la corteza cerebral desarrolló más tarde convulsiones recurrentes parciales o generalizadas, pero casi todas las series publicadas citan una proporción más baja. Según Sung y Chu, los infartos previos son, con mucho, las lesiones más comunes subyacentes al estado epiléptico en adultos mayores, pero la experiencia de los autores es que son igual de frecuentes los traumatismos antiguos. La encefalomalacia cortical y subcortical, resultados de contusiones traumáticas previas, son otra causa importante de crisis, sobre todo entre los alcohólicos; las lesiones se descubren mediante estudios de neuroimagen y tienen una localización típica en la porción anterior de los lóbulos frontal y temporal. El absceso cerebral y otras enfermedades inflamatorias e infecciosas son menos comunes excepto en las regiones tropicales. Las crisis que resultan de las enfermedades degenerativas como la de Alzheimer y otras también se presentan pero son raras.

Cuadro 16-5
Medicamentos antiepilépticos comunes

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE ALTERNATIVO	DOSIS HABITUAL NIÑOS, MG/KG	DOSIS HABITUAL ADULTOS, MG/DÍA	PRINCIPALES INDICACIONES TERAPÉUTICAS	VIDA MEDIA SÉRICA, HORAS	CONCENTRACIÓN SANGUÍNEA EFECTIVA,[a] μG/ML
Principales anticonvulsivos usados como monoterapia						
Valproato	Depakote	30 a 60	1 000-3 000	Tónico-clónica generalizada, parcial, ausencia, mioclónica	6-15	50-100
Fenitoína	Dilantin	4 a 7	300-400	Tónico-clónica generalizada, parcial, ausencia, mioclónica	12-36	10-20
Carbamacepina	Tegretol	20 a 30	600-1 200[b]	Tónico-clónica generalizada, parcial	14-25	4-12
Fenobarbital	Luminal	3 a 5 (8 para lactantes)	90-200	Tónico-clónica generalizada, parcial	40-120	15-40
Lamotrigina	Lamictal	0.5	3-500	Generalizada	15-60	
Anticonvulsivos adjuntos y de uso especial						
Topiramato	Topamax		400	Tónico-clónica generalizada, ausencia atípica, mioclónica, parcial	20-30	
Vigabatrina			4 000	Parcial y secundariamente generalizada, de Lennox-Gastaut	20-40	
Tiagabina	Gabitril		30-60	Parcial y secundariamente generalizada	7-9	
Gabapentina	Neurontin	30 a 60	900-1 800[b]	Parcial y secundariamente generalizada	5-7	
Primidona	Mysoline	10 a 25	750-1 500[b]	Tónico-clónica generalizada, parcial	6-18	5-12
Etosuximida	Zarontin	20 a 40	750-1 500	Ausencia	20-60	50-100
Metosuximida	Celontin	10 a 20	500-1 000	Ausencia	28-50	40-100
ACTH		40 a 60 unidades diarias		Espasmos infantiles		
Clonacepam	Klonopin	0.01-0.2	2-10	Ausencia, mioclono	18-50	0.01-0.07
Anticonvulsivos para el estado epiléptico (*se muestran las dosis de carga inicial o infusión continua*)[c]: la fenitoína y el fenobarbital se usan en dosis mayores que las que se mencionan arriba						
Diacepam	Valium	0.15-2	2-20	Estado epiléptico		
Loracepam	Ativan	0.03-0.22	2-20	Estado epiléptico		
Midazolam	Versed		0.1-0.4 mg/kg/h	Estado epiléptico		
Propofol	Diprivan	2.5-3.5	2-8 mg/kg/h	Estado epiléptico		
Fosfenitoína	Cerebyx	30-50 mg	1 000-1 500	Estado epiléptico		10-20

[a]Promedio de los valores.
[b]Puede requerir una escala de dosis lenta.
[c]Se administra por vía intravenosa.

En los casos no infrecuentes de un adulto con una primera crisis que permanece sin explicación después de toda la valoración, la práctica de los autores consiste en administrar un anticonvulsivo y revalorar la situación en 6 a 12 meses, con la meta de descontinuar el medicamento. Por lo común se realiza un segundo estudio de MRI y EEG para excluir anormalidades focales que no se apreciaron durante la valoración inicial, pero por lo general estos estudios tampoco muestran alteraciones. Este método recibe apoyo de datos como los de Hauser y colaboradores, quienes encontraron que cerca de un tercio de los pacientes con una sola crisis no provocada experimentará otra en los próximos cinco años; el riesgo es incluso mayor si existen antecedentes de crisis entre sus hermanos, una crisis febril más compleja en la infancia o una anormalidad de punta-onda en el EEG. Además, el riesgo de recurrencia es más alta en los primeros 24 meses. Tres cuartas partes de los pacientes con dos o tres crisis no explicables presentarán nuevas crisis en los siguientes cuatro años.

TRATAMIENTO

El tratamiento de todas las clases de epilepsia puede dividirse en cuatro modalidades: empleo de fármacos antiepilépticos, resección quirúrgica de los focos epilépticos y otras medidas quirúrgicas, remoción de los factores causantes o precipitantes y regulación de la actividad física y mental.

Empleo de fármacos antiepilépticos: principios generales

La faceta más importante del tratamiento es el empleo de fármacos antiepilépticos. Las crisis se controlan por completo o casi por completo con fármacos antiepilépticos en cerca de 70% de todos los pacientes con epilepsia; la frecuencia y la gravedad de los ataques se reducen de manera importante en 20 a 25%. En el cuadro 16-5 se listan los fármacos que se emplean con más frecuencia junto con sus dosis, las concentraciones sanguíneas eficaces y las vidas medias séricas. La vida media tan larga de la fenitoína, el fenobarbital y la etosuximida determina que estos fármacos se tomen sólo una vez al día, de preferencia a la hora de dormir. El valproato y la carbamacepina muestran una vida media más corta y su administración debe espaciarse durante el día. También es útil familiarizarse con las características de fijación de los fármacos antiepilépticos a las proteínas del suero y las interacciones entre estos fármacos, así como entre los antiepilépticos y los de otras clases.

Ciertos agentes son más eficaces para un tipo de crisis que para otro, por lo que es necesario emplear los apropiados a dosis óptimas para distintas circunstancias. Al principio sólo debe administrarse un fármaco e incrementarse la dosis hasta que se alcancen las concentraciones terapéuticas adecuadas. Si las crisis no se controlan con el primer fármaco se prueba uno diferente, pero

Cuadro 16-6
Elecciones de medicamentos por tipo de ataque epiléptico en adultos

TIPO DE CRISIS	ELECCIÓN INICIAL	ELECCIÓN ALTERNATIVA
Tónico-clónica	Fenitoína, carbamacepina, valproato	Lamotrigina, oxcarbacepina
Mioclónica	Valproato	Lamotrigina
Parcial	Carbamacepina, fenitoína	Valproato, lamotrigina, oxcarbacina
De ausencia	Valproato	Etosuximida, lamotrigina
Inclasificable	Valproato	Lamotrigina

FUENTE: adaptado con autorización de Brodie MJ, Schachter SC. *Epilepsy*, 2nd ed. Oxford, England, Health Press, 2001.

el cambio frecuente no es aconsejable; cada uno debe probarse lo suficiente antes de sustituirse por otro. En los cuadros 16-6, para adultos, y 16-7, para niños, se proporciona una conducta general para la elección de medicamentos en ciertas formas comunes de epilepsia, pero cabe señalar que hay varios fármacos que pueden ser apropiados en cada circunstancia. En el cuadro 16-8 se encuentra una guía para diversas combinaciones de medicamentos que son útiles en casos resistentes. Cuando los medicamentos se cambian, la dosis del nuevo debe incrementarse de manera gradual hasta un valor óptimo al tiempo que se disminuye también en forma gradual la del fármaco anterior; la abstinencia repentina de un medicamento puede incrementar la frecuencia de las crisis o producir un estado epiléptico, aunque se administre un fármaco nuevo. Si aun así no se controlan las crisis, a continuación puede agregarse un segundo fármaco. En el peor de los casos rara vez se requieren más de dos fármacos; el médico tiene que hacer un esfuerzo por lograr buenos resultados con un fármaco y con no más de dos administrados a dosis adecuadas. Una vez que un anticonvulsivo o la combinación de anticonvulsivos resulta eficaz, su empleo debe mantenerse durante un periodo de años o en forma indefinida, si las circunstancias justifican su uso a largo plazo.

La dosis terapéutica para cualquier paciente se determina en cierto grado mediante prueba y error, y midiendo las concentraciones séricas, como se describe más adelante. No es raro que un medicamento se descarte por considerarlo ineficaz cuando un discreto aumento en la dosis ayudaría a conseguir la desaparición de los ataques. Sin embargo, también es un error común administrar un fármaco hasta el punto en que el paciente está ya tan embotado y pasmado que los efectos tóxicos resultan más incapacitantes que las convulsiones. Es muy dudoso que la administración prolongada de un medicamento anticonvulsivo sea un factor en el desarrollo del deterioro mental que se produce en un porcentaje pequeño de los pacientes con crisis convulsivas. De hecho, en ocasiones ocurre mejoría del estado mental después de controlar las crisis mediante el uso de dosis apropiadas de fármacos antiepilépticos.

Cuadro 16-7
Elecciones de medicamentos en ataques epilépticos de la niñez

TIPO DE CRISIS	ELECCIÓN INICIAL	ELECCIÓN ALTERNATIVA	TERCERA OPCIÓN
Tónico-clónica	Valproato, carbamacepina	Lamotrigina, oxcarbacina	Fenitoína
Mioclónica	Valproato	Lamotrigina	Fenobarbital, clobazam
De ausencia	Valproato	Lamotrigina, etosuximida	Clobazam
Parcial	Carbamacepina, fenitoína	Valproato, gabapentina, oxcarbacina	Lamotrigina, vigabatrina, topiramato
Espasmos infantiles	Vigabatrina, corticoesteroides	Valproato	Lamotrigina
Lennox-Gastaut	Valproato	Topiramato, lamotrigina	Felbamato

FUENTE: adaptado con autorización de Brodie MJ, Schachter SC. *Epilepsy*, 2nd ed. Oxford, England, Health Press, 2001.

Cuadro 16-8
Regímenes de antiepilépticos combinados para ataques resistentes

COMBINACIÓN	INDICACIÓN
Valproato y lamotrigina o levetiracetam	Crisis parciales o generalizadas
Valproato y etosuximida	De ausencia generalizadas
Carbamacepina y valproato	Crisis parciales complejas
Vigabatrina y lamotrigina o tiagabina	Crisis parciales
Topiramato y lamotrigina o levetiracetam	Numerosos tipos

FUENTE: adaptado con autorización de Brodie MJ, Schachter SC. *Epilepsy*, 2nd ed. Oxford, England, Health Press, 2001.

El tratamiento farmacológico de las crisis convulsivas se facilita mucho si se pide al paciente que anote sus medicamentos diarios y el número, la hora y las circunstancias de las crisis. Algunos individuos encuentran útil emplear un pastillero que se llena el domingo, por ejemplo, con el medicamento suficiente para que dure toda la semana. Esto indica al paciente si omitió una dosis y si la provisión de medicamento disminuye.

El uso apropiado de los fármacos anticonvulsivos se incrementa de manera notable con la medición frecuente de sus *concentraciones séricas*. Las concentraciones de casi todos los fármacos actuales pueden medirse en una sola muestra por inmunoensayo o por el más antiguo método de cromatografía de gas-líquido. Estas mediciones son útiles para regular la dosis, percatarse de la ingestión irregular de los fármacos, identificar el agente tóxico en los pacientes que toman más de un fármaco y garantizar el apego al régimen prescrito. La sangre para determinar las concentraciones séricas se obtiene de manera ideal por la mañana antes del desayuno y de ingerir la primera dosis de anticonvulsivo ("concentraciones más bajas"), procedimiento que confiere uniformidad a la medición de las concentraciones farmacológicas.

Las concentraciones séricas eficaces de cada uno de los fármacos anticonvulsivos que se emplean a menudo se indican en el cuadro 16-5. Las concentraciones por arriba y por debajo de los "límites terapéuticos" no deben considerarse límites inmutables dentro de los que los valores séricos tienen que ajustarse. En algunos pacientes las crisis se controlan con concentraciones séricas inferiores a los límites terapéuticos; en otros las crisis prosiguen a pesar de valores séricos que están dentro de estos límites. En estos últimos pacientes, en ocasiones, las crisis se controlan mediante el aumento de las concentraciones por arriba de los límites terapéuticos, pero no hasta el punto de producir toxicidad clínica. En general, el control de las crisis simples o parciales complejas requiere concentraciones séricas más elevadas de medicamentos que el de los ataques que sólo son tónico-clónicos. Debe hacerse notar que la concentración sérica no es una medición precisa de la cantidad de fármaco que llega al encéfalo porque —en el caso de los anticonvulsivos que se utilizan con más frecuencia— la mayor proporción del medicamento se encuentra fija

en albúmina y no penetra el tejido nervioso; empero, las mediciones de laboratorio de las concentraciones séricas identifican sólo la fracción fija en proteínas. En pacientes desnutridos que cursan con una enfermedad crónica o que experimentan una reducción constitucional de las proteínas esto puede conducir a intoxicación con concentraciones séricas totales bajas. Ciertos anticonvulsivos presentan además metabolitos activos que pueden causar toxicidad, pero que no se miden con los métodos que suelen usarse para determinar las concentraciones séricas de los fármacos antiepilépticos. Sucede así en particular en el caso del epóxido de carbamacepina. Es posible que la situación se complique aún más a causa de las interacciones entre un agente anticonvulsivo y los metabolitos de otro, como, por ejemplo, con la inhibición de la hidrolasa del epóxido por el ácido valproico, que produce toxicidad por acumulación de epóxido de carbamacepina. Por tanto, en los casos de toxicidad inexplicable en los que se determinan concentraciones séricas que son normales, es importante medir las concentraciones del fármaco libre y la de sus metabolitos activos mediante técnicas cromatográficas. Los medicamentos de uso común en los que no se dispone con facilidad de pruebas para concentraciones séricas incluyen levetiracetam, lamotrigina, topiramato, tiagabina, gabapentina y otros; éstos requieren un programa posológico empírico basado en las cantidades recomendadas y aumentos graduales de las dosis para cada grupo de edad.

Por último, la farmacocinética de cada fármaco desempeña una función en la toxicidad y la concentración sérica que se logra con cada alteración de la dosis. Esto es especialmente cierto con la fenitoína, que muestra una cinética no lineal una vez que la concentración sérica alcanza 10 mg/ml, como resultado de saturación de la capacidad enzimática del hígado. Por esta razón el incremento típico de la dosis desde 300 hasta 400 mg al día suele causar un incremento desproporcionado de la concentración sérica y efectos tóxicos colaterales. Estas elevaciones se acompañan también de prolongación de la vida media sérica, con lo que el tiempo para llegar a la concentración de fenitoína de estado estable después de los ajustes de la dosis aumenta. Al contrario, se sabe que la carbamacepina induce su propio metabolismo, de modo que las dosis adecuadas para controlar las crisis al principio del tratamiento ya no son eficaces cuando transcurren varias semanas.

Como se mencionó antes, cuando se administra un fármaco antiepiléptico siempre deben considerarse sus posibles interacciones con otros fármacos. Muchas de estas interacciones están demostradas, pero sólo unas cuantas tienen importancia clínica y requieren ajustes de las dosis (Kutt). Los fármacos importantes en este sentido son el cloranfenicol, que produce acumulación de fenitoína y fenobarbital, y la eritromicina, que ocasiona acumulación de carbamacepina. Los antiácidos reducen la concentración sanguínea de fenitoína, en tanto que la cimetidina ejerce el efecto contrario. Es posible que los agentes salicílicos reduzcan las concentraciones plasmáticas de los fármacos anticonvulsivos. Entre estos últimos, el valproato suele producir acumulación de fenitoína y de fenobarbital mediante el desplazamiento de estos dos agentes de las proteínas séricas; igual de importante es que las concentraciones de warfarina disminuyen cuando se añaden fenobarbital o carbamacepina, y que la fenitoína las incrementa. Los medicamentos inductores de enzimas hepáticas como la fenitoína, la carbamacepina y los barbitúricos pueden incrementar de manera notable la posibilidad de hemorragia intermenstrual en las mujeres que toman anticonceptivos orales y por tanto la cantidad de estradiol que reciben debe ajustarse.

La insuficiencia hepática puede afectar gravemente las concentraciones antiepilépticas de fármacos anticonvulsivos porque la mayor parte de éstos se metaboliza en el hígado. Deben verificarse con frecuencia las concentraciones séricas y, si se evidencia hipoalbuminemia, se aconseja obtener también las concentraciones del fármaco libre por las razones que se acaban de mencionar. La insuficiencia renal repercute sólo en forma indirecta sobre las concentraciones de los anticonvulsivos que se utilizan a menudo, pero algunos agentes de aparición más reciente, como vigabatrina y gabapentina, se excretan por vía renal. Los efectos renales principales tienen que ver con alteraciones de la fijación a proteínas inducidas por la uremia. En caso de insuficiencia renal en etapa terminal, las concentraciones séricas no son una guía precisa para el tratamiento y el objetivo es lograr concentraciones de fenitoína libre de 1 a 2 mg/ml. Además, la uremia determina la acumulación de metabolitos de la fenitoína, que se miden con el fármaco original mediante técnicas de inmunoensayo de múltiples enzimas. En los pacientes que se someten a diálisis las concentraciones sanguíneas totales de fenitoína tienden a ser bajas a causa de que la fijación a proteínas disminuye; en esta situación también es necesario rastrear los valores libres (no fijos) de fenitoína. La diálisis remueve el fenobarbital y la etosuximida, y se necesita un incremento de la dosis. Se sabe que los valores de fenitoína también disminuyen durante las enfermedades víricas y, en ocasiones, se requieren dosis complementarias.

Una vez que se establece el régimen anticonvulsivo efectivo, por lo general, debe continuarse por muchos años. Los efectos tóxicos a largo plazo de dicho régimen determinan que muchos neurólogos prefieran postergar una terapéutica anticonvulsiva luego de la presentación de una sola crisis generalizada en un niño o adulto que de otra manera sería normal (EEG e MRI normales; sin antecedentes familiares de crisis). El método más conservador consiste en administrar anticonvulsivos por 6 a 12 meses y entonces revalorar al paciente como ya se mencionó.

Interrupción de los anticonvulsivos Los fármacos anticonvulsivos pueden descontinuarse en pacientes que permanecen libres de crisis por un periodo prolongado. El médico puede basar esta decisión en unas cuantas reglas firmes. Un plan seguro aplicable a casi todas las formas de epilepsia consiste en obtener un EEG en todos los casos en que se piensa retirar un medicamento; si el EEG es anormal, lo mejor será proseguir con el tratamiento. En un estudio prospectivo de Callaghan y colaboradores se demostró que la tercera parte de los pacientes que estuvieron libres de convulsiones durante los dos últimos años de tratamiento con un solo fármaco recayó tras interrumpir el medicamento; esta tasa de recaídas fue muy semejante en adultos y en niños, y cuando el fármaco se redujo durante un periodo de semanas o de meses. La tasa de recaídas fue menor en los pacientes con crisis de ausencia y generalizada de inicio que en los que experimentaban crisis parciales complejas y de generalización secundaria. Un estudio reciente por Specchio y colaboradores proporcionó resultados similares a los del gran estudio *Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study*, en el sentido de que después de dos años con un anticonvulsivo sin que sobrevengan crisis convulsivas, las tasas de recidivas fueron de 40% dos años y medio más tarde y 50% a los cinco años después de descontinuarlo; ello es comparable a la tasa de recurrencia de convulsiones del 20% en pacientes que continuaron con el medicamento. Otros autores sugieren que un periodo más prolongado sin crisis convulsivas se acompaña de una tasa más baja de recaídas (véanse las revisiones de Todt y de Pedley y comentarios anteriores, en “Crisis convulsivas focales o generalizadas en la vida adulta tardía”). Los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, incluso quienes tienen periodos prolongados sin convulsiones, tal vez deben continuar con el medicamento toda su vida, pero hasta donde lo saben los autores no hay estudios cuidadosos que apoyen esta sugerencia. La duración apropiada del tratamiento para la epilepsia posinfarto aún no se estudia y la mayoría de los neurólogos continúa con el uso de un medicamento de manera indefinida. Es interesante que la epilepsia causada por heridas cerebrales militares tiende a reducirse en frecuencia o a desaparecer en 20 a 30 años hasta ya no requerir tratamiento (Caveness).

Uso de fármacos específicos en el tratamiento de las crisis

Comentarios generales La *fenitoína*, la *carbamacepina* y el *valproato* tienen más o menos la misma eficacia en el tratamiento

tanto de crisis generalizadas como parciales (véase el cuadro 16-5 para las dosis típicas iniciales). El valproato quizá sea menos efectivo en el tratamiento de las crisis parciales complejas. Al parecer, los primeros dos medicamentos actúan mediante el bloqueo de los canales del sodio y de esa manera evitan la descarga neurónica anormal y la extensión de las crisis.

Como la carbamacepina tiene un poco menos de efectos colaterales, muchos neurólogos la prefieren como el fármaco inicial, pero la fenitoína y el valproato poseen perfiles terapéuticos y de efectos colaterales muy similares. Es probable que la carbamacepina y el valproato sean preferibles a la fenitoína para los niños epilépticos porque no afectan los rasgos faciales y no producen hipertrofia gingival o agrandamiento de las glándulas mamarias. La fenitoína o la carbamacepina administradas en forma aislada controlan las crisis en muchos casos. Si esto no ocurre, la administración de valproato (que facilita la acción de GABA) aislado o en combinación con fenitoína y carbamacepina ejerce un mejor control. En otros puede ser eficaz la adición de valproato a la carbamacepina. Debido a la incidencia alta de epilepsia mioclónica en la adolescencia, los autores acostumbran utilizar valproato como primer medicamento en este grupo de edad. En la decisión sobre la elección del fármaco inicial para convulsiones no complicadas por otra parte en mujeres, también deben considerarse el aumento de peso y las irregularidades menstruales (véase más adelante) durante el periodo de inicio de este medicamento.

Finalmente, cabe comentar que casi todos los fármacos antiepilépticos que se utilizan de manera habitual disminuyen la densidad ósea y aumentan el riesgo de fracturas por osteoporosis, en grados variables, en pacientes de edad avanzada, en particular en mujeres. Tal vez actúan varios mecanismos, entre ellos, la inducción del sistema del citocromo P-450, que degrada la vitamina D por vía enzimática. No se han publicado recomendaciones específicas para contrarrestar este efecto de pérdida ósea. Si no hay contraindicaciones, se aconsejan suplementos de calcio o un bifosfonato.

Fenitoína Este medicamento se presenta en formas oral e intravenosa. La presencia de exantema, fiebre, linfadenopatía, eosinofilia y otras discrasias sanguíneas y poliarteritis indica *hipersensibilidad a fenitoína* idiosincrática; su ocurrencia requiere suspender el medicamento. La *sobredosis de fenitoína* causa ataxia, diplopía y estupor. El uso prolongado de este fármaco suele causar hirsutismo (en particular en niñas pequeñas), hipertrofia gingival y tosquedad de los rasgos faciales en niños. La administración de fenitoína durante varias décadas se acompaña en ocasiones de neuropatía periférica y probablemente de una forma de degeneración cerebelosa (Lindvall y Nilsson); aún no se aclara si son efectos directos que se relacionan con la dosis o una reacción idiosincrática. Se ha publicado asimismo un efecto antifolato en sangre e interferencia con el metabolismo de la vitamina K y, por esta razón, a fin de prevenir hemorragias, debe administrar esta última antes del parto a mujeres embarazadas que reciben fenitoína y también al recién nacido. No debe utilizarse fenitoína aunada a disulfiram, cloranfenicol, sulfametizol, fenilbutazona o ciclofosfamida, y no es aconsejable emplear fenobarbital o fenitoína en pacientes que reciben warfarina por las interacciones indeseables descritas. Un efecto secundario idiosincrático raro es coreoatetosis.

Carbamacepina Este medicamento causa varios de los efectos secundarios de la fenitoína, pero en un grado algo menor. Es común la leucopenia y se observan casos raros de pancitopenia, hiponatremia y diabetes insípida como reacciones idiosincráticas. En consecuencia, antes de instituir el tratamiento es esencial practicar una biometría hemática completa y revisar con regularidad la cuenta de glóbulos blancos. Se dice que un análogo de la carbamacepina recién introducido, la *oxcarbacepina,* causa incluso menos de estos efectos secundarios que el fármaco original, pero aún es necesario establecer su valor terapéutico a largo plazo. Se ha publicado hiponatremia en 3% de los pacientes que utilizan este último medicamento. Debe sospecharse esta complicación cuando ocurre somnolencia o aumenta la frecuencia de crisis convulsivas.

Valproato Todos los preparados de este producto pueden ser hepatotóxicos en ocasiones, un efecto adverso que suele limitarse (pero no invariablemente) a niños de dos años de edad y menores. El uso de valproato con fármacos inductores de enzimas hepáticas aumenta el riesgo de hepatotoxicidad; pese a ello, incrementos pequeños del amoniaco sérico y deterioros leves de las pruebas funcionales hepáticas en un adulto no requieren suspender el medicamento. Un problema con el valproato en el que se insiste cada vez más es el relativo al aumento de peso durante los primeros meses de tratamiento. En un estudio, el incremento promedio fue de 5.8 kg e incluso mayor en los predispuestos a obesidad. Además, en mujeres jóvenes que toman el medicamento pueden presentarse irregularidades menstruales y síndrome de ovario poliquístico, tal vez como una consecuencia del aumento de peso mencionado.

Se dispone de una forma de valproato para uso intravenoso. El ritmo máximo de administración recomendado es de 20 mg/min.

Fenobarbital Este medicamento, que se introdujo como un fármaco antiepiléptico en 1912, aún es muy eficaz, pero debido a sus efectos tóxicos —somnolencia, pereza mental, nistagmo y tambaleo— rara vez se utiliza como un fármaco de primera línea. Los efectos adversos de la *primidona* son muy similares. Los dos medicamentos pueden ocasionar problemas conductuales en niños con retraso. Aún se utiliza ventajosamente como un anticonvulsivo coadyuvante y para tratamiento primario en crisis convulsivas infantiles.

Medicamentos antiepilépticos recientes y auxiliares La *lamotrigina* posee actividad anticonvulsiva y toxicidad muy similares a las de la fenitoína y, como se comenta más adelante, se piensa que tiene un riesgo menor de efectos teratógenos. Actúa al bloquear en forma selectiva el canal del sodio lento y en consecuencia previene la liberación de los transmisores excitadores glutamato y aspartato. Es eficaz como un medicamento de primera línea y coadyuvante para crisis convulsivas generalizadas y focales, y puede ser una alternativa del valproato en mujeres jóvenes porque no causa aumento de peso ni problemas ováricos. Las principales limitaciones para su uso radican en un exantema importante en casi 1% de los pacientes, que siempre requiere descontinuar el medicamento, y erupciones dermatológicas menores en 12%. Cabe señalar que algunos registros publican tasas mucho menores. La introducción lenta del medicamento puede reducir la incidencia de erupciones farmacológicas (véase más adelante). Se han publicado casos raros de corea reversible, en especial con la administración concurrente de fenitoína. El uso combinado con valproato aumenta en forma considerable la concentración sérica de lamotrigina.

El *levetiracetam* es un nuevo bloqueador del canal del sodio que ha sido útil en el tratamiento de convulsiones parciales, sobre todo como fármaco coadyuvante. Se tolera muy bien cuando se inicia con lentitud, aunque también causa por otra parte somnolencia y mareo notables y asimismo si se utiliza en dosis altas. No presenta interacciones importantes con otros medicamentos antiepilépticos.

El *felbamato*, fármaco similar al meprobamato, resulta promisorio como auxiliar para el tratamiento de las crisis generalizadas, las crisis parciales complejas y el síndrome de Lennox-Gastaut, pero su empleo se limita a causa de la rara ocurrencia de supresión de médula ósea y enfermedad hepática.

Otros dos fármacos, *gabapentina* y *vigabatrina*, se sintetizaron específicamente para incrementar el sistema inhibitorio intrínseco del GABA en el encéfalo. La gabapentina es semejante desde el punto de vista químico al GABA, pero su mecanismo anticonvulsivo no se conoce. Muestra eficacia moderada para las crisis parciales y generalizadas, y tiene la ventaja de que no se metaboliza en el hígado. La vigabatrina y los medicamentos relacionados *progabida* y *tiagabina* son inhibidores de la transaminasa del GABA y resultan efectivos en el tratamiento de crisis parciales y en menor

extensión de las crisis generalizadas primarias. No se unen a las proteínas plasmáticas y tienen pocos efectos tóxicos, además de que no se conocen interacciones farmacológicas adversas.

El *topiramato*, otro agente antiepiléptico nuevo, posee casi el mismo mecanismo de acción y grado de efectividad que la tiagabina. Puede causar efectos colaterales dermatológicos graves, en especial si se administra con valproato, y parece inducir litiasis renal en 1.5% de los pacientes. Se ha publicado asimismo glaucoma de ángulo cerrado como una complicación. Un problema menor ha sido el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica.

La *etosuximida* y el valproato son igual de efectivos para el tratamiento de las crisis de ausencias; el último se emplea sobre todo en niños de más de cuatro años edad. Con objeto de evitar la somnolencia excesiva, es una buena práctica empezar con una dosis única de 250 mg de etosuximida al día e incrementarla cada semana hasta alcanzar el efecto terapéutico óptimo. La *metosuximida* es útil en casos individuales en los que la etosuximida y el valproato fracasaron. El valproato es el fármaco de elección en los pacientes con crisis de ausencia benignas que se acompañan de fotosensibilidad, mioclono y crisis clónico-tónico-clónicas (incluso epilepsia mioclónica juvenil). El valproato tiene utilidad particular en niños con crisis tanto de ausencia como de gran mal porque la administración exclusiva de este fármaco suele permitir el control de ambos tipos de crisis. Se sabe que el uso conjunto de valproato y clonacepam produce estados de ausencia.

Efectos teratógenos de medicamentos antiepilépticos Debido a que en mujeres epilépticas embarazadas es esencial prevenir convulsiones, no deben descontinuarse o reducirse en forma arbitraria los medicamentos anticonvulsivos, en particular si en un pasado reciente hubo varias crisis convulsivas. Los fármacos convencionales (fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, valproato) se toleran sin inconvenientes en el embarazo. En la gestación disminuyen un poco las concentraciones en plasma de la mayor parte de los anticonvulsivos, tanto las fracciones libre como la unida a proteínas, y se depuran con mayor rapidez de la sangre. El principal problema práctico reside en el potencial teratógeno de muchos de los fármacos anticonvulsivos. Los efectos teratógenos que más se observan son labio y paladar hendidos pero, rara vez, se ha descrito asimismo dismorfismo facial sutil (“síndrome fetal de anticonvulsivos”), similar al síndrome de alcoholismo fetal. En general, el riesgo de defectos congénitos mayores es bajo; aumenta a 4 a 5% en mujeres que utilizan medicamentos anticonvulsivos durante el embarazo, en comparación con 2 a 3% en la población total de mujeres embarazadas. El respaldo principal a estas estadísticas provino del gran estudio de Holmes y colaboradores, que se llevó a cabo en varios hospitales de Boston. Cuando se incluyeron todos los tipos de malformaciones, tanto mayores como menores, el 20% de los niños que nació de madres que tomaron anticonvulsivos durante la gestación mostró anormalidades, en comparación con 9% de las embarazadas que no utilizaron estos medicamentos. No obstante, de manera similar a otras encuestas grandes, sólo en 5% de los recién nacidos que se expuso a anticonvulsivos se presentaron malformaciones mayores, en contraste con 2% en quienes no se expusieron a los mismos. Estos autores identificaron “hipoplasia de la mitad de la cara” (nariz, filtro o distancia cantal interna acortada) e hipoplasia de los dedos de las manos como características de la exposición a anticonvulsivos; estas alteraciones se encontraron en 13 y 8% de los lactantes expuestos, respectivamente. Los niños que nacieron de un grupo de mujeres epilépticas que no habían tomado anticonvulsivos durante el embarazo mostraron una tasa total de características dismórficas comparable a la de los recién nacidos testigo, pero aún hubo una frecuencia de 2 a 3% de hipoplasia facial y digital. Este riesgo lo comparten más o menos por igual todos los anticonvulsivos mayores.

Con los anticonvulsivos también aumentó ligeramente el riesgo de defectos del tubo neural, que fue mayor con valproato; es posible reducirlo si se administra folato antes de que inicie el embarazo, pero algunos expertos en epilepsia prefieren evitar en lo absoluto este medicamento durante la gestación. Asimismo, estos riesgos son mayores en mujeres que toman más de un anticonvulsivo, de tal manera que un objetivo conveniente es la monoterapia. Más aún, el riesgo es desproporcionadamente mayor en familias con un antecedente de estos defectos. Tal vez, algunos de los anticonvulsivos más recientes deban utilizarse con cautela en tanto se cuenta con más experiencia. Por ejemplo, se afirma la seguridad a este respecto de la lamotrigina y muchos especialistas han cambiado de los medicamentos más convencionales a este fármaco en mujeres que anticipan embarazarse.

Si una mujer con un trastorno convulsivo no recibe medicamentos para la epilepsia durante algún tiempo antes de embarazarse y presenta convulsiones en el transcurso de la gestación, quizá la mejor elección farmacológica la constituye la fenitoína. La exposición del feto en una etapa tardía del embarazo se acompaña de pocos riesgos teratógenos. El caso especial de las convulsiones eclámpticas se trata con venoclisis de magnesio.

También cabe mencionar que casi todos los anticonvulsivos inducen actividad enzimática hepática y que ello puede dar por resultado el fracaso de medicamentos anticonceptivos debido al metabolismo acelerado de los esteroides. Es necesario advertir a las mujeres epilépticas en edad procreativa que se requieren dosis más altas del componente estradiol.

Erupciones dermatológicas por medicamentos anticonvulsivos Como se menciona en el comentario anterior, éstas son las reacciones idiosincráticas más comunes a los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la epilepsia. Los compuestos aromáticos (fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, primidona y lamotrigina) las causan con mayor frecuencia. Más aún, *hay un grado alto de reactividad cruzada dentro de este grupo,* en particular entre fenitoína, carbamacepina y fenobarbital, y quizá lamotrigina. El problema surge con mayor frecuencia en el primer mes de su uso. La erupción típica es maculopapular, en especial en el tronco; suele resolverse en el transcurso de varios días de descontinuar el medicamento. Es posible que se presenten exantemas más graves, que en ocasiones toman la forma de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, o inclusive necrólisis epidérmica tóxica. Un síndrome de hipersensibilidad, raro, incluye fiebre alta, exantema, linfadenopatía y faringitis. A continuación pueden presentarse eosinofilia y hepatitis (nefritis).

Cuando cualquiera de estas reacciones requiere sustituir uno de los medicamentos aromáticos, el valproato, la gabapentina, el topiramato o el levetiracetam son sustitutos razonables de acuerdo, por supuesto, con la naturaleza de las convulsiones.

Tratamiento de crisis convulsivas en el recién nacido Fenichel y Volpe comentaron la terapéutica de los *tipos especiales de convulsiones en el periodo neonatal* y en la infancia y la niñez. En general, para controlar crisis convulsivas en la infancia es preferible el fenobarbital.

Tal vez, la forma de epilepsia más difícil de tratar es el síndrome de *Lennox-Gastaut* de la niñez. Algunos de estos pacientes tienen hasta 50 o más convulsiones al día, y es posible que no actúe ninguna combinación de medicamentos anticonvulsivos. El ácido valproico (900 a 2 400 mg/día) reduce la frecuencia de ataques aproximadamente en la mitad de los casos. Los nuevos fármacos —lamotrigina, topiramato, vigabatrina— son benéficos casi en 25% de los casos. También ha tenido un éxito limitado el clonacepam.

En el tratamiento de espasmos infantiles, han resultado eficaces la ACTH o los corticoesteroides suprarrenales, pero en la actualidad se reconoce que también es eficaz la vigabatrina, incluso en pacientes con esclerosis tuberosa subyacente (véase Elterman y col.).

Estado epiléptico

Las crisis generalizadas que recurren con una frecuencia que evita la recuperación de la conciencia en el intervalo entre las crisis (estado de gran mal) constituyen el problema terapéutico más grave

(mortalidad general de 20 a 30% según Towne y col., pero tal vez sea menor en los últimos años). La mayoría de los pacientes que mueren de epilepsia lo hace como resultado de crisis incontrolables de este tipo, por la complicación de los efectos de las enfermedades subyacentes o por una lesión sostenida como resultado de una crisis. Elevación de la temperatura, acidosis, hipotensión e insuficiencia renal por mioglobinuria constituyen una secuencia de acontecimientos que ponen en riesgo la vida y que puede encontrarse en los casos del estado epiléptico. El estado convulsivo prolongado (por un periodo mayor de 30 min) también conlleva un riesgo de secuelas neurológicas graves ("encefalopatía epiléptica"). Con frecuencia la MRI exhibe anormalidades de la señal en los hipocampos, más a menudo reversibles, pero a los autores les tocó tratar a varios de estos pacientes que despertaron y quedaron en un estado amnésico permanente. Las alteraciones en MRI son más obvias en secuencias FLAIR. Con respecto a complicaciones médicas agudas, de cuando en cuando se encuentra un caso de edema pulmonar neurógeno durante las convulsiones o justo después de ellas, y algunos pacientes pueden tornarse extremadamente hipertensos, frente a lo cual se vuelve más difícil diferenciar una crisis del síndrome de la encefalopatía hipertensiva.

Tratamiento (cuadro 16-9) Los numerosos regímenes que se proponen para el tratamiento del estado epiléptico confirman el hecho de que ninguno de ellos es del todo satisfactorio y ninguno muestra ventajas indiscutibles (Treiman y col.). En la actualidad los autores obtienen los mejores resultados con el siguiente programa: cuando se ve por primera vez al paciente se efectúa una valoración inicial de la función cardiorrespiratoria y se establece una vía aérea bucal. Se inserta un acceso intravenoso de diámetro grande; se extrae sangre para glucosa, nitrógeno de la urea sanguínea, electrólitos y selecciones metabólica y farmacológica. Se inicia una venoclisis salina normal y se administra un bolo de glucosa (con tiamina si coexisten factores como malnutrición y alcoholismo).

A fin de suprimir cuanto antes las convulsiones, se administra diacepam intravenoso a un ritmo de 2 mg/min, aproximadamente, hasta que cesen las convulsiones o se administre un total de 20 mg. O bien, puede utilizarse loracepam, 0.1 mg/kg por vía intravenosa a un ritmo no mayor de 2 mg/min, que es un poco más eficaz que el diacepam porque, posiblemente, tiene una acción más prolongada en CNS (véanse cuadros 16-2 y 16-9).

Justo después se administra una dosis de carga de fenitoína (15 a 18 mg/kg) por vía intravenosa a un ritmo menor de 50 mg/min. La administración más rápida entraña el riesgo de hipotensión y bloqueo cardiaco y, por tanto, se recomienda vigilar al mismo tiempo la presión arterial y el electrocardiograma durante la infusión. La fenitoína debe administrarse a través de una línea que corra libremente con solución salina isotónica (se precipita en otros líquidos) y no debe aplicarse por vía intramuscular. Un estudio grande de Treiman y colaboradores demostró la superioridad de usar loracepam en lugar de fenitoína como el primer medicamento para controlar el estado epiléptico, pero esto no sorprende si se considera la latencia de acción más larga de la fenitoína. Alldredge y colaboradores demostraron que incluso el personal paramédico puede administrar las diacepinas con buenos resultados en el estado epiléptico, ya que suprimen las convulsiones casi en la mitad de los pacientes. No obstante, un anticonvulsivo de acción prolongada como la fenitoína puede administrarse de inmediato después que el diacepam controla las crisis iniciales. Una alternativa es el medicamento hidrosoluble fosfenitoína, que se administra a las mismas dosis que la fenitoína pero puede aplicarse a una velocidad dos veces superior a la máxima. Asimismo, es posible administrarla por vía intramuscular en los casos en que el acceso venoso se dificulta. Empero, a causa del retraso en la conversión hepática de la fosfenitoína en fenitoína activa, la latencia del efecto clínico es la misma para ambos medicamentos.

En un paciente epiléptico que se sabe toma anticonvulsivos de manera crónica, pero en quien se desconoce la concentración sérica del medicamento, quizá sea mejor administrar la dosis completa recomendada para la fenitoína o la fosfenitoína. Si se establece que la fenitoína sérica alcanza valores superiores a 10 mg/ml, es aconsejable administrar una dosis de carga menor. Cuando las crisis continúan, se administra una dosis adicional de 5 mg/kg. Si esta dosis no suprime las crisis y el estado epiléptico persiste durante 20 a 30 min, se inserta una cánula endotraqueal y se administra oxígeno por ella.

Se sugieren varias conductas para controlar el estado epiléptico que persiste después de estos esfuerzos. La convencional y aún segura es una venoclisis de tiopental, que se inicia con 5 mg/kg, o fenobarbital, a un ritmo de 100 mg/min hasta que se suspendan las convulsiones, o se administra una dosis total de 20 mg/kg. En la experiencia de los autores, debe anticiparse un periodo prolongado de estupor después de controlar la crisis convulsiva, pero algunos epileptólogos prefieren aún este último como tratamiento inicial. Con frecuencia se limita el uso prolongado de barbitúricos por hipotensión, pero Parviainen y colaboradores pudieron controlar este problema con venoclisis de líquidos, dopamina y neosinefrina (los autores tienden a depender de la neosinefrina). De manera alternativa, durante esta etapa, los autores prefieren el enfoque de Kumar y Bleck, que consiste en emplear dosis elevadas de midazolam (0.2 mg/kg en dosis de carga seguida por solución intravenosa a la dosis de 0.1 a 0.4 mg/kg/h según lo determinen la vigilancia clínica y el EEG). La dosis puede elevarse conforme la presión arterial lo permita si el estado epiléptico continúa. Los autores emplean más de 20 mg/h por una disminución del efecto con el paso de los días. Este régimen de midazolam y fenitoína puede mantenerse duran-

Cuadro 16-9
Conducta para el tratamiento del estado epiléptico en adultos (véase el texto)

Valoración inicial
- Asegurar ventilación, oxigenación, presión arterial adecuados
- Intubar si es necesario, basándose en la saturación baja de oxígeno y respiración difícil
- Insertar acceso intravenoso
- Administrar glucosa y tiamina en circunstancias apropiadas
- Enviar muestras para toxicidad
- Valorar con premura para lesión craneal y cervical si no se atestiguó el inicio de las convulsiones

Supresión inmediata de convulsiones
- Loracepam o diacepam, 2 a 4 mg/min IV hasta una dosis total de 10 a 15 mg con vigilancia de la presión arterial cuando se utilizan ritmos o dosis más altos

Inicio o nueva carga de anticonvulsivos
- Fenitoína, 15-18 mg/kg IV a 25-50 mg/min en solución salina normal, o fosfenitoína a 50 a 75 mg/min

Dosis anestésicas generales de medicamento cuando persiste el estado epiléptico
- Midazolam, dosis de carga de 0.2 mg/kg seguida de venoclisis a 0.1 a 0.4 mg/kg/h o propofol, 2 mg/kg/h

Tratamiento adicional si persisten convulsiones o crisis electrográficas después de varias horas
- Puede añadirse valproato o fenobarbital, 10 mg/min, hasta una dosis total de 20 mg/kg como anticonvulsivos adicionales intravenosos, o carbamacepina o levetiracetam por sonda nasogástrica si hay actividad gástrica e intestinal
- Considerar parálisis neuromuscular con vigilancia EEG si persisten las convulsiones
- Pentobarbital, 10 mg/kg/hora
- Anestésicos por inhalación (isoflurano)

te días sin mayor efecto nocivo en pacientes antes saludables. El propofol administrado en un bolo de 2 mg/kg y luego en infusión intravenosa de 2 a 8 mg/kg/h es una alternativa al midazolam, pero el medicamento se comporta como una dosis alta de barbitúrico después de 24 h, y es posible que se presenten complicaciones secundarias a la hipotensión.

Cuando ninguna de estas medidas controla la crisis convulsiva, con excepción de la fenitoína, se suspenden todos los medicamentos y se inicia una conducta más agresiva a fin de dominar toda la actividad eléctrica cerebral mediante anestesia general. Los medicamentos de elección para este fin son el pentobarbital y el propofol que, a pesar de que su actividad como anticonvulsivos se considera deficiente, son más fáciles de emplear que los anestésicos alternativos inhalados. Se inicia con lentitud una dosis intravenosa de 5 mg/kg de pentobarbital o 2 mg/kg de propofol para inducir la supresión del patrón de descargas EEG, que después se mantiene mediante la administración de 0.5 a 2 mg/kg/h de pentobarbital o 10 mg/kg/h de propofol. La tasa de administración intravenosa se hace lenta cada 12 a 24 h para saber si las crisis se controlaron. La experiencia de Lowenstein y colaboradores, así como la de los autores, consiste en que en la mayor parte de los casos de estado epiléptico que no puede controlarse con anticonvulsivos estándar y midazolam se logra una reacción a las dosis altas de barbitúricos (o propofol), pero que la administración intravenosa produce hipotensión y no puede efectuarse durante periodos prolongados.

Si las crisis persisten desde el punto de vista clínico o electrográfico a pesar de todos estos medicamentos, se justifica suponer que la tendencia convulsiva es tan grande que no puede controlarse mediante cantidades razonables de anticonvulsivos. Algunos pacientes bajo este predicamento sobreviven y despiertan, a veces incluso con lesión neurológica mínima. El isoflurano se emplea con buenos efectos en estas circunstancias, como se ha informado (Ropper y col.), pero la administración sostenida de los agentes de inhalación resulta impráctica en la mayor parte de las unidades de cuidados intensivos. El halotano es ineficaz como anticonvulsivo, pero el éter, aunque también impráctico, mostró eficacia en algunos casos. En los pacientes con estado epiléptico que no responden al tratamiento se depende por completo de la fenitoína a la dosis de 0.5 g y del fenobarbital a la de 0.4 g/día (dosis más pequeñas en lactantes y niños, como se ilustra en el cuadro 16-9), y de las medidas para salvaguardar las funciones vitales del paciente. Se dispone de valproato en un preparado intravenoso que lo torna adecuado para administrarse en el estado epiléptico, pero aún no se estudia con precisión su posible sitio en este trastorno.

Es necesario agregar un comentario referente a la parálisis neuromuscular y la vigilancia EEG continua en el estado epiléptico. Al fracasar el tratamiento anticonvulsivo y anestésico enérgico puede caerse en la tentación de paralizar toda la actividad muscular, algo que se logra con facilidad mediante fármacos como pancuronio, en tanto se ignoran las crisis subyacentes. No es aconsejable el empleo de agentes de bloqueo neuromuscular sin un intento concomitante de suprimir la actividad convulsiva. Si estas medidas se emprenden y la parálisis persiste más de algunas horas, es casi obligatoria la vigilancia continua o intermitente frecuente del EEG, y en las etapas iniciales del estado epiléptico también es útil ajustar las dosis de anticonvulsivos requeridas para suprimir las crisis convulsivas.

En la relacionada, pero menos grave alteración de *crisis repetitivas agudas*, un gel de diacepam, que se absorbe bien si se administra por vía rectal, está disponible y se le encuentra útil en las instituciones y en los centros de cuidados para pacientes epilépticos, aunque es bastante caro. Un efecto similar se obtiene con la administración nasal u oral (transmucosa) de midazolam, que se absorbe con rapidez desde estos sitios (5 mg/ml; 0.2 mg/kg por vía nasal; 2 ml o 10 mg por vía bucal). Estos métodos encuentran su principal uso en niños con crisis frecuentes que viven en medios supervisados en los que una enfermera o padre puede administrar el medicamento.

El estado de pequeño mal puede tratarse con loracepam o ácido valproico intravenosos o ambos, seguidos por etosuximida. El estado no convulsivo se trata de acuerdo con el estado de gran mal, por lo general con una suspensión corta en el uso de agentes anestésicos.

Tratamiento quirúrgico de la epilepsia

La resección quirúrgica de los focos epilépticos en los casos de epilepsia simple y parcial compleja que no responden al tratamiento médico intensivo y prolongado se usa con eficacia creciente en un gran número de centros especializados en epilepsia. En estos centros se calcula que cerca de 25% de todos los pacientes con epilepsia es candidato al tratamiento quirúrgico, y más de la mitad de éstos puede beneficiarse con la intervención quirúrgica. Con la experiencia creciente y conductas estandarizadas, en especial en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, se sugiere que muchos pacientes aguardan demasiado tiempo antes de optar por la opción quirúrgica. Una perspectiva que puede promover la cirugía en muchos más enfermos aún es que se ha observado que alrededor de 60% de los pacientes con convulsiones parciales responde a un anticonvulsivo convencional pero que, entre los restantes, pocos tendrán una respuesta con la adición de un segundo o tercer fármaco.

La localización del foco que produce las descargas requiere un análisis cuidadoso de los datos clínicos y del EEG, que a menudo incluye los obtenidos por vigilancia prolongada con video EEG y algunas veces registro EEG intracraneal mediante electrodos profundos intraparenquimatosos, electrodos de banda subdural y rejillas subdurales. En fecha reciente, se introdujeron imágenes funcionales y el análisis EEG especializado a fin de complementar estos métodos.

Los candidatos más favorables para cirugía son los que padecen convulsiones parciales complejas y un foco unilateral en el lóbulo temporal, en quienes las tasas de curación y mejoría importante se aproximan al 90% en algunas series pero, en total, probablemente son casi de 50% después de cinco años. Un estudio clínico aleatorizado conducido por Wiebe y colaboradores proporcionó resultados representativos después de una lobectomía frontal de 58% en 40 pacientes estudiados con mucho cuidado que no presentaban convulsiones después de un año, en contraste con 8% en quienes sólo recibían medicamentos. Más aún, como lo publicaron Yoon y colaboradores, entre los pacientes que continuaban sin convulsiones un año después de la intervención quirúrgica, más de la mitad aún no las presenta después de 10 años y la mayoría de los restantes tuvo uno o unos cuantos episodios por año. Cabe resaltar que la mayoría de los pacientes operados en todos estos estudios aún requiere algún medicamento anticonvulsivo. Con la extirpación de tejido cortical en sitios que no fueran el lóbulo temporal, se suprimen por completo las convulsiones en un 50%. Si se consideran todos los tipos de convulsiones en conjunto, sólo 10% de los enfermos no mejora en lo absoluto y menos del 5% empeora.

Otros procedimientos quirúrgicos de valor en casos seleccionados son la resección del cuerpo calloso y la hemiesferectomía. Los resultados más alentadores con la callostomía se observan en el control de las crisis parciales o secundariamente generalizadas, en particular cuando el tipo más incapacitante de crisis son los ataques atónicos de caída. La remoción de toda la corteza de un hemisferio y además de la amígdala y el hipocampo puede ser de utilidad tanto en niños pequeños como en algunos adultos con enfermedad cerebral grave de este hemisferio y crisis motoras unilaterales intratables con hemiplejía. Esta categoría incluye la encefalitis de Rasmussen, la enfermedad de Sturge-Weber y los quistes porencefálicos grandes. La reducción quirúrgica o endovascular de las malformaciones arteriovenosas por lo general disminuye la frecuencia de crisis relacionadas, pero los resultados en este sentido son un poco impredecibles (véase cap. 34).

Manejo de vehículos y epilepsia En Estados Unidos sólo unos cuantos estados y en Canadá casi todas las provincias exigen

que los médicos informen al *Motor Vehicle Bureau* del estado de todos los pacientes con convulsiones a su cuidado. No obstante, los médicos deben asesorar a esos enfermos sobre el peligro obvio para ellos mismos y otros si ocurre una convulsión (lo mismo procede para los riesgos de nadar solos). Los pocos datos disponibles sugieren que son raros los accidentes causados exclusivamente por una convulsión y, en todo caso, 15% se debió a una primera crisis convulsiva que no hubiera sido posible anticipar. En algunos estados en los que se suspende la licencia de un conductor por la ocurrencia de una convulsión, suele haber ciertas medidas para restablecerla —que un médico declare que el paciente está bajo cuidado médico y no ha tenido crisis convulsivas por algún tiempo (por lo general seis meses o 1 a 2 años). Puede consultarse el sitio en la red de *Epilepsy Foundation* para información actualizada sobre las restricciones para conducir, y es un recurso general excelente para los pacientes y sus familiares (www.efa.org).

Regulación de la actividad física y mental

Los factores más importantes en las crisis convulsivas, después del abandono del medicamento, son pérdida de sueño y abuso de alcohol u otras sustancias. Debe insistirse en la necesidad de moderar el consumo de alcohol, lo mismo que en la de dormir las horas necesarias todos los días. Aún mantienen su validez estas sugerencias en apariencia anacrónicas en una era de muchos anticonvulsivos.

Cierto grado de ejercicio físico resulta conveniente. Con las salvaguardas apropiadas pueden permitirse incluso los deportes potencialmente más peligrosos como la natación. Empero, la persona con epilepsia controlada de manera incompleta no debe conducir automóviles, operar maquinaria sin protección, subir por escaleras de pared o asearse en la bañera con la puerta cerrada con llave; esta persona nadará sólo en compañía de un buen nadador y tendrá puesto un salvavidas cuando tripule embarcaciones.

Los problemas psicosociales deben identificarse y resolverse con prontitud. El consejo y la tranquilización simples a menudo ayudan a prevenir o superar los sentimientos de inferioridad y la preocupación que tienen por sí mismos muchos pacientes epilépticos. Éstos y sus familias pueden beneficiarse con el consejo más amplio y deben cultivarse las actitudes familiares apropiadas. La sobresolicitud y la sobreprotección tienen que disminuirse. Es importante que el paciente lleve una vida tan normal como pueda. Se hace todo lo posible por mantener a los niños en la escuela y se anima a los adultos a trabajar. Muchas comunidades cuentan con centros de rehabilitación vocacional y agencias de servicio social especializadas para epilépticos, por lo que estos servicios sociales deben aprovecharse.

Otras medidas terapéuticas

Dieta cetógena El interés por esta forma de control de las crisis surgió desde el decenio de 1920 y se revive de manera periódica en centros de atención para muchos niños con epilepsia intratable. A pesar de la falta de estudios controlados que muestren su eficacia o de una hipótesis razonable para este mecanismo, varias pruebas en la primera mitad del siglo XX y otras más recientes muestran una reducción de las crisis en la mitad de los pacientes, incluso niños incapacitados con ataques graves y algunas veces intratables. El régimen se inicia con ayuno por un día o más para inducir cetosis seguido por una dieta en la que 80 a 90% de las calorías se deriva de la grasa (Vining). La dificultad para que dicha dieta sea agradable ocasiona su abandono en cerca de un tercio de los niños y sus familias. Es posible encontrar un resumen sobre la experiencia de los numerosos estudios clínicos de dietas cetógenas en la revisión por Lefevre y Aronson. Concluyeron que, a pesar de que no existe un estudio clínico controlado, la dieta puede ser eficaz en casos resistentes de epilepsia en la niñez. Se ha comentado asimismo que persiste cierto beneficio incluso después de suspenderla.

Estimulación del nervio vago Esta técnica experimental se prefiere en los casos de crisis parciales intratables y generalizadas en forma secundaria. Un aparato similar a un marcapaso se implanta en la pared anterior del tórax y se conectan electrodos de estimulación al vago a la altura de la bifurcación de la carótida izquierda. El procedimiento es bien tolerado excepto por la ronquera, en algunos casos. Varias pruebas demostraron un promedio de un cuarto o más en la reducción de la frecuencia de las crisis entre los pacientes que fueron resistentes a las demás formas de medicamentos anticonvulsivos (véase en Chadwick una exposición de estudios recientes). El mecanismo por el que la estimulación vagal produce su efecto se desconoce y su función en la atención de los ataques aún no se define. La estimulación cerebelosa también se utiliza en el control de las crisis, sin evidencias claras de éxito.

BIBLIOGRAFÍA

AICARDI J: Early myoclonic encephalopathy, in Roger J, Drevet C, Bureau M, et al (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood, and Adolescence*. London, John Libbey Eurotext, 1985, pp 12–21.

ALLDREGE BK, GELB AM, ISAACS SM, et al: A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 345:631, 2001.

ANDERMANN F (ed): *Chronic Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen Syndrome*. Boston, Butterworth-Heineman, 1991.

ANDERSON VE, HAUSER WA: Genetics of epilepsy, in Laidlaw JP, Richens A, Chadwick D (eds): *Textbook of Epilepsy*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1992, pp 47–75.

ANNEGERS JF, HAUSER WA, SHIRTS SB, KURLAND LT: Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 316:493, 1987.

ANTEL JP, RASMUSSEN T: Rasmussen's encephalitis and the new hat. *Neurology* 46:9, 1996.

BEAR DM, FEDIO P: Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 34:454, 1977.

BERKOVIC SF: Genetics of epilepsy, in Engel J, Pedley TA (eds), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 217–224.

BIEN CG, BENNINGER FD, URBACH H, et al: Localizing value of epileptic visual auras. *Brain* 123:244, 2000.

BLECK TP: Refractory status epilepticus. *Neurol Chronicle* 2:1, 1992.

BLUMER D, MONTOURIS G, HERMANN B: Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7:445, 1995.

BRETT EM: Epilepsy, in Brett EM (ed): *Pediatric Neurology*, 2nd ed. London, Churchill Livingstone, 1991.

CALLAGHAN N, GARRETT A, GOGGIN T: Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizures for two years. *N Engl J Med* 318:942, 1988.

CASCINO GD: Intractable partial epilepsy: Evaluation and treatment. *Mayo Clin Proc* 65:1578, 1990.

CAVENESS WF: Onset and cessation of fits following craniocerebral trauma. *J Neurosurg* 20:570, 1963.

CHADWICK D: Vagal nerve stimulation for epilepsy. *Lancet* 357:1726, 2001.

CHINCHILLA D, DULAC O, ROBAN O, et al: Reappraisal of Rasmussen syndrome with special emphasis on treatment with high dose steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1325, 1994.

COLE AJ, ANDERMANN F, TAYLOR L, et al: The Landau-Kleffner syndrome of acquired epileptic aphasia: Unusual clinical outcome, surgical experiences, and absence of encephalitis. *Neurology* 38:31, 1988.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489, 1981.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY: Classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389, 1989.

CURRIE S, HEATHFIELD KWG, HENSON RA, SCOTT DF: Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. *Brain* 94:173, 1970.

DALY DD, PEDLEY TA: *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1990.

DELGADO-ESCUETA AV, GREENBERG DA, TREIMAN L, et al: Mapping the gene for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 30:S8, 1989.

DELGADO-ESCUETA AV, GANESH S, YAMAKAWA K: Advances in the genetics of progressive myoclonus epilepsy. *Am J Med Genet* 106:129, 2002.

DEVINSKY O, KELLEY K, YACUBIAN EM, et al: Postictal behavior: A clinical and subdural electroencephalographic study. *Arch Neurol* 51:254, 1994.

DIXIT S, KURLE P, BUYAN-DENT L, SHETH RD: Status epilepticus associated with cefepime. *Neurology* 54:2153, 2000.

EADIE MJ, TYRER JH: *Anticonvulsant Therapy: Pharmacological Basis and Practice*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1989.

EBNER A, DINNER DS, NOACHTAR S, LUDERS H: Automatisms with preserved responsiveness: A lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology* 45:61, 1995.

ECLAMPSIA TRIAL COLLABORATIVE GROUP: Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 345:1455, 1995.

ELLENBERG JG, HIRTZ DG, NELSON KB: Do seizures in children cause intellectual deterioration? *N Engl J Med* 314:1085, 1986.

ELTERMAN RD, SHIELDS WD, MANSFIELD KA, et al: Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 57:1416, 2001.

ENGEL J JR: Surgery for epilepsy. *N Engl J Med* 334:647, 1996.

ENGEL J JR, PEDLEY TA: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Davis, 1998.

FALCONER MA: Genetic and related aetiological factors in temporal lobe epilepsy: A review. *Epilepsia* 12:13, 1971–1972.

FENICHEL GM: *Neonatal Neurology*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1990.

FISHER RS, CHAN DW, BARE M, LESSER RP: Capillary prolactin measurements for diagnosis of seizures. *Ann Neurol* 29:187, 1991.

FORSTER FM: *Reflex Epilepsy, Behavioral Therapy, and Conditional Reflexes*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1977.

FRENCH JA, WILLIAMSON PD, THADANI VM, et al: Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 34:774, 1993.

GASTAUT H, AGUGLIA U, TINUPER P: Benign versive or circling epilepsy with bilateral 3-cps spike and wave discharges in late childhood. *Ann Neurol* 9:301, 1986.

GASTAUT H, GASTAUT JL: Computerized transverse axial tomography in epilepsy. *Epilepsia* 47:325, 1978.

GESCHWIND N: Interictal behavioral changes in epilepsy. *Epilepsia* 24(suppl):523, 1983.

GLOOR P: Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy: Facts and hypothesis. *Brain* 113:1673, 1990.

GOLDENSOHN E: The relevance of secondary epileptogenesis to the treatment of epilepsy: Kindling and the mirror focus. *Epilepsia* 25(suppl 2): 156, 1984.

GOWERS WR: *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases: Their Causes, Symptoms and Treatment*. New York, Dover, 1964 (originally published in 1885; reprinted as volume 1 in The American Academy of Neurology reprint series).

HAUSER WA, ANNEGERS JF: Epidemiology of epilepsy, in Laidlaw JP, Richens A, Chadwick D (eds): *Textbook of Epilepsy*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1992, pp 23–45.

HAUSER WA, ANNEGERS JF: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia* 34:453, 1993.

HAUSER WA, KURLAND LT: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935–1967. *Epilepsia* 16:1, 1975.

HAUSER WA, RICH SS, LEE JR, et al: Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 338:429, 1998.

HESDORFER DC, LOGROSCINA G, CASCINO G, et al: Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol* 44:908, 1998.

HIROSE S, OKADA M, KANEKO S, MITSUDOME A: Molecular genetics of human familial epilepsy syndromes. *Epilepsia* 43 (suppl 9):21, 2002.

HOLMES LB, HARVEY EA, COULL BA, et al: The teratogenicity of anticonvulsants. *N Engl J Med* 344:1132, 2001.

HUTTENLOCHER PR, HAPKE RJ: A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 28:699, 1990.

JELLINGER K: Neuropathologic aspects of infantile spasms. *Brain Dev* 9: 349, 1987.

KUMAR A, BLECK TP: Intravenous midazolam for the treatment of status epilepticus. *Crit Care Med* 20:438, 1992.

KUTT H: Interactions between anticonvulsants and other commonly prescribed drugs. *Epilepsia* 25(suppl 2):188, 1984.

LANDAU WM, KLEFFNER FR: Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 7:523, 1957.

LEFEVRE F, ARONSON N: Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 105:46, 2000.

LENNOX MA: Febrile convulsions in childhood. *Am J Dis Child* 78:868, 1949.

LENNOX W, LENNOX MA: *Epilepsy and Related Disorders*. Boston, Little, Brown, 1960.

LEPPERT M, ANDERSON VE, QUATTELBAUM T, et al: Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 337:647, 1989.

LEUTZMEZER F, SERLES W, LEHNER J, et al: Postical nose wiping: A lateralizing sign in temporal lobe complex partial seizures. *Neurology* 51: 1175, 1998.

LEVAN QUYEN M, MARTINERIE J, NAVARRO V, et al: Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings. *Lancet* 357:189, 2001.

LINDVALL O, NILSSON B: Cerebellar atrophy following phenytoin intoxication. *Ann Neurol* 16:258, 1984.

LITT B, ESTELLER R, ECHAUZ J, et al: Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: A report of five patients. *Neuron* 30:51, 2001.

LOWENSTEIN DH, ALDREDGE BK: Status epilepticus. *N Engl J Med* 338: 970, 1998.

LUCAS MJ, LEVENO KJ, CUNNINGHAM FG: A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 333:201, 1995.

LUDERS H, LESSER RP, DIMMER DS, MORRIS HH III: Benign focal epilepsy of childhood, in Luders H, Lesser RP (eds): *Epilepsy: Electroclinical Syndromes*. London, Springer-Verlag, 1987, pp 303–346.

MALAFOSSE A, MOULARD B: Situation et perspectives de la genetiques des epilepsies. *Rev Neurol* 158:283, 2002.

MANFORD M, FISH DR, SHORVON SD: An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain* 119:17, 1996.

MANFORD M, HART YM, SANDER JW, SHORVON SD: The national general practice study of epilepsy: The syndromic classification of the International League Against Epilepsy, applied to epilepsy in a general population. *Arch Neurol* 49:801, 1992.

Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al: Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 313:145, 1985.

Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Lancet* 337:1175, 1991.

Messouak O, Yayaoui M, Benabdeljalil M, et al: La maladie de Lafora a revelation tardive. *Rev Neurol* 158:74, 2002.

Nabbout R, Prud-homme J, Herman A, et al: A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-24. *Brain* 125:2668, 2002.

Niedermeyer E: *The Epilepsies: Diagnosis and Management*. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1990.

Obeso JA, Rothwell JC, Marsden CD: The spectrum of cortical myoclonus. *Brain* 108:193, 1985.

Ohtahara S: Seizure disorders in infancy and childhood. *Brain Dev* 6: 509, 1984.

Ounsted C, Lindsay J, Norman RA: *Biological Factors in Temporal Lobe Epilepsy: Clinics in Developmental Medicine*. Vol 22. London, Heineman/Spastics Society, 1986.

Palmini AL, Gloor P, Jones-Gotman M: Pure amnestic seizures in temporal lobe epilepsy. *Brain* 115:749, 1992.

Panayiotopoulos CP: Early-onset benign childhood occipital seizure susceptibility syndrome: A syndrome to recognize. *Epilepsia* 40:621, 1999.

Parviainen I, Usaro A, Kalviainen R, et al: High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology* 59:1249, 2002.

Pedley TA: Discontinuing antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 318:982, 1988.

Pedley TA (ed): *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Lippincott- Raven, 1998.

Penfield W, Jasper HH: *Epilepsy and Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Little, Brown, 1954.

Penfield W, Kristiansen K: *Epileptic Seizure Patterns*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1951.

Penry JK, Porter RV, Dreifuss FE: Simultaneous recording of absence seizures with video tape and electroencephalography. *Brain* 98:427, 1975.

Plouin P: Benign neonatal convulsions (familial and nonfamilial), in Roger J, Drevet C, Bureau M, et al (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood, and Adolescence*. London, John Libbey Eurotext, 1985, pp 2–9.

Plum F, Howse DC, Duffy TE: Metabolic effects of seizures. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 53:141, 1974.

Porter RJ: *Epilepsy: 100 Elementary Principles*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1989.

Rasmussen T: Further observations on the syndrome of chronic encephalitis and epilepsy. *Appl Neurophysiol* 41:1, 1978.

Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D: Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 8:435, 1958.

Rivera R, Segnini M, Baltodano A, et al: Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 21:991, 1993.

Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser A, et al: Risk factors for complex partial seizures: A population-based case-control study. *Ann Neurol* 21:22, 1987.

Rodin E, Schmaltz S: The Bear-Fedio personality inventory and temporal lobe epilepsy. *Neurology* 34:591, 1984.

Ropper AH: “Convulsions” in basilar artery disease. *Neurology* 38:1500, 1988.

Ropper AH, Kofke A, Bromfield E, Kennedy S: Comparison of isoflurane, halothane and nitrous oxide in status epilepticus. *Ann Neurol* 19:98, 1986.

Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, et al: Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 118:607, 1995.

Scheibel ME, Scheibel AB: Hippocampal pathology in temporal lobe epilepsy: A Golgi survey, in Brazier MAB (ed): *Epilepsy: Its Phenomena in Man*. New York, Academic Press, 1973, pp 315–357.

Schomer DL: Partial epilepsy. *N Engl J Med* 309:536, 1983.

Specchio LM, Tramacere L, LaNeve A, Beghi E: Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure-free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:22, 2002.

Steinlein OK: Genes and mutations in idiopathic epilepsy. *Am J Med Genet* 106:139–145, 2002.

Sung C, Chu N: Status epilepticus in the elderly: Aetiology, seizure type and outcome. *Acta Neurol Scand* 80:51, 1989.

Sutula TP, Pitkänen A: More evidence for seziure-induced neuron loss. Is hippocampal sclerosis both cause and effect of epilepsy? *Neurology* 57:169, 2001.

Taylor I, Scheffer IE, Berkovic SF: Occipital epilepsies: Identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain* 126:753, 2003.

Thomas JE, Regan TJ, Klass DW: Epilepsia partialis continua: A review of 32 cases. *Arch Neurol* 34:266, 1977.

Todt H: The late prognosis of epilepsy in childhood: Results of a prospective follow-up study. *Epilepsia* 25:137, 1984.

Towne AR, McGee FE, Mercer EL, et al: Mortality in a communitybased status epilepticus study. *Neurology* 40(suppl 1):229, 1990.

Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al: A comparison of four treatments for generalized status epilepticus. *N Engl J Med* 339:792, 1998.

Trimble MR: Personality disturbance in epilepsy. *Neurology* 33:1332, 1983.

Trimble MR, Schmitz B: The psychosis of epilepsy/schizophrenia, in Engel J Jr, Pedley TA (eds): *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 2071–2081.

Twyman RE, Gahring LC, Spiess J, Rogers SW: Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *Neuron* 14:755, 1995.

Victoroff J: DSM-III-R psychiatric diagnoses in candidates for epilepsy surgery: Lifetime prevalence. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 7:87, 1994.

Vining EP: The ketogenic diet. *Adv Exp Med Biol* 497:225, 2002.

Volpe JJ: *Neurology of the Newborn*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1995.

Walder B, Tramer MR, Seeck M: Seizure-like phenomenna and propofol. A systematic review. *Neurology* 58:1327, 2002.

Wendl H, Bien CG, Bernasconi P, et al: GluR3 antibodies: Prevalence in focal epilepsy but not specific for Rasmussen’s encephalitis. *Neurology* 57:1511, 2001.

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345:311, 2001.

Wylie E, Luders H, Morris HH, et al: The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology* 36:606, 1212, 1986.

Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH: Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 61:445, 2003.

Zeman AZ, Boniface SJ, Hodges JR: Transient epileptic amnesia: A description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:435, 1998.

CAPÍTULO 17

COMA Y TRASTORNOS DE LA CONCIENCIA

En neurología hospitalaria, el análisis clínico de los pacientes que no reaccionan y se encuentran en coma es una necesidad práctica. Siempre existe una urgencia en relación con esos problemas médicos: la necesidad de identificar el proceso patológico subyacente y el sentido de su evolución, y proteger el encéfalo contra una lesión más grave o irreversible. Debido a ello, cuando se solicita su asistencia, el médico debe estar preparado para iniciar una investigación sistemática rápida del paciente; la necesidad de acción terapéutica y diagnóstica inmediata no concede tiempo para una investigación detenida y meditada.

Se puede obtener cierta idea de las dimensiones de esta categoría de afección neurológica a partir de las estadísticas publicadas. Hace muchos años, en dos grandes hospitales municipales se estimó que 3% de todos los ingresos a las salas de urgencias se produjo por enfermedades que habían causado coma. El alcoholismo, traumatismo cerebral y enfermedades vasculares cerebrales fueron las causas más frecuentes, y en el pasado originaron 82% de los casos de pacientes comatosos ingresados en el *Boston City Hospital* (Solomon y Aring). La epilepsia, intoxicación con fármacos, diabetes e infecciones graves fueron las otras causas principales del ingreso. Los cuadros recientes de los hospitales municipales son en gran medida los mismos y muestran que las condiciones comunes subyacentes al coma presentan poca variación en la práctica médica general. En los hospitales universitarios, que suelen atender muchos de los casos más difíciles, las estadísticas pueden ser algo diferentes. Por ejemplo, en las series de Plum y Posner (cuadro 17-1), sólo una cuarta parte de los casos se originó por enfermedad cerebrovascular y únicamente en 6% el coma fue la consecuencia de un traumatismo. Asimismo, todas las "lesiones de masa", como tumores, abscesos, hemorragias e infartos, constituían menos de un tercio de las enfermedades causantes de coma. Una gran parte de los casos se debió a intoxicaciones exógenas (sobredosis farmacológicas) y endógenas (metabólicas) e hipoxia. La hemorragia subaracnoidea, meningitis y encefalitis representaron otro 5% del total. De esta manera, el orden es inverso, pero aun así la intoxicación, el accidente vascular cerebral y el traumatismo craneal se mantienen como las "tres grandes" alteraciones que generan un estado de coma. En algunas series también es frecuente el coma que sigue a las crisis epilépticas y la reanimación del paro cardiaco, aunque obvio y casi siempre transitorio.

Los términos *conciencia, confusión, estupor, pérdida del conocimiento* y *coma* se han dotado de tantos significados que es casi imposible evitar las ambigüedades cuando se emplean. En rigor, no son términos médicos sino literarios, filosóficos y psicológicos. La palabra *conciencia* es la más difícil de todas. William James hizo notar en cierta ocasión que todo el mundo sabe lo que es el conocimiento hasta que intenta definirlo. Para el psicólogo, el conocimiento indica el estado de percepción continua del yo y el ambiente que lo rodea. El conocimiento de sí mismo comprende de manera global "sentimientos, actitudes y emociones, impulsos, acciones voluntarias y aspectos activos y de esfuerzo de la conducta", es decir, la percepción de todo el funcionamiento mental propio, en particular de los procesos cognoscitivos, y sus relaciones con los recuerdos y la experiencia. Estos aspectos pueden ser juzgados sólo por la explicación verbal que hace el paciente de sus introspecciones y, de manera indirecta, por sus acciones. Los médicos, que en su mayoría son personas prácticas y objetivas, brindan más crédito a la conducta y las reacciones del individuo y menos a lo que éste verbaliza. Por ello, suelen dar al término *conciencia* el significado operacional más frecuente y simple, esto es, el estado de percepción del paciente de sí mismo y el ambiente, y su capacidad de reacción a la estimulación externa y las necesidades internas. Esta sencilla definición tiene otra ventaja, porque la *pérdida del conocimiento* tiene exactamente el significado contrario: falta de percepción del

Cuadro 17-1
Diagnóstico final en 500 pacientes hospitalizados con "coma de causa desconocida"

Trastornos metabólicos y otros difusos		326 (65%)
Envenenamiento por fármacos	149	
Anoxia o isquemia	87	
Encefalopatía hepática	17	
Encefalomielitis y encefalitis	14	
Hemorragia subaracnoidea	13	
Trastornos endocrinos (incluyendo diabetes)	12	
Alteraciones de ácidos y bases	12	
Regulación de la temperatura	9	
Encefalopatía urémica	8	
Enfermedad pulmonar	3	
Nutricionales	1	
Coma metabólico inespecífico	1	
Lesiones supratentoriales en masa		101 (20%)
Hematoma intracerebral	44	
Hematoma subdural	26	
Infarto cerebral	9	
Tumor cerebral	7	
Absceso cerebral	6	
Hematoma epidural	4	
Infarto talámico	2	
Apoplejía hipofisaria	2	
Lesión de la cabeza cerrada	1	
Lesiones subtentoriales		65 (13%)
Infarto del tallo cerebral	40	
Hemorragia pontina	11	
Hemorragia del cerebelo	5	
Tumor del cerebelo	3	
Infarto del cerebelo	2	
Desmielinización del tallo cerebral	1	
Absceso del cerebelo	1	
Hemorragia subdural de la fosa posterior	1	
Migraña basilar	1	
Trastornos psiquiátricos		8 (2%)

Nota: Se listan aquí sólo aquellos pacientes en quienes el diagnóstico inicial fue incierto, y un diagnóstico final fue establecido. Por tanto, el envenenamiento y la lesión de cabeza cerrada no son representativos.
FUENTE: Adaptado de Plum y Posner.

yo y el ambiente, o suspensión de las actividades mentales por medio de las cuales las personas se enteran de sí mismas y el medio que las rodea, junto con la disminución de la capacidad de reacción al estímulo ambiental. Algunos autores establecen una distinción entre el *nivel de conciencia*, que se refiere al estado de excitación o grado de variación a partir del estado de alerta normal (a juzgar por el aspecto de los músculos faciales, la fijeza de la mirada y la postura corporal), y el *contenido de la conciencia*, es decir, la calidad y coherencia del pensamiento y la conducta. Para las finalidades médicas, se considera que la pérdida de la excitación normal es, por mucho, el aspecto más importante e impresionante de la conciencia desordenada y el que identifican las personas ordinarias y los médicos por igual como el aspecto central en caso de coma. Para incrementar más aún la ambigüedad, los psicoanalistas han conferido a la palabra *inconsciente* un significado distinto adicional; para ellos es una reserva de impulsos y recuerdos de experiencias previas que la mente consciente no puede evocar de inmediato.

Puede comentarse mucho más sobre la historia de las ideas relacionadas con la conciencia y los problemas teóricos para definirla. Históricamente, ha habido una gran controversia en cuanto a si será posible algún día comprender la mente y la conciencia en términos de entidades físicas reduccionistas tales como los sistemas neurales celular y molecular. Si bien resulta poco práctico revisar esos temas con detalle, cabe señalar que las investigaciones contemporáneas indican avances significativos al respecto cuando se esclarecen las correlaciones neurobiológicas de elementos bien definidos de la conciencia. Un dato importante es que esas controversias se actualizan en cierto grado por el análisis de trastornos neurológicos poco comunes, como los que alteran la percepción y la conciencia de la misma (miembro fantasma, "visión ciega", etc.). Se refiere a los lectores interesados a las discusiones sobre conciencias elaboradas por Crick y Koch, Plum y Posner, Young, y Zeman incluidas en la bibliografía.

Estados normales y alterados de la conciencia

Las definiciones que siguen, aunque quizá no sean aceptadas por todos los psicólogos, tienen utilidad para los clínicos y ofrecen al estudiante y al médico practicante una terminología cómoda para describir los estados de percepción y reactividad de sus pacientes.

Conocimiento normal Éste es el estado de la persona normal cuando se encuentra despierta. En él, el individuo reacciona por completo a los estímulos e indica por medio de su conducta y lenguaje la misma percepción de sí mismo y el ambiente que la que tiene el examinador. Este estado puede fluctuar durante el día desde uno de alerta precisa o concentración profunda con constricción notable del campo de atención, hasta otro de falta de atención general leve, pero incluso a partir de este último el sujeto puede pasar de inmediato a un estado de alerta y función completos.

Confusión El término *confusión* es impreciso, pero en general indica incapacidad para pensar con la rapidez, claridad y coherencia habituales. Todos los estados de confusión se caracterizan por cierto grado de distracción y desorientación. En este trastorno el paciente no toma en cuenta todos los elementos de su ambiente inmediato. Dicho estado también implica un grado de imperceptividad y distractibilidad que se denomina "obnubilación del sensorio". En el caso de este trastorno, una dificultad estriba en definir *pensamiento,* un término que se refiere tanto a la solución de problemas como a la coherencia de ideas y la formación de recuerdos. La confusión suele resultar de un proceso que afecta a todo el cerebro, como una alteración tóxica, metabólica o por demencia. Cualquier situación que causa somnolencia o estupor, incluido el estado natural que se presenta por supresión del sueño, da por resultado cierta degradación del funcionamiento mental y falta de atención. Un estado de confusión también puede acompañar a una enfermedad cerebral focal en varios sitios, en particular en el hemisferio derecho, o resultar de trastornos que alteran principalmente el lenguaje, la memoria o la orientación visuoespacial, pero éstos se distinguen fácilmente del estado de confusión global. Estos temas se comentan con más profundidad en los capítulos 20, "Delirio y otros estados confusionales", y 23, relacionado con lesiones cerebrales focales.

El grado más ligero de confusión puede ser tan superficial que llega a pasar inadvertido, a menos que el examinador se enfoque en las desviaciones de la conducta normal del paciente y la viveza de la conversación. El individuo puede incluso estar un poco orientado en tiempo y espacio, con sólo detalles irrelevantes ocasionales que demuestran una incoherencia del pensamiento. Las personas *moderadamente confundidas* pueden sostener una conversación sencilla durante periodos breves, pero su pensamiento es lento e incoherente, sus respuestas son contradictorias, el tiempo durante el cual pueden fijar su atención es limitado y parecen incapaces de centrarse en un tópico e inhibir las reacciones inapropiadas. Por lo general, están desorientadas en tiempo y espacio. Se pueden distraer con facilidad y se encuentran a merced de todos los estímulos. Los periodos de irritabilidad y excitabilidad que experimentan pueden alternar con somnolencia y disminución de la vigilancia. A menudo sus movimientos son trémulos, con sacudidas, e ineficaces. Las secuencias de sus movimientos revelan también falta de persistencia.

Las personas que sufren *confusión grave* y falta de atención suelen ser incapaces de seguir las órdenes más sencillas, que llevan a cabo de manera inconsistente y en una secuencia breve. Si acaso, sólo unos cuantos procesos del pensamiento están en operación. Su habla se limita a escasas palabras o frases; con poca frecuencia estos individuos son locuaces. Poseen poca conciencia respecto de lo que ocurre a su alrededor, muchas veces están desorientados en tiempo y espacio, no captan su situación inmediata y pueden equivocarse al identificar personas u objetos. Las ilusiones pueden ocasionar miedo o agitación. En ocasiones, las experiencias alucinatorias o ilusiones imprimen un carácter psicótico al cuadro clínico, lo que oculta el déficit de atención.

El grado de confusión puede variar durante el día. Tiende a ser menos intenso por la mañana, pero se incrementa conforme transcurren las horas ("empeoramiento crepuscular"), en los momentos en que el paciente está fatigado y son menos claros los estímulos ambientales. Muchos de los sucesos que afectan al sujeto confundido no dejan ningún residuo en la memoria; de hecho, su capacidad para recordar lo acontecido horas o días previos es una de las pruebas más certeras de la claridad mental. Lo es también el empleo de la denominada memoria de trabajo, que requiere almacenamiento temporal de la solución de una tarea para su aplicación en la siguiente. El déficit en la memoria de trabajo, que es un rasgo común de los estados de confusión, se demuestra por medio de pruebas de sustracción seriada y deletreo de palabras (o la repetición de un número telefónico) hacia delante y atrás. El análisis cuidadoso revela que esos defectos se vinculan con falta de atención y alteración de la percepción, o con el registro de información, y no tanto con una falla de la memoria retentiva.

En algunos escritos médicos (sobre todo de psiquiatría) se emplean de manera indistinta los términos *delirio* y *confusión* para indicar un estado de confusión no descrito en el cual puede ser acentuada la hiperactividad. Sin embargo, la magnitud de los rasgos característicos del síndrome del *delirium tremens* (observado con más frecuencia en alcohólicos pero que no es exclusivo de ellos), como alucinaciones vívidas, inaccesibilidad del paciente a otros sucesos que no sean aquéllos a los que reacciona en un momento dado, agitación extrema, tendencia a temblar, a asustarse con facilidad y a convulsionarse, y los signos de sobreactividad del sistema nervioso autónomo (así como un registro electroencefalográfico [EEG] normal), sugiere que el término *delirio* debe reservarse para un síndrome de confusión muy característico (analizado en el capítulo 20).

La prueba más clara de las relaciones de falta de atención, confusión, estupor y coma es que los pacientes pueden pasar por cada uno de estos estados conforme se van volviendo comatosos o salen del coma. Los autores no han observado estas relaciones entre el coma y el delirio, con la posible excepción de individuos que padecen meningitis bacteriana, intoxicación por medicamentos, síndrome de abstinencia o estupor hepático y coma, estados a los que en algunos casos *precede* un periodo breve de delirio.

Somnolencia y estupor En ambos estados están reducidas las actividades mental, física y del habla. La *somnolencia* indica la incapacidad para sostener el estado de vigilia sin aplicación de estímulos externos. La desatención y confusión leve son la regla y ambas mejoran con la excitación. El paciente cambia de posición en la cama o la silla. Los párpados caen sin cerrarse por completo; puede haber ronquidos, los músculos de maxilares y extremidades están distendidos y éstas se encuentran relajadas. Se trata de un estado indistinguible del sueño ligero durante el cual el sujeto puede experimentar una lenta excitación si se le habla o aplica un estímulo táctil.

El término *estupor* alude a un estado en el cual el paciente despierta sólo mediante estímulos vigorosos y repetidos, tras los cuales abre los ojos, mira al examinador y no parece haber perdido el conocimiento; su reacción a las órdenes habladas es nula o lenta e imprecisa. Los pacientes con estupor a menudo muestran inquietud o actividad motora repetida y presentan disminución del cambio natural de posiciones. Cuando se suspenden los estímulos, vuelven con rapidez a un estado similar al sueño. Sus ojos se mueven hacia fuera y arriba, un signo presente también en el sueño (véase más adelante). Quizá estén alterados los reflejos tendinosos y plantares y el patrón respiratorio, según la manera en que la enfermedad subyacente haya afectado el sistema nervioso. En psiquiatría se ha utilizado el término *estupor* con un segundo sentido: trastorno infrecuente en el cual la percepción de los estímulos sensitivos puede ser normal, pero hay suspensión de la actividad o ésta se caracteriza por negativismo (estupor catatónico).

Coma El sujeto que parece dormido y al mismo tiempo es incapaz de despertarse mediante estímulos externos, o como consecuencia de sus necesidades internas, está en estado de coma. Son variables los grados de ese estado. En sus etapas más profundas no es posible lograr ninguna reacción: no hay reflejos corneales, pupilares, faríngeos, tendinosos ni plantares y está disminuido el tono de los músculos de las extremidades. Por otra parte, en las etapas intermedias del coma se preservan en grado diverso las reacciones pupilares, los movimientos oculares reflejos, los reflejos corneales y otros del tallo cerebral, y el tono muscular de las extremidades puede estar incrementado; la respiración puede ser lenta o rápida, periódica o alterada de algún otro modo (véase adelante). En los estados aún más ligeros, que algunos designan con el ambiguo término *semicoma*, se puede desencadenar la mayor parte de los reflejos mencionados, y los reflejos plantares pueden ser flexores o extensores (signo de Babinski). Es más, la estimulación enérgica de la persona o la distensión de la vejiga pueden producir agitación o gemidos, lo mismo que aceleración de la respiración. Estos signos físicos varían en cierto grado según la causa del coma. Por ejemplo, los pacientes que experimentan coma alcohólico pueden estar arreflécticos y no reaccionar a los estímulos nocivos, aunque no se vean en peligro la respiración ni otras funciones vitales. La profundidad del coma y el estupor —cuando se comparan en exámenes seriados— es de gran utilidad para valorar la dirección en la que evoluciona el padecimiento.

Relaciones del sueño con el coma Las personas dormidas muestran pocas pruebas de percatarse de sí mismas o su ambiente; en ese sentido, carecen de conocimiento. El sueño comparte otras características con estados patológicos como somnolencia, estupor y coma: bostezos, cierre de los párpados, interrupción del parpadeo y la deglución, desviación hacia arriba, divergencia o movimientos rotatorios de los ojos, pérdida del tono muscular, disminución o pérdida de los reflejos tendinosos e incluso presencia del signo de Babinski y respiraciones irregulares, algunas veces del tipo de la respiración de Cheyne-Stokes. Al salir del sueño profundo, la persona normal suele estar confundida durante unos momentos, como lo saben bien los médicos. En cualquier caso, las personas que duermen pueden reaccionar aún a los estímulos no acostumbrados y en ocasiones son capaces de desempeñar cierta actividad mental en forma de sueños que dejan recuerdos en la memoria, por lo que difieren de las personas con estupor o en coma. Desde luego, la diferencia más notable consiste en que las personas que duermen, cuando se las estimula, pueden despertar y recuperar el conocimiento normal, pero existen también diferencias fisiológicas de importancia. La captación de oxígeno por el cerebro no disminuye durante el sueño, pero sí durante el coma. Entre ambos estados difiere la actividad eléctrica que puede registrarse (como las reacciones EEG y las sensoriales evocadas) y la actividad motora espontánea, como se indica más adelante en este capítulo y en el 19. Sólo se conocen parcialmente las bases anatómicas y fisiológicas de estas diferencias.

Estado vegetativo persistente, síndrome de enclaustramiento y mutismo acinético

Gracias a los adelantos en el tratamiento de la enfermedad sistémica y la lesión cerebral graves, son cada vez más los pacientes que antes habrían muerto y que han sobrevivido por periodos indefinidos sin recuperar una función mental importante. Durante la primera o segunda semana tras la lesión cerebral, estos individuos se encuentran en un estado de coma profundo. A continuación empiezan a abrir los ojos, al principio como reacción a los estímulos dolorosos y más tarde de manera espontánea y durante periodos cada vez más prolongados. El sujeto parpadea como respuesta a las amenazas o la luz y mueve de manera intermitente los ojos de un lado a otro, como si persiguiera objetos o por momentos fijara la mirada en el médico o un miembro de su familia, lo que da la errónea impresión de que reconoce el ambiente que le circunda. Su respiración se acelera en respuesta a la estimulación y se observan ciertos automatismos, como deglución, bruxismo, gestos, gruñidos y quejidos (Zeman). Sin embargo, el paciente se mantiene ausente, no habla y no manifiesta signos de percepción del ambiente o de sus necesidades internas; su reactividad se halla limitada a los movimientos posturales y reflejos primitivos de las extremidades. En pocas palabras, presenta excitación o estado de vigilia y se establecen ciclos de excitación y no excitación alternados, pero no recupera la percepción de sus alrededores ni manifiesta conductas con una finalidad determinada. Este estado se caracteriza por diferentes anormalidades del EEG. Puede haber de manera predominante una actividad de fondo de frecuencia delta de baja amplitud, supresión de actividad cortical, actividad alfa y theta diseminada, patrón de coma alfa y espigas de sueño, los cuales se han descrito en este síndrome, como lo resumió Hansotia (cap. 2). Una característica común es la falta de actividad EEG de fondo —o un cambio mínimo de la misma— después de estimular al paciente. Más aún, la transición del coma a un estado de despertar parcial (el estado de respuesta mínima que se describe más adelante) no suele estar indicado por un cambio en el patrón electroencefalográfico.

En caso de ser duradero, el síndrome anterior se conoce de modo más apropiado como *estado vegetativo persistente* (EVP) (Jennett y Plum). Este término ha ganado aceptación y se aplica a la situación clínica, cualquiera que sea la causa subyacente. Las bases patológicas más comunes de dicho estado son lesión cerebral difusa debido a un traumatismo craneal cerrado, necrosis laminar difusa de la corteza cerebral después de paro cardiaco y necrosis talámica por diferentes causas. Las alteraciones anatomopatológicas más notables suelen encontrarse en los núcleos talámicos y subtalámicos, como en el caso célebre Quinlan (Kinney y col.), y no sólo

en la corteza, como sostiene la mayoría de los neurólogos; ello se aplica por igual a casos posanóxicos y traumáticos. En una revisión dirigida por H. Adams y colaboradores, esas alteraciones talámicas se atribuyeron a degeneración secundaria por lesiones corticales y de la sustancia blanca. Sin embargo, en varios pacientes los autores encontraron que el daño hipotalámico constituía la única causa del "coma despierto" persistente. En casos traumáticos, las alteraciones anatomopatológicas son degeneración difusa de la sustancia blanca subcortical (descrita como *lesión axónica difusa*), degeneración talámica prominente y daño isquémico en la corteza. Estos hallazgos anatómicos sugieren que el EVP es un estado en el que la corteza está lesionada de modo impreciso o desconectada con efectividad y aislada del tálamo. En los tipos traumático y anóxico de EVP, la atrofia de la sustancia blanca puede generar crecimiento ventricular y adelgazamiento del cuerpo calloso.

Asimismo, es notable que un EVP puede ser la fase terminal de procesos corticales degenerativos progresivos, como las enfermedades de Alzheimer y de Creutzfeldt-Jakob (en las cuales las alteraciones anatomopatológicas pueden incluir el tálamo).

En todos estos estados clínicos, la disfunción profunda y dispersa del encéfalo se revela con disminuciones extremas del flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo, que pueden ser medidas con tomografía de emisión de positrón (PET) y otras técnicas. Con base en los estudios de PET en un paciente con envenenamiento por monóxido de carbono, Laureys y colaboradores observaron que la diferencia principal entre el EVP y el estado recuperado fue el grado de hipometabolismo en las áreas de asociación del lóbulo parietal. El hallazgo en PET de que la estimulación somatosensorial nociva no activa las cortezas de asociación es compatible con la idea de que grandes regiones de la corteza están aisladas de aferencias talámicas. A pesar de que lo anterior es tan sólo una especulación, existen muy pocas dudas respecto a que las bases neuroanatómicas y neurofisiológicas del estado vegetativo serán complejas.

Otros términos para describir este síndrome de conservación de las funciones vegetativa y respiratoria sin cognición son *síndrome apálico* y *muerte neocortical*. Un criterio publicado codifica los aspectos del EVP y sugiere abandonar diversos términos ambiguos relacionados, aunque algunos, como *mutismo acinético* (véase más adelante), tienen un significado neurológico más específico y aún se pueden aplicar (véase en la bibliografía, *Multi-Society Task Force on PVS*).

El trastorno de EVP se funde con un estado de demencia profunda que en fecha reciente se ha denominado "estado de conciencia mínima", en que el paciente es capaz de realizar cierta conducta rudimentaria, como seguir una instrucción sencilla, gesticular o producir palabras aisladas o frases breves, aunque en una forma inconsistente entre un examen y otro (véase Giacino y col.). En este caso se preserva la capacidad para ejecutar conductas motoras básicas que demuestran un grado de alerta cuando menos ocasional. El estado de conciencia mínima se encuentra como una situación transicional o permanente, y es difícil separarlo del mutismo acinético que se comenta más adelante. Cualquier concepto de este autorreconocimiento del paciente es netamente conjetural. Las causas y alteraciones anatomopatológicas que explican el estado de conciencia mínima son idénticas a las del estado vegetativo, incluidas las frecuentes lesiones talámicas y cerebrales múltiples, cuya diferencia radica en el grado.

Es difícil predecir qué sujetos permanecerán en la categoría de EVP (pág. 961). Plum y Posner han informado que, de 45 personas con signos de estado vegetativo al terminar una semana, 13 despertaron y cinco lograron resultados satisfactorios; después de mantenerse por cerca de dos semanas en estado vegetativo, sólo uno se recuperó hasta un estado de incapacidad moderada. Después de dos semanas el pronóstico en todos los casos fue malo. Los estudios de mayor tamaño de Higashi y colaboradores han arrojado resultados similares. Como una amplia guía para el pronóstico del traumatismo craneal, Braakman y colegas encontraron que entre un gran grupo de pacientes comatosos, 59% recuperó la conciencia en las primeras seis horas, y de los que se mantuvieron en estado vegetativo hasta los tres meses, ninguno volvió a ser independiente. En ningún momento después de la presentación del coma fue posible anticipar qué pacientes se mantendrían en estado vegetativo y cuáles morirían. Un estudio de la *Multi-Society Task Force* concluyó que el resultado final de un estado vegetativo es mejor en casos traumáticos que en los no traumáticos. H. Adams y colaboradores propusieron que ello se debe a diferencias en el estado de las neuronas talámicas. Proponen que después de una hipoxia aguda, las neuronas que sufren necrosis isquémica están expuestas a perderse de manera irreversible; en contraste, en traumatismos la pérdida de neuronas talámicas suele ser secundaria a degeneración transináptica consecutiva a una lesión axónica difusa, lo que permite la recuperación si mejora la lesión axónica inicial. Los autores consideran que muchas de esas ideas son sólo especulaciones.

Si se permite la aplicación del término *estado vegetativo* poco después de iniciarse el coma, en vez de exigir la continuidad de éste durante varios meses, serán menos los casos "persistentes". Por ello, y por la ansiedad que ese diagnóstico final crea en los familiares, se ha sugerido abandonar dicho término (Kennard e Illingworth); en cambio, un objetivo más relevante puede ser insistir en el apego estricto a los criterios clínicos diagnósticos.

Es necesario conservar un punto de vista crítico respecto de los nuevos informes acerca de la notable recuperación del coma prolongado o el estado vegetativo. Cuando se conocen los detalles de esos casos, es evidente que cabe esperar razonablemente la recuperación. Son numerosos los casos de recuperación parcial de los pacientes, en particular niños, que manifiestan aspectos vegetativos durante varias semanas o, como describe Andrews, incluso varios meses después de la lesión. Sin embargo, esas observaciones suscitan dudas acerca de las afirmaciones no calificadas de buenos resultados con diversas medidas terapéuticas, como la estimulación sensitiva. De cualquier modo, debe reconocerse la existencia de casos raros de recuperación muy tardía en adultos (Andrews; Higashi y col.; Rosenberg y col. [1977]).

Los estados de coma descritos y el EVP deben diferenciarse con claridad de un estado clínico en el que hay pocos trastornos o ninguno del estado de vigilia (conciencia) y tan sólo incapacidad del sujeto para responder o reaccionar de la manera adecuada. Dicho estado se conoce como síndrome de *enclaustramiento* o estado de *desaferentación*. Lo mejor es evitar el término *seudocoma* como sinónimo de ese estado, puesto que algunos médicos lo emplean para referirse a la pérdida fingida del conocimiento de las personas histéricas o simuladoras. El síndrome de enclaustramiento suele ser consecuencia de una lesión de la porción ventral del puente (base del puente) como resultado de la oclusión de la arteria basilar. Dicho infarto puede no afectar las vías somatosensoriales y los sistemas neuronales ascendentes encargados de la excitación y el estado de vigilia, lo mismo que ciertos elementos del mesencéfalo que permiten abrir los ojos y dar el aspecto de estar despierto; la lesión interrumpe las vías corticobulbar y corticoespinal, y priva al paciente del habla y la capacidad para reaccionar de alguna manera, salvo con la mirada vertical y el parpadeo. Tienen un efecto semejante la neuropatía motora grave (p. ej., síndrome de Guillain-Barré), la mielinólisis pontina y la parálisis periódica.

Cabría referirse a ese estado como *mutismo acinético*, dado que el paciente se encuentra acinético (inmóvil) y mudo, pero no incluye el sentido que le atribuyeron originalmente Cairns y colaboradores, que describieron el caso de una paciente que parecía estar despierta pero que no reaccionaba (en realidad era capaz de responder con monosílabos susurrados); después de cada evacuación de un quiste alojado en el tercer ventrículo, podía despertar y reaccionar pero no conservaba ningún recuerdo de los aconte-

cimientos ocurridos durante su estado de acinesia y mutismo. Los autores franceses denominan *coma con vigilia* a ese estado raro de vigilancia aparente, pero se ha aplicado el mismo término al estado vegetativo. El término *mutismo acinético* se aplica también a los pacientes que están silenciosos e inertes a causa de lesiones bilaterales de las partes anteriores de los lóbulos frontales que dejan intactas las vías motoras y sensitivas; el individuo está muy apático y carece en grado extremo de los impulsos psíquico o de acción (abulia) (págs. 359 y 394). Sin embargo, a diferencia del paciente de Cairns, el abúlico registra la mayor parte de lo que sucede a su alrededor, y cuando recibe una estimulación intensa puede hablar con normalidad y relatar acontecimientos observados en el pasado reciente y distante.

El enfermo psiquiátrico con *catatonia* no responde, permanece en un estado que simula estupor, coma ligero o mutismo acinético. No hay signos de enfermedad estructural del encéfalo, como anormalidades pupilares o reflejas. En él están preservadas las respuestas oculocefálicas, como en el estado de vigilia —es decir, los ojos se mueven de manera concurrente cuando gira la cabeza—. Suele haber resistencia a la abertura ocular y algunos enfermos muestran una flexibilidad cérea del movimiento pasivo de las extremidades que da al examinador la sensación de doblar una varilla de cera (*flexibilidad cérea*)*;* también conservan durante mucho tiempo posturas de las extremidades que parecen incómodas (*catalepsia*). El manerismo motor peculiar o movimientos repetidos, que se observa en algunos de estos pacientes, puede confundirse con convulsiones; también se han reportado sacudidas coreiformes, pero el último signo debe sugerir la posibilidad de actividad convulsiva. El EEG muestra actividad alfa posterior normal que se atenúa mediante estimulación. La catatonia se comenta con más detalle en las páginas 359 y 1311.

Puesto que existen considerables imprecisiones al emplear dichos términos para referirse a esos estados, se aconseja al estudiante que complemente las designaciones (p. ej., *coma* y *mutismo acinético*) con un lenguaje descriptivo simple y que indique si el sujeto parece despierto o dormido, soñoliento o alerta, perceptivo o imperceptivo y capaz o incapaz de reaccionar a diversos estímulos. Para ello debe observar al paciente durante mucho más que unos cuantos minutos, que es lo que suele dedicarse a esta parte del estudio neurológico.

Muerte cerebral

A finales del decenio de 1950, los neurólogos europeos llamaron la atención sobre un estado de coma en el cual el encéfalo estaba lesionado de manera irreversible y había dejado de funcionar, pero aún era posible conservar por medios artificiales las funciones pulmonar y cardiaca. Mollaret y Goulon describieron ese trastorno con el nombre de *coma dépassé* (un estado más allá del coma). En 1968, un comité de la *Harvard Medical School* lo denominó *muerte encefálica* y estableció un conjunto de criterios clínicos para reconocerlo (Beecher y col.). R. D. Adams, un miembro del comité, definió el estado como de falta de respuesta total a todas las modalidades de estimulación, paro respiratorio y ausencia de toda actividad EEG durante 24 h. La idea de que una persona está muerta si lo está su encéfalo, y de que la muerte del encéfalo puede preceder a la interrupción de la función cardiaca, planteó numerosos problemas éticos, legales, sociales y médicos. Los diversos aspectos de la muerte encefálica han sido motivo de cuidadosos estudios por parte de diversos comités profesionales, que en su mayoría han confirmado las guías de referencia publicadas en 1968 para constatar que el encéfalo está muerto. La monografía del colega de los autores, Wijdicks, es una fuente completa y moderna sobre el tema de muerte cerebral y también lo aborda desde una perspectiva internacional.

Las consideraciones centrales en el diagnóstico de muerte encefálica son: a) ausencia de funciones cerebrales; b) ausencia de las funciones del tallo cerebral, entre ellas respiración espontánea, y c) irreversibilidad del estado. Siguiendo el último criterio, es necesario demostrar una causa irrefutable del daño cerebral catastrófico (p. ej., traumatismo, paro cardiaco, hemorragia cerebral) y excluir causas reversibles, como sobredosis de medicamentos.

La ausencia de función cerebral se juzga por la presencia de coma profundo y carencia total de movimientos espontáneos y reacciones motoras y vocales a todos los tipos de estimulación visual, auditiva y cutánea. En algunos casos pueden persistir los reflejos espinales, y con frecuencia se flexionan lentamente los dedos de los pies en respuesta a estimulación plantar, pero en la experiencia de los autores rara vez hay un signo de Babinski bien desarrollado (aunque su presencia no excluye el diagnóstico de muerte cerebral). La postura extensora o flexora se ve de cuando en cuando como un fenómeno transitorio justo después de que resulta evidente la muerte encefálica.

La ausencia de función del tallo cerebral se establece porque no existen movimientos oculares espontáneos, los ojos están en posición intermedia y no hay reacción a las pruebas oculocefálicas y calóricas (oculovestibulares); las pupilas están dilatadas o fijas en posición intermedia (no menos de 3 mm), hay parálisis de la musculatura bulbar (no se observan movimientos faciales ni reflejos faríngeo, tusígeno, córneo o de succión), no se producen las reacciones motoras y autónomas a los estímulos nocivos y no hay movimientos respiratorios. Los hallazgos clínicos deben mostrar ausencia total de función cerebral, no una aproximación que pudiera ser refleja, como pupilas pequeñas o poco reactivas, desviación ligera de los ojos con la estimulación oculovestibular, postura de las extremidades y otras similares.

Como una prueba final de este último componente, es una costumbre realizar una "prueba de apnea" a fin de demostrar la falta de respuesta de los centros bulbares a una tensión alta de dióxido de carbono. En esta prueba se utiliza primero preoxigenación durante varios minutos con oxígeno inspirado al 90%, cuyo propósito es desplazar el nitrógeno de los alveolos y crear una reserva de oxígeno que luego se difunde contra un gradiente hacia la sangre pulmonar. A continuación puede desconectarse al paciente del respirador unos cuantos minutos (durante los cuales se proporciona oxígeno al 100% por medio de una cánula); ello permite que aumente la P_{CO_2} a 50 a 60 mmHg (es característico que el dióxido de carbono aumente a 2.5 mmHg por minuto si la temperatura del cuerpo es normal —o más lento si el paciente está hipotérmico). Si no se observa respiración y el examen de los gases en sangre muestra que se obtuvo un valor adecuado de P_{CO_2} se corrobora la presencia de este componente de muerte cerebral.

Casi todos los pacientes tienen los signos de diabetes insípida cuando se cumplen los otros criterios para muerte cerebral, lo que indica la falta de precisión de las características clínicas para detectar la pérdida total de la función cerebral. Pueden llevarse a cabo otras pruebas auxiliares junto a la cama del paciente. Entre las que utilizan los autores se encuentra la falta de respuesta del pulso a la inyección de atropina, lo que indica pérdida de inervación del corazón por neuronas vagales.

Los autores observaron diferentes movimientos espontáneos notables cuando se alcanzaron cifras hipóxicas graves por medio de la prueba de la apnea o la desconexión del ventilador por varios minutos. Entre esos movimientos se encuentran opistótonos con expansión del tórax que simula una respiración, elevación y cruzamiento de los brazos a la altura del tórax o cuello (signo de Lazarus), rotación de la cabeza, encogimiento de hombros y otras variantes de esos movimientos (Ropper, 1984). Por ello, es recomendable que la familia no se presente de inmediato después de discontinuar la ventilación mecánica.

El EEG confirma la muerte cerebral; para demostrarla, casi todas las instituciones recurren al silencio electrocerebral (EEG

"plano" o, dicho con más precisión, isoeléctrico, demostrado por primera vez por Schwab), definido por la ausencia de un potencial eléctrico mayor de 2 mV durante un registro de 30 min (excepto por artefactos originados por el ventilador, el EEG o dispositivos eléctricos cercanos). Los autores aún siguen esta práctica en casi todos los pacientes.

Existen casos registrados en los que un enfermo con un EEG isoeléctrico conservaba reflejos del tallo encefálico. También se debe aclarar que la falta de respuesta cerebral y un EEG plano no siempre significan muerte encefálica; ambos pueden ocurrir y ser reversibles en estados de hipotermia profunda, intoxicación con fármacos hipnóticos sedantes o inmediatamente después del paro cardiaco. Por ello, se recomienda no considerar el diagnóstico de muerte encefálica hasta que pasen varias horas después de la observación inicial. Si se realiza la exploración al menos seis horas después del ataque y a primera vista hay evidencia contundente de lesión cerebral por traumatismo, anoxia o hemorragia cerebral masiva (las alteraciones más comunes que causan muerte cerebral), resulta innecesaria una prueba seriada. Si es evidente que el paro cardiaco fue el antecedente, si es incierta la causa del daño neurológico o si la intoxicación farmacológica o alcohólica tiene un papel razonable en la supresión de los reflejos del tallo cerebral, se recomienda esperar cerca de 24 horas antes de anunciar la muerte del individuo. En caso de intoxicación por fármacos o alcohol, es requisito un examen toxicológico del suero u orina.

Los potenciales evocados muestran anormalidades interesantes y variables en los pacientes con muerte encefálica, pero carecen de importancia para el diagnóstico. Algunos centros utilizan el estudio cerebral con radionúclidos o la angiografía cerebral para demostrar ausencia de flujo sanguíneo hacia el encéfalo, la cual relacionan con muerte encefálica; sin embargo, debido a los errores técnicos inherentes al uso de esos métodos, es preferible que el diagnóstico de muerte sea clínico. Lo mismo puede decirse de la sonografía transcraneal Doppler, que en la muerte encefálica muestra un patrón de flujo sanguíneo *pendular*, de ida y vuelta, en los vasos basales.

De acuerdo con la experiencia de los autores, las principales dificultades suscitadas por la muerte cerebral no son las de tipo técnico sino las que afectan la relación sentimental con la familia y otros profesionales médicos. Estas labores suelen corresponder al neurólogo. En la experiencia de los autores, es mejor evitar las pruebas clínicas o EEG de muerte cerebral a menos que el médico tenga la clara intención de suprimir el ventilador o exista una solicitud para donación de órganos. Es necesario explicar a los familiares el proceso y el resultado final determinado. Para plantear a la familia la donación de órganos se debe dejar pasar el tiempo respetuoso necesario para que asimile las circunstancias. El neurólogo debe resistir, desde luego, las presiones diversas que pueden llevarlo a tomar una determinación prematura respecto del estado de muerte encefálica. Al mismo tiempo, hay que aclarar que mientras la muerte encefálica sea un estado operacional que permita proceder con un trasplante y obligue a eliminar la ventilación y el apoyo de la presión sanguínea, los pacientes con lesiones cerebrales abrumadoras no necesitan satisfacer estos criterios absolutos para que se les retire la asistencia médica; es decir, no se prolongarán los apoyos médicos vitales con el propósito de mantener órganos en condiciones de trasplantar.

Una comisión especial para la determinación de muerte encefálica en niños recomendó la adopción de los mismos criterios aceptados para los adultos. Debido a la gran dificultad para evaluar el estado de la función nerviosa en relación con las lesiones perinatales, se aconseja que el diagnóstico de muerte encefálica no se establezca antes del séptimo día posnatal y se extienda el periodo de observación hasta 48 h. Como en los adultos, siempre debe considerarse la posibilidad de disfunción cerebral reversible cuando el origen se relacione con toxinas, fármacos, hipotermia e hipotensión.

El electroencefalograma y los trastornos de la conciencia

Una de las pruebas más confiables de que la alteración de la conciencia es una expresión de cambios neurofisiológicos cerebrales es la alteración del EEG. En todos los trastornos de la conciencia se observan ciertos cambios en las ondas cerebrales, excepto en los grados más ligeros de confusión y catatonia. Por lo general, esas alteraciones consisten en la desorganización del patrón EEG, incluidos desaparición del ritmo alfa y aparición aleatoria de ondas lentas de voltaje bajo a moderado en las etapas iniciales de confusión; patrón más regular de ondas lentas de alto voltaje de dos a tres por segundo en el estupor; ondas lentas de bajo voltaje o supresión intermitente de la actividad eléctrica organizada en el coma profundo de la hipoxia e isquemia, y ausencia completa de actividad eléctrica en la muerte cerebral.

En algunos sujetos con coma profundo, el EEG muestra de manera transitoria actividad difusa y variable (8 a 12 Hz), la cual se confunde con el ritmo fisiológico alfa. Sin embargo, el primer patrón (llamado *coma alfa*) rebasa las regiones cerebrales posteriores, no es monorrítmico (como la actividad alfa normal) y carece de reactividad a los estímulos sensitivos. Este patrón de actividad similar al alfa se vincula con lesiones pontinas o corticales difusas y tiene un mal pronóstico (Iragui y McCutchen; pág. 29). Una anormalidad EEG más rara es el *coma de husos*, en el cual los husos del sueño dominan el registro (pág. 341).

El EEG refleja con precisión la profundidad de ciertos comas metabólicos, en particular los causados por insuficiencia hepática o renal. En esos trastornos, las ondas lentas se vuelven de mayor amplitud conforme se profundiza el coma y al final adoptan un patrón delta rítmico de alto voltaje y configuración trifásica; también hay correspondencia general entre la intensidad de los estímulos requeridos para desencadenar la actividad motora y el grado de enlentecimiento del ritmo de fondo. No todos los trastornos cerebrales que producen confusión, estupor y coma tienen los mismos efectos sobre el electroencefalograma. En caso de intoxicación con sedantes, por ejemplo barbitúricos, la actividad rápida sustituye inicialmente a los ritmos normales. El coma en el que los signos clínicos de primera importancia son mioclono o fasciculaciones puede expresarse con ondas agudas o agudeza de la dilación de fondo del electroencefalograma. Las diferencias de los cambios EEG entre los trastornos metabólicos quizá representan importantes distinciones biológicas neuronales que no se han aclarado aún (véase también cap. 2).

Anatomía y neurofisiología del coma

El conocimiento actual de la anatomía y fisiología del estado de alerta proviene en su mayor parte de los complejos experimentos de Bremer y de Magoun y Moruzzi, efectuados entre los años 1930 y 1940. En gatos con sección del tallo cerebral entre el puente y el mesencéfalo y en la porción inferior del bulbo raquídeo, Bremer encontró que el corte rostral causaba un estado similar al sueño y ritmos EEG "sincronizados" característicos de éste; los animales con corte inferior se mantuvieron despiertos, con los ritmos EEG apropiados "desincronizados". De ello dedujo que se requería una corriente constante de estímulos sensitivos, conducidos por las vías trigéminas y otras fuentes craneales, para mantener el estado de alerta. Varios años después, Morrison y Dempsey demostraron un sistema de proyecciones "inespecíficas" desde el tálamo hasta otras regiones corticales independiente de cualquier núcleo sensitivo específico. Una precisión crítica de este concepto es la

de Moruzzi y Magoun, quienes advirtieron que la estimulación eléctrica justo arriba de la porción media del tegmento mesencefálico y áreas adyacentes provocaba en un animal ligeramente anestesiado el inicio súbito del estado de alerta; en consecuencia, el EEG comenzaba a "desincronizarse", en una forma idéntica al despertamiento habitual por estímulos sensitivos. Los sitios en los que la estimulación causaba despertamiento se extendían desde los núcleos talámicos mediales inespecíficos hacia la porción caudal del mesencéfalo. Estos puntos se situaron a lo largo de un núcleo de neuronas poco organizado que los anatomistas refieren como *sistema* o *formación reticular*. Los estudios anatómicos de Scheibels describieron la extensa inervación de la formación reticular por las múltiples bifurcaciones de los axones y sus colaterales de los sistemas sensitivos ascendentes, lo que supone que esta área se mantenía en un estado de actividad tónica por medio de la estimulación sensorial ascendente. Puesto que esta región, en especial el tálamo medial, se proyecta en forma amplia a los hemisferios cerebrales, surgió el concepto de un sistema reticular activador (SRA) que mantiene el estado de alerta, y cuya inactivación propicia falta de excitación. De este modo, a pesar de diversas inconsistencias experimentales (véase Steriade), la porción paramediana en la parte superior del tegmento del tallo cerebral y la región inferior del diencéfalo se identificaron como la sede del sistema de alertamiento en el encéfalo.

Los límites anatómicos de la porción superior del sistema reticular activador del tallo cerebral son poco precisos. Este sistema se extiende por las regiones paramedianas del puente alto (rostral) y el tegmento mesencefálico; en el tálamo incluye núcleos relacionados funcionalmente con las porciones paramediana posterior, parafascicular y medial de los núcleos centromediano e intralaminares adyacentes. En el tallo cerebral, los núcleos de la formación reticular reciben colaterales de las vías espinotalámicas directas y se proyectan no sólo hacia la corteza sensitiva del lóbulo parietal —como los núcleos de relevo talámico para la sensibilidad somática— sino a toda la corteza cerebral. De esta manera, puede parecer que la estimulación sensitiva tiene un doble efecto: conduce información al encéfalo desde estructuras somáticas y el ambiente, y activa las partes del sistema nervioso de las que depende el mantenimiento de la conciencia. La corteza cerebral no sólo recibe impulsos del sistema reticular activador ascendente sino que también modula esta información entrante por medio de proyecciones corticofugales a la formación reticular. La fisiología del sistema reticular activador es mucho más compleja que lo que esta descripción simple puede sugerir; no obstante, como hipótesis de trabajo cuenta con credibilidad clínica y hace más comprensibles algunas observaciones neuropatológicas anotadas más adelante, en "Anatomía patológica del coma".

Aunque durante muchos años se ha enseñado que el despertar causa desincronización en la actividad de ondas cerebrales (a diferencia de la actividad sincronizada durante el sueño), se ha hecho evidente que en la vigilia también hay un ritmo rápido de bajo voltaje disperso (un ritmo gamma con una frecuencia de 30 a 60 Hz). Se cree que esta actividad, coordinada por el tálamo, sincroniza la actividad cortical diseminada, y que tal vez explica la unificación de aspectos modulares de la experiencia (color, forma, movimiento) que se procesan en diferentes regiones corticales. Así, al menos en teoría, el ritmo "une" varios aspectos de una experiencia sensorial o un recuerdo. Esta actividad electrográfica rápida y dispersa no se aprecia fácilmente con los registros EEG de superficie pero puede extraerse con medios matemáticos complicados. Utilizando estos métodos electrofisiológicos, Meador y colaboradores demostraron que es posible detectar el ritmo sobre la corteza somatosensorial primaria después de que el paciente percibe en la mano contralateral un estímulo eléctrico, mas no cuando el estímulo es inadvertido por el sujeto. Existen controversias en cuanto al significado clínico del ritmo, que ha despertado gran interés porque puede proporcionar información sobre varios problemas relacionados con los estados de conciencia.

Mecanismos metabólicos que alteran la conciencia

En diferentes padecimientos que distorsionan la conciencia existe una interferencia directa con las actividades metabólicas de las células nerviosas en la corteza cerebral y los núcleos centrales del encéfalo, por ejemplo, en hipoxia, isquemia global, hipoglucemia, estados hiperosmolares e hipoosmolares, acidosis, alcalosis, hipopotasemia, hiperamonemia, hipercalcemia, hipercapnia, intoxicación farmacológica y deficiencias vitamínicas graves, que son casos bien documentados (véase cap. 40 y cuadro 40-1). En general, la pérdida de la conciencia en esas alteraciones es paralela a la reducción del metabolismo cerebral o flujo sanguíneo. Por ejemplo, en el caso de la isquemia global, una caída aguda del flujo sanguíneo cerebral (FSC) hasta 25 ml/min/100 g de tejido cerebral desde su valor normal de 55 ml/min/100 g induce enlentecimiento del EEG y síncope o alteración de la conciencia; una disminución del FSC por debajo de 12 a 15 ml/min/100 g causa silencio electrocerebral, coma y cesación de casi todas las funciones metabólicas neuronales y sinápticas. Se pueden tolerar cifras más bajas si éstas descienden con lentitud, pero las neuronas no pueden sobrevivir cuando el flujo cae por debajo de 8 a 10 ml/min/100 g. A la disminución del FSC corresponde una reducción de la tasa metabólica cerebral. En otros casos de encefalopatía metabólica o daño anatómico extenso de los hemisferios, el flujo sanguíneo se mantiene cerca de los valores normales, mientras que el metabolismo experimenta una marcada reducción. El consumo de oxígeno de 2 mg/min/100 g (cerca de la mitad de lo normal) anula el estado de alerta. Una excepción es el coma por crisis epilépticas, en el cual el metabolismo y el flujo sanguíneo están muy aumentados durante el episodio íctico. Las temperaturas corporales extremas (por arriba de 41°C o debajo de 30°C) también inducen coma mediante efectos inespecíficos sobre la actividad metabólica de las neuronas. Tal vez estos cambios metabólicos son los efectos que reflejan, en cada tipo particular de encefalopatía, una disfunción específica de las neuronas y sus células de sostén.

No siempre se puede identificar la(s) toxina(s) metabólica(s) endógena(s) que interviene(n) en el coma. En caso de diabetes se reconoce una elevada concentración de cuerpos cetónicos (ácido acetoacético, ácido hidroxibutírico beta y cetona); en la uremia es probable observar acumulación de toxinas de moléculas pequeñas dializables, y de manera notable derivados fenólicos de los aminoácidos aromáticos. Cuando hay coma hepático, una elevación del NH_3 sanguíneo cinco o seis veces por arriba de las cifras normales corresponde aproximadamente a la profundidad del estado de coma. La acidosis láctica puede afectar el encéfalo al disminuir el pH de la sangre arterial a menos de 7.0. El trastorno de la conciencia que acompaña a la insuficiencia pulmonar se relaciona sobre todo con hipercapnia (pág. 964). En caso de hiponatremia (Na <120 meq/L) de cualquier origen, la disfunción neuronal se debe al paso intracelular de agua, lo que tiene como consecuencia tumefacción de las neuronas y pérdida de cloruro de potasio desde su interior. No se ha podido identificar el modo de acción de las toxinas bacterianas.

Los fármacos como los anestésicos generales, alcohol, opiáceos, barbitúricos, fenitoína, antidepresivos y diacepinas inducen coma por sus efectos directos sobre las membranas neuronales en el encéfalo y el diencéfalo o sobre los neurotransmisores y sus receptores. Otras sustancias, como el alcohol metílico y el etilenglicol, actúan al producir acidosis metabólica. Aunque el coma de las enfermedades tóxicas y metabólicas suele pasar por las etapas de somnolencia, confusión y estupor (y se observa la sucesión invertida durante la salida del coma), cada enfermedad confiere sus

aspectos clínicos característicos al cuadro. Es probable que esto signifique que cada enfermedad posee un mecanismo distintivo y que el sitio del efecto metabólico es un tanto diferente entre una enfermedad y otra.

La descarga neuronal repentina y excesiva que distingue a las convulsiones epilépticas es un mecanismo frecuente del coma. Por lo general, la actividad convulsiva focal tiene poco efecto sobre el estado de conciencia, hasta que se extiende desde un lado del encéfalo (y del cuerpo si hay una convulsión) hacia el otro. A continuación sobreviene el coma, quizá porque la diseminación de la descarga convulsiva hacia las estructuras neuronales centrales profundas paraliza su función. En otros tipos de crisis, en los cuales se interrumpe la conciencia desde el inicio, se ha postulado un origen diencefálico (crisis centroencefálicas de Penfield).

La conmoción ejemplifica otro mecanismo fisiopatológico especial del coma. Se ha demostrado que, en caso de traumatismo craneoencefálico "cerrado", en el momento de la lesión tiene lugar una elevación enorme de la presión intracraneal, del orden de 40 a 140 kg/cm^2, cuya duración es de unas cuantas milésimas de segundo. Durante muchos años se creyó que la vibración que se produce en el cráneo y se transmite hacia el encéfalo era la base de la parálisis repentina de la función nerviosa que caracteriza al traumatismo craneoencefálico conmocionante. Sin embargo, es probable que la causa de la pérdida del conocimiento sean los movimientos rápidos de desplazamiento del cerebro inducidos por el golpe en la cabeza, que producen rotación (torsión) de los hemisferios cerebrales alrededor del eje de la parte alta del tallo cerebral. Estas mismas fuerzas físicas, cuando son extremas, ocasionan lesiones múltiples de desgarramiento o hemorragias en el diencéfalo y porción superior del tallo cerebral. El tema de la conmoción se revisa de manera completa en el capítulo 35.

Otra forma única de coma es la producida por inhalación de anestésicos. Durante muchos años los efectos de la anestesia general se han atribuido a cambios en la química de las membranas neuronales. Sin embargo, en fechas recientes se reconoce que existen interacciones con canales iónicos controlados por ligando y alteraciones en la función neurotransmisora que tienen una consecuencia directa en la pérdida de la conciencia inducida por la anestesia. Los anestésicos de inhalación son extraordinarios entre los fármacos productores de coma en cuanto a la sucesión de efectos inhibitorios y excitatorios que producen a diferentes concentraciones. Durante la anestesia se puede inhibir la actividad del tallo cerebral lo suficiente para eliminar las reacciones pupilares y los reflejos córneos. Ambas reacciones se normalizan en el momento en que el sujeto es capaz de hablar. Durante el proceso del despertar se presentan con frecuencia clono sostenido, reflejos tendinosos intensificados y signos de Babinski. Rosenberg y colaboradores estudiaron de manera sistemática esos datos. A menudo los déficit focales preexistentes por accidentes vasculares cerebrales empeoran de manera transitoria durante la administración de los anestésicos, como sucede también en el caso de los efectos de los sedantes, encefalopatías metabólicas e hipertermia.

Estupor y coma recurrentes Además de la sobredosis repetida de drogas, las crisis recurrentes de estupor suelen ser causa de la descompensación de una encefalopatía secundaria a un trastorno bioquímico subyacente, de las cuales la más frecuente es la insuficiencia hepática. En adultos y niños puede ocurrir un trastorno semejante, llamado coma hiperamonémico periódico, debido a defectos enzimáticos del ciclo de la urea (p. ej., deficiencia de transcarbamilasa de ornitina). Se habla de estas anormalidades en el capítulo 37, en la sección de hiperamonemias hereditarias.

El concepto *estupor recurrente idiopático* describe una rara alteración encontrada en hombres adultos que desarrollaron un estado prolongado de sueño profundo con una duración de horas y hasta días en forma intermitente durante muchos años. Pese a su similitud con un trastorno del sueño relacionado con la narcolepsia, el EEG mostró actividad rápida extensa (beta) y el flumacenilo, un antagonista de los receptores de benzodiacepinas, revirtió con rapidez el estupor y los cambios del EEG. Durante los brotes se encontró en suero y líquido cerebroespinal un incremento de hasta 100 veces de la 4-endocepina circulante, un agonista natural de la diacepina. Después, valiéndose de técnicas más avanzadas, los autores de los informes originales (Lugaresi y col.) encontraron que era posible que la intoxicación con loracepam explicara cuando menos algunos de los casos. Aunque continúan publicándose casos en los que los antagonistas de la diacepina revierten episodios de coma recurrente (Huberfeld y col.), el estado de esa entidad aún es ambiguo. En un informe también fue eficaz el medicamento que produce vigilia: modafinilo (Scott y Ahmed).

Se desconoce si la migraña puede inducir un síndrome similar, como lo sugirió el estudio de la migraña hemipléjica familiar de Fitzsimmons y Wolfenden. La migraña basilar causa en forma excepcional estupor y coma transitorios. Asimismo, es necesario considerar el estupor catatónico, el síndrome de Kleine-Levin de hipersomnolencia periódica y cambios conductuales (pág. 344).

Anatomía patológica del coma

Las alteraciones cerebrales que provocan coma se dividen en dos grandes grupos. El primero es claramente morfológico y lo integran lesiones discretas en la porción superior del tallo cerebral e inferior del diencéfalo (las cuales pueden ser primarias o secundarias a la compresión) o cambios más generalizados en los hemisferios. El segundo es metabólico o submicroscópico, lo que tiene como resultado la supresión de la actividad neuronal. La exploración clínica en el coma está diseñada para diferenciar los diversos mecanismos y calibrar la profundidad de la disfunción cerebral.

El estudio de un gran número de casos humanos en los cuales el coma precedió a la muerte por varios días descubrió tres tipos principales de lesión que tienen como efecto final la alteración directa o indirecta de la función del sistema reticular activador. En el *primer tipo* ocurre una lesión expansiva que se distingue con facilidad, sobre todo tumor, absceso, meningitis, infarto por edema masivo o hemorragias intracerebral, subaracnoidea, subdural o epidural. Por lo regular, la lesión daña sólo una porción de la corteza y la sustancia blanca, lo que deja gran parte del cerebro intacto pero distorsiona las estructuras más profundas. En la mayoría de los casos, estas anomalías expansivas dentro o alrededor de los hemisferios causan coma por un desplazamiento lateral de las estructuras centrales profundas; algunas veces, pero no siempre, esto causa herniación del lóbulo temporal en la abertura tentorial, lo que provoca compresión, isquemia y hemorragias secundarias en el mesencéfalo y región subtalámica, incluido el sistema reticular activador (véase más adelante y también el cap. 31). De modo similar, una lesión cerebelosa puede comprimir de manera secundaria la región reticular superior del tallo cerebral adyacente mediante el desplazamiento de ésta hacia delante y arriba. Un registro clínico detallado muestra que el coma coincide con estos desplazamientos y herniaciones. Los desplazamientos anatómicos causados por las herniaciones se revisan más adelante.

En el *tipo secundario*, menos frecuente que el primero, la lesión se localiza en el tálamo o mesencéfalo, y en tal caso las neuronas reticulares activadoras participan de manera directa. Este patrón anatomopatológico caracteriza al accidente vascular cerebral del tallo cerebral por oclusión de la arteria basilar, hemorragia talámica superior del tallo cerebral y algunas formas de lesión traumática.

En el *tercer tipo* se encuentra un extenso daño bilateral a la corteza cerebral y sustancia blanca, resultado del daño traumático (contusiones, lesión axónica difusa), infartos o hemorragias bilaterales, encefalitis vírica, meningitis, hipoxia o isquemia (tal y como ocurre después del paro cardiaco). En estos casos el coma resulta de la interrupción de los impulsos corticipetales o de la destruc-

ción generalizada de neuronas corticales. Sólo lesiones cerebrales bilaterales y extensas alteran en forma marcada la conciencia. Sin embargo, cabe mencionar que, como se comentó, en muchas de las enfermedades de esta categoría hay un daño talámico grave, que es el que causa el coma.

De esta manera, los cambios patológicos son consistentes con las deducciones fisiológicas, es decir, que el estado del coma prolongado se correlaciona con lesiones en todas las partes del sistema de neuronas cortical-diencefálico; sólo las lesiones pequeñas y discretas que ocurran en la porción superior del tallo cerebral son suficientes para producir coma. En opinión de los autores, los estudios recientes de Parvizi y Damasio, que sugieren que las lesiones en el puente pueden causar coma, pueden ser interpretados de otra manera, lo que justifica un estudio más amplio.

De nuevo cabe señalar que en el grupo más grande de casos de coma no se encuentra lesión alguna con ninguna técnica de anatomopatología; es probable que la lesión, causada por una anormalidad metabólica, tóxica o por una descarga eléctrica generalizada (convulsión), sea subcelular o molecular, o que las lesiones microscópicas visibles sean muy difusas como para establecer una correlación clinicoanatómica.

Anatomía patológica del desplazamiento encefálico y sus herniaciones (Véase también cap. 31)

Como se indicó con anterioridad, las lesiones cerebrales grandes, destructivas y que ocupan mucho espacio, como hemorragia, tumor, absceso o infarto, alteran la conciencia en dos formas. Una consiste en la extensión directa de la lesión en el diencéfalo y mesencéfalo. La otra, por mucho la más frecuente, se basa en el desplazamiento lateral y hacia abajo de las estructuras subtalámicas y superiores del tallo cerebral, con o sin herniación de la parte medial del lóbulo temporal (uncus, hipocampo) a través y por debajo de la abertura del tentorio. Una consecuencia del desplazamiento lateral es que la parte alta del mesencéfalo, en particular el pedúnculo cerebral, es aplastado contra el borde libre opuesto del tentorio (al doblez resultante del borde lateral del pedúnculo cerebral se le conoce como *muesca de Kernohan* o, con más propiedad, *fenómeno de Kernohan-Woltman*), lo que da lugar a un signo de Babinski ipsolateral en la lesión hemisférica. La arteria cerebral posterior también se comprime en el borde del tentorio y esto causa infarto hemorrágico del lóbulo occipital ipsolateral (véase también pág. 581).

De lo anterior se deduce que las lesiones destructivas unilaterales de los hemisferios, como infartos o hemorragias, no causan coma a menos que induzcan cierto grado de efecto de masa, casi siempre de aparición tardía, lo que comprime de manera secundaria la porción superior del tallo cerebral. Existen excepciones en las cuales los pacientes con infartos masivos que afectan el territorio de la arteria carótida interna se encuentran somnolientos desde la aparición del edema cerebral o antes, pero lo más frecuente es que se encuentren simplemente apáticos con una tendencia a mantener los ojos cerrados, estado que se puede confundir con estupor.

El término *herniación,* como en neurología y neurocirugía, se refiere a la luxación de una porción del hemisferio cerebral o cerebeloso de su posición normal hacia un compartimiento adyacente, un fenómeno que es obvio en la mesa de necropsias y puede apreciarse mediante imágenes cerebrales. En consecuencia, las herniaciones se conocen como *transfalcianas* (a través de la hoz) o *transtentoriales* (por la abertura tentorial), o se denominan según la estructura desplazada (*cerebelosa, uncal,* etc.). Las herniaciones entre compartimientos durales se ilustran en la figura 17-1 y en el cuadro 17-2. Plum y Posner, continuando con las observaciones anteriores de McNealy y Plum, subdividieron los desplazamientos del tallo cerebral por las masas supratentoriales en dos grupos: un síndrome central con desplazamiento hacia abajo y compresión bilateral de la porción superior del tallo cerebral y un desplazamiento unilateral con herniación de la porción medial del lóbulo temporal, en particular del giro uncal en la abertura tentorial. Ambos son tipos de *herniación transtentorial*.

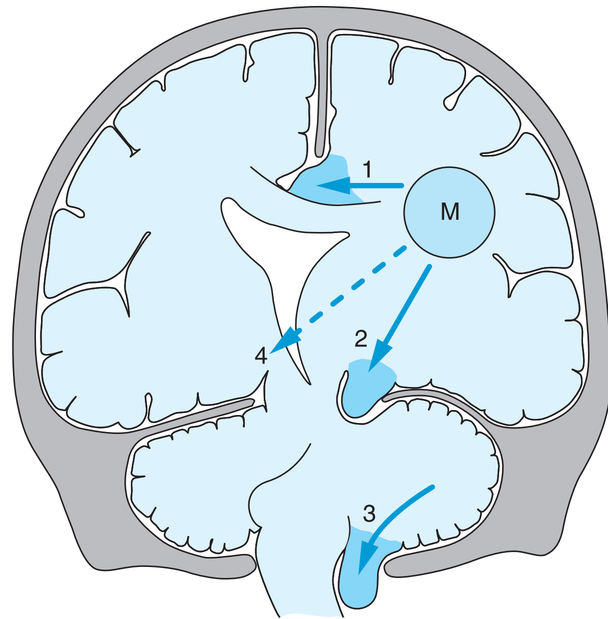


Figura 17-1. Representación esquemática de herniaciones del cerebro entre compartimientos durales. 1) Transfalcial, 2) uncal-parahipocámpico transtentorial, 3) amigdalino cerebeloso y 4) horizontal, que causan fenómeno de escotadura de Kernohan-Woltman. Las herniaciones se muestran en azul.

De acuerdo con esos autores, el *síndrome central* toma la forma de un deterioro funcional rostrocaudal: primero hay confusión, apatía, somnolencia y en muchas ocasiones respiración de Cheyne-Stokes (RCS); entonces las pupilas se vuelven pequeñas y reaccionan muy poco a la luz; es posible inducir movimientos oculares de "cabeza de muñeca" (oculocefálicos), al igual que desviaciones de los ojos en respuesta a las pruebas calóricas con agua fría. Desde un principio se pueden detectar en forma bilateral signos de Babinski y más adelante reflejos de prensión, además de que aparecen las posturas de descorticación. Lo anterior da paso a un gradiente depresor de signos del tallo cerebral: coma, hiperventilación central, pupilas fijas de tamaño medio, posturas bilaterales de descerebración, pérdida de las respuestas oculovestibulares (calóricas), respiración irregular lenta y muerte.

El *síndrome uncal,* que se cree resulta de la herniación del lóbulo temporal medial hacia la abertura tentorial, difiere principalmente en que la somnolencia en las etapas iniciales se acompaña o va precedida de dilatación unilateral de la pupila, con mayor frecuencia en el lado de la masa, por compresión del tercer nervio debida a la circunvolución o giro uncal que avanza.

De acuerdo con la experiencia de los autores, no es del todo sustancial la diferencia entre los dos síndromes, y rara vez han podido seguir dicha secuencia ordenada de disfunción neural desde el diencéfalo hasta el bulbo raquídeo. Con la desviación lateral y la herniación uncal, a medida que se desarrolla la somnolencia algunas veces se observa un empequeñecimiento de las pupilas, más que una dilatación pupilar ipsolateral; o bien, lo que es poco frecuente, la pupila contralateral se dilata antes que la ipsolateral. Tampoco se sabe con certeza si la dilatación de una pupila se debe siempre al atrapamiento o compresión del nervio oculomotor por el uncus herniado, como se suele enseñar. A menudo en las muestras de patología el tercer nervio se estira y angula sobre el clivo o se

Cuadro 17-2
Características clinicopatológicas de la herniación transtentorial del lóbulo temporal

ALTERACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA	MECANISMO	TRASTORNOS CLÍNICOS
Lesión de las fibras externas del nervio oculomotor ipsolateral	Estrangulación del nervio entre el tejido herniado y el ligamento petroclinoide medial; estiramiento del nervio sobre el clivo por desplazamiento lateral del mesencéfalo; atrapamiento del nervio entre las arterias cerebral y cerebelosa superior por desplazamiento del mesencéfalo hacia abajo	Dilatación pupilar (pupila de Hutchinson), después oftalmoplejía
Doblez del pedúnculo cerebral contralateral (escotadura de Kernohan)	Presión del mesencéfalo desplazado lateralmente contra el borde cortante del tentorio	Hemiplejía ipsolateral a la herniación (*signo localizador falso)* y signos bilaterales del tracto corticoespinal
Aplanamiento lateral del mesencéfalo y zonas de necrosis y hemorragias secundarias en el tegmento y la base del subtálamo, mesencéfalo y puente superior (hemorragias de Duret)	Machacamiento del mesencéfalo entre el lóbulo temporal herniado y la hoja opuesta del tentorio, y oclusión vascular (hemorragia alrededor de arteriolas y venas)	Respiraciones de Cheyne-Stokes; estupor-coma; signos bipiramidales; descerebración; pupilas fijas dilatadas y alteraciones de la mirada (movimiento reflejo oculocefálico facilitado que da lugar a pérdida de toda la respuesta al movimiento de la cabeza y estimulación del laberinto)
Infarto unilateral o bilateral (hemorrágico) de lóbulos occipitales	Compresión de la arteria cerebral posterior contra el tentorio por el lóbulo temporal herniado	Por lo general, ninguno detectable durante el coma; hemianopsia (unilateral o bilateral) con la recuperación
Presión intracraneal creciente e hidrocefalia	Aplanamiento lateral del acueducto y el tercer ventrículo y bloqueo del espacio subaracnoideo perimesencefálico	Coma creciente, hipertensión arterial, bradicardia

comprime bajo la porción descendente de la arteria cerebral posterior. La afección del núcleo del tercer nervio o sus fibras de salida quizá sean la causa de la dilatación de la pupila opuesta, que suele ocurrir después de que la pupila del lado de la masa se fija (Ropper, 1990). En el estudio seriado realizado por los autores en 12 pacientes con edema cerebral y desviaciones laterales diencefálicas-mesencefálicas por infartos hemisféricos, cuatro sujetos no mostraron al principio dilatación pupilar ipsolateral; en un individuo fue contralateral, y en tres las pupilas estaban simétricas cuando el estado de somnolencia cambió al de estupor o coma (Ropper y Shafran). Un signo temprano de deterioro fue la respiración cíclica de Cheyne-Stokes. En un sujeto, el primer signo motor fue rigidez de descerebración ipsolateral más que postura de descorticación; la mayoría de los individuos tuvo signos de Babinski bilaterales al momento en que entraron en estupor; asimismo, la aparición de alguno de esos signos en el lado no hemiparético es uno de los mejores indicadores del desplazamiento secundario del tejido cerebral. A menudo estos signos progresaron al coma profundo y descerebración en tan sólo unas horas y fluctuaron.

Los autores, a partir de la revisión de estudios de tomografía por computadora (CT) e imágenes de resonancia magnética (MRI) obtenidos poco después de iniciarse el coma, apoyan un mecanismo de desplazamiento predominantemente lateral que comprime estructuras subtalámicas y mesencefálicas y suele acompañarse de herniación del lóbulo temporal. Es probable que la consecuente disfunción neural de estructuras más profundas se deba a isquemia. Más aún, con seguridad las alteraciones iniciales de la conciencia (somnolencia y estupor) son consecutivas al grado de desplazamiento lateral de estructuras del tallo cerebral alto y subtalámicas (a juzgar por las desviaciones de la posición de estructuras de la línea media, como el cuerpo pineal y, con menos precisión, el *septum pellucidum*), las cuales pueden ocurrir sin herniación tentorial (que se presenta después). De hecho, los elementos importantes de compresión secundaria del tallo cerebral superior ocurren arriba del plano tentorial. Con masas agudas, un desplazamiento horizontal de 3 a 5 mm de la calcificación pineal se acompaña de somnolencia; 5 a 8 mm, de estupor, y más de 8 o 9 mm, de coma (Ropper, 1986). Aunque en algunos casos predomina la desviación hacia abajo y en otros la horizontal, en la MRI esta última suele ser desproporcionada respecto del desplazamiento vertical y el estado clínico corresponde más al grado de desviación lateral. Quizá la configuración difiere por completo en cada caso, como aquél publicado por Pleasure y colaboradores, en el que un síndrome de presión baja del LCR sólo causó herniación hacia abajo y estupor, los cuales se corrigieron mediante infusión de líquido en el conducto raquídeo. Otros autores, sobre todo Reich y colaboradores, comprobaron que la desviación vertical es más apremiante que el desplazamiento horizontal.

La localización y el tamaño de una masa determinan el grado de distorsión cerebral y el desplazamiento de las estructuras cruciales en la porción inferior del diencéfalo y superior del mesencéfalo. Andrews y colaboradores señalaron que las hemorragias frontales y occipitales son menos propensas a desplazar estructuras profundas y provocar coma que los coágulos de tamaño equivalente en los lóbulos parietal o temporal. No es de sorprender que las masas de crecimiento lento, como los tumores cerebrales, puedan ocasionar desviaciones masivas del tejido cerebral que inducen pocos cambios clínicos. En otras palabras, todos los comentarios anteriores se refieren sólo a alteraciones estructurales agudas.

ATENCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE COMATOSO

El coma siempre es una expresión sintomática de una enfermedad subyacente. Algunas veces el trastorno primario es muy obvio, como en el traumatismo craneal grave. No obstante, con mucha frecuencia el paciente es llevado al hospital en coma y se dispone

de poca información médica pertinente. La necesidad de establecer con eficiencia un diagnóstico y proporcionar la atención apropiada exige del médico un abordaje metodológico que considere todas las causas comunes y tratables del coma.

Cuando se ve por primera vez al individuo comatoso se debe asegurar con rapidez que las vías respiratorias están despejadas y constatar que no haya estado de choque; si ocurrió un traumatismo, hay que valorar el sangrado de la herida o la rotura de un órgano (p. ej., del bazo o hígado). Si presenta hipotensión, ciertas medidas terapéuticas —colocación de una vía venosa central y administración de líquidos y agentes presores, oxígeno, sangre o soluciones glucosadas (*después* de la obtención de sangre para la determinación de glucosa y la administración de tiamina)— tienen preferencia sobre los procedimientos diagnósticos. Si la respiración es superficial o dificultosa, o si ocurre emesis con amenaza de aspiración, se requiere intubación traqueal y ventilación mecánica. Por lo general es adecuado establecer una vía aérea bucofaríngea en un paciente comatoso con respiración normal. Los individuos en coma profundo con respiraciones superficiales ameritan intubación endotraqueal. El paciente con una lesión craneal también pudo sufrir una fractura de las vértebras cervicales; en tal caso, se debe tener cuidado al mover la cabeza y cuello y durante la intubación para no dañar la médula espinal. Estos problemas se comentan con mayor amplitud más adelante, en "Atención del paciente en estado de coma agudo".

Hasta este momento se debe proceder a indagar el estado de salud previo del sujeto (antecedentes de diabetes, traumatismo craneal, convulsión, consumo de alcohol o drogas o un episodio anterior de coma o intento de suicidio) y las circunstancias en que fue encontrado. Se debe pedir a las personas que lo acompañan que permanezcan en el hospital hasta que se les interrogue.

Cuando se valoran el estupor y coma en un paciente hospitalizado que no muestra datos localizadores, es instructivo revisar muy bien los medicamentos del enfermo, ya que una amplia gama de compuestos puede reducir el estado de alerta hasta el punto de causar somnolencia o estupor profundo, en particular si existen problemas médicos subyacentes (especialmente insuficiencia hepática). En la lista de intoxicaciones farmacológicas yatrógenas, los anestésicos, sedantes, anticonvulsivos, opiáceos, antidepresivos y algunos compuestos antipsicóticos ocupan un lugar destacado. La administración prolongada de nitroprusiato en la hipertensión puede inducir coma por toxicidad debida a cianuro. A partir de una revisión inicial se pueden reconocer con facilidad muchas de las causas comunes del coma, como traumatismo craneal intenso, alcoholismo u otras formas de intoxicación por drogas y hemorragia cerebral hipertensiva.

Exploración general

Son importantes auxiliares del diagnóstico las alteraciones de los signos vitales: temperatura, pulso, ritmo respiratorio y presión sanguínea. La *fiebre* se debe con frecuencia a una infección sistémica, como neumonía, meningitis bacteriana o encefalitis vírica. La temperatura corporal muy alta (42 o 43°C) y vinculada con resequedad de la piel sugiere apoplejía cardiaca o intoxicación por medicamentos con actividad anticolinérgica. No se debe atribuir la fiebre a una lesión cerebral que altere el centro regulador de la temperatura (el llamado centro de la fiebre) porque esto ocurre en raras ocasiones. La *hipotermia* se observa en sujetos con intoxicación alcohólica o barbitúricos, ahogamiento, exposición al frío, insuficiencia circulatoria periférica y mixedema.

La *respiración lenta* apunta a una intoxicación con opiáceos o barbitúricos y en ocasiones a hipotiroidismo, mientras que la respiración profunda y rápida (respiración de Kussmaul) sugiere neumonía, acidosis diabética o urémica, edema pulmonar o, lo que es menos común, una enfermedad intracraneal que provoca hiperventilación neurógena central. Los padecimientos que elevan la presión intracraneal o dañan el cerebro inducen a menudo respiración lenta, irregular o cíclica de Cheyne-Stokes (véase más adelante). Los diversos patrones alterados de la respiración y su significado clínico se describen en la página 474. El *vómito* en la presentación del coma súbito, en particular si está combinado con hipertensión pronunciada, es característico de hemorragia cerebral dentro de los hemisferios, tallo cerebral, cerebelo o espacio subaracnoideo. Cuando la *frecuencia del pulso* es excepcionalmente lenta sugiere bloqueo cardiaco por medicamentos como antidepresores tricíclicos o anticonvulsivos; si se combina con respiración periódica e hipertensión apunta a un incremento de la presión intracraneal que indica la presencia de una lesión en masa. Un infarto del miocardio de la pared inferior también puede causar bradicardia. La *hipertensión* marcada se observa en pacientes con hemorragia cerebral, encefalopatía hipertensiva y, algunas veces, en los que tienen muy elevada la presión intracraneal. La *hipotensión* es el hallazgo habitual en estados de depresión de la conciencia por diabetes, intoxicación alcohólica o barbitúricos, hemorragia interna, infarto del miocardio, aneurisma disecante de la aorta, septicemia, enfermedad de Addison o traumatismo cerebral masivo.

La *inspección de la piel* puede proporcionar datos valiosos. La cianosis de los labios y lechos ungueales significa falta de oxigenación. La coloración rojo cereza es típica del envenenamiento con monóxido de carbono. Las contusiones múltiples (en particular una magulladura o un área deprimida en la bóveda del cráneo), hemorragia, derrame de CSF de un oído o la nariz o hemorragia periorbitaria aumentan la probabilidad de fractura del cráneo y traumatismo intracraneal. Las telangiectasias e hiperemia de la cara y conjuntiva son los rasgos comunes del alcoholismo; el mixedema induce una hinchazón característica en la cara y el hipopituitarismo una complexión pálida también característica. La palidez acentuada indica hemorragia interna. La erupción maculohemorrágica hace pensar en infección meningocócica, endocarditis estafilocócica, tifo o fiebre manchada de las Montañas Rocosas. La sudación excesiva sugiere hipoglucemia o choque, y una piel demasiado seca, acidosis diabética o uremia. La turgencia de la piel está reducida en la deshidratación. Las ampollas grandes, a veces sanguinolentas, se pueden formar sobre puntos de presión si el paciente ha estado inmóvil durante algún tiempo; son en particular típicas de la intoxicación aguda con barbitúricos, alcohol u opiáceos. La púrpura trombótica trombocitopénica, coagulación intravascular diseminada y embolia grasa pueden causar petequias difusas.

El *olor de la respiración* aporta indicios del origen del coma. El olor del alcohol se reconoce con facilidad (excepto para el vodka, que carece de olor). El olor afrutado del coma diabético, el olor urinario de la uremia, el hedor a humedad del coma hepático y el olor a almendra quemada del envenenamiento por cianuro son lo suficientemente característicos para que el clínico con agudo sentido del olfato los identifique.

Exploración neurológica del paciente con estupor o en estado de coma

Aunque limitada en muchas formas, la exploración neurológica es de crucial importancia. La simple observación del paciente por unos momentos suele suministrar información considerable. Se deben reconocer las posturas predominantes de las extremidades y el cuerpo; la presencia o ausencia de movimientos espontáneos en un lado; la posición de la cabeza y los ojos, y la velocidad, profundidad y ritmo de la respiración. Entonces se valora la reacción del sujeto al oír su nombre, a las órdenes sencillas o a estímulos nocivos como una presión supraorbitaria o esternal, punción en la cara lateral del cuello o las partes internas de los brazos o muslos o aplicación de presión a los nudillos. Mediante el incremento

gradual de la fuerza de esos estímulos se valora el grado de decaimiento y los cambios registrados hora tras hora. La vocalización puede persistir en el estupor y es la primera respuesta que se pierde cuando aparece el coma. Las gesticulaciones y la habilidad para evitar movimientos de las partes estimuladas se conservan en el coma ligero; su presencia indica la integridad de los tractos corticonuclear y corticoespinal. Los bostezos y los cambios espontáneos en las posiciones corporales señalan un grado mínimo de arreactividad. Estos signos han sido resumidos por Fisher con base en sus propias observaciones. La Escala del Coma de Glasgow, ideada como un medio rápido y simple de cuantificar la reactividad del paciente con traumatismos cerebrales graves, también puede utilizarse para la gradación de otras afecciones inductoras de coma (véase cap. 35).

Por lo regular es posible determinar si el coma se relaciona con irritación meníngea. En todas las etapas del coma, excepto en las más profundas, la irritación meníngea —ya sea por meningitis bacteriana o hemorragia subaracnoidea— produce resistencia a la flexión pasiva del cuello pero no a la extensión, rotación o inclinación de la cabeza. Se debe advertir que en algunos pacientes los signos de irritación meníngea no se desarrollan sino hasta 12 a 24 h después de la aparición de la hemorragia subaracnoidea. La resistencia al movimiento del cuello en todas direcciones es parte de la rigidez muscular generalizada (como en la intoxicación con fenotiacinas) o sugiere enfermedad de la columna vertebral cervical. En el niño, la protrusión de la fontanela anterior es algunas veces un signo más confiable de meningitis que la rigidez del cuello. La herniación del lóbulo temporal o cerebelosa o bien la rigidez de descerebración también limitan la flexión pasiva del cuello y se confunden con irritación meníngea.

La lesión de un hemisferio cerebral se detecta casi siempre, aunque el individuo se encuentre en coma, mediante la observación cuidadosa de sus movimientos espontáneos, reacciones a la estimulación, posturas predominantes, velocidad y ritmo respiratorios, y mediante el examen de los nervios craneales. Una *hemiplejía* se demuestra por la falta de movimientos continuos de las extremidades y de aversión o protección frente a estímulos dolorosos en un solo lado. Las extremidades paralizadas suelen estar flácidas, tienden a permanecer en posiciones pasivas y, si se las levanta de la cama, "se azotan" al soltarlas. La pierna hemipléjica yace en rotación externa (esto también se puede deber a una fractura de fémur) y el muslo puede parecer más ancho y plano. Durante la espiración, la mejilla y los labios resoplan en el lado paralizado. En las lesiones hemisféricas los ojos se desvían con frecuencia al lado contrario del paralizado (hacia la lesión, como se describe a continuación); en las lesiones del tallo cerebral ocurre lo contrario. En la mayoría de los casos, la dupla hemiplejía y signo de Babinski indica lesión hemisférica contralateral; sin embargo, un efecto lateral de masa y la compresión del pedúnculo cerebral opuesto contra el tentorio también pueden provocar rigidez extensora, signo de Babinski y debilidad del brazo y pierna ipsolateral a la lesión (el signo de Kernohan-Woltman, ya descrito). Se puede provocar una mueca o un gesto mediante un estímulo doloroso en un lado, pero no en el otro, lo que refleja la presencia de una hemianestesia; también durante las gesticulaciones se puede reconocer la debilidad facial.

De los diversos indicadores de la función del tallo cerebral, los más útiles son el tamaño y reactividad pupilares, movimientos oculares, reflejos oculovestibulares y, hasta cierto punto, el patrón de respiración. Estas funciones, como la conciencia misma, dependen en gran medida de la integridad de las estructuras del mesencéfalo y porción rostral del puente.

Reacciones pupilares Éstas son de gran relevancia diagnóstica en el paciente comatoso. Una pupila alargada de manera unilateral (5.5 mm de diámetro) es un indicador temprano del estiramiento o compresión del nervio oculomotor como un efecto secundario de una masa hemisférica ipsolateral. La pérdida de reacción a la luz suele preceder al crecimiento de la pupila. Es común que la pupila adquiera forma oval, en pera o que parezca descentrada (corectopía), debido a la pérdida diferencial de la inervación de una porción del esfínter pupilar. Como se comenta más adelante, la pupila no reactiva a la luz crece hasta un tamaño de 6 a 9 mm de diámetro y poco después ocurre una desviación ligera del ojo hacia afuera. Por razones desconocidas, en casos excepcionales puede crecer primero la pupila contralateral a la masa; este hecho se observa en 10% de los hematomas subdurales, pero en la experiencia de los autores ha sido mucho menos frecuente con otras lesiones en masa. A medida que el mesencéfalo continúa desplazándose se dilatan ambas pupilas y no reaccionan, quizá como resultado de la compresión de los núcleos oculomotores en el mesencéfalo rostral (Ropper, 1990). El último paso en la evolución de la compresión del tallo cerebral tiende a ser una reducción ligera del tamaño de la pupila, a 5 o 7 mm. Los reflejos a la luz, el tamaño y la forma normales de la pupila indican la integridad de estructuras del mesencéfalo, por lo que debe buscarse una causa de coma distinta de una lesión en masa.

Las lesiones del tegmento pontino inducen pupilas extremadamente mióticas (<1 mm de diámetro) con sólo una ligera reacción a la luz intensa; ésta es una característica de la fase inicial de la hemorragia pontina. La dilatación pupilar ipsolateral por piquete en un lado del cuello (reflejo cilioespinal, pág. 242) también se pierde en las lesiones del tallo cerebral. Se puede observar síndrome de Horner (miosis, ptosis, y disminución de la sudación) homolateral cuando hay lesión del tallo cerebral o hipotálamo o como un signo de disección de la arteria carótida interna.

En el coma por intoxicaciones farmacológicas y trastornos metabólicos, las reacciones pupilares se conservan casi siempre, pero existen notables excepciones. Los opiáceos producen pupilas puntiformes con una ligera constricción a la luz que sólo se puede observar con una lente de aumento. Los barbitúricos en dosis elevadas pueden actuar parecido, pero el diámetro pupilar tiende a ser de 1 mm o más. El envenenamiento con atropina o fármacos atropínicos, en especial los antidepresivos tricíclicos, se caracteriza por una amplia dilatación y fijación de las pupilas que no se puede revertir con la fisostigmina. Algunos autores afirman que el hipo o el tamaño pupilar fluctuante son característicos de las encefalopatías metabólicas.

Movimientos de los ojos y párpados y reacciones corneales Se pueden alterar en diversas formas. En el coma ligero de origen metabólico, los ojos vagan en forma conjugada de un lado a otro al azar y algunas veces reposan por un momento en una posición excéntrica. Estos movimientos desaparecen conforme el coma se torna más profundo; entonces los ojos se mantienen inmóviles en posiciones ligeramente exotrópicas.

La desviación lateral y un poco hacia abajo de un ojo sugiere la presencia de una parálisis del nervio oculomotor, y una desviación medial, parálisis del nervio abductor. Se puede presentar desviación persistente conjugada de los ojos hacia un lado, lejos del punto de la parálisis, cuando ocurre una gran lesión cerebral (viendo hacia la lesión), y hacia el lado de la parálisis cuando la lesión es pontina unilateral (viendo al lado contrario de la lesión). Con lesiones talámicas y de la porción superior del tallo cerebral puede ocurrir desviación conjugada de "sentido opuesto" (pág. 226). Durante una crisis unilateral, los ojos rotan o sufren sacudidas hacia el lado de la convulsión (en oposición al foco irritativo). Los ojos se pueden mover hacia abajo y adentro (viendo la nariz) a consecuencia de hematomas o lesiones isquémicas del tálamo y porción superior del mesencéfalo (una variante del síndrome de Parinaud; pág. 225). El nistagmo de retracción y convergencia y el "balanceo ocular", descritos en la página 239, ocurren con lesiones del tegmento del mesencéfalo y puente, respectivamente. La "inmersión ocular", en la cual los ojos se mueven con lentitud hacia abajo y regresan rápidamente al meridiano, se observa en el coma

que resulta de anoxia e intoxicaciones por drogas; en estos casos se conservan los movimientos oculares horizontales (pág. 239). Las lesiones estructurales del tallo cerebral que generan coma suprimen casi todos o la totalidad de los movimientos oculares conjugados, lo que no suele ocurrir con los trastornos metabólicos (excepto en casos raros de coma hepático y sobredosis de anticonvulsivos).

Los *reflejos oculocefálicos* (movimientos de ojos de muñeca) se producen por la rotación o inclinación brusca de la cabeza. La respuesta en el coma consiste en movimiento conjugado de los ojos en dirección opuesta. La inducción de esos reflejos en un paciente comatoso proporciona dos datos: a) evidencias de disfunción de los nervios oculomotores, estructuras mesencefálicas y tegmento pontino que integran los movimientos oculares, y b) pérdida de la inhibición cortical, que en condiciones normales mantiene dichos movimientos bajo control. La alteración de los reflejos de los movimientos oculares implica que el coma no se debe a una lesión de masa que causa compresión secundaria o que destruye de manera directa la porción superior del mesencéfalo, sino a una amplia disfunción cortical, como la que tiene lugar en la anoxia cerebral o supresión metabólica-tóxica de la actividad cortical. Sin embargo, se debe admitir que aunque la imposibilidad de producir movimientos oculares supone disfunción del tallo cerebral, la intoxicación con sedantes o anticonvulsivos de suficiente gravedad para ocasionar coma puede obliterar los mecanismos del tallo cerebral para las reacciones oculocefálicas y, en casos extremos, incluso las oculovestibulares, como se describe más adelante. La asimetría suscitada en los movimientos oculares permanece como un signo dependiente de la alteración focal del tallo cerebral. En algunos casos de coma debido a una gran masa en un hemisferio que comprime de manera secundaria la porción superior del tallo cerebral, se presentan reflejos oculocefálicos, pero el movimiento del ojo en el lado de la masa suele estar impedido en la aducción, como resultado de la paresia del nervio oculomotor.

Casi siempre la irrigación de cada oído con 10 ml de agua fría (o agua a la temperatura del cuarto si el paciente no está en coma) induce desviación conjugada lenta de los ojos hacia el oído irrigado, seguida en pocos segundos por nistagmo compensatorio (el componente rápido al lado contrario del estimulado). Ésta es la respuesta *oculovestibular* o *calórica* (pág. 259). Los oídos se irrigan por separado con varios minutos de diferencia. En los pacientes comatosos se pierde la fase "correctiva" rápida del nistagmo y los ojos se desvían de manera tónica al lado irrigado con agua fría o al lado contrario del irrigado con agua caliente; esa ubicación se puede mantener por dos a tres minutos. En las lesiones del tallo cerebral, estos reflejos oculovestibulares se pierden o alteran. Si sólo un ojo presenta abducción, se concluye que el fascículo longitudinal medial está interrumpido (en el lado de la parálisis del aductor). Por el contrario, una parálisis en abducción se manifiesta con una posición de reposo esotrópica y ausencia de desviación externa de un ojo ante maniobras reflejas. La ausencia total de movimiento ocular en respuesta a pruebas oculomotoras indica una alteración grave de las vías tegmentarias del tallo cerebral en el puente o mesencéfalo o, como se mencionó, una gran sobredosis de fármacos sedantes o anestésicos.

Entre los signos que más dependen de la profundidad del coma están la reducción de la frecuencia del parpadeo espontáneo, después la pérdida del parpadeo al tocar las pestañas y por último una falta de reacción al hacer contacto con la córnea (rama aferente-nervio trigémino; rama eferente-ambos nervios faciales). Una notoria asimetría en las respuestas corneales indica lesión aguda del hemisferio opuesto o, con menos frecuencia, lesión ipsolateral en el tallo cerebral.

Movimientos espontáneos de las extremidades Los movimientos continuos de ambos brazos y piernas, los de prensión y los de recogimiento indican que los tractos corticoespinales están más o menos intactos. Tienen el mismo significado la resistencia opositora variable al movimiento pasivo (rigidez paratónica), los movimientos complejos de rechazo y los movimientos discretos de protección; si estos movimientos son bilaterales, el coma casi nunca es profundo. Por lo general la aparición de epilepsia motora focal señala que la vía corticoespinal correspondiente está intacta. En la destrucción masiva de un hemisferio cerebral, como sucede en la hemorragia hipertensiva o la oclusión de las arterias cerebral media o carótida interna, rara vez ocurren crisis focales en el lado paralizado; la actividad íctica se manifiesta sólo en las extremidades ipsolaterales (las contralaterales están impedidas debido a la hemiplejía). En pacientes con enfermedad extensa de un hemisferio muchas veces se presentan formas complejas de movimiento semivoluntario en el "lado bueno" que quizá representan algún tipo de desequilibrio o desinhibición de los patrones de movimiento cortical y subcortical. Los movimientos definidos coreicos, atetósicos o hemibálicos implican un trastorno de estructuras de los núcleos basales y subtálamo, como sucede en el individuo alerta.

Cambios posturales en el paciente comatoso Una de esas posturas anormales es la *rigidez de descerebración*, que en su forma desarrollada consiste en opistótonos, apretamiento de la mandíbula y extensión rígida de las extremidades, con rotación interna de los brazos y flexión plantar de los pies (cap. 3). Sherrington describió por primera vez ese patrón postural y lo reprodujo en gatos y monos mediante la sección del tallo cerebral a nivel intercolicular. Se advirtió que el patrón de descerebración es ipsolateral al lado de la lesión, de allí que no se deba a la afección de los tractos corticoespinales. Dicha correlación precisa rara vez es posible en sujetos que desarrollan esa postura extensora estereotípica en diversos cuadros clínicos: compresión del mesencéfalo por una masa hemisférica, lesiones cerebelosas o de otra variedad de la fosa posterior, ciertos trastornos metabólicos (como anoxia e hipoglucemia) y, en raras ocasiones, coma hepático e intoxicación profunda. Los pacientes con una lesión aguda de un hemisferio cerebral pueden mostrar un tipo similar de postura extensora de las extremidades contralaterales, y algunas veces ipsolaterales, lo que puede coexistir con la capacidad de realizar movimientos intencionados de ellas. Pueden darse posturas extensoras, unilaterales o en ambos lados, aparentemente de manera espontánea, pero con mayor frecuencia en respuesta a manipulación de las extremidades o un estímulo táctil o nocivo. Otro patrón son posturas extensoras del brazo y la pierna en un lado, y flexión y abducción del brazo opuesto. Esta reacción es análoga a los reflejos tónicos descritos por Magnus en animales descerebrados.

En algunos pacientes con las alteraciones posturales comentadas, las lesiones se encuentran claramente en la sustancia blanca o los núcleos basales encefálicos, lo que es difícil conciliar con la explicación fisiológica clásica de posturas de descerebración; quizá se deba entonces a una alteración funcional de estructuras en el mesencéfalo. La postura de descerebración, en preparaciones experimentales o en el hombre, no suele ser un estado constante, persistente, sino intermitente y transitorio. Por ello, como sugiere Feldman, debe preferirse el término *estado descerebrado* al de *rigidez de descerebración* (que implica una actitud en extensión tónica, fija).

La *rigidez de descorticación*, con el brazo o brazos en flexión y aducción y la(s) pierna(s) extendida(s), indica lesiones en la sustancia blanca cerebral o la cápsula interna y el tálamo. La rigidez de descorticación bilateral es en esencia un signo de hemiplejía espástica bilateral. Las posturas diagonales, es decir, la flexión de un brazo y la extensión del brazo y pierna opuestos, suelen indicar una lesión supratentorial. Es probable que las posturas extensoras forzadas de los brazos y respuestas flexoras débiles de las piernas se deban a lesiones de los núcleos vestibulares. Las anomalías por debajo de ese punto causan flacidez y abolición de todas las posturas y movimientos; el coma suele ser entonces profundo y con frecuencia progresa a muerte encefálica.

Sólo en las formas más avanzadas del coma por intoxicación y el metabólico, como en la necrosis anóxica de las neuronas por todo el cerebro, se suprimen la tos, deglución, hipo y respiración espontánea. Los reflejos tendinosos y plantares son signos insu-

ficientes de la anormalidad; las más de las veces los primeros se conservan hasta etapas tardías del coma consecutivo a trastornos metabólicos e intoxicaciones. En el coma ocasionado por un gran infarto o hemorragia cerebrales, los reflejos tendinosos pueden ser normales o sólo estar un poco reducidos en el lado hemipléjico, y los reflejos plantares están ausentes o son extensores. Las respuestas flexoras plantares, que suceden a las extensoras, indican el regreso a la normalidad o, en el contexto de la profundización del coma, transición a la muerte encefálica.

Patrones de respiración (págs. 437-474) Cualquier lesión supratentorial masiva, lesiones cerebrales bilaterales de situación profunda o trastornos metabólicos del cerebro originan un patrón característico de respiración, en el cual un periodo de ida y vuelta de hiperpnea se alterna con un periodo más corto de apnea (*respiración de Cheyne-Stokes*, o RCS). Este fenómeno se atribuye al aislamiento de los centros respiratorios del tallo cerebral del cerebro, lo que los hace más sensibles que lo habitual al CO_2 (impulso de hiperventilación). Se cree que como resultado del exceso de respiración, el CO_2 sanguíneo cae por debajo de la concentración requerida para estimular los centros y la respiración se detiene poco a poco. Entonces se vuelve a acumular el dióxido de carbono, hasta que excede el umbral respiratorio, por lo que el ciclo se repite. Otra interpretación atribuye la RCS al efecto estimulante de una baja del Po_2 arterial en un centro respiratorio deprimido. En cualquier caso, la presencia de RCS significa disfunción bilateral de estructuras cerebrales, por lo regular las ubicadas en la profundidad de los hemisferios cerebrales o diencéfalo, y se observa en estados de somnolencia o estupor de origen diverso. Casi siempre el coma con RCS se debe a intoxicación o un trastorno metabólico grave, y en ocasiones a lesiones bilaterales, como los hematomas subdurales. Por sí misma, la RCS no es un signo grave. Puede ocurrir durante el sueño en algunos ancianos y ser una manifestación de trastornos cardiopulmonares en pacientes despiertos. Sólo cuando origina otros patrones respiratorios anormales que afectan el tallo cerebral de manera más directa el sujeto se encuentra en peligro inminente, como se analiza más adelante.

Existen otros ritmos respiratorios aberrantes producidos por lesiones del tallo cerebral (revisados en el cap. 26), pero pocos son específicamente localizadores. Las arritmias respiratorias más notables se vinculan con lesiones del tallo cerebral abajo del sistema reticular activador y, por tanto, se manifiestan en las etapas tardías de la compresión del tallo cerebral o en lesiones grandes con esa localización, como infarto, hemorragia primaria o tumor infiltrante.

Las lesiones de la parte baja del mesencéfalo y la porción superior del tegmento pontino, ya sean primarias o secundarias a una herniación tentorial, pueden inducir *hiperventilación neurógena central* (HNC). Este trastorno se caracteriza por incremento del ritmo y profundidad de la respiración, al grado que causa alcalosis respiratoria. Se cree que la HNC representa la liberación de los mecanismos reflejos para el control respiratorio en la porción inferior del tallo cerebral. Se debe distinguir de la hiperventilación ocasionada por una enfermedad médica, en particular neumonía y acidosis. Son comunes los grados ligeros de hiperventilación después de diferentes trastornos neurológicos agudos, en particular traumatismo craneal. Las bases neurológicas de la HNC son inciertas. Se ha observado en los tumores del bulbo raquídeo, porción inferior del puente y mesencéfalo. Sin embargo, North y Jennett, en un estudio de anormalidades respiratorias en pacientes neuroquirúrgicos, no encontraron una correlación consistente entre taquipnea y el sitio de la lesión. Es notorio que el linfoma cerebral primario *sin* afección del tallo cerebral ha surgido como una causa común de HNC (Pauzner y col.).

Las lesiones pontinas bajas, en su mayoría debidas a oclusión de la arteria basilar, algunas veces causan *respiración apnéustica* (una pausa de 2 a 3 seg en la inspiración completa) o la llamada RCS de ciclo corto, en la cual algunas respiraciones profundas rápidas alternan con ciclos de apnea. Con lesiones de la parte dorsomedial del bulbo raquídeo, el ritmo de la respiración es caótico, se interrumpe de manera irregular y cada respiración varía en velocidad y profundidad (*respiración de Biot*). A esto también se le llama "respiración atáxica", pero no es un término apropiado. Progresa a jadeos inspiratorios intermitentes prolongados y por último a apnea; de hecho, la mayoría de los pacientes con enfermedad grave del sistema nervioso central (CNS) muere por paro respiratorio.

Es probable que todos estos patrones erráticos se relacionen de alguna manera; Webber y Speck mostraron que la apnea, la respiración de Biot y los jadeos se producen en el mismo animal con lesiones en la porción dorsolateral del tegmento pontino mediante la alteración de la profundidad de la anestesia. Como ya lo señalaron Fisher y también Plum y Posner, cuando ciertas lesiones supratentoriales progresan hasta el punto de herniación del lóbulo temporal y cerebelosa, se puede observar una sucesión de patrones respiratorios (RCS-HNC-respiración de Biot) que indica que la extensión del trastorno funcional abarca desde la porción superior hasta la inferior del tallo cerebral; pero, de nuevo, dicha secuencia no siempre se observa en la práctica clínica. Las lesiones de evolución rápida de la fosa posterior pueden inducir apnea aguda sin ninguna de las anormalidades respiratorias antes mencionadas; tal vez eso se debe a la compresión pontomedular fulminante por las amígdalas cerebelosas.

Signos de elevación de la presión intracraneal Los antecedentes de cefalea antes del inicio del coma, vómito, hipertensión grave a pesar de la condición estática del paciente, bradicardia injustificada y hemorragias retinianas subhialoideas son indicios inmediatos de la presencia de elevación de la presión intracraneal, por lo general a causa de uno de los tipos de hemorragia cerebral. El papiledema se desarrolla en 12 a 24 horas en casos de traumatismo y hemorragia cerebrales, pero si es pronunciado casi siempre indica tumor o absceso cerebrales, es decir, una lesión de duración más larga. El incremento de la presión intracraneal produce coma al impedir el flujo sanguíneo cerebral global; sin embargo, esto ocurre sólo con valores de presión muy altos. La presión alta dentro de un compartimiento produce deslizamientos de las estructuras centrales y una serie de signos "falsos localizadores" debido a desplazamientos y herniaciones laterales, como ya se revisó.

El *síndrome de hidrocefalia aguda*, las más de las veces por una hemorragia subaracnoidea u obstrucción rápida del sistema ventricular por un tumor en la fosa posterior, induce un estado de abulia (pág. 359) al que sigue estupor y coma con signos de Babinski bilaterales, pupilas pequeñas y aumento del tono de las piernas. Estos signos pueden acompañarse de cefalea e hipertensión sistémica. Este tema se revisa en el capítulo 30.

Procedimientos de laboratorio

A menos que el diagnóstico se establezca desde el principio por medio del interrogatorio y la exploración física, es necesario realizar diferentes procedimientos de laboratorio. En los sujetos con evidencias de una masa cerebral o hidrocefalia aguda, como lo muestran los signos de aumento de la presión intracraneal o los indicios de desplazamientos cerebrales (asimetría de los movimientos de las extremidades, agrandamiento pupilar), los procedimientos esenciales son CT o MRI. Como se revisó en el capítulo 2, si bien la punción lumbar puede promover una mayor herniación, debe realizarse en algunos casos para excluir meningitis bacteriana o encefalitis. Si se sospecha envenenamiento, en ocasiones es útil la aspiración y análisis del contenido gástrico, pero se debe conceder mayor relevancia al análisis cromatográfico de sangre y orina (pruebas de intoxicación). Se dispone de

medios exactos para la medición de concentraciones sanguíneas de fenitoína y otros anticonvulsivos, opiáceos, benzodiacepinas, barbitúricos, alcohol y un amplio espectro de sustancias tóxicas. Se debe obtener una muestra de orina por medio de un sonda, para determinar la gravedad específica y el contenido de glucosa, acetona y proteínas. Se puede encontrar proteinuria durante dos o tres días después de una hemorragia subaracnoidea o en presencia de fiebre. La orina de alta gravedad específica, glucosuria y acetonuria ocurren casi de manera invariable en el coma diabético; empero, la glucosuria transitoria e hiperglucemia resultan de una lesión cerebral masiva. Se debe obtener cuenta sanguínea y, en las zonas que reportan casos de paludismo, examinar un frotis de sangre para parásitos. En las infecciones bacterianas se identifica leucocitosis neutrófila; ocurre lo mismo en la hemorragia e infarto cerebrales, aunque en éstas la elevación de los leucocitos rara vez excede los 12 000/mm^3. En la sangre venosa se examina glucosa, urea, dióxido de carbono, bicarbonato, amonio, sodio, potasio, cloro, calcio y TGOS (transaminasa glutámica oxalacética sérica), así como los gases sanguíneos en los casos apropiados.

Se debe tener en mente que los trastornos del equilibrio del agua y sodio, reflejados en hipernatremia o hiponatremia, pueden resultar de una enfermedad cerebral (exceso de la secreción de ADH, diabetes insípida, liberación del factor natriurético auricular), así como la causa del coma.

Un EEG puede proporcionar mucha información respecto al coma si la explicación que proporcionan los exámenes iniciales no es la adecuada. Éste es el único medio para descubrir un estado epiléptico no convulsivo como causa de un estupor.

Clasificación del coma y diagnóstico diferencial (Véase también cuadro 17-3)

La demostración de la enfermedad cerebral focal o de la irritación meníngea con anormalidades del CSF es de particular ayuda en el diagnóstico diferencial del coma y sirve para dividir las enfermedades causales en tres clases:

I. Enfermedades que no producen signos neurológicos focales o de lateralización, por lo regular con funciones normales del tallo cerebral. La CT y el contenido celular del CSF son normales.
   A. Intoxicaciones: alcohol, barbitúricos y otros fármacos sedantes, opiáceos, entre otros (caps. 42 y 43).
   B. Trastornos metabólicos: anoxia, acidosis diabética, uremia, insuficiencia hepática, hiperglucemia hiperosmolar no cetósica, hiponatremia e hipernatremia, hipoglucemia, crisis de Addison, deficiencia nutricional marcada, monóxido de carbono o estados tiroideos como encefalopatía de Hashimoto (caps. 40 y 41).
   C. Infecciones sistémicas graves: neumonía, peritonitis, fiebre tifoidea, paludismo, septicemia o síndrome de Waterhouse-Friderichsen.
   D. Colapso circulatorio (choque) de cualquier origen.
   E. Estados posícticos y estados epilépticos convulsivo y no convulsivo (cap. 16).
   F. Encefalopatía hipertensiva y eclampsia (cap. 34).
   G. Hipertermia e hipotermia.
   H. Conmoción (cap. 35).
   I. Hidrocefalia aguda (cap. 30).
   J. Etapas tardías de ciertas enfermedades degenerativas y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

II. Enfermedades que provocan irritación meníngea, con o sin fiebre y con un exceso de leucocitos o eritrocitos en el CSF, casi siempre sin signos de lateralización cerebral o del tallo cerebral. Los estudios de CT o MRI (de preferencia, antes de la punción lumbar) pueden ser normales o anormales.
   A. Hemorragia subaracnoidea por la rotura de un aneurisma, malformación arteriovenosa y algunas veces traumatismo (caps. 34 y 35).
   B. Meningitis bacteriana aguda (cap. 32).
   C. Algunas formas de encefalitis vírica (cap. 33).
   D. Meningitis neoplásicas y parasitarias.

III. Enfermedades que inducen signos focales del tallo cerebral o de lateralización cerebral, con o sin cambios en el CSF. Los estudios de CT e MRI suelen ser anormales.
   A. Hemorragia hemisférica o infarto masivo (cap. 34).
   B. Infarto del tallo cerebral debido a trombosis o embolia de la arteria basilar (cap. 34).
   C. Absceso cerebral, empiema subdural o encefalitis por herpes (cap. 32).
   D. Hemorragia epidural y subdural y contusión cerebral (cap. 35).
   E. Tumor cerebral (cap. 31).
   F. Hemorragia cerebelosa y pontina.
   G. Diversas: trombosis de las venas corticales, algunas formas de encefalitis vírica (herpes), infarto embólico focal debido a endocarditis bacteriana, leucoencefalitis hemorrágica aguda, encefalomielitis diseminada (posinfecciosa), linfoma intravascular, púrpura trombótica trombocitopénica, embolia grasa difusa y otras.

Con la aplicación de los criterios clínicos señalados muchas veces es posible acertar si un caso de coma pertenece a una de estas tres categorías. En lo que concierne al grupo sin signos focales, de lateralización o meníngeos (lo que incluye la mayoría de las encefalopatías metabólicas, intoxicaciones, conmoción y estados posícticos), se debe considerar que los residuos de una enfermedad neurológica previa pueden confundir el cuadro clínico. De esta manera, una hemiparesia anterior por enfermedad vascular o traumatismo puede confirmarse en el curso del coma urémico o hepático con hipotensión, hipoglucemia, acidosis diabética o después de una crisis epiléptica. En la encefalopatía hipertensiva también se presentan signos focales. En ocasiones, por razones desconocidas, una pierna puede parecer moverse menos, un reflejo plantar puede ser extensor o las crisis epilépticas pueden ser sólo unilaterales o de predominio unilateral en un coma metabólico, en particular en el estado hiperglucémico-hiperosmolar. Los signos de Babinski y la rigidez extensora, por lo regular considerados indicadores de enfermedad estructural, ocurren en las intoxicaciones profundas debidas a diferentes agentes.

El diagnóstico de conmoción o coma posíctico depende de la observación del suceso precipitante o de la evidencia indirecta. Muchas veces una crisis convulsiva se reconoce por una mordida de la lengua, incontinencia urinaria y elevación de la fracción muscular de CK, y pueden acompañarla otra crisis o descarga de crisis. La presencia de movimientos convulsivos pequeños de una mano o un pie o el aleteo de los párpados amerita un EEG para determinar si el estado epiléptico es la causa del coma. Este periodo, conocido como estado no convulsivo o estupor de punta-onda y descrito en el capítulo 16, siempre debe considerarse en el diagnóstico de coma inexplicable, en especial en sujetos cuya epilepsia es conocida (cuadro 17-3).

En cuanto al segundo grupo de la clasificación anterior, los signos de irritación meníngea (retracción de la cabeza, rigidez del cuello al doblarlo hacia delante, signos de Kernig y Brudzinski) se observan tanto en la meningitis bacteriana como en la hemorragia subaracnoidea. Sin embargo, en niños y adultos, si el coma es

profundo, el cuello no presenta rigidez. En dichos casos se debe examinar el líquido cerebroespinal a fin de establecer el diagnóstico. En la mayoría de los casos de meningitis bacteriana, la presión del CSF no es muy alta (usualmente menor de 400 mmH_2O). No obstante, en casos vinculados con tumefacción cerebral, la presión del CSF sí está muy elevada; las pupilas se vuelven fijas y dilatadas y surgen signos de compresión del tallo cerebral con paro respiratorio. Los individuos en coma por la rotura de aneurismas también tienen alta la presión del CSF, que es sanguinolento; si la hemorragia fue tan grave como para causar coma, la sangre es visible en el estudio de CT en todas las cisternas basales y ventrículos.

En el tercer grupo de pacientes, los indicios de lesiones estructurales graves en los hemisferios cerebrales y sus efectos sobre las funciones cerebrales segmentarias son proporcionados por focalidad de los signos sensoriomotores, reflejos pupilares y oculares anormales, estados posturales y patrones de respiración. Cuando los efectos sobre el tallo cerebral se tornan marcados, oscurecen los signos iniciales de enfermedad cerebral.

Vale la pena enfatizar una vez más que en ocasiones los comas hepático, hipoglucémico, hiperglucémico e hipóxico se confunden con el coma debido a lesiones del tallo cerebral, ya que inducen signos motores asimétricos, crisis focales y posturas de descerebración, y porque el coma profundo a causa de intoxicación farmacológica puede obliterar los movimientos oculares reflejos. Además, *ciertas lesiones estructurales de los hemisferios cerebrales son tan difusas que simulan un trastorno metabólico*; la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), embolia grasa y los efectos tardíos de la isquemia-anoxia global son ejemplos de dichos casos. En otros momentos causan encefalopatía difusa con sobreposición de signos focales.

El infarto unilateral debido a oclusión de la arteria cerebral anterior, media o posterior no produce, como regla, más que somnolencia; empero, con un infarto unilateral masivo consecutivo a oclusión de la arteria carótida, el coma sobreviene si se adjuntan edema cerebral extenso y desviación secundaria del tejido. El edema de este grado rara vez se desarrolla antes de 12 o 24 h. La hidrocefalia de evolución rápida empequeñece las pupilas y produce respiración rápida, rigidez extensora de las piernas, signos de Babinski y algunas veces pérdida de los movimientos oculares.

Por último, se debe insistir en que el diagnóstico tiene como propósito primario orientar el tratamiento. Las causas tratables del coma son intoxicaciones por drogas y alcohol, choque debido a infección, insuficiencia cardiaca, hemorragia sistémica, hematomas epidural y subdural, absceso cerebral, meningitis bacteriana y micótica, acidosis diabética o estado hiperosmolar, hipoglucemia, hiponatremia o hipernatremia, coma hepático, uremia, estado epiléptico, encefalopatía de Hashimoto y encefalopatía hipertensiva. También son tratables hasta cierto grado la uremia y las hemorragias putaminales y cerebelosas (que a veces se evacuan con éxito); el edema del accidente vascular cerebral masivo, que se puede atenuar mediante hemicraniectomía, y la hidrocefalia de cualquier causa, que puede responder al drenaje ventricular.

Atención del paciente en estado de coma agudo

Los estados de alteración grave de la conciencia, sin importar su causa, suelen ser fatales no sólo porque representan una etapa avanzada de muchas enfermedades sino porque agregan su propia carga a la enfermedad primaria. Desde luego, el objetivo principal del médico es encontrar la causa del coma y tratarlo de manera apropiada. Sin embargo, con frecuencia ocurre que la enfermedad carece de una terapéutica específica, o bien, como en la hipoxia o hipoglucemia, los efectos agudos e irreversibles ya ocurrieron antes de que el sujeto reciba la atención del médico. De nueva cuenta, el problema puede ser muy complejo; la alteración no sólo puede atribuirse a una causa sino a varios factores que actúan al unísono, ninguno de los cuales puede explicar la totalidad del cuadro clínico. Más aún, en algunos casos dos procesos suelen contribuir a la depresión de la conciencia: una lesión de la cabeza combinada con intoxicación farmacológica o alcohólica. En lugar de una terapia específica, se deben instituir medidas de apoyo; a menudo las oportunidades de que el paciente supere la enfermedad original depende de la efectividad de esas medidas.

La atención exitosa del paciente sin sentido requiere los servicios de un equipo bien coordinado de enfermeras bajo la estrecha guía de un médico. El tratamiento se debe instituir de inmediato, incluso antes de completar todos los pasos diagnósticos; el diagnóstico y tratamiento pueden ocurrir al mismo tiempo. La siguiente es una breve descripción de los principios incluidos en el tratamiento de dichos individuos. Los detalles de la atención del choque, desequilibrio de líquidos y electrólitos y otras complicaciones que amenazan al paciente comatoso (neumonía, infecciones de las vías urinarias, trombosis de las venas profundas, etc.) se encuentran en *Principios de Medicina Interna de Harrison*.

1. Las respiraciones superficiales e irregulares, la respiración estertórea (que indica obstrucción de la inspiración) y la cianosis exigen el establecimiento de una vía respiratoria limpia y la administración de oxígeno. Desde el principio debe colocarse al sujeto en una posición lateral para que las secreciones y el vómito no entren al árbol traqueobronquial. Las secreciones se deben remover mediante aspiración tan pronto como se acumulen; de lo contrario causan atelectasia y bronconeumonía. Se deben medir los gases sanguíneos arteriales y continuar la vigilancia de la saturación de oxígeno. La incapacidad de un paciente para protegerse de la aspiración y la presencia de hipoxia o hipoventilación obligan a la intubación endotraqueal y un respirador de presión positiva.
2. La atención del choque tiene preferencia sobre otras medidas diagnósticas y terapéuticas.
3. Se debe colocar un catéter intravenoso para dos fines: por una parte, tomar muestras de sangre, para la determinación de glucosa, drogas, electrólitos y para realizar pruebas de las funciones hepática y renal, y por otra parte, para suministrar naloxona de 0.5 mg si existe la posibilidad de una sobredosis con narcóticos. La hipoglucemia que produce estupor o coma exige la infusión de glucosa, por lo regular de 25 a 50 ml de una solución al 50%, seguida por una infusión al 5%; esto se debe complementar con tiamina. Se obtiene una muestra de orina para las pruebas de drogas y glucosa. Si el diagnóstico es incierto, deben administrarse naloxona y glucosa combinada con tiamina.
4. Con la elevación de la presión intracraneal por una lesión de masa, se debe administrar 25 a 50 g de manitol por vía intravenosa en una solución al 20% durante 10 a 20 minutos; está indicada la hiperventilación si hay deterioro, según sean el agrandamiento pupilar o la profundización del coma. Los estudios repetidos de CT permiten al médico valorar el tamaño de la lesión y el grado de localización del edema y detectar desplazamientos del tejido cerebral. En las lesiones masivas cerebrales es apropiado colocar un dispositivo de medición de la presión en el cráneo en individuos seleccionados (véase cap. 35 para detalles de la vigilancia y tratamiento de la presión intracraneal).
5. Se debe realizar una punción lumbar si se sospecha meningitis o hemorragia subaracnoidea, sin dejar de considerar los

Cuadro 17-3
Puntos importantes en el diagnóstico diferencial de las causas comunes del coma

GRUPO GENERAL	TRASTORNO ESPECÍFICO	HALLAZGOS CLÍNICOS IMPORTANTES	HALLAZGOS DE LABORATORIO IMPORTANTES	CARACTERÍSTICAS PROPIAS
Coma *con* signos focales o de lateralización	Hemorragia cerebral	Hemiplejía, hipertensión, respiración cíclica, signos oculares específicos (caps. 14 y 33)	Estudio de CT +	Aparición súbita, a menudo con cefalea y vómito; antecedentes de hipertensión crónica; agrandamiento pupilar tardío
	Oclusión de la arteria basilar (trombótica o embólica)	Postura extensora y signos de Babinski bilaterales; pérdida temprana de respuestas oculocefálicas; balanceo ocular	CT inicial normal; MRI muestra infarto cerebeloso y del tallo cerebral o talámico, CSF normal	Aparición subaguda (trombosis) o súbita (embolia basilar rostral)
	Infarto y edema masivos en el territorio carotídeo	Hemiplejía, pupila arrefléctica o midriática unilateral	CT e MRI muestran edema masivo del hemisferio	El coma es precedido por somnolencia por varios días después del accidente vascular cerebral
	Hematoma subdural	Respiración lenta o cíclica, elevación de la presión sanguínea, hemiparesia, pupila midriática unilateral	Estudio de CT; CSF xantocrómico con proteínas relativamente bajas	Signos o antecedentes de traumatismo, cefalea, confusión y somnolencia progresiva
	Traumatismo	Signos de lesión craneal y facial	CT e MRI muestran contusiones cerebrales y otras lesiones	Inestabilidad de la presión sanguínea y lesiones sistémicas concomitantes
	Absceso cerebral	Signos neurológicos que dependen de la localización	Estudio de CT e MRI +	Infección sistémica o procedimiento neuroquirúrgico, fiebre
	Encefalopatía hipertensiva; eclampsia	Presión sanguínea >210/110 (inferior en la eclampsia y en los niños), cefalea, crisis epilépticas, cambios retinianos hipertensivos	CT ±; presión elevada del CSF	Evolución aguda o subaguda, uso de aminofilina o catecolaminas
	Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)	Petequias, crisis epilépticas, signos focales de desviación	Múltiples infartos corticales pequeños; trombocitopenia	Similar a la embolia grasa; microvasculopatía multifocal
Coma *sin* signos focales o de lateralización, *con* signos de irritación meníngea	Meningitis y encefalitis	Rigidez de cuello, signo de Kernig, fiebre, cefalea	Estudio de CT ±; pleocitosis, incremento de las proteínas, glucosa baja en CSF	Aparición subaguda o aguda
	Hemorragia subaracnoidea	Respiración estertórea, hipertensión, rigidez de cuello, signo de Kernig	La CT puede mostrar sangre y aneurisma; CSF sanguinolento o xantocrómico con incremento de la presión	Aparición súbita con cefalea intensa

Coma *sin* signos neurológicos focales o de irritación meníngea; estudio de CT y CSF normales	Intoxicación alcohólica	Hipotermia, hipotensión, enrojecimiento de la piel, respiración alcohólica	Elevación del alcohol en sangre	Puede estar combinada con lesión craneal, infección o insuficiencia hepática
	Intoxicación con sedantes	Hipotermia, hipotensión	Fármacos en orina y sangre; el EEG suele mostrar actividad rápida	Antecedentes de ingestión del medicamento; intento de suicidio
	Intoxicación con opioides	Respiración lenta, cianosis, pupilas mióticas		La administración de naloxona causa despertamiento y signos de abstinencia
	Intoxicación con monóxido de carbono	Piel rojo cereza	Carboxihemoglobina	Necrosis del cuerpo pálido
	Anoxia-isquemia global	Rigidez, posturas de descerebración, fiebre, crisis epilépticas, mioclono	CSF normal; el EEG puede ser isoeléctrico o mostrar ondas delta de alto voltaje	Aparición abrupta después del paro cardiopulmonar; daños permanentes si la anoxia excede 3 a 5 minutos
	Hipoglucemia	Igual que en la anoxia	Glucosa baja en sangre y CSF	De evolución característica lenta a través de etapas de nerviosismo, hambre, sudación, cara rojiza; entonces palidez, respiraciones superficiales y crisis convulsivas
	Coma diabético	Signos de deficiencia de líquidos extracelulares, hiperventilación con respiración de Kussmaul, aliento "afrutado"	Glucosuria, hiperglucemia, acidosis; reducción del bicarbonato sérico; cetonemia y cetonuria o hiperosmolaridad	Antecedentes de poliuria, polidipsia, pérdida de peso o diabetes
	Uremia	Hipertensión; palidez, piel seca, aliento urinario, síndrome de sacudidas-convulsiones	Proteínas y cilindros en orina; elevación del BUN y creatinina sérica; anemia, acidosis, hipocalcemia	Apatía progresiva, confusión y asterixis que anteceden al coma
	Coma hepático	Ictericia, ascitis y otros signos de hipertensión portal; asterixis	Elevación sanguínea de los valores de NH_3; CSF amarillo (bilirrubinas) con proteínas normales o un poco elevadas	Aparición a través de varios días o después de la paracentesis o hemorragia de varices; confusión, estupor, asterixis y cambios EEG característicos que preceden al coma
	Hipercapnia	Papiledema, mioclono difuso, asterixis	Elevación de la presión del CSF; la P_{CO_2} puede exceder los 75 mmHg; actividad theta y delta en el EEG	Enfermedad pulmonar avanzada; coma profundo y daño cerebral raro
	Infecciones graves (choque séptico); apoplejía cardiaca	Hipertermia extrema, respiración rápida	Varía de acuerdo con la causa	Evidencias de una infección específica o exposición al calor extremo
	Crisis epilépticas	Trastorno episódico de la conducta o movimientos convulsivos	Cambios EEG característicos	Antecedentes de ataques

riesgos de este procedimiento y los medios de tratarlos. La CT puede revelar una hemorragia subaracnoidea primaria, en cuyo caso no es necesaria la punción lumbar. En caso de meningitis, se instituyen antibióticos de amplio espectro que penetren las meninges, en especial si se retrasa la punción lumbar. La elección del fármaco se basa en los principios que se establecen en el capítulo 32.

6. Se deben controlar las convulsiones a través de las medidas descritas en el capítulo 16.
7. Como ya se indicó, la aspiración y el lavado gástricos con solución salina normal pueden ser útiles para el diagnóstico y terapéutica de algunos casos de coma secundario a ingestión de medicamentos. Los salicilatos, opiáceos y anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas, escopolamina), los cuales pueden inducir atonía gástrica, se pueden recuperar muchas horas después de la ingestión. Los materiales cáusticos no se deben lavar debido al riesgo de perforación gastrointestinal. La administración de carbón activado está indicada en ciertos envenenamientos por fármacos. Es recomendable aplicar las medidas para evitar la hemorragia y secreción excesiva gástricas.
8. Pueden estar alterados los mecanismos de regulación de la temperatura y se deben corregir la hipotermia extrema, hipertermia o poiquilotermia. En casos de hipertermia grave están indicadas las medidas de enfriamiento por evaporación y los antipiréticos.
9. No se debe permitir la distensión de la vejiga; si el paciente no la vacía, se debe efectuar descompresión con una sonda interna. Sobra decir que está contraindicado que el sujeto repose en una cama mojada o sucia.
10. Las enfermedades del CNS pueden alterar el control del agua, glucosa y sodio. El paciente inconsciente no puede ajustar la ingestión de alimentos y líquidos requerida por el hambre y la sed. En la enfermedad cerebral se han descrito los síndromes de pérdida y retención de sal (cap. 27). La intoxicación con agua y la hiponatremia grave pueden ser por sí mismas dañinas. Si el coma es prolongado, la inserción de un tubo nasogástrico facilita la alimentación y el mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrólitos. Es aceptable dejar el tubo en su lugar durante periodos prolongados; de lo contrario, se deben administrar cerca de 35 ml/kg de líquido isotónico cada 24 horas (5% de dextrosa en solución salina al 0.45% con un complemento de potasio, a menos que exista edema cerebral, en cuyo caso está indicado el uso de solución salina normal isotónica).
11. Se debe evitar la neumonía por aspiración previniendo el vómito (tubo gástrico e intubación endotraqueal), la posición apropiada del paciente y la restricción de líquidos orales. Si ocurre neumonía por aspiración, es necesario tratar con antibióticos apropiados y terapia física pulmonar intensiva.
12. La trombosis venosa de las piernas —un resultado común en individuos comatosos y hemipléjicos— no suele manifestarse mediante signos clínicos obvios. Se puede intentar evitarla mediante la administración subcutánea de 5 000 unidades de heparina cada 12 horas, y con el uso intermitente de botas de compresión neumática.
13. Si el paciente es capaz de moverse, se deben usar sujetadores para evitar caídas y lesiones autoinfligidas provocadas por las convulsiones.
14. Hay que instituir la lubricación conjuntival y la limpieza bucal regulares.

Pronóstico del coma (Véase también pág. 963)

Como regla general, la recuperación del coma de causas metabólica y tóxica es por mucho mejor que la del coma anóxico; el pronóstico del traumatismo craneal se ubica en una posición intermedia. La mayoría de los pacientes en coma por un accidente vascular cerebral morirá; una excepción es la hemorragia subaracnoidea, en la que el coma se debe a hidrocefalia. En todas las formas de coma, pero en particular después de un paro cardiaco, si no hay respuestas pupilares, corneales u oculovestibulares en el transcurso de varias horas del inicio del coma, las posibilidades de recuperar la función independiente son casi nulas (véase Levy y col.). Otros signos que predicen un mal resultado son ausencia de reflejos córneos, reacciones de abertura de los ojos, atonía de las extremidades entre uno y tres días después de la aparición del coma y ausencia del componente cortical de las respuestas evocadas somatosensoriales en ambos lados. Es el desafortunado sobreviviente de este último grupo el que se mantiene en un estado vegetativo por meses o años, respirando sin ayuda pero con funciones hipotalamohipofisarias. Ya se comentó la frecuencia de ese estado vegetativo persistente después de una lesión de la cabeza y las escasas posibilidades de mejoría si el trastorno persiste varias semanas; el capítulo 40 incluye un comentario del resultado final del coma anóxico-isquémico.

En todos los otros casos, la naturaleza de la afección subyacente determina el resultado final; para comentarios más amplios, refiérase a la sección apropiada de este libro.

BIBLIOGRAFÍA

Adams JH, Graham DI, Jennett B: The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 125:1327, 2000.

Andrews BT, Chiles BW, Olsen WL, et al: The effects of intracerebral hematoma location on the risk of brainstem compression and outcome. *J Neurosurg* 69:518, 1988.

Andrews K: Recovery of patients after four months or more in the persistent vegetative state. *BMJ* 306:1597, 1993.

Beecher HK, Adams RD, Sweet WH: A definition of irreversible coma: Report of the Committee of Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA* 205:85, 1968.

Braakman R, Jennett WB, Minderhound JM: Prognosis of the post-traumatic vegetative state. *Acta Neurochir* 95:49, 1988.

Bremer F: L'activité cerebralé au cours du sommeil et de la narcose. *Bull Acad R Soc Belg* 2:68, 1937.

Cairns H, Oldfield RC, Pennybacker JB, et al: Akinetic mutism with an epidermoid cyst of the third ventricle. *Brain* 64:273, 1941.

Crick FA, Koch C. Framework for consciousness *Nat Neurosci* 6(2)119–126, 2003.

Feldman MH: The decerebrate state in the primate: I. Studies in monkeys. *Arch Neurol* 25:501, 1971.

Feldman MH, Sahrmann S: The decerebrate state in the primate: II. Studies in man. *Arch Neurol* 25:517, 1971.

Fisher CM: The neurological examination of the comatose patient. *Acta Neurol Scand Suppl* 36: 1969.

Fitzsimmons RB, Wolfenden WH: Migraine coma: Meningitic migraine with cerebral oedema associated with a new form of autosomal dominant cerebellar ataxia. *Brain* 108:555, 1985.

Frederiks JAM: Consciousness, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Disorders of Higher Nervous Function: Handbook of Clinical Neurology*. Vol 4. Amsterdam, North-Holland, 1969, chap 4, p 48.

Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al: The minimally conscious state. Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 58:349, 2002.

Guidelines for the detection of brain death in children. *Ann Neurol* 21:616, 1987.

Hansotia PL: Persistent vegetative state: Review and report of electrodiagnostic studies in eight cases. *Arch Neurol* 42:1048, 1985.

Higashi K, Sakata Y, Hatano M, et al: Epidemiologic studies on patients with a persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40:876, 1977.

Huberfeld G, Dupont S, Hazemann P, et al: Stupeur recurrente idiopathique ches un patient: Imputabilite benzodiazepines endogenes ou exogenes? *Rev Neurol* 158:824, 2002.

Iragui VJ, McCutchen CB: Physiologic and prognostic significance of "alpha coma." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:632, 1983.

Jennett B, Plum F: Persistent vegetative state after brain damage. *Lancet* 1:734, 1972.

Kennard C, Illingworth R: Persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:347, 1995.

Kernohan JW, Woltman HW: Incisura of the crus due to contralateral brain tumor. *Arch Neurol Psychiatry* 21:274, 1929.

Kinney HC, Korein J, Panigraphy A, et al: Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan—The role of thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 330:1469, 1994.

Laureys S, Lemaire C, Maquet P, et al: Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery of consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:121, 1999.

Levy DE, Bates D, Caronna JJ: Prognosis in nontraumatic coma. *Ann Intern Med* 94:293, 1981.

Lugaresi E, Montagna P, Tinuper P, et al: Suspected covert lorazepam administration misdiagnosed as recurrent endozepine stupor. *Brain* 121:2201, 1998.

Magnus R: Some results of studies in the physiology of posture. *Lancet* 2:531,585, 1926.

Meador KJ, Ray PG, Echauz JR, et al: Gamma coherence and conscious perception. *Neurology* 59:847, 2002.

Moruzzi G, Magoun H: Brain stem reticular formation and activation of EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1:455, 1949.

McNealy DE, Plum FP: Brainstem dysfunction with supratentorial mass lesions. *Arch Neurol* 7:10, 1962.

Mollaret P, Goulon M: Le coma dépassé. *Rev Neurol* 101:3, 1959.

Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state: Parts I and II. *N Engl J Med* 330:1499, 1572, 1994.

North JB, Jennett B: Abnormal breathing patterns associated with acute brain damage. *Arch Neurol* 32:338, 1974.

Parvisi J, Damasio JR: Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain* 126:1524, 2003.

Pauzner R, Mouallem M, Sadeh M, et al: High incidence of primary cerebral lymphoma in tumor-induced central neurogenic hyperventilation. *Arch Neurol* 46:510, 1989.

Pleasure SJ, Abosch A, Friedman J, et al: Spontaneous intracranial hypotension resulting in stupor caused by diencephalic compression. *Neurology* 50:1854, 1998.

Plum F: Coma and related global disturbances of the human conscious state, in Peters A (ed): *Cerebral Cortex*. Vol 9. New York, Plenum Press, 1991, pp 359–425.

Plum F, Posner JB: *Diagnosis of Stupor and Coma*, 3rd ed. Philadelphia, Davis, 1980.

Rees G, Kreiman G, Koch C. Neural correlates of consciousness in humans *Nat Rev Neurosci* 3(4):261–279, 2002.

Reich JB, Sierra J, Camp W, et al: Magnetic resonance imaging measurement and clinical changes accompanying transtentorial and foramen magnum brain herniation. *Ann Neurol* 33:159, 1993.

Ropper AH: Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with an acute hemispheral mass. *N Engl J Med* 314:953, 1986.

Ropper AH: Unusual spontaneous movements in brain-dead patients. *Neurology* 34:1089, 1984.

Ropper AH: The opposite pupil in herniation. *Neurology* 40:1707, 1990.

Ropper AH, Gress DR, Diringer MN, et al. Postoperative neurosurgical care, in *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 169–176.

Ropper AH, Shafran B: Brain edema after stroke: Clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol* 41:26, 1984.

Rosenberg GA, Johnson SF, Brenner RP: Recovery of cognition after prolonged vegetative state. *Ann Neurol* 2:167, 1977.

Rosenberg H, Clofine R, Bialik O: Neurologic changes during awakening from anesthesia. *Anesthesiology* 45:898, 1981.

Scheibel AB: On detailed connections of the medullary and pontine reticular formation. *Anat Rec* 109:345, 1951.

Scott S, Ahmed I: Modafinil in endozepine stupor. A case report. *Can J Neurol Sci* 31:409, 2004.

Sherrington CS: Decerebrate rigidity and reflex coordination of movements. *J Physiol* 22:319, 1898.

Solomon P, Aring CD: Causes of coma in patients entering a general hospital. *Am J Med Sci* 188:805, 1934.

Steriade M: Arousal: Revisiting the reticular activating system. *Science* 272:225, 1996.

Webber CL, Jr, Speck DF: Experimental Biot periodic breathing in cats: Effects of changes in PiO_2 and $PiCO_2$. *Respir Physiol* 46:327, 1981.

Wijdicks EFM: *Brain Death*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.

Young GB: Consciousness, in Young GB, Ropper AH, Bolton CG: *Coma and Impaired Consciousness: A Clinical Perspective*. McGraw Hill, New York, 1998, chap 1, pp 3–38.

Zeman A: Persistent vegetative state. *Lancet* 350:795, 1997.

Zeman A: Consciousness. *Brain* 124:1263, 2001.

CAPÍTULO 18

DESMAYO Y SÍNCOPE

El término *síncope* (del griego *synkope*) significa "cesación", "interrupción" o "pausa". Desde el punto de vista médico, se refiere a las crisis de pérdida del conocimiento y el tono postural, y a la incapacidad para mantenerse de pie a causa de disminución del flujo de sangre hacia el encéfalo. En el lenguaje corriente se designa como *desmayo*. *El individuo siente que se desmaya* o tiene *sensación de desvanecimiento* también son modos frecuentes de referirse a la pérdida repentina de la fuerza y otros síntomas que caracterizan las crisis de desmayo inminentes o incompletas. Este último estado se conoce como *presíncope*. Otros aspectos distintivos son inicio hasta cierto punto repentino, duración breve y recuperación espontánea y completa sin requerir medidas específicas de reanimación.

El desmayo y el síncope se hallan entre los fenómenos médicos más frecuentes. Casi todos los adultos han experimentado algunos síntomas presincopales, si no es que un ataque de síncope desarrollado por completo, u observado esos ataques en otras personas. La descripción de estos síntomas, como sucede con otros estados predominantemente subjetivos, suele ser ambigua: el paciente puede referirse a la experiencia como sensación de cabeza ligera o hueca, falta de equilibrio, mareos, "sensación de borrachera", ataques de debilidad o, si perdió el conocimiento, desmayo consumado. Por ello, puede ser necesario aplicar un interrogatorio muy cuidadoso para verificar el significado preciso de esas palabras. En muchos casos la naturaleza de los síntomas se aclara por el hecho de que incluyen una sensación de desmayo y a continuación una pérdida momentánea de la conciencia que se reconoce con facilidad como desmayo o síncope. Esa secuencia de acontecimientos indica que, bajo determinadas circunstancias, cualquier diferencia entre desmayo y síncope es sólo de grado. Estos síntomas deben diferenciarse de ciertos tipos de epilepsia —la otra causa principal de pérdida del conocimiento en crisis— y trastornos como cataplejía, ataques isquémicos transitorios (AIT), "ataques de caída al suelo" y vértigo, que también se caracterizan por crisis de ataques de debilidad generalizada o incapacidad para mantenerse de pie, pero no por pérdida del conocimiento.

ASPECTOS CLÍNICOS DEL SÍNCOPE

Las manifestaciones clínicas de los ataques de desmayo varían según los mecanismos y el contexto en que se producen.

El tipo más común de desmayo —a saber, el *síncope vasodepresor* o *vasovagal*, que se define con más precisión más adelante— tiene más o menos el siguiente patrón. Al principio del ataque el paciente suele encontrarse en posición erguida, ya sea sentado o de pie; ciertos síntomas subjetivos (el pródromo) marcan el inicio del desmayo: se siente mareado, le asalta una sensación de náusea y aprensión, puede tambalearse y algunas veces experimenta cefalea. Lo más notable al inicio del ataque es la palidez o el color cenizo de la cara, y a menudo ésta y el cuerpo quedan bañados por un sudor frío. Estos síntomas se acompañan de salivación, malestar epigástrico, náuseas y en ocasiones vómitos, y el individuo trata de suprimirlos mediante bostezos, suspiros o respiración profunda. La visión puede nublarse o interrumpirse de manera concéntrica; es posible que los oídos zumben y que resulte imposible pensar con claridad ("obnubilación"). Esta información es suficiente para introducir el desmayo común que conocen todos los médicos y la mayoría de las personas; más adelante se proporciona un comentario más extenso, en "Síncope vasodepresor".

La duración de los síntomas prodrómicos varía de unos cuantos minutos a sólo unos segundos, pero es dudoso que el conocimiento se haya abolido en algún momento de manera tan repentina como en el caso de una crisis convulsiva. El ataque puede evitarse antes que ocurra la pérdida completa de la conciencia si durante el periodo prodrómico el individuo es capaz de recostarse con prontitud; de otro modo el paciente pierde el conocimiento y cae al suelo. Cuando el enfermo más o menos presiente el desmayo se recuesta para protegerse. Las caídas que producen lesiones son excepcionales en los jóvenes y más frecuentes en ancianos.

La profundidad y duración de la pérdida del conocimiento varían. En ocasiones el individuo no percibe lo que ocurre a su alrededor o quizá escucha voces o ve contornos borrosos de personas. Más a menudo ocurre falta completa de la percepción y la capacidad de reaccionar. El paciente yace inmóvil, con los músculos esqueléticos relajados. El control de esfínteres se conserva en casi todos los casos. Las pupilas están dilatadas. El pulso es filiforme y lento o tal vez no se percibe; la presión sistólica se reduce (a 60 mmHg o menos, como regla) y la respiración es casi imperceptible. El periodo breve de hipotensión y disminución del riego cerebral es la característica común de todos los síncopes. Las funciones vitales deprimidas, la palidez facial notable y la pérdida del conocimiento casi simulan muerte.

El flujo de sangre hacia el encéfalo se restablece una vez que el paciente se encuentra en posición horizontal. La intensidad del pulso mejora pronto y el color vuelve a la cara. La respiración se torna rápida y profunda. En seguida los párpados tiemblan y el conocimiento se recupera con rapidez. Sin embargo, pueden sobrevenir movimientos convulsivos (*síncope convulsivo*) si la pérdida del conocimiento persiste durante 15 a 20 seg; esos movimientos, que a menudo se confunden con convulsiones, suelen tomar la forma de sacudidas breves, leves y de tipo clónico de las extremidades y el tronco, y fasciculaciones de la cara o extensión tónica del tronco con trabazón de las mandíbulas. En ocasiones la rigidez en los movimientos de extensión y flexión o las sacudidas son más graves, pero es muy raro que ocurra incontinencia urinaria o mordedura de la lengua, rasgos que caracterizan una convulsión tónico-clónica generalizada.

Gastaut y Fischer-Williams utilizaron el reflejo inhibidor oculocardiaco para estudiar el patrón de alteraciones electroencefalográficas (EEG) en el síncope. Encontraron que la descarga vagal aumentada originada por compresión de los globos oculares (reflejo vagal, una causa de síncope en el glaucoma agudo) puede originar periodos breves de paro cardiaco y síncope. Este efecto se produjo en 20 de 100 pacientes con antecedentes de ataques sincopales. Estos investigadores encontraron que después de un periodo de 7 a 13 seg de paro cardiaco, hubo pérdida de la conciencia, palidez y relajación muscular. Hacia el final de ese lapso aparecieron en el EEG series de ondas theta y delta bilateralmente sincrónicas, sobre todo en los lóbulos frontales; en algunos enfermos hubo una o más sacudidas mioclónicas, sincrónicas con las ondas lentas. Si persistía el paro cardiaco más de 14 o 15 seg, se aplanaba el electroencefalograma (EEG). Este periodo de silencio eléctrico duró 10 a 20 segundos y en ocasiones se acompañó de un espasmo tónico generalizado con incontinencia. Después del espasmo reaparecieron los latidos cardiacos y las ondas delta de gran amplitud. Es digno de atención que no se observaron convulsiones clónicas rítmicas ni actividad EEG epileptiforme durante los periodos de paro cardiaco, síncope y espasmo tónico.

Desde el momento en que se recupera el conocimiento hay una percepción correcta del ambiente. Los ataques de síncope no se siguen de confusión, cefalea y somnolencia, que son las secuelas frecuentes de las crisis convulsivas. De todas maneras el paciente suele sentirse débil y agotado después de un desmayo vasodepresor, y al levantarse con celeridad puede precipitarse otro desmayo.

Las características clínicas del *síncope cardiaco* y del *seno carotídeo* son casi las mismas que las descritas, salvo que en ellas el inicio puede ser del todo repentino, sin ningún síntoma de advertencia, y depende mucho menos de que el paciente se encuentre en posición erguida. A continuación se describen con mayor detalle las peculiaridades clínicas de éstas y otras formas de síncope.

CAUSAS DE LA CRISIS DE DESMAYO Y SÍNCOPE

Desde una perspectiva clínica y fisiopatológica, el síncope es en esencia de tres tipos; todos pueden inducir reducción temporal en el flujo sanguíneo al cerebro:

1. Pérdida refleja del tono simpático vascular (efecto vasodepresor), desencadenada por inhibición mediada centralmente de las influencias simpáticas tónicas normales, acompañada con frecuencia de efecto vagal excesivo y bradicardia (efecto vasovagal). Esto suele denominarse de manera general *síncope vasovagal* —una forma especial de los *síncopes neurocardiógenos,* o neurógenos—, que indica supresión del tono simpático debido a un mecanismo neural reflejo. Síncope neurocardiógeno significa que el estímulo desencadenante se origina en receptores neurales que se localizan dentro del corazón.
2. Insuficiencia de la inervación simpática de los vasos sanguíneos y de las respuestas compensatorias de activación autónoma (taquicardia refleja y vasoconstricción); ocurre cuando el sujeto toma la postura corporal erguida. Genera retención de sangre en las partes inferiores del cuerpo, lo que causa *hipotensión ortostática* y síncope. Los individuos con estas dos primeras formas de síncope no suelen presentar evidencias de enfermedad cardiaca subyacente.
3. Disminución en el gasto cardiaco a causa de enfermedad del corazón (como en el ataque de Stokes-Adams) o de una gran reducción del volumen sanguíneo por deshidratación o pérdida de sangre.

El *Framingham Heart Study*, realizado por Soteriades y colaboradores, proporciona una guía general de la frecuencia relativa de las diversas causas de síncope: vasovagal en 21% de los casos, cardiaca en 9% y por hipotensión ortostática en 9%; en 40% no fue posible categorizar el origen; 7% de los casos se atribuyó a la ingesta de medicamentos, sobre todo los que interfieren con el tono simpático.

Los tres tipos principales de síncope descritos y otros que quedan fuera de esas categorías también pueden subdividirse por su mecanismo fisiopatológico, como sigue:

- I. Reacciones vasodepresoras neurógenas.
  - A. Desencadenadas por *señales extrínsecas* hacia el bulbo raquídeo desde los barorreceptores.
    1. Vasodepresora (vasovagal).
    2. Neurocardiógena.
    3. Hipersensibilidad del seno carotídeo.
    4. Vasoglosofaríngea.
    5. Dolor intenso, en especial si se origina en una víscera (intestino, ovario, testículo, etc.).
  - B. Acopladas con disminución de retorno venoso al corazón.
    1. Miccional.
    2. Tusiva.
    3. Valsalva, de esfuerzo, retención de la respiración, de levantamiento de objetos pesados.
    4. Posprandial.
  - C. Por estímulos psíquicos intrínsecos.
    1. Miedo, ansiedad (el presíncope es más frecuente).
    2. Ver sangre.
    3. Histeria.
- II. Insuficiencia de la inervación del sistema nervioso simpático (hipotensión postural-ortostática).
  - A. Insuficiencia autónoma del sistema nervioso periférico.
    1. Diabetes.
    2. Pandisautonomía.
    3. Síndrome de Guillain-Barré.
    4. Neuropatía amiloide.
    5. Simpatectomía quirúrgica.
    6. Medicamentos antihipertensivos y otros bloqueadores de la inervación vascular.
  - B. Insuficiencia autónoma del sistema nervioso central.
    1. Insuficiencia autónoma primaria (hipotensión ortostática idiopática).
    2. Atrofia sistémica múltiple (parkinsonismo, ataxia, hipotensión ortostática).
    3. Trauma, infarto y necrosis de la médula espinal.
    4. Antihipertensivos y otros medicamentos de acción central.
- III. Reducción del gasto cardiaco o volumen intravascular inadecuado (hipovolemia).
  - A. Reducción del gasto cardiaco.
    1. Arritmias cardiacas.
       - i. Bradiarritmias.
         - a. Bloqueo auriculoventricular (AV) (de segundo y tercer grados) con ataques de Stokes-Adams.
         - b. Asistolia ventricular.
         - c. Bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, paro sinusal, síndrome del seno enfermo.
       - ii. Taquiarritmias.
         - a. Taquicardia ventricular episódica.
         - b. Taquicardia supraventricular (causa infrecuente de síncope).
    2. Miocárdicas: infarto o insuficiencia cardiaca congestiva grave.
    3. Obstrucción del flujo de salida ventricular izquierdo: estenosis aórtica, estenosis subaórtica hipertrófica, arteritis de Takayasu.
    4. Obstrucción del flujo pulmonar: estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot, hipertensión pulmonar primaria, embolia pulmonar.
    5. Taponamiento pericárdico.
  - B. Volumen intravascular inadecuado (hemorragia); deshidratación.
- IV. Otras causas de desmayo y síncope episódicos.
  - A. Hipoxia.
  - B. Anemia.
  - C. Disminución del CO_2 por hiperventilación (desmayo común, síncope raro).
  - D. Hipoglucemia (desmayo frecuente, síncope raro).
  - E. Ataques de ansiedad (pánico).
  - F. Sobrecalentamiento del ambiente.

Por desgracia, esta lista es larga y complicada. Sin embargo, en ella se puede reconocer que los tipos comunes se reducen a unos cuantos mecanismos bien establecidos que resultan de una reducción temporal del flujo sanguíneo al cerebro. Con el propósito de no complicar estos mecanismos con demasiados detalles, a continuación se revisan sólo las variedades de desmayo comunes en la práctica clínica o aquéllas de interés neurológico particular.

Síncope neurógeno

El término se refiere a todas las formas de síncope que son resultado directo de los efectos vasculares de señales neurales del sistema nervioso central, en especial del núcleo del fascículo solitario (NFS). Diversos estímulos, sobre todo de las vísceras —aunque algunos de origen psicológico—, pueden producir esta respuesta, que consiste en reducción o pérdida del tono vascular simpático acompañada de incremento de la actividad vagal. El NFS en el bulbo raquídeo integra estos estímulos aferentes y las señales barorreceptoras normales con los mecanismos simpáticos eferentes que mantienen el tono vascular (véase más adelante y cap. 26).

Varias líneas de estudio sugieren que hay alteraciones en el control simpático del tono vascular y de la respuesta de los barorreceptores.

Utilizando microneurografía, Wallin y Sundlof demostraron, como cabía esperar, un aumento de eferencias simpáticas en nervios periféricos justo antes del síncope; esta actividad cesa a continuación al iniciarse el desmayo. Durante el desmayo vasovagal, las fibras no mielinizadas (simpático posganglionar) suspenden sus impulsos cuando disminuye la presión arterial de 80/40 mmHg y el pulso es menor de 60. Ello puede significar que hay un intento inicial para compensar la presión arterial que está disminuyendo, después de lo cual se suprime la actividad simpática por mediación central. Aún no se aclara cuál de estos mecanismos (tal vez ambos) es la causa. En fecha más reciente, Bechir demostró, mediante microneurografía, que en pacientes con hipotensión ortostática aumenta en estado de reposo la actividad simpática muscular estimada y, como hecho importante, no se incrementa más con el estancamiento venoso (inducido por presión negativa de la parte inferior del cuerpo). Más aún, en los mismos pacientes estaba significativamente disminuida la respuesta de los barorreceptores cardiacos al estancamiento. Estos datos concuerdan parcialmente con los de Wallin y Sundlof, aunque no en lo que se refiere a un incremento inicial de la actividad simpática antes del síncope. La implicación clara de estos estudios es que está deteriorada la capacidad del sistema nervioso simpático para compensar la presión arterial que está disminuyendo, aunque aún no se aclara si el defecto primario se encuentra en la aferencia del barorreceptor, el NFS o las neuronas simpáticas efectoras. Se acepta que justo antes y al iniciarse el desmayo está muy reducida la resistencia vascular periférica; algunos autores lo atribuyen a una descarga adrenérgica inicial que, de ser muy fuerte, causa vasodilatación (en lugar de constricción) en vasos sanguíneos intramusculares. También se cree, sin pruebas contundentes aún, que algunos factores adicionales o intermediarios pueden ser las concentraciones elevadas de adrenalina y los efectos vasodilatadores del óxido nítrico que actúa en el endotelio vascular, así como los valores aumentados de acetilcolina circulante que se registran durante el síncope, pero todos pertenecen al campo de las especulaciones. En la opinión actual, la caída de la presión arterial resulta de una actividad transitoria pero excesiva de los nervios simpáticos que conduce, paradójicamente, a dilatación vascular en músculos y vísceras.

Aunque sin evidencias fisiológicas concluyentes, también se ha sugerido que el intento simpatotónico temprano de mantener la presión sanguínea causa contracciones vigorosas de las cámaras cardiacas, y de esa manera actúa a la vez como estímulo aferente para la suspensión del tono simpático (véase "Síncope neurocardiógeno", más adelante).

En esencia, todos los tipos siguientes de síncope son "vasovagales", lo que significa una combinación de efectos vasodepresores y vagales en proporciones variables; la única diferencia entre ellos está en los estímulos que producen la respuesta desde el bulbo raquídeo.

Síncope vasodepresor Es el desmayo común ya descrito y que se observa sobre todo en individuos jóvenes. Se conoce cierta tendencia familiar a padecerlo (Mathias y col.). Los factores que lo provocan suelen ser las emociones intensas, lesiones físicas —en particular en las vísceras (testículos, intestino)— u otros (véase más adelante). Como se describió, la dilatación de los "vasos de resistencia" con inervación adrenérgica causa reducción en la resistencia vascular periférica, pero el gasto cardiaco falla y no puede desarrollar la elevación compensatoria que ocurre de manera normal en la hipotensión. Algunos estudios fisiológicos sugieren que la dilatación de los vasos intramusculares, inervados por fibras adrenérgicas beta, es más importante que la dilatación de los esplácnicos. Los vasos cutáneos están constreñidos. Entonces puede ocurrir la estimulación vagal (de aquí al término *vasovagal*), que causa bradicardia y puede conducir a un descenso un poco mayor en la presión sanguínea. Otros efectos vagales son transpiración, incremento de la actividad peristáltica, náuseas y salivación.

Debe resaltarse que es probable que la bradicardia contribuya poco a la hipotensión y el síncope. Por tanto, el término *vasovagal*, que Thomas Lewis utilizó primero para designar este tipo de desmayo, no es del todo adecuado y debe evitarse como sinónimo de *síndrome vasodepresor*. Como el mismo Lewis señaló, la atropina, "mientras que eleva el pulso hasta cifras normales y un poco más allá durante el ataque, deja la presión sanguínea abajo de lo normal y al paciente aún pálido y sin plena conciencia".

En resumen, el desmayo vasodepresor ocurre: 1) en estado de salud normal, bajo la influencia de una emoción intensa, sobre todo en individuos susceptibles (como ver sangre o presenciar un accidente), o en condiciones que favorecen la vasodilatación periférica, como calor o aglomeración en espacios cerrados ("síncope de calor"), en especial si la persona está hambrienta, cansada o ingirió alcohol; 2) durante una enfermedad dolorosa o después de una lesión corporal (en particular del abdomen o los genitales), como consecuencia de miedo, dolor y otros factores (donde interviene el dolor, el elemento vagal tiende a ser más notorio en la génesis del desmayo), y 3) durante el ejercicio, en algunas personas sensibles (véase más adelante).

Síncope neurocardiógeno Esta entidad, un componente o tal vez un subtipo del síncope vasodepresor, recibe atención como causa del que de otra manera sería un desmayo inexplicable en niños y adultos jóvenes. Como se mencionó, puede ser el factor precipitante final en el desmayo vasodepresor y algunos autores (Kosinski y col.) utilizan el término como sinónimo de *síncope vasovagal* o *vasodepresor*.

Oberg y Thoren fueron los primeros en observar que el ventrí-culo izquierdo puede ser el origen del síncope mediado de manera nerviosa, de modo muy semejante a lo que ocurre en el seno carotídeo, que cuando se estimula produce vasodilatación y bradicardia. Durante la pérdida aguda de sangre en gatos notaron bradicardia paradójica precedida por aumento de la actividad aferente en las fibras vegetativas originadas en los ventrículos del corazón, reacción que podría eliminarse mediante la sección de esos nervios. Este concepto del corazón como fuente del reflejo vasodepresor fue

sugerido antes tanto por Bezold como por Jarisch y Zoterman, y se conoció como “reflejo de Bezold-Jarisch”. La pared inferoposterior del ventrículo izquierdo es el sitio donde se localiza la mayor parte de los mecanorreceptores subendocárdicos que se encargan de los impulsos aferentes.

Para que este mecanismo se active deben ocurrir contracciones cardiacas muy poderosas en presencia de un llenado deficiente de las cámaras cardiacas (de aquí que sea “neurocardiógeno”). En el desmayo simple se considera que una descarga inicial de la actividad simpática precipita dicha actividad cardiaca excesiva. Los hallazgos ecocardiográficos de una cavidad ventricular muy disminuida de tamaño y contracciones vigorosas justo antes del síncope apoyan esta noción (el “síndrome del corazón vacío”). Sin embargo, la capacidad para inducir un síncope similar mediado de manera neural en pacientes con trasplante cardiaco, cuyos corazones están desnervados, pone en duda este concepto. Quizá los barorreceptores restantes de la aorta sean la causa en este caso.

De acuerdo con Kaufmann, es posible identificar a los pacientes propensos al síncope neurocardiógeno primario mediante una prueba de desmayo demorado que consiste en colocar al paciente en una posición erguida a 60° en una mesa inclinada. La presión sanguínea cae por debajo de 100 mmHg al cabo de alrededor de 10 min de postura erguida; poco después los individuos proclives al síncope neurocardiógeno experimentan mareo y transpiración, y a continuación se desmayan. En contraste, los pacientes con insuficiencia simpática primaria se desmayan poco después de la inclinación hacia arriba. La mitad de los pacientes con síncope inexplicable muestra reacción retardada de la mesa inclinada, pero ésta también se observa en 5% de los controles (págs. 330 y 459). El valor del isoproterenol como estimulante cardiaco y vasodilatador periférico para mejorar el efecto de la postura erguida y la exposición al síndrome neurocardiógeno durante la prueba de la mesa inclinada es motivo de controversia, como se describe más adelante en “Métodos especiales de exploración”.

Síncope inducido por ejercicio Se sabe que los ejercicios aeróbicos, en particular correr, inducen desmayo en algunas personas; esto puede manifestarse al final de la infancia (o más tarde) y puede ser de origen familiar. Antes del síncope el sujeto presenta náuseas y otros síntomas, y el desmayo puede evitarse si el ejercicio se interrumpe o no se excede el umbral de esfuerzo establecido por el propio individuo. Estos pacientes no parecen muy sensibles al ejercicio no aerobio y no tienen problemas electrocardiográficos (ECG) o cardiacos estructurales reconocibles. Muestran tendencia al desmayo durante las pruebas prolongadas en la mesa inclinada y con la administración de isoproterenol, lo que sugiere una reacción vasodilatadora muscular excesiva, como se describió antes en “Síncope neurocardiógeno”. Por tal motivo, estos individuos pueden mejorar con los fármacos bloqueadores adrenérgicos beta si se administran bajo supervisión cuidadosa. Como se revisa más adelante, el ejercicio también puede precipitar el síncope en personas con alteraciones cardiacas subyacentes (isquemia miocárdica, síndrome de intervalo QT prolongado, obstrucción del flujo aórtico, cardiomiopatía, anomalías estructurales de las cámaras cardiacas, taquicardia ventricular inducida por el ejercicio y, aunque menos a menudo, taquicardias supraventriculares).

Los deportistas que se desmayan de manera impredecible durante el ejercicio plantean un problema de mayor dificultad. Desde luego, quienes presentan una cardiopatía grave deben renunciar a los deportes competitivos, pero la mayoría no padece una anomalía cardiaca demostrable. En ocasiones estos sujetos no sufren desmayos cuando se les somete a pruebas de ejercicio intenso u otras, pero muchos experimentan grados variables de hipotensión cuando se someten a una prueba de inclinación prolongada con la cabeza más arriba, lo que de nuevo sugiere síncope neurocardiógeno (véase arriba). Los marcapasos estándar no son curativos en estos desmayos vasodepresores porque la deficiencia principal se encuentra en la resistencia vascular. A menos que los resultados de la prueba de inclinación sean inequívocos y reproducibles, es mejor considerar las causas más graves del síncope inducido por el ejercicio y tratar al paciente de manera apropiada.

Síncope del seno carotídeo En condiciones normales, el seno carotídeo es sensible al estiramiento y conduce a un incremento de los impulsos sensitivos hacia el bulbo raquídeo mediante el nervio de Hering, una rama del nervio glosofaríngeo. El masaje de uno de los senos carotídeos o de ambos en forma alterna, sobre todo en ancianos, causa: 1) un reflejo cardiaco de desaceleración (bradicardia sinusal, paro sinusal o incluso bloqueo auriculoventricular) conocido como respuesta de *tipo vagal*, o 2) una caída de la presión arterial sin desaceleración cardiaca denominada respuesta de *tipo vasodepresor*. En el pasado otra forma de síncope del seno carotídeo (“central”) se atribuyó a la constricción arteriolar cerebral, pero esta entidad aún no se valida.

Se informa que el desmayo o síncope que se debe a la sensibilidad del seno carotídeo se inicia por la rotación de la cabeza hacia un lado cuando se usa un collar estrecho o incluso al rasurarse sobre la región del seno. Sin embargo, la ausencia de antecedentes para dicha relación no excluye el diagnóstico. El ataque casi siempre ocurre cuando el paciente está erguido, por lo general de pie. El inicio es repentino, a menudo con una caída. Con mucha frecuencia ocurren pequeños movimientos convulsivos tanto en los tipos vagal como vasodepresor del síncope del seno carotídeo. El periodo de inconsciencia en ese síncope rara vez dura más de 30 seg y la sensibilidad se recupera de inmediato cuando se recobra la conciencia. La mayor parte de los casos publicados corresponde a hombres.

En un paciente que presenta un desmayo durante el masaje de uno de los senos carotídeos es importante distinguir entre el trastorno benigno (hipersensibilidad del seno carotídeo) y una alteración más grave: estrechamiento ateromatoso de la arteria basilar o de la carótida opuesta (véase cap. 34). En el último caso, es importante evitar la compresión de la arteria carótida, en particular si se escucha un soplo en cualquiera de las carótidas.

Se investigaron otros tipos de desaceleración cardiaca refleja pura para la irritación directa de los nervios vagos (desde divertículos esofágicos, tumores mediastínicos, cálculos biliares, enfermedades del seno carotídeo, broncoscopia e inyección en cavidades corporales). De ahí que la bradicardia refleja es más a menudo del tipo sinoauricular que del auriculoventricular. Weiss y Ferris llamaron *vasovagales* a dichos desmayos.

Por un mecanismo similar, los tumores o ganglios linfáticos agrandados de la base del cráneo o del cuello que afectan la arteria carótida, así como la fibrosis posradiación, pueden causar ataques dramáticos de síncope, algunas veces precedidos por dolor unilateral de cabeza o cuello. A menudo los episodios son impredecibles, pero algunos pacientes reconocen que el giro de la cabeza estimula un ataque. De acuerdo con la experiencia de los autores, el mecanismo principal es una respuesta vasodepresora; por lo general los pacientes con bradicardia notoria presentaban tumores que afectaron los nervios glosofaríngeo y vago (Frank y col.; MacDonald y col.). El síncope a menudo se abate si el tumor puede extirparse de manera segura de la región carotídea; sin embargo, en muchos casos se requiere la sección intracraneal del nervio glosofaríngeo y de las raicillas superiores del vago del lado del tumor.

Síncope acompañado de neuralgia glosofaríngea La *neuralgia glosofaríngea* (conocida también como *neuralgia vagoglosofaríngea*) (véase la exposición en el cap. 47, “Enfermedades de pares craneales”, pág. 1185) suele iniciarse en el sexto decenio de la vida con paroxismos de dolor localizados en la base de la lengua, faringe o laringe, región amigdalina o un oído. Los paroxismos de dolor se complican con síncope sólo en una pequeña proporción

de los casos (se estima en 2%). La secuencia es siempre dolor, luego bradicardia y por último síncope. Es posible que el dolor origine una descarga masiva de impulsos aferentes a lo largo del nervio glosofaríngeo que activa los centros vasomotores del bulbo raquídeo mediante fibras colaterales provenientes del NFS. El aumento de la actividad parasimpática (vagal) vuelve lenta la frecuencia cardiaca. Wallin y colaboradores demostraron que, además de bradicardia, existe un elemento de hipotensión causado por inhibición de la actividad simpática periférica. Los efectos de la bradicardia incrementan en gran medida los de la hipotensión vasodepresora, a veces al punto de la asistolia, lo que difiere del trastorno relacionado de síncope del seno carotídeo y de la mayor parte de las otras variedades de síncope.

El tratamiento médico de este tipo de síncope es similar al de la neuralgia del trigémino (con la que se relaciona en alrededor de 10% de los casos, por lo general del mismo lado). Los anticonvulsivos y el baclofeno son de utilidad en algunos pacientes. También se ha reportado la utilidad de los procedimientos de descompresión vascular intracraneal que incluyen ramas pequeñas de la arteria basilar que afectan el nervio glosofaríngeo, pero esos casos aún no se estudian de manera extensa. El tratamiento quirúrgico convencional, que consiste en la sección del nervio glosofaríngeo y las raicillas superiores del vago, demostró efectividad en casos refractarios.

El mismo mecanismo puede operar en el llamado *síncope de deglución*, en el que se pierde el conocimiento durante la deglución forzada o justo después de ella. Es posible abolir esos ataques mediante la administración de fármacos anticolinérgicos (propantelina, 15 mg tres veces al día) (Levin y Posner).

Síncope miccional Este trastorno suele observarse en varones —algunas veces en adultos jóvenes pero más a menudo en ancianos— que se levantan de la cama por la noche para orinar. El síncope se produce al final de la micción o poco después, y la pérdida del conocimiento es repentina, con recuperación rápida y completa. Es probable que en ella participen diversos factores: la vejiga llena produce vasoconstricción refleja; conforme el vaciamiento progresa origina vasodilatación, la cual, combinada con un elemento de hipotensión postural, puede ser suficiente para producir desmayo en algunos individuos. La bradicardia mediada por el vago y en algunos casos el efecto leve de Valsalva también pueden ser elementos a considerar, y la ingestión de alcohol, el hambre, la fatiga y la infección de vías respiratorias superiores son factores predisponentes frecuentes. En algunos casos, sobre todo en los ancianos, el colapso nocturno causa trauma craneoencefálico grave.

Síncope tusivo o de Valsalva En 1876, Charcot describió por primera vez el síncope como resultado de un paroxismo intenso de tos. Los pacientes que experimentan un síncope de este tipo suelen ser varones corpulentos que fuman y tienen bronquitis crónica. En ocasiones ocurre en niños, en especial después de las crisis paroxísticas de tos de la tos ferina y la laringitis. Luego de toser de manera intensa y sostenida, el paciente se siente débil de repente y puede perder el conocimiento momentáneamente. Esto se atribuye sobre todo a la presión intratorácica muy elevada, que interfiere con el retorno venoso del corazón. El incremento de la presión del líquido cerebroespinal (CSF) y la disminución de la P_{CO_2}, con la resultante vasoconstricción cerebral, se cuentan entre los factores contribuyentes.

Los esfuerzos intensos por exhalar contra la glotis cerrada (como sucede en el síncope tusivo) se conocen con el nombre genérico de *maniobra de Valsalva*. Tal vez la pérdida del conocimiento resultante de las *crisis de contención del aliento* en lactantes también se deba a ese mecanismo; los llamados ataques pálidos en lactantes quizá son signos de vasodepresión refleja. Además, la pérdida del conocimiento que se presenta durante el levantamiento de pesas competitivo ("desmayo del levantador de pesas") es sobre todo efecto de la maniobra de Valsalva, a la que se añaden los efectos de la dilatación vascular que la posición en cuclillas y la hiperventilación producen. No es raro que ocurran grados más leves de este fenómeno (desmayo y sensación de cabeza ligera o hueca) después de otros tipos de actividad extenuante, como risa incontenible, esfuerzo durante la evacuación del intestino, levantamiento de objetos pesados, buceo con contención del aliento o tocar la trompeta con grandes esfuerzos. Rara vez ocurre un desmayo breve en cada una de estas circunstancias.

Es posible que se presente un síncope durante la exploración prostática o rectal, pero sólo si el paciente está de pie (síncope prostático). El efecto de Valsalva y la estimulación vagal refleja parecen factores contribuyentes. En ocasiones la *hipotensión posprandial* produce síncope en personas ancianas, en quienes la función barorrefleja trastornada no puede compensar la acumulación de sangre en el lecho vascular esplácnico.

Falla primaria del sistema nervioso simpático

Hipotensión postural (ortostática) Este tipo de síncope afecta a las personas con reflejos vasomotores periféricos defectuosos. El efecto de la postura en su inicio es el atributo típico. Estar de pie durante periodos prolongados y levantarse con rapidez desde la posición de decúbito son las dos condiciones más frecuentes. El paciente, al asumir la posición erguida, experimenta disminución sostenida de la presión arterial al grado que no puede brindarse sostén a la circulación cerebral. Con pocas excepciones (véase cap. 26), la insuficiencia autónoma periférica impide una taquicardia compensatoria y, contrario a lo que se observa en el síncope vasodepresor, no hay reacciones vegetativas como palidez, transpiración, náuseas o descarga de noradrenalina. El embotamiento mental leve con marcha inestable o caída al suelo puede preceder la pérdida del conocimiento o ser la única evidencia de trastorno cerebral.

El mantenimiento de la presión arterial durante los diversos niveles de actividad y los cambios posturales depende de receptores sensibles a la presión (barorreceptores) situados en el cayado aórtico y el seno carotídeo, y de mecanorreceptores que se localizan en las paredes del corazón. Estos receptores, que son las terminaciones nerviosas sensitivas de los nervios glosofaríngeo y vago, envían impulsos aferentes a los centros vasomotores del bulbo raquídeo, de manera específica al NFS. Los axones de este núcleo se proyectan a la formación reticular de la porción ventrolateral del bulbo raquídeo, que a su vez envía fibras a la columna celular intermediolateral de la médula espinal y, por tanto, controla el tono vasomotor en los músculos esqueléticos, la piel y el lecho esplácnico. Una disminución de los impulsos sensitivos de los barorreceptores incrementa el flujo de señales excitatorias, las cuales elevan la presión sanguínea y el gasto cardiaco, y de esta manera se restablece la perfusión cerebral. Este tema se revisa en el capítulo 26 en relación con la regulación de la presión sanguínea.

El síncope postural ocurre en gran variedad de trastornos clínicos: 1) en individuos por lo demás normales que en ciertas condiciones experimentan deficiencia de la función preso-receptora refleja, como se describió antes; 2) como parte de un síndrome crónico que se conoce como hipotensión ortostática idiopática o insuficiencia vegetativa primaria (véase más adelante); 3) después de un periodo de enfermedad prolongada en decúbito, sobre todo en pacientes ancianos con tono muscular deficiente; 4) en relación con enfermedades de los nervios periféricos que afectan las fibras nerviosas autónomas: diabetes, tabes dorsal, amiloidosis, síndrome de Guillain-Barré, una neuropatía autónoma idiopática primaria, pandisautonomía y otras polineuropatías, trastornos que sin excepción interrumpen los reflejos vasomotores; 5) luego de simpatectomía o vagotomía alta; 6) en pacientes que reciben L-dopa, antihipertensivos y ciertos fármacos sedantes y antidepresivos; 7) en la transección de la médula espinal por arriba del T6, en particular en la etapa aguda, y 8) en pacientes con hipovolemia.

Estos trastornos se comprenden con facilidad si se recuerda que al adoptar la postura erguida, en condiciones normales la acumulación de sangre en las partes más bajas del cuerpo se interrumpe como resultado de: 1) constricción arteriolar y arterial refleja, por medio de mecanismos efectores adrenérgicos alfa y beta; 2) aceleración refleja del corazón mediante los reflejos aórtico y carotídeo, como se describió, y 3) actividad muscular, que mejora el retorno venoso. Lipsitz señaló que el envejecimiento se relaciona con un trastorno progresivo de estos mecanismos de compensación, lo que torna a la persona anciana muy vulnerable al síncope. Sin embargo, incluso en algunos individuos más jóvenes, una vez que la presión arterial disminuye un poco y se estabiliza en cifras más bajas, los reflejos compensatorios pueden fallar de manera repentina, con caída precipitada de la presión arterial.

El diagnóstico de hipotensión ortostática por insuficiencia autónoma se establece midiendo la presión arterial en la posición supina y a continuación de pie y observando una caída importante acompañada de síntomas de mareo o síncope. *Cabe insistir que la prueba de presión arterial ortostática a la cabecera se realiza mejor poniendo al paciente rápidamente de pie y obteniendo las lecturas de inmediato y 1 y 3 minutos después, en lugar de utilizar la secuencia acostado-sentado-de pie*.

Síndrome de taquicardia ortostática postural (“STOP”) Los autores tienen experiencia limitada con este proceso y dudan que se trate de una entidad distinta de una aversión del paciente para asumir una postura erguida y la tendencia a ponerse débil y tembloroso. De acuerdo con la descripción de Low y colaboradores, consiste en la intolerancia a la bipedestación acompañada por una taquicardia de hasta 120 latidos por minuto o más, pero *sin* hipotensión ortostática. Asumir la postura erguida se acompaña de disfonía, fatiga y temblor, una queja de “vértigo” y el mismo conjunto de síntomas ocasionados por la inclinación en postura erguida. Se observa un vínculo frecuente con la fatiga y la intolerancia al ejercicio. La situación es comparable con la intolerancia ortostática en el síndrome de fatiga crónica (pág. 435), con el que el STOP comparte muchas características. Se propone la hipótesis de una alteración en la autorregulación cerebral; otros autores lo consideran una forma limitada de disautonomía. En todo caso, al parecer es una entidad válida.

En fecha reciente, Goldstein y colaboradores compararon una cohorte de pacientes con STOP con un grupo que experimentó casi síncope postural recurrente y encontraron que en los primeros hubo incremento de la liberación miocárdica de adrenalina de nervios simpáticos cardiacos intactos. Se desconoce la base de este hecho y los investigadores excluyeron la posibilidad de defectos en la membrana transportadora de noradrenalina cardiaca y en la síntesis de esta catecolamina.

Insuficiencia vegetativa primaria (hipotensión ortostática idiopática) Este fenómeno se manifiesta de dos formas. En una (Bradbury-Eggleston) es probable que haya degeneración selectiva de neuronas en los ganglios simpáticos con desnervación de los vasos del músculo liso y las glándulas suprarrenales; la patología no está delineada por completo, pero no son evidentes lesiones en otras partes del sistema nervioso. En el segundo tipo (Shy-Drager) ocurre degeneración de las neuronas preganglionares en las columnas laterales de sustancia gris de la médula espinal, lo que deja neuronas posganglionares aisladas del control espinal; esta lesión a menudo se relaciona con degeneración de otros conjuntos neuronales en el sistema nervioso central. Se identifican tres clases de degeneraciones de estos sistemas, que ocurren de manera aislada o en combinación: 1) de la sustancia negra y el locus ceruleus (enfermedad de Parkinson), 2) estriatonigral y 3) olivopontocerebelosa; en los dos primeros la hipotensión ortostática se combina con síndrome parkinsoniano; en el tercero se acompaña de ataxia cerebelosa. No obstante, hay casos registrados en los que la degeneración neuronal se limite a las neuronas simpáticas de las columnas celulares intermediolaterales. Estas formas de enfermedad degenerativa inician en la edad adulta, y la hipotensión y el síncope acompañantes suelen ser parte de una disfunción vegetativa más generalizada que abarca frecuencia cardiaca fija, parálisis de las cuerdas vocales, pérdida de la capacidad de sudar en las partes más bajas del cuerpo, atonía de la vejiga urinaria, estreñimiento e impotencia en el varón. Como se indica en la página 925, los síntomas de enfermedad parkinsoniana, la insuficiencia vegetativa y la atrofia cerebelosa con frecuencia ocurren en conjunto, lo que establece una combinación distintiva que se designa con el término *atrofia de múltiples sistemas*.

Síncope de origen cardiaco

Este síncope se debe a la reducción repentina del gasto cardiaco, por lo general a causa de una arritmia, sobre todo bradiarritmia. En condiciones normales, un pulso de apenas 35 a 40 latidos por minuto o tan alto como 150 latidos por minuto se tolera bien, en especial si el paciente se encuentra en decúbito. Los cambios en la frecuencia del pulso más allá de estos extremos trastornan el gasto cardiaco y pueden ocasionar un síncope. La postura erguida, la anemia y la enfermedad coronaria, miocárdica y valvular tornan al individuo más susceptible a estas alteraciones. En los artículos de Lipsitz, Manolis y Kapoor y colaboradores que se listan en la bibliografía pueden encontrarse descripciones detalladas de las diversas anomalías valvulares y miocárdicas así como de las arritmias que pueden trastornar el gasto cardiaco y causar síncope.

El síncope de origen cardiaco se produce más a menudo en pacientes con *bloqueo auriculoventricular completo* y frecuencia del pulso de 40 o menos por minuto (síndrome de Adams-Stokes-Morgagni). El bloqueo puede ser persistente o intermitente; a menudo lo precede un bloqueo cardiaco fascicular o de segundo grado. El paro ventricular que dura 4 a 8 seg es suficiente para producir síncope si el paciente se encuentra en posición erguida; la asistolia dura 12 a 15 seg si está recostado. De acuerdo con Engel, después de una asistolia de 12 seg el paciente se pone pálido y momentáneamente débil o es posible que pierda el conocimiento sin advertencia alguna; esto puede ocurrir sin importar la posición del cuerpo. Sobrevienen algunas sacudidas clónicas si la duración de la isquemia cerebral excede 15 a 20 seg. En caso de asistolia aún más prolongada, las sacudidas clónicas se fusionan con espasmos tónicos y estertores en la respiración, y el color ceniciento de la piel va seguido por cianosis, incontinencia, pupilas fijas y signos de Babinski bilaterales. La cara y el cuello se tornan rubicundos cuando la función cardiaca se reasume. El informe de esta secuencia de signos por un observador confiable ayuda a distinguir entre el síncope y la epilepsia. En los casos de asistolia incluso más prolongada (4 a 5 min) puede ocurrir lesión cerebral debido a una combinación de hipoxia e isquemia. Es posible que el coma persista o se sustituya por confusión y otros signos neurológicos. Los cambios isquémicos focales, a menudo irreversibles, pueden rastrearse luego hasta los campos de las arterias cerebrales ateroescleróticas ocluidas o las zonas limítrofes entre las áreas de riego de las arterias principales. Los desmayos cardiacos de tipo Stokes-Adams pueden recurrir varias veces al día. Al principio el bloqueo cardiaco suele ser intermitente y entre los ataques el ECG puede mostrar sólo evidencias de enfermedad miocárdica. Por tanto, se requiere vigilancia ECG continua mediante un monitor Holter o telemetría, para demostrar la presencia de la arritmia (véase más adelante).

Es menos fácil reconocer el desmayo y el síncope ocasionados por *disfunción del nodo sinusal*, que se manifiesta como bradicardia sinusal notable, bloqueo sinoauricular o paro sinusal (“síndrome del seno enfermo”). El bloqueo nodal causa asistolia auricular prolongada (0.3 seg). Es posible observar taquicardia supraventricular

o fibrilación auricular alternadas con bradicardia sinusal (síndrome de bradicardia y taquicardia).

Es poco probable que las taquiarritmias solas produzcan síncope. Desde luego, la fibrilación ventricular intermitente puede ocasionar un desmayo y las taquicardias supraventriculares con reacciones ventriculares rápidas (por lo general hasta de 180 latidos/min) producen síncope cuando son sostenidas, sobre todo en los individuos que se encuentran de pie en esos momentos. El *síndrome de intervalo QT prolongado* es un trastorno familiar raro en el que tienden a ocurrir síncope y arritmias ventriculares. Su causa radica en mutaciones en al menos seis genes diferentes que codifican canales del sodio y potasio cardiacos. Se sabe que otro síndrome heredado con bloqueo de la rama del fascículo derecho y elevación del segmento ST en la derivación precordial derecha causa síncope e incluso muerte cerebral (síndrome de Brugada). Algunos pacientes con prolapso de la válvula mitral parecen propensos al síncope y el presíncope, y en cambio son muchos los que también sufren ataques de pánico.

Tanto la *estenosis aórtica* como la *estenosis subaórtica* por cardiomiopatía a menudo establecen la etapa para el síncope de esfuerzo, porque el gasto cardiaco no puede satisfacer las demandas del ejercicio. La hipertensión pulmonar primaria y la obstrucción a la salida del ventrículo derecho (estenosis valvular pulmonar o infundibular) también se relacionan con síncope de esfuerzo, lo mismo que los tumores intracardiacos. El síncope también puede ser una manifestación de embolia pulmonar. La hiperactividad vagal puede ser el factor causante del síncope en estos trastornos y tal vez también del síncope que acompaña a la embolia pulmonar y a la obstrucción a la salida aórtica. La tetralogía de Fallot es la malformación cardiaca congénita que más a menudo genera síncope. Otras causas cardiacas se listan en la clasificación que se presenta al inicio de este capítulo.

Síncope relacionado con enfermedad vascular cerebral

Para empezar, debe mencionarse que el síncope es una manifestación poco frecuente de enfermedad vascular cerebral. Los casos en los que se presenta suelen relacionarse con oclusión de las grandes arterias del cuello; los mejores ejemplos se observan en pacientes con síndrome del cayado aórtico (enfermedad sin pulso de Takayasu, pág. 732), en el que las arterias braquiocefálica, carótida común y vertebral se estrechan. La actividad física puede reducir de manera crítica el flujo sanguíneo hacia la parte alta del tallo cerebral, lo que resulta en pérdida repentina del conocimiento. La estenosis o la oclusión de las arterias vertebrales y el "síndrome de secuestro de la subclavia" son otros ejemplos de ello (pág. 678). Se dice que ocurren desmayos ocasionales en pacientes con anomalías congénitas de la parte alta de la columna cervical (síndrome de Klippel-Feil) o espondilosis cervical, en la que la circulación vertebral está trastornada. En consecuencia, girar la cabeza puede producir vértigo, náuseas y vómitos, escotomas visuales y, por último, pérdida del conocimiento. El síncope no se presenta en ataques isquémicos confinados al territorio de la arteria carótida interna. En la experiencia de los autores, tampoco se producen ataques de síncope puro en presencia de isquemia vertebrobasilar (véase más adelante).

Hemorragia cerebral y síncope El inicio de la hemorragia subaracnoidea puede anunciarse como una crisis de síncope, a menudo con apnea transitoria. Como la hemorragia es arterial, sobreviene interrupción momentánea de la circulación cerebral conforme la presión intracraneal y la presión arterial se aproximan. A menos que existan antecedentes de vómito, queja de dolor de cabeza justo antes del síncope, hipertensión o rigidez de cuello cuando el paciente despierta, el diagnóstico quizá no se sospeche sino hasta que se efectúa CT o punción lumbar.

Un problema relacionado, con el que los autores han tenido encuentros desafortunados, es el que plantea el paciente que cae de manera repentina hacia adelante sin causa manifiesta, despierta con cefalea y su CT revela hematomas bifrontales y sangre subaracnoidea. Estos casos ilustran las dificultades para distinguir entre hemorragia subaracnoidea aneurismática primaria y caída accidental o síncope con contusiones cerebrales frontales secundarias; en casi todos los casos, los autores se vieron obligados a efectuar angiografía cerebral para excluir la presencia de un aneurisma de la arteria comunicante anterior y rara vez encontraron uno.

Desmayo en caso de histeria

El desmayo histérico es muy frecuente y suele presentarse en circunstancias dramáticas (cap. 56). La falta manifiesta de cambios en el pulso, la presión arterial, el color de la piel o cualquier manifestación de ansiedad lo distinguen del desmayo vasodepresor. Se caracteriza por movimientos a sacudidas irregulares y espasmos generalizados sin pérdida del conocimiento o cambios en el electroencefalograma. El diagnóstico se basa en estos hallazgos negativos en una persona que manifiesta la personalidad general y las características de la conducta de la histeria. En las bandas de música escolares se observan numerosos casos interesantes de desmayo y síncope masivo de tipo histérico (RJ Levine).

Síncope de causa no identificada

Por último, debe señalarse que tras la valoración cuidadosa de los pacientes con síncope y la exclusión de muchas de las formas del trastorno descritas, queda una proporción importante de pacientes (un tercio a un medio, de acuerdo con Kapoor, y 40% en el *Framingham Heart Study*, antes mencionado) en los que no puede precisarse la causa. La pregunta de si una simple prueba positiva de mesa inclinada significa que un episodio anterior de síncope fue neurocardiógeno no está resuelta; es obvio que esto se relaciona con la proporción de casos que permanecen sin un diagnóstico. Si los episodios son repetitivos y espaciados de manera errática, debe buscarse una arritmia cardiaca o un defecto de la conducción intraventricular mediante el uso de aparatos de vigilancia y estudios de conducción especiales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ataques de ansiedad y síndrome de hiperventilación Es probable que éstas sean las consideraciones diagnósticas más importantes en caso de desmayo inexplicable sin síncope. Las sensaciones de cabeza hueca, ansiedad e hiperventilación a menudo se describen como sensación de desmayo pero sin pérdida del conocimiento (Linzer y col.). Tales síntomas no se acompañan de palidez facial ni se alivian con el decúbito. El diagnóstico se establece con base en los síntomas relacionados, ausencia de anomalías de laboratorio y la prueba de la mesa inclinada, así como con el descubrimiento de que parte del ataque puede reproducirse si se hace que el paciente hiperventile. Los síntomas semejan el vértigo persistente o episódico que acompaña a la ansiedad y los estados de pánico (cap. 15). El desmayo puede ocurrir cuando la ansiedad se combina con efecto de Valsalva o bipedestación prolongada. La relación de ansiedad y pánico con el ya descrito síndrome de taquicardia ortostática postural es incierta.

Hipoglucemia En los pacientes no diabéticos la hipoglucemia puede ser una causa subyacente de debilidad episódica y rara vez de síncope. Con la disminución progresiva de la concentración de glucosa en sangre, el cuadro clínico manifiesto es de hambre, temblor, rubicundez facial, transpiración, confusión y, al cabo de muchos

minutos, convulsiones y coma. El diagnóstico depende en gran medida de los antecedentes, la comprobación de la reducción de la glucemia durante el ataque y la reproducción de los ataques espontáneos mediante inyección de insulina o administración oral de una dosis de tolbutamida (o la ingestión de una comida rica en carbohidratos en caso de hipoglucemia reactiva).

Pérdida aguda de sangre La hemorragia aguda, por lo general dentro del tubo digestivo, genera debilidad, desmayo o incluso pérdida del conocimiento cuando el paciente se yergue de manera repentina. La causa (la úlcera gástrica o duodenal es la más frecuente) puede quedar oculta hasta que el sujeto evacua heces negras (melena).

Ataques isquémicos cerebrales transitorios Los numerosos síntomas derivados de estos ataques en el sistema carotídeo se describen con amplitud en el capítulo 34, pero el síncope no es una de las presentaciones clínicas. En el caso de los ataques en el espacio arterial vertebrobasilar, un trastorno del conocimiento es una manifestación rara, pero que cuando ocurre casi siempre lo hace en el contexto de signos adicionales de disfunción de la parte alta del tallo cerebral. Sin embargo, el síndrome descrito de enfermedad oclusiva del cayado aórtico (Takayasu) suele relacionarse con AIT, algunos iniciados por esfuerzo o ejercicio.

Ataques de caída El término se aplica en general a las crisis de desvanecimiento y caída al suelo que ocurren sin advertencia y *sin* pérdida del conocimiento o síntomas posícticos. El paciente, que suele ser un anciano y más a menudo del sexo femenino, cae de repente al suelo mientras camina o se encuentra de pie, y rara vez en tanto está inclinado. Las rodillas se doblan de manera inexplicable. No hay mareos ni trastornos del conocimiento y la caída suele ser hacia adelante, con choque de las rodillas contra el suelo y algunas veces también de la nariz. La persona que sufre este ataque, a menos que sea obesa, puede levantarse de inmediato por sí misma. Es posible que se presenten varios ataques durante un periodo de unas cuantas semanas y ninguno a continuación. Los intervalos del EEG son normales. Un mecanismo potencial es un lapso de tono en los músculos de la pierna durante la fase de silencio de una sacudida mioclónica inadvertida. También ocurren ataques de caídas en pacientes hidrocefálicos, quienes, aunque conscientes, pueden no ser capaces de levantarse por varias horas. Como ya se dijo, los ataques de caídas suelen carecer de un mecanismo identificable y no requieren tratamiento si los estudios cardiológicos son normales; aunque con poca certeza, se atribuyen a isquemia del tallo cerebral. De acuerdo con Meissner y colaboradores, sólo cerca de un cuarto de dichos casos se relaciona con enfermedad cardiovascular o vascular cerebral, hacia la cual debe dirigirse el tratamiento. Algunos casos raros de enfermedad de Ménière, en la que el paciente cae al suelo de manera súbita (“catástrofe otolítica de Tumarkin”, pág. 260), pueden confundirse con un ataque de síncope, pero sólo por poco tiempo, hasta que el vértigo se hace evidente.

Convulsiones y síncope En el análisis final, la pérdida del conocimiento en los diferentes tipos de síncope debe ser causada por alteración de la función de los elementos nerviosos de las partes del encéfalo que se encargan del estado de vigilia, es decir, el sistema activador reticular de la parte alta del tallo cerebral. Al respecto, el síncope y la epilepsia generalizada primaria (la llamada centrencefálica) tienen una base común, pero aun así persiste una diferencia básica. En caso de epilepsia, ya sea mayor o menor, la pérdida del conocimiento es casi instantánea y, como lo revela el EEG, se acompaña de un paroxismo de actividad eléctrica que ocurre de manera simultánea en toda la corteza cerebral y el tálamo. En cambio, los cambios EEG (ondas delta) del síncope aparecen más tarde, durante la evolución del ataque. Esta diferencia se relaciona con la fisiopatología esencial: diseminación rápida de la descarga eléctrica en caso de epilepsia e insuficiencia gradual de la circulación cerebral en caso de síncope.

También existen varias diferencias clínicas de importancia entre los ataques epilépticos y los de síncope. El ataque epiléptico puede ocurrir durante el día o la noche y no depende de la posición del paciente; el síncope rara vez se produce cuando el paciente se encuentra recostado, excepto si se trata de un ataque de Stokes-Adams. El color del paciente no suele cambiar al principio del ataque epiléptico; la palidez es un dato temprano e invariable en todos los tipos de síncope, salvo los causados por hipotensión ortostática crónica o histeria, y precede a la pérdida del conocimiento. Los ataques epilépticos, como se indicó antes, son de inicio repentino; si se presenta un aura, rara vez dura más de unos cuantos segundos antes de que el paciente pierda el conocimiento. El inicio del síncope suele ser gradual y los síntomas prodrómicos son muy particulares diferentes de los de las convulsiones. En general, la lesión al caer es más frecuente en caso de epilepsia que de síncope porque en la primera los reflejos protectores quedan abolidos al instante. De todas maneras, el síncope cardiógeno es una causa importante de caídas lesivas, sobre todo en ancianos. El espasmo tónico de los músculos con los ojos vueltos hacia arriba es un aspecto importante y a menudo inicial de la epilepsia, pero se presenta rara vez y de manera tardía durante desmayos ordinarios; sin embargo, pueden ocurrir fasciculaciones y unas cuantas contracciones clónicas de las extremidades después de que el paciente se desmaya (véase antes). La incontinencia urinaria es frecuente en los ataques epilépticos pero puede no suceder; también puede presentarse en caso de síncope, de modo que no es posible considerarla como un indicio para excluir este último trastorno. La recuperación del conocimiento es lenta en la epilepsia y rápida en el síncope; las secuelas comunes de las crisis epilépticas son confusión mental, cefalea y somnolencia; en caso de síncope, debilidad física con una sensación clara (un periodo breve de torpeza suele proseguir al síncope vasodepresor). Los ataques repetidos de pérdida del conocimiento en una persona joven a un ritmo de varias veces al día o al mes son indicios más claros de epilepsia que de síncope.

El EEG puede ser útil para distinguir entre síncope y epilepsia. En el intervalo entre las convulsiones epilépticas, el EEG, en particular si se repite una a dos veces, muestra cierto grado de anomalías en 50 a 75% de los casos; en cambio, debe ser normal entre los ataques de síncope. Algunas veces es necesario recurrir a la vigilancia EEG continua mediante la cinta de grabación o telemetría para esclarecer la situación (esto puede combinarse con un registro continuo de ECG). Otro marcador de laboratorio de una convulsión, en especial si no la presencia nadie, es la elevación de la concentración sérica de cinasa de creatina (CK); en el síncope este dato puede encontrarse sólo en el muy raro caso de que se acompañe de trauma muscular extenso. Las cifras elevadas de prolactina no son suficientes para diferenciar entre crisis epilépticas y síncope, pero sí para distinguirlas de otras causas de pérdida de la conciencia, en particular la histeria, en la cual no ocurren tales elevaciones.

Ninguno de estos criterios por sí mismo diferencia de manera absoluta la epilepsia del síncope; para ello deben ser considerados como grupo y complementados con el EEG.

MÉTODOS ESPECIALES DE EXPLORACIÓN

En los pacientes que se quejan de desmayo o síncope recurrente pero que no experimentan un ataque espontáneo mientras se encuentran bajo observación del médico, el intento de reproducirlos puede ser de gran ayuda para el diagnóstico. En estos casos es importante recordar que la persona normal puede desmayarse si se le indica ponerse en cuclillas, ventilar de manera forzada y, a continuación, ponerse en pie y contener el aliento (maniobra de Valsalva). La bipedestación prolongada bajo un clima muy caluroso a menudo ocasiona que hasta los soldados bien entrenados se desmayen; lo mismo sucede con la compresión del tórax y el abdomen mientras se contiene el aliento, como ocurre a los adolescentes que juegan al “desmayo”.

Si un estado de ansiedad se acompaña de desmayo, a menudo el patrón de síntomas puede reproducirse con hiperventilación, esto es, respiraciones rápidas y profundas durante 2 a 3 min. Es posible que esta prueba también tenga valor terapéutico porque la ansiedad subyacente tiende a disminuir cuando el sujeto aprende que puede producir y aliviar los síntomas con el simple control de la respiración.

La mayoría de los pacientes con síncope tusivo no puede reproducir un ataque mediante la maniobra de Valsalva, pero algunas veces lo logra si tose con intensidad suficiente. Otro procedimiento útil consiste en pedir al paciente que realice la maniobra de Valsalva por más de 10 seg (de esta manera se atrapa la sangre por detrás de las válvulas cerradas en las venas) mientras se mide el pulso y la presión sanguínea (véase "Pruebas para anormalidades del sistema nervioso autónomo", cap. 26).

En cada uno de los casos mencionados, el punto crucial no es si se producen los síntomas sino establecer si éstos reproducen el patrón exacto de síntomas que ocurren en los ataques espontáneos.

Otros trastornos en los que el diagnóstico se aclara al reproducir los ataques son hipersensibilidad del seno carotídeo (con masaje de uno de ellos) e hipotensión ortostática (al observar la frecuencia del pulso, la presión arterial y los síntomas en las posiciones de decúbito y erguida o, mejor aún, con el paciente en una mesa reclinable).

Este último es un procedimiento que se emplea a menudo cuando la exploración física y los estudios rutinarios, como ECG, citología hemática y esfigmomanometría de cabecera, no evidencian el diagnóstico de síncope. Existe una diferencia clara en el desafío cardiovascular impuesto por la mesa reclinable y el creado por el simple acto de ponerse de pie desde las posiciones sedente y de decúbito, como se discute más adelante. Se debe insistir en que, para detectar insuficiencia autónoma subyacente, es más útil que el paciente pase directamente y en forma súbita de la posición acostado a la posición de pie y a continuación medir la presión arterial cada 30 a 60 segundos durante tres minutos, que introducir la posición sentado como un paso intermedio entre aquellas posiciones. Los enfermos con insuficiencia simpática de tipo central o periférico y los hipovolémicos presentan caída de la presión arterial en el transcurso de 30 seg; en quienes son propensos a desmayo reflejo quizá se requiera más tiempo o de hecho pueden no presentarla.

La medición de la variación de latido a latido en el ritmo cardiaco es un medio simple pero efectivo para detectar la disfunción vagal, como se describe en el capítulo 26.

La vigilancia cuidadosa y continua del ECG en el hospital o mediante el uso de una grabadora portátil puede determinar si una arritmia es la causa del síncope. Una grabadora ECG de circuito cardiaco continuo (que registra y borra de modo continuo el ritmo cardiaco) facilita la vigilancia ambulatoria prolongada (un mes o más) a un costo razonable. El campo diagnóstico de una grabación de circuito es mucho mayor que el de vigilancia Holter (Linzer y col.). La señal promedio del ECG es una medida útil para identificar el riesgo de taquicardia ventricular como causa de síncope (Manolis).

Prueba de la mesa inclinada Existen dos tipos de respuesta anormal a la inclinación vertical: hipotensión temprana (que ocurre poco después de la inclinación), que indica un tono simpático y una función barorreceptora inadecuados; e hipotensión y síncope retardados (por varios minutos), que indican un mecanismo neurocardiógeno. La respuesta normal a una inclinación de 60 a 80 grados con la cabeza hacia arriba durante 10 min consiste en disminución transitoria de la presión sistólica (5 a 15 mmHg), aumento de la presión diastólica (5 a 10 mmHg) e incremento de la frecuencia cardiaca (10 a 15 latidos por minuto). Las disminuciones repentinas y persistentes de la presión arterial mayores de 20 a 30 mmHg la sistólica y 10 mmHg la diastólica, lo mismo que la disminución de la frecuencia cardiaca (o la falta de aumento de la misma), se consideran anormales; a menudo esos datos se relacionan con sensación de desvanecimiento y a veces con síncope. Aunque es motivo de controversia, en algunas circunstancias la administración de solución intravenosa de la catecolamina isoproterenol (1 a 5 mg/min durante 30 min con la inclinación de la cabeza levantada) es más eficaz para producir hipotensión (y síncope) que la sola prueba ordinaria de inclinación (Almquist y col.; Waxman y col.).

Debe repetirse que un desmayo retardado con la inclinación sólo demuestra tendencia al desmayo neurocardiógeno, ya que éste ocurre en una proporción de individuos que nunca se han desmayado; por lo tanto, no puede tomarse como evidencia incontrovertible de que un mareo reciente se explique por ese mecanismo.

TRATAMIENTO

Los pacientes que se examinan antes del desmayo o después de la pérdida de la conciencia deben colocarse en una posición que permita el máximo flujo sanguíneo cerebral, es decir, con la cabeza hacia abajo, entre las rodillas si está sentado o de preferencia en posición supina con las piernas levantadas. Se debe aflojar la ropa apretada y otras constricciones, y la cabeza y el cuerpo se colocan de manera que la lengua no retroceda hacia la garganta, para evitar la posible aspiración de vómito. No se debe administrar nada por la boca hasta que el paciente recupere el conocimiento. Tampoco se le debe permitir levantarse hasta que la sensación de debilidad física haya pasado; cuando se haya incorporado, se le debe observar con cuidado durante unos cuantos minutos.

Como regla, el médico debe examinar al paciente tras su recuperación y pedirle que explique lo que ocurrió y cómo podría prevenirlo. Primero se debe pensar en las causas de desmayo que constituyen una urgencia terapéutica, como hemorragia interna masiva, infarto del miocardio —que puede ser indoloro— y arritmias cardiacas. En una persona anciana el desmayo repentino sin causa manifiesta siempre debe despertar la sospecha de bloqueo cardiaco completo u otra arritmia cardiaca.

La prevención del desmayo depende de los mecanismos que lo causan. En el desmayo vasodepresor ordinario de los adolescentes, que tiende a presentarse en circunstancias que favorecen la vasodilatación (ambiente caluroso, hambre, fatiga, intoxicación con alcohol) y periodos de excitación emocional, es suficiente con aconsejar al individuo que evite esas condiciones. En caso de hipotensión postural, se sugiere que los pacientes eviten levantarse de la cama de manera abrupta. En vez de ello, primero deben hacer ejercicios con las piernas durante unos segundos, luego sentarse sobre el borde de la cama y por último asegurarse de que no hay sensación de cabeza hueca o mareos antes de empezar a caminar. En ocasiones puede tolerarse la bipedestación por periodos prolongados si se cruzan las piernas de manera forzada. Deben encontrarse alternativas para las medicaciones que son causas concebibles de ortostasis; con frecuencia se trata de agentes de bloqueo adrenérgico beta, diuréticos, antidepresivos y fármacos antihipertensivos simpatolíticos.

En el síndrome de hipertensión ortostática crónica son de utilidad los preparados especiales de corticoesteroides —como acetato de fludrocortisona a dosis de 0.05 a 0.4 mg/día repartidos en varias dosis— y la ingesta elevada de sal para ampliar el volumen plasmático. En estudios recientes se utilizó con éxito el agonista alfa-1, midodrina, con una dosis inicial de 2.5 mg cada 4 h e incrementos pequeños hasta alcanzar los 5 mg cada 4 a 6 h; sin embargo, este medicamento puede empeorar la situación y debe usarse con cuidado. Con frecuencia es útil recomendar al paciente dormir con la cabecera de la cama elevada en bloques de madera de 20 a 25 cm de altura y utilizar una faja abdominal y medias elásticas. La tiramina y los inhibidores de la monoaminooxidasa producen alivio

limitado en algunos casos de síndrome de Shy-Drager, así como los bloqueadores beta (propranolol o pindolol) y la indometacina (25 a 50 mg tres veces al día), en otros. Mathias y Kimber revisaron éstos y otros métodos que pueden ser útiles en el tratamiento de la hipotensión ortostática.

Es posible prevenir el síncope de mediación neural (síncope neurocardiógeno o vasodepresor), identificable por las circunstancias clínicas y la prueba de mesa inclinada vertical, mediante la administración de bloqueadores adrenérgicos beta. Los cardiólogos prefieren —y los autores apoyan esa elección— 400 mg diarios de acebutolol, en parte por su actividad adrenérgica alfa parcial que aumenta la presión arterial basal; sin embargo, 50 mg de atenolol pueden ser igual de eficaces. También se han obtenido buenos resultados con la administración de disopiramida, un fármaco anticolinérgico (Milstein y col.). Otros medicamentos (p. ej., efedrina, metoclopramida, dihidroergotamina) tienen un éxito variable en pacientes específicos, pero su utilidad como medicamentos estándar aún no se define; por lo general, se prefieren los agentes bloqueadores beta.

Antes que nada, el tratamiento del síncope del seno carotídeo consiste en instruir al paciente respecto a las medidas que debe tomar para disminuir los peligros de las caídas (véase más adelante), entre ellas mantener flojos los cuellos de las camisas y volver el cuerpo completo —y no sólo la cabeza— cuando mire hacia los lados. A los pacientes con bradicardia pronunciada o hipotensión durante los ataques se les administra atropina o alguno de los fármacos del grupo de la efedrina, respectivamente. Debe considerarse la necesidad de insertar un marcapaso de doble cámara si la atropina no tiene buenos resultados y los ataques de síncope son incapacitantes. Al parecer, las radiaciones y la desnervación quirúrgica del seno carotídeo producen resultados favorables en algunos pacientes, pero estos procedimientos rara vez son necesarios. Los ataques vasovagales suelen reaccionar bien a un agente anticolinérgico (propantelina a dosis de 15 mg tres veces al día).

En el capítulo 56 se estudia el tratamiento del síndrome de hiperventilación y de la histeria. Se sugiere al lector consultar la obra *Principios de Medicina Interna de Harrison* para una descripción detallada del tratamiento de la hipoglucemia y las diversas arritmias cardiacas que pueden inducir síncope.

En el anciano, los desmayos entrañan el peligro adicional de fractura u otros traumatismos. Por tanto, el paciente que experimenta síncope recurrente debe cubrir el suelo del cuarto de baño y de la bañera con alfombra felpuda gruesa, así como la mayor parte posible del suelo de su casa. El espacio entre la cama y el cuarto de baño es de importancia especial porque ésta es la ruta en la que los desmayos son más frecuentes. Las caminatas al aire libre deben efectuarse sobre suelo blando; el paciente debe evitar quedarse quieto de pie durante largos periodos (los ataques son más probables en esa posición que durante la caminata). En pacientes de edad avanzada que tienen riesgo de caídas recurrentes de cualquier tipo, debe considerarse el uso de protectores acojinados para la cadera.

BIBLIOGRAFÍA

ABBOUD FM: Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 328:1117, 1993.

ALMQUIST A, GOLDENBERG IF, MILSTEIN S, et al: Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 320:346, 1989.

BANNISTER R, MATHIAS W (eds): *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, 4th ed. New York, Oxford University Press, 1999.

BECHIR M, BINGGELI C, CORTI R, et al: Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 107:1620–1625, 2003.

COMPTON D, HILL PM, SINCLAIR JD: Weight-lifters' blackout. *Lancet* 2: 1234, 1973.

ENGEL GL: *Fainting*, 2nd ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1962.

FRANK JI, ROPPER AH, ZUNIGA G: Vasodepressor carotid sinus syncope associated with a neck mass. *Neurology* 42:1194, 1992.

GASTAUT H, FISCHER-WILLIAMS M: Electro-encephalographic study of syncope: Its differentiation from epilepsy. *Lancet* 2:1018, 1957.

GOLDSTEIN DS, HOLMES C, FRANK SM, et al: Cardiac sympathetic dysautonomia in chronic orthostatic intolerance syndromes. *Circulation* 106: 2358–2365, 2002.

JARISCH A, ZOTERMAN Y: Depressor reflexes from the heart. *Acta Physiol Scand* 16:31, 1948.

KAPOOR WN: Evaluation and management of the patient with syncope. *JAMA* 268:2553, 1992.

KAPOOR WN, KARPF M, MAHER Y, et al: Syncope of unknown origin. *JAMA* 247:2687, 1982.

KAUFMANN H: Neurally mediated syncope: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neurology* 45(suppl 5):s12, 1995.

KONTOS HA, RICHARDSON DW, NORVELL JE: Norepinephrine depletion in idiopathic orthostatic hypotension. *Ann Intern Med* 82:336, 1975.

KOSINSKI D, GRUBB BP, TEMESY-ARMOS P: Pathophysiologic aspects of neurocardiogenic syncope: Current concepts and new perspectives. *PACE* 18:716, 1995.

LEVIN B, POSNER JB: Swallow syncope: Report of a case and review of the literature. *Neurology* 22:1086, 1972.

LEVINE RJ: Epidemic faintness and syncope in a school marching band. *JAMA* 238:2373, 1977.

LEWIS T: A lecture on vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism. *BMJ* 1:873, 1932.

LINZER M, PRITCHETT ELC, PONTINEN M, et al: Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 66:214, 1990.

LINZER M, VARIA I, PONTINEN M, et al: Medically unexplained syncope: Relationship to psychiatric illness. *Am J Med* 92:185, 1992.

LIPSITZ LA: Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med* 321:952, 1989.

LIPSITZ LA: Syncope in the elderly. *Ann Intern Med* 99:92, 1983.

LOW PA, OPFER-GEHRKING TL, TEXTOR SC, et al: Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology* 45(suppl 5):19, 1995.

MACDONALD DR, STRONG E, NIELSEN S, POSNER JB: Syncope from head and neck cancer. *J Neurooncol* 1:257, 1983.

MANOLIS AS: The clinical spectrum and diagnosis of syncope. *Herz* 18: 143, 1993.

MARK AL: The Bezold-Jarisch reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1:90, 1983.

MATHIAS CJ, KEGUCHI K, BLEASDALE-BARR K, KIMBER JR: Frequency of family history in vasovagal syncope. *Lancet* 352:33, 1998.

MATHIAS CJ, KIMBER JR: Treatment of postural hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:285, 1998.

MEISSNER L, WIEBERS DO, SWANSON JW, O'FALLON WM: The natural history of drop attacks. *Neurology* 36:1029, 1986.

MILSTEIN S, BUETIKOFER J, DUNNIGAN A, et al: Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotension-bradycardia. *Am J Cardiol* 65:1339, 1990.

OBERG B, THOREN P: Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval veins in the cat: A possible cause of the vasovagal reaction. *Acta Physiol Scand* 85:164, 1972.

ROSS RT: *Syncope*. Philadelphia, Saunders, 1988.

SCHOENBERG BS, KUGLITSCH JF, KARNES WE: Micturition syncope— Not a single entity. *JAMA* 229:1631, 1974.

Shy GM, Drager GA: A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: A clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 2:511, 1960.

Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al: Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 347:878, 2002.

Wallin BG: New aspects of sympathetic function in man, in Stalberg E, Young RR (eds): *Clinical Neurophysiology*. London, Butterworth, 1981, pp 145–167.

Wallin BG, Sundlof G: Sympathetic outflow to muscles during vasovagal syncope. *J Auton Nerv Syst* 6:287, 1982.

Wallin BG, Westerberg CE, Sundlof G: Syncope induced by glossopharyngeal neuralgia: Sympathetic outflow to muscle. *Neurology* 34:522, 1984.

Waxman MB, Yao L, Cameron DA, et al: Isoproterenol induction of vasodepressor-type reaction in vasodepressor-prone persons. *Am J Cardiol* 63:58, 1989.

Weiss S, Capps RB, Ferris EB Jr, Munro D: Syncope and convulsions due to a hyperactive carotid sinus reflex: Diagnosis and treatment. *Arch Intern Med* 58:407, 1936.

Weiss S, Ferris EB Jr: Adams-Stokes syndrome with transient complete heart block of vagovagal reflex origin: Mechanism and treatment. *Arch Intern Med* 54:931, 1934.

CAPÍTULO 19

EL SUEÑO Y SUS ANOMALÍAS

El sueño, ese estado de reposo familiar aún inexplicable en el que está suspendida la conciencia, no es desde luego anormal y pese a ello se lo considera de manera más apropiada en relación con fenómenos anormales porque se observan varias irregularidades interesantes y comunes, algunas de las cuales son muy importantes. Todos los individuos tienen una gran experiencia personal con el sueño, o con la falta de él, y han observado a las personas dormidas, de modo que no se requieren conocimientos especiales para saber algo de dicho estado o reconocer su importancia para la salud y el bienestar. Los beneficios psicológicos y fisiológicos del sueño rara vez se han expresado de manera tan elocuente como lo hizo Tristram Shandy:

> *Éste es el refugio de los desafortunados, el liberador de los prisioneros, el regazo en el que encuentran consuelo los individuos sin esperanza, las personas fatigadas y las que se sienten derrotadas; de todas las funciones suaves y deliciosas de la naturaleza, ésta es la principal; ¡qué felicidad tan grande brinda al hombre cuando las ansiedades y las pasiones del día pasaron!*

Con frecuencia, los médicos atienden a pacientes que sufren algún trastorno del sueño. Más a menudo el problema es la falta de sueño, pero en ocasiones se relaciona con sueño excesivo o algún otro fenómeno peculiar que ocurre en relación con él. Vale la pena revisar ciertos puntos vinculados con el estado de sueño normal y los mecanismos de sueño-vigilia porque es necesario familiarizarse con ellos para comprender los trastornos de sueño. En la actualidad se cuenta con un gran cúmulo de información respecto del sueño y sus anomalías como resultado del reciente desarrollo de la subespecialidad medicina del sueño, y la creación de un gran número de centros para el diagnóstico y el tratamiento de sus alteraciones.

La mayor parte de los trastornos del sueño puede reconocerse y tratarse con facilidad si se presta atención a la descripción que el paciente hace de la anomalía. Sólo los casos complejos o extraños o los que exigen comprobar la ocurrencia de crisis apneicas o convulsiones y otros padecimientos motores durante el sueño requieren estudio en los laboratorios de esta especialidad.

Fisiología del sueño y mecanismos de sueño y vigilia

El sueño, como todos saben, es un fenómeno elemental de la vida y una etapa indispensable de la existencia humana. Representa uno de los ritmos básicos del ciclo de 24 horas (circadiano), reconocible en todas las especies de mamíferos, aves y reptiles. El control nervioso de los ritmos circadianos parece residir en la región ventral anterior del hipotálamo, de manera más específica en los núcleos supraquiasmáticos. Las lesiones en estos núcleos tienen como resultado desorganización de los ciclos de sueño y vigilia y los ritmos de reposo y actividad, temperatura y alimentación. La función básica de la melatonina y el cuerpo pineal en la modulación de esta actividad cíclica se describe en el capítulo 27.

Efectos de la edad Las observaciones del ciclo de sueño y vigilia humanos indican que este fenómeno se vincula con la edad. El recién nacido duerme entre 16 y 20 horas al día y el niño de 10 a 12. El tiempo total de sueño disminuye a un nivel de nueve a 10 horas a los 10 años de edad y de siete a 7.5 durante la adolescencia. En la parte más tardía de la vida adulta tiene lugar una reducción gradual hasta 6.5 horas. Sin embargo, hay grandes diferencias individuales en la duración y la profundidad del sueño, al parecer a causa de factores genéticos, condicionamiento durante el principio de la vida, grado de actividad física y estados psicológicos particulares.

El patrón del sueño, que en la vida terrestre se ajusta a las 24 h del día, varía también en las diferentes épocas de la vida. El ritmo circadiano, con predominio de la vigilia durante el día y el sueño durante la noche, empieza a manifestarse sólo después de las primeras semanas de la vida posnatal del lactante nacido a término; conforme el niño madura omite la siesta de la mañana y a continuación sucede lo mismo con la siesta de la tarde; entre el cuarto y el quinto año el sueño se consolida en un solo periodo nocturno prolongado. (En realidad, una gran parte de la población mundial aún toma una siesta por la tarde como patrón de sueño y vigilia de toda la vida.) Este patrón alternante de sueño y vigilia persiste durante la adolescencia y los años de la vida adulta, a menos que se altere por enfermedades emocionales o físicas; la fragmentación del patrón del sueño se inicia en la parte tardía de la vida del adulto. En los años subsecuentes, la frecuencia de los despertares nocturnos tiende a incrementarse y los periodos de vigilia diurnos a interrumpirse por un sueño episódico que dura de unos cuantos segundos a unos minutos (microsueño), así como por siestas más prolongadas. Desde los 35 años de edad en adelante las mujeres son propensas a dormir un poco más que los varones.

Etapas del sueño Loomis y colaboradores y Aserinsky, Dement y Kleitman, mediante análisis EEG y poligráfico, hicieron contribuciones importantísimas a los conocimientos de la fisiología del sueño. Como resultado de estos estudios, se definieron cinco etapas del sueño representativas de dos mecanismos fisiológicos alternantes. En cada etapa se produce actividad eléctrica del encéfalo en ciclos organizados y recurrentes, lo que se conoce como *estructura del sueño*. Estas observaciones permitieron descartar ideas anticuadas según las cuales el sueño era un estado puramente pasivo que sólo reflejaba fatiga y reducción de los estímulos ambientales, además de que el sueño y el coma tenían en esencia las mismas bases anatomofisiológicas. A medida que las etapas electrofisiológicas del sueño progresan, éste se vuelve más profundo, lo que significa que el despertar requiere un estímulo más intenso.

En el electroencefalograma (EEG), el estado de vigilia relajado con los ojos cerrados se acompaña de ondas alfa sinusoidales de 9 a 11 Hz (ciclos por segundo) y actividad rápida de bajo voltaje de frecuencia mixta. El electromiograma (EMG) es silencioso cuando el paciente se encuentra sentado o en reposo y tranquilo, salvo por los movimientos faciales (mímicos). Si el individuo está somnoliento, como sucede cuando la primera etapa del sueño se establece, los párpados empiezan a cerrarse, los ojos pueden vagar con lentitud de un lado a otro y las pupilas se tornan más pequeñas. Conforme la primera etapa del sueño evoluciona, los músculos se relajan y el patrón del EEG cambia al de voltaje cada vez más bajo y frecuencia mixta, con una pérdida de las ondas alfa; esto se relaciona con movimientos oculares rodantes y lentos y se conoce como *etapa 1 del sueño*. A medida que cambia a la *etapa 2 del sueño* aparecen descargas de 0.5 a 2 seg de ondas biparietales de 12 a 14 Hz (husos del sueño) y complejos agudos de ondas lentas de gran amplitud (ondas vértice) (fig. 19-1). El sueño profundo de las *etapas 3 y 4*, también llamado *sueño de ondas lentas*, se compone

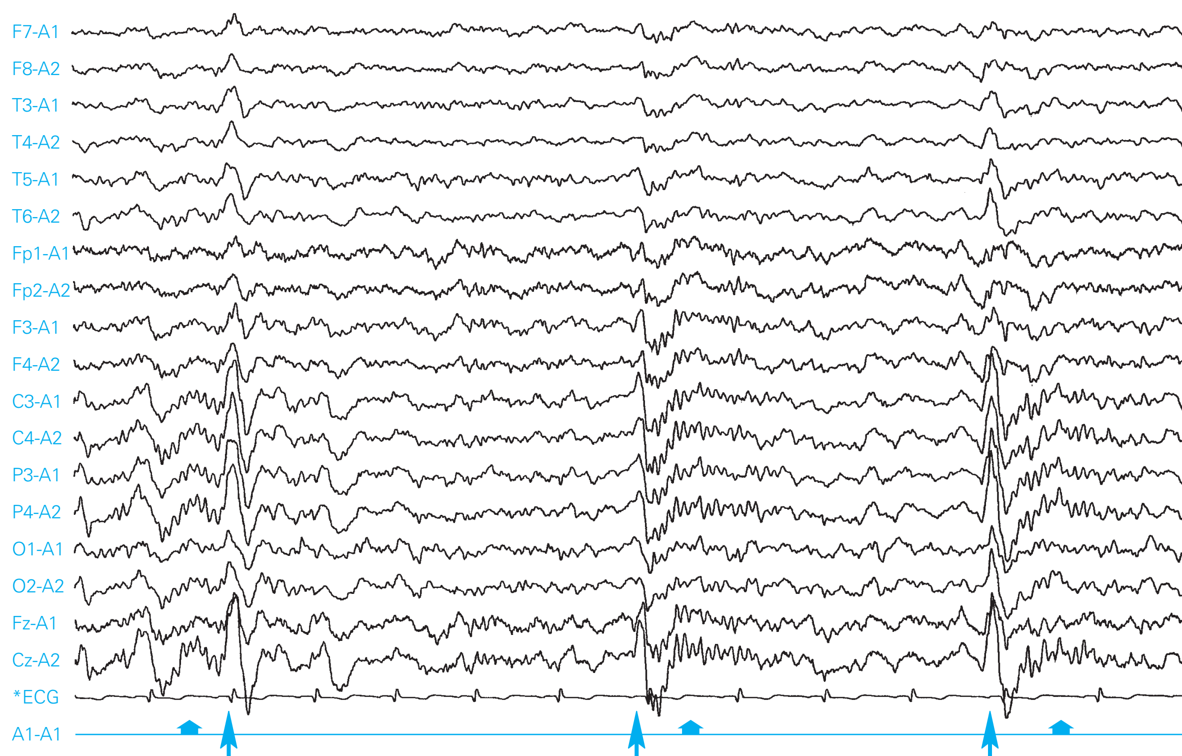


Figura 19-1. EEG convencional (30 mm/seg) de una mujer joven saludable en etapa 2 del sueño que muestra ondas del vértex (*flechas grandes*) y husos del sueño (*flechas pequeñas*) que se observan mejor en las regiones centrales.

de una proporción incrementada de ondas delta (1 a 2 Hz) de gran amplitud (0.75 mV) en el EEG. Si los párpados se elevan con suavidad suele observarse que los globos oculares están exotrópicos y que las pupilas son incluso más pequeñas que antes, pero que conservan su reacción a la luz. La última, o quinta, etapa del ciclo de sueño se vincula con una mayor reducción en el tono muscular, excepto en los músculos extraoculares, y descargas de movimientos oculares rápidos (MOR) por detrás de los párpados cerrados. Al mismo tiempo, el EEG se torna desincronizado, es decir, tiene un patrón de descarga de bajo voltaje y alta frecuencia. Las cuatro primeras etapas de sueño se denominan de *movimientos oculares no rápidos (NMOR)* o *sueño tranquilo o sincronizado*; la última etapa se designa de manera variable como *sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), de ondas rápidas, no sincronizado* o *desincronizado*. Estas características se ilustran en la figura 19-2.

Durante la primera parte del sueño nocturno típico el adulto joven y de edad intermedia normal pasa de manera sucesiva por las etapas 1, 2, 3 y 4 del sueño NMOR. Al cabo de 70 a 100 min, gran parte de los cuales está ocupada por las etapas 3 y 4 del sueño, ocurre el primer periodo de sueño MOR, que casi siempre se anuncia por un incremento transitorio de los movimientos corporales y un cambio del patrón EEG desde la etapa 4 a la 2. Este ciclo NMOR-MOR se repite casi en el mismo intervalo cuatro a seis veces durante la noche de acuerdo con la duración total del sueño. El primer periodo MOR puede ser breve; los últimos ciclos tienen menos sueño de la etapa 4 o ninguna parte de esta etapa. En la porción final del sueño nocturno los ciclos consisten en esencia en dos etapas alternativas: sueño MOR y sueño de etapa 2 (de complejo de ondas en huso y K).

Los neonatos a término pasan cerca de 50% de su sueño en la etapa MOR (aunque pueden tener un EEG y características de los movimientos oculares diferentes respecto de los adultos). El ciclo del sueño del recién nacido dura alrededor de 60 min (50% MOR, 50% NMOR, por lo general con alternancia durante un periodo de 3 a 4 horas entre los alimentos), pero con el paso de la edad el ciclo del sueño se prolonga hasta un nivel de 90 a 100 min. Entre 20 y 25% del tiempo total del sueño en los adultos jóvenes consiste en sueño MOR, 3 a 5% corresponde a la etapa 1, 50 a 60% a la etapa 2 y 10 a 20% a las etapas 3 y 4 combinadas. La cantidad de sueño durante las etapas 3 y 4 disminuye con el paso de la edad y las personas de más de 70 años de edad casi carecen de sueño de la etapa 4 y sólo pasan ratos pequeños en el sueño de la etapa 3 (fig. 19-3). El ciclo de 90 a 100 min es bastante estable en cualquier persona y se cree que sigue en operación en grado menos perceptible durante el estado de vigilia en relación con la motilidad gástrica cíclica, el hambre, los grados de estado de alerta y la capacidad para la actividad cognoscitiva.

Cambios fisiológicos y ensoñaciones en los sueños NMOR y MOR La comparación entre los cambios fisiológicos del sueño NMOR y el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) es muy instructiva. Ya se mencionó el cambio del patrón electroencefalográfico. Las neuronas corticales tienden a descargarse en andanadas sincronizadas durante el sueño NMOR y en andanadas no sincronizadas en los estados de vigilia; en el sueño MOR el patrón EEG también suele ser asincrónico. Se considera que las ensoñaciones visuales más complejas ocurren en el periodo MOR y se recuerdan de manera más consistente si el sujeto se despierta en ese momento. Es importante señalar que es posible que sujetos que se despiertan del sueño NMOR comenten una actividad mental similar, aunque de forma menos consistente. Puesto que el tiempo empleado en el NMOR es mucho mayor que en el MOR, una considerable porción de las ensoñaciones ocurre fuera de los periodos MOR. Los sujetos se despiertan con facilidad del sueño MOR, pero despertar a una persona durante las etapas 3 o 4 del sueño NMOR es mucho más difícil; quizás el despertar completo requiera cinco minutos o más, tiempo durante el cual el sujeto puede estar desorientado y confundido (si es posible, los médicos requeridos durante la noche deben evitar tomar decisiones médicas durante este breve periodo).

Como se mencionó antes, la actividad muscular tónica es mínima durante el sueño MOR, aunque aún pueden identificarse pequeñas fasciculaciones de los músculos faciales y digitales (manos y pies).

Los movimientos oculares del sueño MOR son conjugados y se producen en todas direcciones (más en sentido horizontal que vertical). Ocurren movimientos burdos del cuerpo cada 15 minutos en todas las etapas del sueño pero son máximos en la transición entre los sueños MOR y NMOR, momento en que la persona que duerme cambia de posición, por lo general de un lado a otro (la mayoría de las personas duerme sobre su costado). En un estudio más reciente se observó que el sueño MOR tiene componentes fásico y tónico. Además de los movimientos oculares rápidos, los fenómenos fásicos consisten en dilatación y constricción alternadas de las pupilas y elevación de la presión sanguínea, así como fluctuaciones de la presión arterial, el pulso y la respiración. Las actividades fásicas se vinculan con las andanadas de actividad neuronal en los núcleos vestibulares y tienen la mediación del fascículo longitudinal medial y los núcleos motores oculares, los núcleos del rafe medio y los fascículos corticonucleares y corticoespinales. Durante los periodos afásicos del sueño MOR se inhiben las neuronas espinales alfa y gamma, las reacciones H disminuyen y los reflejos tendinosos posturales y flexores (miotáxico fásico) se reducen o desaparecen. Esta flacidez o atonía, que es notable en los músculos abdominales, los de las vías respiratorias superiores y los intercostales, puede poner en peligro la respiración durante el sueño MOR y representar una amenaza para la vida en los lactantes con dificultades respiratorias excesivas, lo mismo que en los sujetos con obesidad, cifoescoliosis, distrofia muscular y otras parálisis neuromusculares (Guilleminault y Dement).

Desde hace tiempo se sabe que la temperatura corporal disminuye un poco durante el sueño; empero, aunque el individuo no se quede dormido, aun así experimenta una reducción de la temperatura corporal como parte de la curva circadiana de la temperatura (24 h). Este descenso de la temperatura también es independiente del ciclo de decúbito y ambulatorio de 24 h. Durante el sueño la disminución de la temperatura se produce sobre todo en el periodo NMOR y lo mismo sucede con la frecuencia cardiaca y la respiración; ambas se tornan más lentas y regulares en este periodo. El flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno cerebrales se reducen durante el sueño NMOR y se incrementan durante el sueño MOR. Además, el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo global del encéfalo decaen de manera notable durante el sueño NMOR; en cambio, el metabolismo del flujo sanguíneo se restaura hasta el nivel del estado de vigilia durante el sueño MOR (Madsen y Vorstrup). En el transcurso de este último se eleva la presión intracraneal, tal vez como resultado de un incremento del flujo sanguíneo. Braun y colegas, quienes usaron la tomografía por emisión de positrones (PET) para estudiar el sueño MOR, observaron la activación selectiva de las cortezas visuales extraestriadas y las regiones límbica y paralímbica, con atenuación concomitante de la actividad en la corteza visual primaria y las áreas de asociación frontal. Estos autores conjeturan que el sueño activa las áreas de asociación visual y sus conexiones paralímbicas, y que estas regiones operan de manera independiente de la modulación del lóbulo frontal, lo que quizás explique la aceptación carente de crítica del contenido extravagante de los sueños y la desordenada relación temporal, además del incremento emocional que distingue a las ensoñaciones.

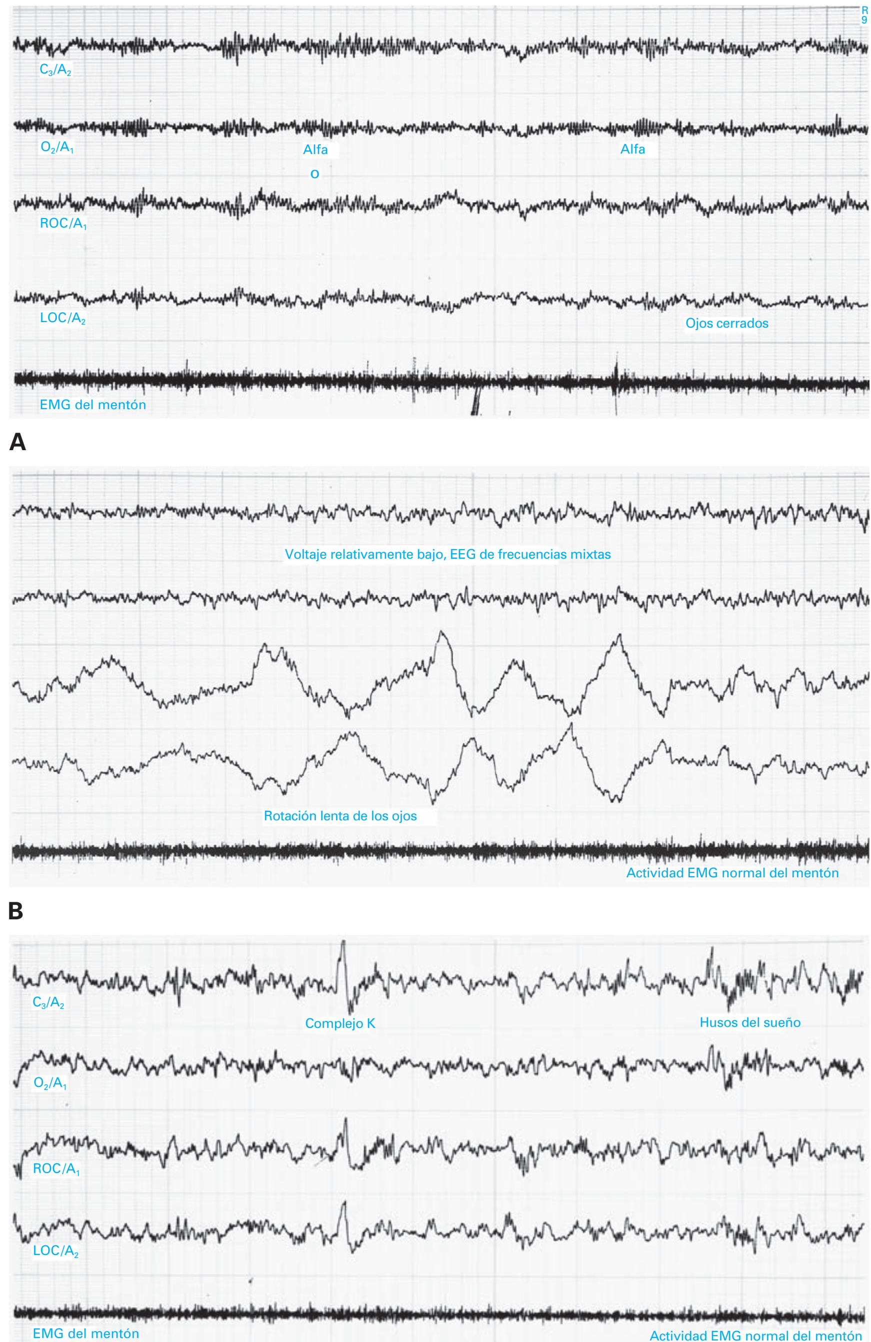
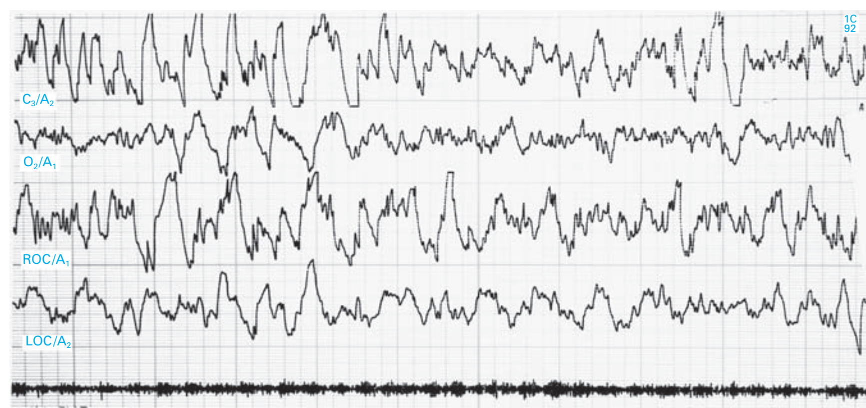
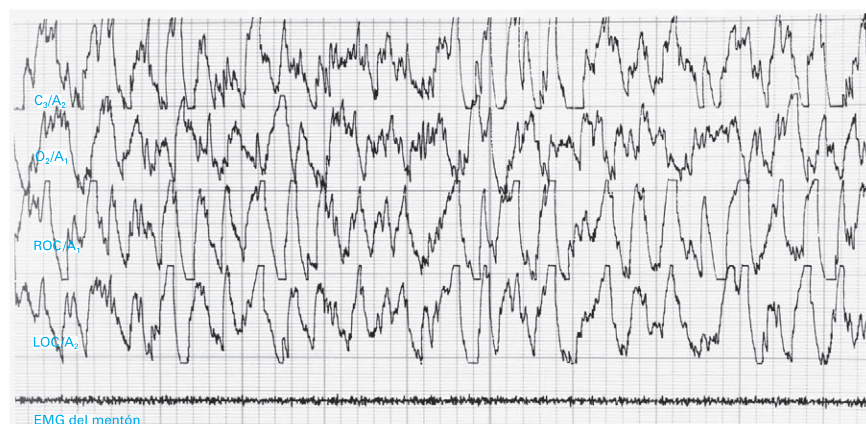


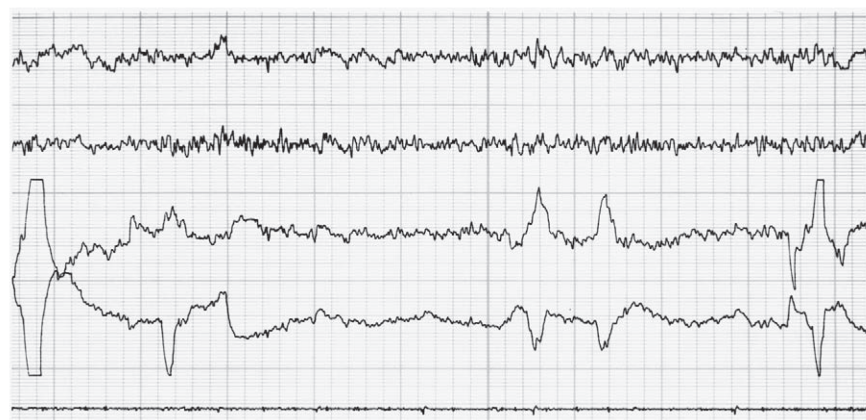
Figura 19-2. Registros polisomnográficos representativos de adultos en el estado de vigilia y varias etapas del sueño. Los registros se realizaron a la velocidad convencional de un laboratorio del sueño de 10 mm/seg (es decir, la velocidad del papel es de un tercio del registro estándar EEG clínico). *A*, *registros superiores*: estado de vigilia (con los ojos cerrados). El ritmo alfa es notorio en el EEG. Actividad EMG normal del mentón. *B*, *registros medios*: etapa 1 del sueño. La aparición del sueño se define por la disminución de las amplitudes de las ondas alfa en el canal EEG occipital ("apariencia plana"). *C*, *registros inferiores*: etapa 2 del sueño, caracterizada por la aparición de complejos simples de ondas (K) de amplitud alta y descargas de ondas de 13 a 16 Hz (husos del sueño) en un fondo de frecuencia baja.



D



E



F

***Figura 19-2* (continuación).** *D*, *registros superiores:* etapa 3 del sueño. Aparición de ondas lentas de alto voltaje (delta). *E*, *registros medios:* etapa 4, la más profunda del sueño, con actividad predominante de ondas delta de 50% de una muestra de 30 seg. *F*, *registros inferiores:* sueño MOR, caracterizado por episodios de movimientos rápidos de los ojos y contracciones musculares ocasionales en un EMG del mentón por lo demás plano.

Nota técnica: en cada registro se ilustran cuatro sitios del mismo montaje: C_3/A_2, central izquierdo a mastoideo derecho; O_2/A_1, occipital derecho a mastoideo izquierdo; ROC/A_1, canto externo derecho a mastoideo izquierdo; LOC/A_2, canto externo izquierdo a mastoideo derecho. Se agrega un registro EMG del mentón a cada trazo. (Adaptado con autorización de Butkov N. Atlas of Clinical Polysomnography. Vol. 1. Synapse Media, 1996.)

La excreción de orina disminuye durante el sueño, lo mismo que la cantidad absoluta de sodio y potasio que se eliminan durante dicho estado; no obstante, la densidad y la osmolaridad de la orina aumentan, tal vez a causa del incremento de la excreción de hormona antidiurética y la resorción de agua. Los impulsos parasimpáticos se activan de manera periódica en el sueño MOR; la actividad simpática se suprime. La respiración es más irregular y la frecuencia cardiaca y la presión arterial fluctúan. Se producen de manera periódica erecciones del pene, por lo general durante los periodos del sueño MOR.

Existen diversos cambios hormonales que mantienen una relación regular con el ciclo de sueño y vigilia. La secreción de cortisol y sobre todo la de hormona estimulante de la tiroides disminuyen al principio del sueño. A menudo se identifican concentraciones elevadas de cortisol al despertar. La melatonina, elaborada por la glándula pineal, se produce durante la noche y deja de elaborarse cuando la luz del sol estimula la retina (véase cap. 27). Durante las primeras 2 h del sueño hay una fase rápida de descarga de secreción de hormona del crecimiento, sobre todo durante las etapas 3 y 4. Esta característica persiste durante la madurez y la parte tardía de la vida del adulto y a continuación desaparece. La secreción de prolactina se incrementa durante la noche en varones y mujeres, y las concentraciones plasmáticas más elevadas se encuentran poco después de que el sueño inicia. Además, la secreción de hormona luteinizante aumenta durante el sueño en varones y niñas púberes.

Neurofisiología del sueño Pruebas provenientes de estudios en animales indican que los mecanismos fisiológicos que se encargan de las fases NMOR y MOR del sueño se encuentran en la formación reticular pontina y reciben la influencia de la acetilcolina y las dos aminas biógenas 5-hidroxitriptamina (serotonina) y noradrenalina. Las *neuronas serotoninérgicas* se localizan en las regiones del rafe de la línea media o en sus alrededores en el puente; los grupos más bajos de las células del rafe se proyectan hacia el bulbo raquídeo y la médula espinal; los más rostrales hacia la corteza temporal media (límbica) y los núcleos dorsales del rafe hacia el cuerpo neoestriado, las cortezas cerebral y cerebelosa y el tálamo. Las *neuronas ricas en noradrenalina* se concentran en el *locus ceruleus* y los núcleos relacionados del tegmento central del mesencéfalo caudal, lo mismo que en otras regiones tegmentarias laterales y ventrales. Estas neuronas se proyectan hacia abajo hasta las células del asta anterior de la médula espinal y hacia arriba, por fascículos tegmentarios de localización central, hasta los núcleos talámicos e hipotalámicos específicos y toda la corteza cerebral y, por medio del pedúnculo cerebeloso superior, hacia la corteza cerebelosa. Se encuentran *neuronas colinérgicas* en dos sitios principales de la región parabraquial del tegmento pontino dorsolateral: el grupo pedunculopontino de núcleos y el grupo tegmentario dorsal lateral. Los grupos de células colinérgicas se proyectan en sentido rostral, pero la anatomía precisa de este sistema de proyección aún no se define. Las células de estos grupos constituyen partes del sistema activador reticular ascendente.

Hobson propuso primero que la oscilación básica del ciclo del sueño es el resultado de la interacción recíproca de neurotransmi-

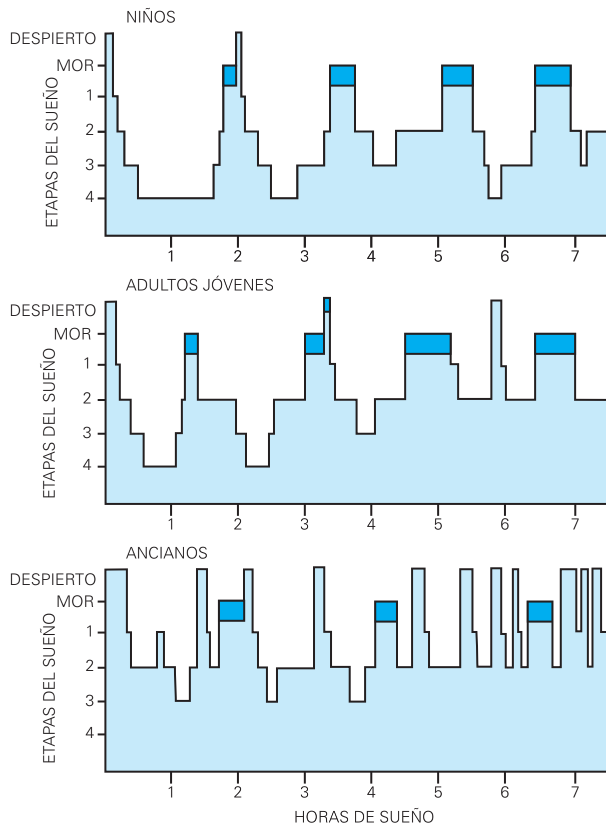


Figura 19-3. Ciclos del sueño normales. El sueño MOR (áreas oscuras) ocurre en forma cíclica durante toda la noche a intervalos aproximados de 90 minutos en todos los grupos de edad. El sueño MOR muestra poca variación en los diferentes grupos de edad, mientras que la etapa 4 del sueño decrece con la edad. (Redibujada con autorización de Kales y Kales *et al*.)

sores excitatorios e inhibitorios. Los registros de una sola célula de la formación reticular pontina sugieren que hay dos poblaciones neuronales interconectadas cuyos niveles de actividad fluctúan de manera periódica y recíproca. Según esta teoría, durante el estado de vigilia la actividad de las neuronas aminérgicas (inhibitorias) es elevada y la de las neuronas colinérgicas es baja a causa de esta inhibición. Durante el sueño NMOR la inhibición aminérgica disminuye en forma gradual y la excitación colinérgica se incrementa; el sueño MOR sobreviene cuando este cambio se completa. Es probable que dichos circuitos neuronales monoaminérgicos sufran la modulación de aferencias de neuronas hipotalámicas que secretan hipocretina, pero aún se desconocen los detalles de este sistema de control. Más adelante se comenta la hipocretina, un péptido que tiene gran importancia en la fisiopatología de la narcolepsia.

A pesar del valor heurístico indudable de la hipótesis de interacción recíproca de Hobson, algunos de sus aspectos persisten como motivos de controversia. Aunque en general se acepta que los mecanismos colinérgicos promueven de manera selectiva el sueño MOR y sus componentes, como movimientos oculares rápidos, ausencia de actividad en los músculos contra la gravedad (es decir, atonía) y EEG desincronizado, resulta más difícil establecer la función de las aminas. Por lo tanto, las lesiones del locus ceruleus y los núcleos del rafe, que contienen neuronas ricas en noradrenalina, no alteran el sueño MOR. No obstante, se cuenta con un considerable cuerpo de datos farmacológicos que sugieren que la disminución de las monoaminas incrementa la actividad MOR y viceversa. Puesto que la cantidad principal de neuronas colinérgicas y aminérgicas se halla en el grupo pedunculopontino de núcleos, Shiromani y colaboradores sugirieron que la interacción entre estas neuronas ocurre en la región de los núcleos pedunculopontinos, más que en la formación reticular pontina medial, como lo sugirieron Hobson y colaboradores.

Solms puso en duda el enfoque tradicional de que las ensoñaciones y el sueño MOR poseen una conexión obligada o incluso cercana. Dicho autor presentó la principal alternativa al modelo de Hobson. Entre los pacientes con lesiones que suprimieron o alteraron el sueño MOR, este investigador cita varios casos en los que las ensoñaciones persistieron. Por el contrario, en nueve de estos sujetos con lesiones basales del cerebro anterior (frontales) las ensoñaciones se perdieron al menos por un tiempo, mientras que los periodos de MOR se mantuvieron sin alteraciones durante toda la noche. Esta misma observación se hizo muchos años atrás en personas sometidas a leucotomías prefrontales. Solms propuso que los sistemas dopaminérgicos en las áreas basales del cerebro anterior producen o modulan las ensoñaciones. Apoyan este enfoque informes de disminución de la respiración en individuos que reciben tratamiento con bloqueadores dopaminérgicos y el mejoramiento del sueño referido por pacientes que consumen L-dopa (las principales vías dopaminérgicas intracorticales se originan en los lóbulos frontales).

La detallada revisión de Culebras y otros autores evidencia que aún no existe un acuerdo en relación con la integración de todos estos mecanismos del tallo cerebral en la producción del sueño y las ensoñaciones.

Función del sueño y las ensoñaciones

Fisiólogos y psiquiatras examinan este aspecto. Parkes revisó las principales teorías —restitución corporal, facilitación de la función motora, consolidación del aprendizaje y la memoria— y tiende a coincidir con la conclusión carente de gramática pero inequívoca de Popper y Eccles: “el sueño es una inconsciencia natural repetida de la que ni siquiera sabemos su razón de ser”. No existen pruebas convincentes de que el material aprendido se estabilice mientras se duerme ni puede sugerirse la noción de que la función del sueño es producir las ensoñaciones, al menos hasta donde se conoce acerca de la utilidad y el significado de éstas. Con base en lo plausible y lógico, se prefiere el concepto simple de que el sueño restablece la fuerza y la energía física y mental.

En cuanto a los cambios neurofisiológicos que tienen lugar durante la ensoñación, Braun y colaboradores, quienes usaron la tomografía por emisión de positrones (PET) para estudiar el sueño MOR, observaron la activación selectiva de las cortezas visuales extraestriadas y las regiones límbica y paralímbica, con atenuación concomitante de la actividad en la corteza visual primaria y las áreas de asociación frontal. La relación de estos hallazgos con la naturaleza de las ensoñaciones se revisa más adelante. Con base en estos estudios y otros similares, varios autores piensan que la supresión de la actividad frontal durante las ensoñaciones en el momento en que las áreas de asociación visual y sus conexiones paralímbicas están activadas puede explicar la aceptación carente de crítica del contenido visual extraño, las desordenadas relaciones temporales y el incremento emocional que caracterizan a las ensoñaciones. Lo anterior concuerda con la opinión más reciente de Hobson acerca de los sueños como una forma de delirio. (Ésta es una idea interesante y atractiva, pero explica poco dado que la naturaleza del delirio se desconoce.) Como una alternativa que vincula las ensoñaciones con el significado inherente para el individuo, Solms sugiere que la activación de los sistemas dopaminérgicos frontales, las mismas vías que participan en las conductas biológicas, implica que las ensoñaciones pueden expresar deseos y conductas latentes, una interpretación psicoanalítica que expresó Freud en su obra *La interpretación de los sueños*. Los autores se mantienen escépticos respecto de estas opiniones.

Efectos de la privación total y parcial del sueño Los animales de experimentación privados del sueño mueren en un plazo de unas cuantas semanas, sin importar cuál sea la manera en que se alimenten, beban y se los albergue (Rechtschaffen y col.), pero no se sabe si el grado de privación semejante del sueño produce la muerte en el ser humano. No obstante, las personas privadas del sueño sufren diversos síntomas desagradables, muy distintos de los efectos de los tipos ordinarios de insomnio.

A pesar de muchos estudios acerca de los efectos emocionales y cognoscitivos dañinos de la falta de sueño, aún se sabe poco. Los seres humanos experimentan somnolencia creciente, fatiga, irritabilidad y dificultades para concentrarse si se privan del sueño durante periodos de 60 a 200 h (NMOR y MOR). La ejecución de actividades motoras que requieren habilidad también se deteriora: el sujeto puede desempeñar tareas de duración breve y ritmo lento, pero si se le exige rapidez y perseverancia no puede efectuarlas. El individuo se descuida a sí mismo, su incentivo para trabajar se desvanece, el pensamiento y la acción sostenidos se interrumpen a causa de lapsos de la atención, su juicio se trastorna y se vuelve cada vez menos inclinado a comunicarse. Con la privación sostenida del sueño la somnolencia se torna cada vez más intensa, los periodos momentáneos de sueño se hacen más frecuentes ("microsueño") y la tendencia a todos los tipos de errores y accidentes se vuelve más notable. Por último, las personas privadas del sueño no pueden percibir de manera precisa su orientación y conservarla. Ilusiones y alucinaciones, sobre todo visuales y táctiles, se intercalan en su estado de conocimiento y se tornan más persistentes conforme el periodo sin dormir se prolonga.

Los signos neurológicos que deben notarse son nistagmo leve e inconstante, trastorno de los movimientos oculares o sacudidas, pérdida de la acomodación, exoforia, temblor ligero de las manos, ptosis de los párpados, facies sin expresión y dificultad para el lenguaje, con pronunciaciones erróneas y elección incorrecta de las palabras. El EEG muestra disminución de las ondas alfa y el cierre de los ojos ya no genera actividad alfa. El umbral convulsivo se reduce y pueden activarse los focos convulsivos en el electroencefalograma. La concentración sanguínea de 17-hidroxicorticoesteroides se incrementa, lo mismo que la excreción de catecolaminas.

Rara vez, y quizá sólo en personas predispuestas, la pérdida del sueño produce una crisis psicótica (2 a 3% de los 350 pacientes privados del sueño que Tyler estudió). El sujeto puede ponerse frenético, gritar, sollozar y murmurar palabras incoherentes sobre las cosas que ve y a menudo expresa delirios fragmentados y pensamientos paranoides.

Durante la recuperación de la privación prolongada del sueño la cantidad de sueño que se logra nunca es igual a la cantidad perdida. Es probable que esto se deba a la intrusión de periodos breves de sueño durante el estado de vigilia, que si se sumaran representarían una considerable cantidad de tiempo (es casi imposible privar por completo del sueño a un ser humano o un animal). Cuando el individuo se queda dormido después de un periodo prolongado de privación del sueño entra con prontitud en la etapa 4 del sueño NMOR, que prosigue durante varias horas a expensas de la etapa 2 y el sueño MOR. Sin embargo, hacia la segunda noche de la recuperación el sueño MOR reaparece y excede al del periodo previo de la privación. Al parecer, el sueño NMOR de etapa 4 es la fase más importante del sueño para restaurar las funciones alteradas que resultan de la privación prolongada del sueño.

Los efectos de la privación diferencial del sueño son más difíciles de interpretar que los de la privación total o casi total. Algunos sujetos en los que el sueño MOR se impide noche tras noche manifiestan tendencia creciente a la hiperactividad, la labilidad emocional y la impulsividad, un estado que puede compararse con la actividad incrementada, el apetito excesivo y la hipersexualidad de los animales privados del sueño MOR. Pese a ello, es notable que en el ser humano los inhibidores de las monoaminas (p. ej., fenelcina) suprimen por completo el sueño MOR durante meses o años sin daño manifiesto. En contraste, la privación diferencial del sueño NMOR (etapas 3 y 4) produce hiporreactividad y somnolencia excesiva.

Puesto que la necesidad de dormir varía de manera considerable de una persona a otra, es difícil decidir qué es lo que puede llamarse privación parcial del sueño. Ciertos individuos raros funcionan en apariencia bien si duermen cuatro horas o incluso menos durante un periodo de 24 horas; en cambio, otros, que duermen muchas horas, dicen que no logran el beneficio máximo que cabría esperar.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Insomnio

La palabra *insomnio* significa incapacidad crónica para dormir a pesar de la oportunidad adecuada para hacerlo y se emplea de manera popular para referirse a cualquier trastorno de la duración, la profundidad o las propiedades restauradoras del sueño. Puede presentarse dificultad para conciliar el sueño o mantenerse dormido, es posible que el despertar ocurra demasiado temprano o que suceda una combinación de estas quejas. En la actualidad, resulta imposible precisar lo que en verdad constituye el insomnio a causa de la incertidumbre respecto de las cantidades exactas de sueño que se requieren y la participación de dicho estado en el funcionamiento del cuerpo humano. Todo lo que puede decirse es que cualquier forma de desvelo es una queja frecuente (20 a 40% de la población) y que es más acentuada en los ancianos y las mujeres. Sólo una pequeña proporción de las personas que perciben que su sueño es insuficiente solicita ayuda profesional o toma comprimidos para dormir (Mellinger y col.).

Pueden reconocerse dos clases generales de insomnio: una en la que parece haber una anomalía primaria del mecanismo normal del sueño y otra en la que el trastorno del sueño es secundario a una enfermedad médica o psicológica. Los estudios poligráficos definen a otro subgrupo más, los "seudoinsomnes", que en realidad duermen lo suficiente aunque consideran que su tiempo de dormir está acortado.

Insomnio primario Este término debe reservarse para el trastorno en el que el sueño nocturno se altera durante periodos prolongados y no puede encontrarse ningún síntoma de neurosis, depresión u otras enfermedades psiquiátricas o médicas para explicar la alteración del sueño. En algunos pacientes, como los descritos por Hauri y Olmstead, el trastorno dura toda la vida. A diferencia de los sujetos raros que parecen quedar satisfechos con dormir cuatro horas o incluso menos en una noche, los insomnes sufren los efectos de la privación parcial del sueño y recurren a toda clase de sustancias y diversas técnicas para inducir o conservar el sueño. Sus vidas terminan por girar alrededor del problema del sueño a tal grado que se los denomina "pedantes del sueño" o "hipocondriacos del sueño". Aunque a menudo no se confía en lo que los individuos insomnes dicen, Rechtschaffen y Monroe confirmaron que la mayoría de ellos duerme en realidad por periodos más cortos, se mueve y despierta con mayor frecuencia, dedica menos tiempo al sueño de etapa 4 que las personas normales y muestra un despertar fisiológico incrementado. Los inventarios de personalidad revelan una alta incidencia de trastornos psicológicos en este grupo, pero no se sabe si éstas son las causas o el efecto. Aunque las víctimas del insomnio, sin considerar la causa, tienden a exagerar la cantidad de sueño que pierden, el insomnio primario debe reconocerse como una entidad y no como un rasgo neurótico.

Insomnio secundario o circunstancial Este tipo de insomnio, que suele ser transitorio, muchas veces se atribuye a dolor o algún otro trastorno corporal reconocible, como uso de fármacos o alcohol o, lo que es más común, ansiedad, preocupaciones o depresión. De los trastornos médicos que producen estados de vigilia anormales sobresalen algunos, como el dolor articular o en la columna

vertebral, el malestar abdominal de la úlcera péptica y el carcinoma, las insuficiencias pulmonar y cardiovascular, el prostatismo y el síndrome de "piernas inquietas" y de movimientos periódicos de las piernas que ocurren durante el sueño.

"Piernas inquietas", movimientos periódicos de las piernas durante el sueño y alteraciones relacionadas El trastorno conocido como *síndrome de piernas inquietas* (*anxietas tibiarum*) puede retardar regularmente el inicio del sueño o bien ocurrir en sus etapas iniciales. Esta alteración posee una frecuencia sorprendente y afecta a más de 2% de la población. El paciente se queja de molestia y estiramiento desagradables en las pantorrillas y los muslos, acompañados con frecuencia de sensaciones de deslizamiento y serpenteantes. Los síntomas son efecto del reposo y se alivian con rapidez y de modo temporal al mover las piernas. Es posible suprimir de manera breve y voluntaria una compulsión para mover las piernas pero al final es irresistible. El movimiento de las extremidades alivia la sensación muy poco tiempo. La fatiga excesiva puede originar sensaciones musculares anormales ("estiramiento"), pero el interrogatorio cuidadoso diferencia el último trastorno y asimismo los calambres nocturnos benignos de los músculos de las piernas del síndrome de piernas inquietas. Es interesante señalar que una proporción de los sujetos tiene síntomas similares en los brazos, sobre todo en quienes no respondieron al tratamiento médico. En algunos casos continúan durante el día la inquietud y las sensaciones en las piernas; en las personas afectadas de manera más grave se presentan casi de manera continua. La fatiga empeora los síntomas y éstos suelen empeorar en la época de calor.

Por lo general, el síndrome es benigno e idiopático y persiste durante años. En ocasiones es el preludio de una neuropatía periférica, en particular relacionada con uremia. En unos cuantos casos el síndrome se ha acompañado de anemia ferropriva y valores bajos de ferritina, además de una afección tiroidea, embarazo, tabaquismo, ciertos medicamentos como antidepresivos y antihistamínicos y venas varicosas. Asimismo, se han encontrado valores reducidos de hierro en líquido cerebroespinal (CSF) con movimientos periódicos de los miembros durante el sueño. No se ha definido bien la base de ello. Una hipótesis sostiene que la falta de hierro en los núcleos basales favorece una disminución de la unión de agonistas de dopamina por receptores y transportadores de dopamina, como se publicó en estudios en los que se utilizaron PET y tomografía con emisión de fotón único.

Los *movimientos periódicos de la pierna durante el sueño* son una alteración muy relacionada, si no es que idéntica, que causa con frecuencia pérdida del sueño y somnolencia en el transcurso del día o perturba al compañero de cama. Se han referido de modo original como "mioclono nocturno" y son más lentos que las sacudidas mioclónicas. Estas últimas consisten en una serie de movimientos repetitivos de los pies y las piernas que ocurren cada 20 a 90 seg durante varios minutos hasta una hora; el principal afectado es el tibial anterior, con dorsiflexión del pie y el dedo grueso, algunas veces seguida por flexión de la cadera y rodilla. Los movimientos son semejantes a la reacción de flexión triple (Babinski), que puede desencadenarse en personas dormidas normales. Estos movimientos producen microdespertares frecuentes o despertar completo si son graves y periódicos. Por lo regular, el sujeto no tiene conciencia de estos movimientos relacionados con el sueño en el momento que ocurren; lo señala su compañero de cama o sospecha lo que ocurre por el desorden de las prendas de cama. Este tipo de movimiento periódico de las extremidades inferiores se vincula con "piernas inquietas", así como con narcolepsia, apnea del sueño, uso de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina, L-dopa y abstinencia de anticonvulsivos y fármacos hipnóticos sedantes.

Además, algunos individuos tienen verdaderas *sacudidas mioclónicas* en los músculos de las piernas o el tronco, a menudo relacionadas con *discinesias* que son difíciles de caracterizar pero pueden incluir movimientos similares a la marcha y abducción-aducción arrítmica de una o ambas piernas o un brazo, como se revisó en una sección anterior. En pocos pacientes, sobre todo en los más ancianos con una forma grave de trastorno nocturno, estos movimientos y el mioclono desembocan en el despertar y se acompañan de pisotones, rotación del cuerpo y caminata en el lugar que están sólo de manera parcial bajo el control voluntario. Estos fenómenos diurnos pueden responder a los opiáceos en algunos casos.

Tratamiento Varios medicamentos son útiles en la terapéutica del síndrome de piernas inquietas y los movimientos periódicos de la pierna. Casi todos los médicos prefieren, como primera elección, el tratamiento con agonistas de la dopamina, como bromocriptina (1.25 o 2.5 mg introducidos con lentitud y administrados en la noche); son igual de eficaces el pramipexol (1.5 mg dos veces al día) o el pergólido (0.15 a 1 mg en dosis divididas durante el día). También han tenido éxito combinaciones de acción prolongada de L-dopa/carbidopa (12.5/50 o 25/100 por dosis) administras al acostarse, pero en algunos pacientes la L-dopa da lugar a que se presenten los movimientos más temprano, es decir, durante el día, o se exageren más tarde por la noche a medida que desaparece el efecto del medicamento. Este aumento se reconoce menos con agonistas de la dopamina. Asimismo, son útiles clonacepam (0.5 a 2.0 mg), temacepam (30 mg), propoxifeno (65 mg) o imipramina (25 mg), administrados media hora antes de acostarse, a fin de disminuir el número de movimientos, pero su principal beneficio se halla en reducir la fragmentación del sueño. Al parecer, otros medicamentos son también útiles en ciertos pacientes: baclofeno, opioides, carbamacepina y gabapentina —pero rara vez se requieren. En la revisión amplia por Earley se proporciona una lista larga de fármacos que han sido eficaces. Como hecho curioso, se dice que una venoclisis de hierro suprime los movimientos durante varias semanas (Earley y col.). Cuando son intensas las parestesias dolorosas, los pacientes suelen beneficiarse con gabapentina y otros derivados opiáceos como el propoxifeno. Se recomienda tener cautela cuando se utilizan benzodiacepinas, ya que pueden empeorar la apnea del sueño concurrente.

Otras causas de insomnio secundario Las *acroparestesias*, hormigueo y adormecimiento de los dedos y las palmas de predominio nocturno por tensión de los ligamentos del carpo (síndrome de túnel del carpo) pueden despertar al individuo en la noche (véase más adelante en "parálisis del sueño"). Las *cefaleas en racimos* se reconocen porque el sujeto se despierta después de una a dos horas tras quedarse dormido (pág. 155). En algunos pacientes se encontró que las cefaleas sobrevienen durante o justo después del periodo MOR.

Entre los insomnios secundarios son en particular comunes los que se deben a algún tipo de *trastorno psicológico*. Las preocupaciones personales o laborales pueden mantener la mente del paciente agitada (insomnio circunstancial). Es posible que una cama extraña o un ambiente poco familiar impidan la somnolencia y el sueño. Bajo estas circunstancias, la dificultad principal radica en quedarse dormido, con tendencia a dormir hasta muy tarde por la mañana. Estos hechos enfatizan que, hasta cierto grado, el condicionamiento y los factores ambientales (sociales y aprendidos) suelen participar en la tendencia de la mente y el cuerpo a dormir.

Las enfermedades en las que la ansiedad y el miedo son síntomas prominentes también tienen como resultado dificultad para quedarse dormido, lo mismo que la propensión a dormir sólo de modo ligero, en forma regular o intermitente. Las pesadillas son comunes en estas situaciones y pueden despertar al sujeto. De manera excepcional, un individuo puede incluso tratar de quedarse despierto para evitar las pesadillas. En contraste, las *enfermedades depresivas* suelen llevar al despertar temprano por la mañana y la incapacidad para volver a dormir; la cantidad de sueño se reduce y la motilidad nocturna se incrementa; el sueño MOR, aunque no siempre reducido, se produce más pronto por la noche. Si la ansiedad se combina con depresión se observa una proclividad a

la ocurrencia de los dos patrones mencionados. Otro patrón más de sueño trastornado puede discernirse en los individuos que se encuentran bajo gran tensión y preocupados o físicamente agotados. Estas personas se hunden en la cama y duermen invadidos por un agotamiento externo, pero despiertan temprano con sus mismas preocupaciones y son incapaces de volver a dormir.

En los estados de manía y agitación aguda el sueño disminuye y la etapa de movimientos oculares rápidos puede abolirse. El consumo crónico y a menudo a corto plazo de alcohol, barbitúricos y ciertos fármacos sedantes e hipnóticos que no son barbitúricos reduce de modo notable el sueño MOR y las etapas 3 y 4 del sueño NMOR. Tras la abstinencia de estos agentes se advierte un incremento rápido y notable del sueño MOR, algunas veces con ensoñaciones y pesadillas vívidas. Se informa que el "insomnio de rebote", que es un empeoramiento de los trastornos del sueño en comparación con los niveles anteriores al tratamiento, aparece al interrumpir los hipnóticos benzodiacepínicos de semidesintegración biológica breve, en especial el triazolam (Gillin y col.). Más aún, en realidad puede ocurrir una forma de insomnio por abstinencia de fármacos o de rebote durante la noche en la que se administra la sustancia. Ésta produce su efecto hipnótico durante la primera mitad de la noche y empeoramiento del sueño durante la segunda mitad conforme sus efectos se disipan; el paciente y el médico pueden creer de modo erróneo que estos últimos síntomas requieren más del fármaco hipnótico o uno diferente. El alcohol que se ingiere al atardecer actúa de la misma manera.

Una amplia variedad de agentes farmacológicos puede ocasionar anormalidades esporádicas o persistentes del sueño. Los causantes más comunes son las bebidas que contienen cafeína, corticoesteroides, broncodilatadores, agentes bloqueadores adrenérgicos centrales, anfetaminas, ciertos antidepresivos "activantes" como la fluoxetina y cigarrillos. En la extensa revisión de Kupfer y Reynolds se incluyen otros.

El ritmo del sueño puede trastornarse por completo en los estados de confusión agudos y en particular en el delirio; el paciente puede cabecear sólo durante periodos breves, sea durante el día o la noche, y la cantidad total y la profundidad del sueño en un periodo de 24 h se reducen. Las alucinaciones alarmantes pueden impedir el sueño del individuo. El individuo senil tiende a tomar siestas durante el día y a conservarse alerta durante periodos cada vez más largos durante la noche, hasta que logra el sueño en una serie de siestas cortas durante el periodo de 24 horas; en estos casos la cantidad total del sueño puede estar aumentada o disminuida.

Tratamiento del insomnio En general, sólo debe prescribirse un medicamento sedante-hipnótico para el tratamiento del insomnio como un coadyuvante a corto plazo durante una enfermedad o alguna circunstancia inusual. Para los pacientes que tienen dificultad para quedarse dormidos, mantenerse dormidos, o ambas cosas, resulta útil un hipnótico de acción corta y metabolismo rápido. Los que se utilizan con más frecuencia son fluracepam, 15 a 30 mg; triazolam, 0.25 a 0.5 mg; loracepam, 0.5 mg; y el hipnótico no benzodiacepínico zolpidem, 10 mg. Los barbitúricos ya no se emplean porque muchas veces producen dependencia y después de algunas noches consecutivas ocasionan efectos secundarios desagradables. El hidrato de cloral ocupa una posición entre estos dos grupos. Todos estos medicamentos muestran más o menos la misma eficacia para inducir y mantener el sueño, aunque afectan las etapas del sueño de manera un poco diferente. El fluracepam reduce la etapa 4 pero no el sueño MOR, en tanto que los barbitúricos disminuyen la etapa 4 y el sueño MOR. La administración de fluracepam o triazolam por más de una o dos semanas puede tener un efecto acumulativo y causar somnolencia diurna y dependencia o síntomas de supresión, incluidos los ataques de ansiedad. La melatonina (300 a 900 mg) es efectiva algunas veces como sedante-hipnótico y puede producir menos efectos colaterales a corto plazo. Al parecer, la amitriptilina (25 a 50 mg a la hora de dormir) es un medicamento que mejora el sueño incluso en quienes no están ansiosos o deprimidos. El sedante puede combinarse con un analgésico adecuado cuando el dolor es un factor de consideración en el insomnio. Los medicamentos que no requieren prescripción contienen difenhidramina o doxilamina, que ejercen un efecto mínimo para la inducción de sueño pero pueden alterar su calidad y causar somnolencia a la mañana siguiente.

Al insómnico crónico sin otros síntomas no debe permitírsele el uso de medicamentos sedantes como un recurso por toda la vida. La solución de este problema rara vez se encuentra en la medicación. Debe descubrirse y corregirse, si es posible, cualquier dificultad circunstancial o psicológica subyacente y los medicamentos sólo se emplean por un tiempo. Los sujetos deben regularizar sus actividades diarias, incluso las horas de dormir, y efectuar una actividad física durante el día, si bien hay que evitar que el esfuerzo físico o mental sea extenuante antes de la hora de dormir. La iluminación con luz de espectro amplio (televisión) durante la noche es perjudicial y deben corregirse los excesos dietéticos y prohibir todos los medicamentos no esenciales. Han de evitarse café y alcohol. Diversas modificaciones simples de la conducta pueden ser útiles, como usar la recámara sólo para dormir, levantarse a la misma hora cada mañana sin importar la duración del sueño, evitar las siestas durante el día y limitar el tiempo de cama estrictamente a la duración del sueño. Un método útil consiste en atenuar la preocupación del paciente acerca del insomnio al señalarle que el organismo humano siempre duerme lo que necesita y que puede disfrutar mientras está despierto y leer un buen libro.

Trastornos del sueño por enfermedad neurológica

Muchas enfermedades neurológicas alteran de manera grave la cantidad total y los patrones del sueño (véase Culebras). Las lesiones de la parte alta del puente, cerca del locus ceruleus, son en especial proclives a ocasionar estos efectos. Markand y Dyken describieron casos de infarto pontino con afección de los núcleos del rafe tegmentario; la anomalía clínica adoptó la forma de disminución del sueño NMOR y casi la abolición del sueño MOR, fenómenos que duraron semanas o meses. Los infartos lacunares bilaterales en el tegmento pontino, demostrables por resonancia magnética, también parecen ser la base de algunos casos del llamado trastorno conductual del sueño MOR (Culebras y Moore), descrito más adelante con las otras parasomnias. Los infartos talámicos paramedianos bilaterales son una causa importante de hipersomnia, el resultado de la alteración de los mecanismos del despertar y el sueño NMOR (Bassetti y col.).

Las lesiones del bulbo raquídeo pueden afectar el sueño al alterar la ventilación automática; los ejemplos más extremos se presentan en caso de lesiones tegmentarias bilaterales que pueden suprimir por completo la respiración durante el sueño ("maldición de Ondina" como se describe en el cap. 26). Es posible que grados menores de daño tegmentario —como puede ocurrir con las malformaciones de Chiari, el infarto medular unilateral, la siringobulbia o la poliomielitis— causen apnea del sueño y somnolencia diurna. Los pacientes con accidentes vasculares cerebrales hemisféricos grandes también pueden mostrar letargo diurno con base en la inversión del ritmo de sueño-vigilia. Ciertos casos de infarto mesencefálico que se caracterizan por alucinaciones visuales vívidas (alucinosis peduncular) pueden relacionarse con alteración del sueño.

La *encefalitis de von Economo*, ahora extinta, casi siempre se vinculaba con un estado de hipersomnolencia, pero causaba insomnio persistente en algunos casos. Esto último se relacionó con un predominio de lesiones en el hipotálamo anterior y la porción basal de los lóbulos frontales, a diferencia de la hipersomnia, que se relacionó con lesiones sobre todo en el hipotálamo dorsal y subtálamo. Este tema y otras formas de hipersomnia se estudian más adelante en la sección sobre el "sueño excesivo". Lugaresi y colaboradores describieron una forma notable de *insomnio familiar mortal*. Este

trastorno, que inicia durante la edad madura y tiene una evolución clínica de siete a 36 meses, se caracteriza por incapacidad virtual para dormir y generar patrones EEG del sueño. Los cambios cerebrales consisten en pérdida neuronal profunda en los núcleos talámicos anteriores o anteroventrales y mediodorsales. Se considera que estos casos representan una forma familiar de enfermedad de priones similar a la que causan la encefalopatía espongiforme subaguda y la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (véase cap. 33). Resulta de interés que la forma alcohólica del estado amnésico de Korsakoff, vinculada con lesiones menos graves en los mismos núcleos talámicos, también se caracteriza por alteración del sueño y adopta la forma de un incremento de la frecuencia de los periodos intermitentes de vigilia (Martin y col.).

Los *traumas craneoencefálicos* mayores son causa importante de trastornos del sueño. Las anomalías, que pueden persistir durante meses o años, consisten sobre todo en disminución de las etapas 1 y 2 del sueño NMOR y cantidades menores de sueño MOR y actividad onírica que las esperadas. Algunos pacientes que se encuentran en el estado vegetativo persistente manifiestan un ciclo de cambios en el EEG, que progresa desde un cuadro de complejos husos abortivos u ondas K con alteraciones cíclicas de la respiración y el tamaño pupilar hasta la adquisición de una actividad del sueño estructurada de manera más normal. Esta secuencia suele presagiar el cambio de un estado de coma al de conciencia. La actividad del sueño organizada está ausente en casi todos los tipos de coma que son resultado de lesión anatómica del encéfalo. Una posible excepción ocurre en el inusual trastorno conocido como "coma de husos", en el que el coma persistente y los rasgos electrográficos de sueño coexisten. Esta particular combinación de sucesos se describe después de trauma craneoencefálico y en casos raros como acompañante de las encefalopatías metabólicas profundas. A pesar de lo que parece ser un estado comatoso genuino (no sólo hipersomnolencia) por una lesión del sistema activador reticular, el EEG manifiesta actividad frecuente de husos y ondas de vértex, lo que atestigua la integridad de las vías talamocorticales para la actividad del sueño (Nogueira de Melo y col.).

Se describen patrones trastornados del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, degeneración olivopontocerebelosa y parálisis supranuclear progresiva (Parkes). En algunos de estos trastornos el sujeto no sueña. Las peculiaridades del sueño en caso de *enfermedad de Parkinson* se han estudiado con amplitud; muchos individuos que se encuentran en las etapas incipientes de la enfermedad se quejan de sueño fragmentado o no restaurador, sobre todo durante las horas más tempranas de la mañana. La pérdida de los movimientos naturales del cuerpo y los efectos de alerta de la L-dopa contribuyen al insomnio. Asimismo, los medicamentos agonistas dopaminérgicos de acción directa que se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson pueden acompañarse de los efectos secundarios de somnolencia intensa y con frecuencia rápida durante el día; empero, en algunos pacientes se presenta un problema similar con el empeoramiento de la enfermedad. En la degeneración nígrica (atrofia sistémica múltiple), la enfermedad de cuerpos de Lewy y otros síndromes parkinsonianos, el sueño MOR está en particular afectado, aunque algunos de los efectos pueden ser el resultado de patrones respiratorios anormales y apnea del sueño obstructiva.

La migraña, las cefaleas en racimos y la hemicrania paroxística se vinculan con ciertas etapas del sueño. Además, los sujetos con epilepsia y miastenia grave y enfermedad de neurona motora pueden tener quejas relacionadas con el sueño; en las últimas dos, la causa puede atribuirse a la insuficiencia respiratoria ligera o a la debilidad faríngea que ocasiona periodos de apnea o aspiración.

Los tumores del cerebro suelen acompañarse de una diversidad de alteraciones del sueño o ser consecutivas a la resección de neoplasias intracraneales. Incluyen somnolencia excesiva durante el día, apnea del sueño y, rara vez, epilepsia nocturna. La localización de la lesión, más que el tipo de tumor, predice estas alteraciones; de esta manera, las neoplasias que afectan el hipotálamo y la hipófisis se acompañan de somnolencia excesiva en el día, en tanto que las lesiones bulbares causan alteraciones respiratorias que pueden afectar el sueño (Rosen y col.). Una forma sintomática de narcolepsia se vincula a menudo con tumores localizados cerca del tercer ventrículo y del cerebro medio (véase más adelante). Schwartz y colaboradores notificaron cataplejía transitoria consecutiva a operación por un craneofaringioma, pero en unos cuantos casos seguidos por los autores ha sido más común un estado de delirio.

Trastornos del sueño relacionados con cambios del ritmo circadiano

El sueño también se trastorna y disminuye cuando el ritmo circadiano normal del ciclo de sueño y vigilia se altera por vía exógena. Esto se observa más a menudo en los trabajadores que cambian de turnos en forma periódica del día a la noche y como resultado de los viajes aéreos transmeridionales, por ejemplo la descompensación horaria por viaje aéreo (Baker y Lee). Quienes viajan hacia el Este se quedan dormidos más tarde y despiertan temprano antes de que salga el sol. La fatiga consecuente es producto de la privación del sueño y un cambio de etapa requerido para cambiar las zonas del tiempo. Un antídoto consiste en poner a tiempo el reloj en el avión y sujetarse a las actividades del destino, es decir, conservarse despierto todo el día hasta que llegue la hora de la noche para dormir y tomar un sedante de acción breve (p. ej., triazolam) a la hora de acostarse. También la melatonina se emplea con esta finalidad, pero sus efectos aún no se estudian con amplitud. Estas medidas facilitan el reajuste del ritmo circadiano. Quienes viajan hacia el Oeste afrontan una puesta del sol tardía y un sueño nocturno prolongado y se adaptan con mayor facilidad al reajuste del ritmo circadiano respecto de quienes viajan al Este. La exposición a la luz durante el día extendido es de utilidad para ajustar el ciclo del sueño; este ajuste se logra con más facilidad cuando se viaja hacia el Oeste que hacia el Este. Cambiar el ritmo circadiano en los animales sugiere que la exposición breve a la luz en momentos cruciales resulta eficaz para reajustar el ciclo de sueño y vigilia; al parecer, el periodo que ocurre justo antes de las 4:00 de la mañana es una hora nodal para la susceptibilidad a este cambio de etapa. Los problemas de sueño ocasionados por el cambio de trabajo son más complicados (véase Monk).

El *síndrome de etapa retrasada del sueño* es una incapacidad crónica para quedarse dormido y despertar a las horas acostumbradas. El inicio del sueño se retrasa hasta un momento entre las 3 y 6 de la mañana y a continuación el individuo duerme con normalidad hasta un momento entre las 11 de la mañana y las 2 de la tarde. El periodo de sueño impuesto entre las 11 de la noche y las siete de la mañana produce latencia prolongada del sueño y somnolencia durante el día. El *síndrome de etapa avanzada del sueño* se caracteriza por inicio del sueño temprano por la tarde (entre las ocho y nueve de la noche) y despertar temprano por la mañana (entre las tres y cinco de la mañana). El mero retraso del inicio del sueño no suele prevenir el despertar temprano por la mañana. Este patrón no es raro entre personas ancianas sanas (y también entre estudiantes), en las que tal vez no se justifique considerarlo un síndrome de insomnio. Otras personas más manifiestan un *patrón de sueño y vigilia irregular*; el sueño consiste en siestas persistentes, cortas o prolongadas pero variables durante toda la noche y el día, con una acumulación del sueño casi normal para el periodo de 24 horas.

Trastornos parasómnicos

Bajo este título se incluyen diversas alteraciones cuyo aspecto distintivo es su ocurrencia sólo durante el sueño: sobresaltos somnolescentes, paroxismos sensoriales, distonía paroxística nocturna, parálisis del sueño, terrores nocturnos y pesadillas, sonambulismo y trastorno de la conducta del sueño de movimientos oculares rápidos.

Sobresaltos somnolescentes (del sueño, hípnicos) A medida que el estado de sueño llega pueden excitarse ciertos centros motores en

una descarga de actividad extraordinaria. El resultado es un "sobresalto" repentino o una sacudida corporal de gran amplitud que despierta al individuo que empieza a quedarse dormido. Puede afectar a una o ambas piernas o el tronco (menos a menudo a los brazos) y acompañarse de una pesadilla o una experiencia sensitiva. Si el sobresalto se produce de manera repetida durante el proceso de quedarse dormido y es un acontecimiento nocturno puede tornarse como motivo de gran preocupación para el paciente. Los sobresaltos tienden a ocurrir con mayor frecuencia en los individuos en los que el proceso del sueño se desarrolla con lentitud; son frecuentes en especial bajo condiciones de tensión y ansiedad. Los registros poligráficos demuestran que estas sacudidas corporales se producen al momento de quedarse dormido o durante las etapas iniciales del sueño. En ocasiones forman parte de una reacción de despertar a un estímulo externo leve y a continuación se acompañan de un complejo frontal K en el electroencefalograma. Es probable que exista alguna relación entre estas sacudidas nocturnas bruscas y la sacudida aislada repentina de una pierna, o de un brazo y una pierna, que algunas veces se produce en la persona sana que está por completo despierta. Estas sacudidas corporales no son variantes de la epilepsia. Tales "sobresaltos de la somnolencia" no deben referirse como mioclono nocturno, un término que también se usa de manera incorrecta para designar movimientos repetitivos de las piernas hasta cierto punto ligeros que ocurren *durante* el sueño, sobre todo en las etapas 3 y 4 (véase la sección anterior "Insomnio").

Una pequeña proporción de lo que de otra manera serían lactantes saludables presenta sacudidas rítmicas de las manos, los brazos y las piernas o el abdomen, sea al principio del sueño o durante las etapas ulteriores de éste (*mioclono neonatal benigno*). Los movimientos se inician durante los primeros días de vida y desaparecen en plazo de meses. Puede haber tendencia familiar a estos movimientos. Coulter y Allen diferencian este estado de la epilepsia mioclónica y las convulsiones neonatales por la ausencia de cambios EEG y su ocurrencia sólo durante el sueño.

Paroxismos sensoriales Los centros sensoriales pueden trastornarse de manera semejante, ya sea como fenómenos aislados o en combinación con alteraciones motoras. El paciente, que se quedó dormido, puede despertar con una sensación que se extiende por todo el cuerpo, un destello repentino de luz o un ruido triturante súbito o una sensación de estallido: éste es el llamado "síndrome de la cabeza que estalla" (Pearce). En ocasiones la persona siente que se la gira o que se la levanta y deja caer al suelo; es concebible que éstos sean paroxismos sensoriales en los que participa el mecanismo laberíntico vestibular. Otro ejemplo más es un paroxismo de cefalea (cefalalgia fugaz). Aunque causan preocupación, estos paroxismos sensoriales son benignos.

Distonía paroxística nocturna Éste es otro trastorno parasómnico más que se caracteriza por andanadas paroxísticas de movimientos coreoatetósicos, balísticos y distónicos generalizados que se producen durante el sueño NMOR (Lugaresi y col.). Algunas veces el paciente parece estar despierto y tiene una expresión facial de susto o asombro o pueden notarse expresiones verbales repetitivas y aspecto de tensión, semejante a lo que se observa durante los terrores nocturnos, que se describen más adelante. Los ataques pueden iniciar a cualquier edad, afectar a los dos sexos por igual y no suelen ser familiares. Se reconocen dos formas de este trastorno. En una de ellas el ataque dura 60 segundos o menos, puede ser diurno y nocturno, algunos individuos tienen además crisis epilépticas del tipo más común y todos responden al tratamiento con carbamacepina. Los estudios de Tinuper y colaboradores, con el uso de vigilancia prolongada videoelectroencefalograma, indican que estos breves ataques de distonía paroxística nocturna pueden ser en realidad crisis epilépticas originadas en el lóbulo frontal. En el segundo tipo, mucho más raro, los ataques son de mayor duración (dos a 40 minutos). De nueva cuenta, son normales los EEG ícticos e interícticos durante el estado de vigilia y el sueño, pero estos ataques no se corrigen con anticonvulsivos de ningún tipo. Salvo por la falta de incidencia familiar, el trastorno es casi el mismo que la llamada "coreoatetosis distónica paroxística familiar" que describió Lance (pág. 68).

Parálisis del sueño Pueden ocurrir fenómenos paralíticos curiosos, que se conocen como *parálisis predormitales* y *posdormitales*, en las transiciones del estado de sueño al estado de vigilia. Se trata de personas por lo demás sanas que están despiertas, conscientes y orientadas por completo, que al parecer son incapaces de activar sus músculos. No suelen afectarse las funciones respiratoria y diafragmática ni tampoco los movimientos oculares, aunque unos cuantos sujetos refieren una sensación de no poder respirar. Se recuestan como si aún durmieran, con los ojos cerrados, y pueden asustarse mucho mientras se enfrascan en un esfuerzo para moverse. Tienen la impresión de que si pudieran mover un músculo la parálisis se disiparía al instante y recuperarían toda su fuerza. Los estímulos más ligeros, como tocar una mano del paciente o pronunciar su nombre, pueden abolir la parálisis. Estos ataques se observan en personas con narcolepsia (que se describe más adelante en este capítulo) y la hipersomnia del síndrome de Pickwick y otras formas de apnea del sueño. Algunos casos son familiares. Se cree que la debilidad de la parálisis es una forma disociada de la atonía del sueño de movimientos oculares rápidos. Por lo general, los ataques son breves (minutos) y transitorios; carecen de importancia especial si ocurren de manera aislada y sólo en raras ocasiones. Si son frecuentes, como sucede en el caso de la narcolepsia, pueden prevenirse mediante antidepresivos tricíclicos, en particular clomipramina, que tiene actividad serotoninérgica.

Terrores nocturnos y pesadillas El terror nocturno (*pavor nocturno*) es sobre todo un problema de la infancia. Por lo regular se produce poco después que el niño se queda dormido, durante las etapas 3 o 4 del sueño. El niño despierta de modo repentino en un estado de angustia intenso, con gritos o gesticulaciones, taquicardia notable (150 a 170 latidos por minuto) y respiraciones rápidas y profundas. Los niños que experimentan terrores nocturnos también son a menudo sonámbulos y pueden experimentar ambas clases de ataque de manera simultánea. Toda la crisis dura sólo 1 o 2 min y por la mañana el niño no recuerda nada o sólo tiene un vago recuerdo de un sueño desagradable. Se ha sugerido que los terrores nocturnos y el sonambulismo representan un despertar trastornado o parcial del sueño profundo porque los EEG tomados durante estas crisis muestran un tipo de vigilia de frecuencia mixta y patrón alfa en el trazo. Los niños con terrores nocturnos y sonambulismo no manifiestan una mayor incidencia de anomalías psicológicas y tienden a sobreponerse a estas anormalidades. Sin embargo, se cree que la persistencia de dichos problemas en la vida adulta se relaciona en forma significativa con una psicopatología (Kales y col.). Se ha dicho que el diacepam, que reduce la duración de las etapas 3 y 4 del sueño, impide los terrores nocturnos. También se emplean inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con buenos resultados, en especial cuando los terrores nocturnos se acompañan de sonambulismo. Es posible que los terrores nocturnos frecuentes se eliminen si los padres despiertan al niño durante varias noches sucesivas, justo antes de la hora en que suelen manifestarse o al primer signo de inquietud y excitación vegetativa (Lask).

Los *sueños alarmantes o pesadillas* son mucho más comunes que los terrores nocturnos y afectan a niños y adultos por igual. Aparecen durante los periodos de sueño MOR normal y son en particular notorios durante los periodos de aumento del sueño MOR (rebote MOR) después de la abstinencia del alcohol u otros fármacos sedantes hipnóticos que suprimieron de manera crónica el sueño de movimientos oculares rápidos. Los cambios vegetativos son ligeros o nulos y el contenido del sueño casi siempre puede recordarse con bastante detalle. Algunos de estos sueños (p. ej., los que suceden durante el periodo de abstinencia del alcohol)

son tan vívidos que el paciente más tarde puede tener dificultades para separarlos de la realidad; es posible que se fusionen con las alucinaciones del *delirium tremens*. Las pesadillas tienen poca importancia como sucesos aislados. Los procesos febriles vuelven al sujeto proclive a sufrirlas, lo mismo que los trastornos como la indigestión y la lectura de historias de terror o la exposición a películas o programas de televisión aterrorizantes antes de la hora de dormir. Algunos sujetos refieren pesadillas cuando toman por primera vez ciertas medicaciones como bloqueadores beta o L-dopa. Los autores han atendido también a unos cuantos individuos que se quejan de pesadillas casi todas las noches y cefaleas concurrentes graves, pero sin depresión u otras enfermedades psiquiátricas manifiestas; la naturaleza de su problema es incierta. Las pesadillas persistentes pueden ser una queja médica abrumadora y se dice que a menudo se acompañan de otros trastornos de la conducta o ciertas neurosis.

Sonambulismo y automatismo del sueño Este trastorno ocurre más veces en niños (edad promedio de cuatro a seis años) que en adultos y suele acompañarse de enuresis nocturna y terrores nocturnos, como se mencionó antes. Se estima que 15% de los niños experimenta por lo menos una crisis de sonambulismo y que uno de cada cinco sonámbulos tiene antecedentes familiares de este trastorno. El funcionamiento motor y la capacidad de reacción durante el incidente del sonambulismo varían de manera considerable. La anomalía de la conducta más frecuente consiste en que el sujeto se sienta en la cama o en el borde de ella sin andar en realidad. Cuando camina por la casa puede encender una luz o efectuar algún otro acto familiar. Es posible que el paciente no manifieste señales emocionales o quizá se encuentre asustado (terror nocturno), pero en el niño es rara la conducta agresiva frenética del sonámbulo adulto que se describe a continuación. Por lo general, las personas tienen los ojos abiertos y se guían por la visión, por lo que evitan los objetos que les son familiares; la visión de un objeto que no les es familiar puede despertarlos. En ocasiones no hacen ningún intento por evitar los obstáculos y pueden lesionarse. Si se les habla no responden; si se les pide que vuelvan a la cama tal vez lo hagan, pero más a menudo hay que conducirlos a ella. Algunas veces repiten frases extrañas o efectúan ciertos actos repetitivos, como empujar la pared o girar varias veces la perilla de una puerta. La crisis dura sólo unos minutos y a la siguiente mañana no suelen recordar lo que pasó o quizá sólo sean capaces de hacer una recolección fragmentaria.

Una creencia difundida es que el sonámbulo actúa un papel que sueña. Las observaciones de laboratorio del sueño apoyan en buena medida este criterio, puesto que se reconoce que el sonambulismo sucede casi de modo exclusivo durante la etapa 4 del sueño NMOR y durante el primer tercio de la noche, en el que la etapa 4 del sueño es más prominente y cuando es menos probable que haya actividad onírica. En realidad, todo el patrón del sueño nocturno de estos individuos no difiere de lo normal. Además, no hay pruebas de que el sonambulismo sea una forma de epilepsia. Es probable que se relacione con el somnilocuismo (hablar mientras se duerme), aunque rara vez se observan ambos fenómenos en conjunto. El sonambulismo debe distinguirse de los estados de fuga y los automatismos ambulatorios de las convulsiones parciales complejas (pág. 277).

La consideración principal en el tratamiento del sonambulismo de la infancia consiste en proteger a los enfermos contra las lesiones mediante el cierre de puertas y ventanas, la remoción de los objetos peligrosos del camino, hacer que duerman sobre el suelo, etc. Por lo regular, los niños superan este trastorno y los padres deben estar tranquilos en ese sentido y dejar de pensar que el sonambulismo es un signo de enfermedad psiquiátrica.

Sonambulismo en adultos El inicio del sonambulismo o los terrores nocturnos en la edad adulta es más raro y sugiere la presencia de una enfermedad psiquiátrica o intoxicación por sustancias. El sonámbulo adulto casi siempre tiene antecedentes de sonambulismo durante la infancia, aunque es posible que transcurriera un periodo libre de problemas entre las crisis de la infancia y su reaparición en el tercer y el cuarto decenios de la vida. El sonambulismo en el adulto también aparece durante las etapas 3 y 4 del sueño NMOR pero, a diferencia del tipo infantil, no necesita estar confinado a la parte temprana de la noche. El sonambulismo en el adulto, como en el niño, puede ser un suceso puramente pasivo que no se acompaña de miedo u otros signos emocionales. Sin embargo, más a menudo el ataque se caracteriza por conducta frenética o violenta acompañada de miedo y taquicardia, como en el terror nocturno, y con frecuencia autolesiones. Muy rara vez se han cometido crímenes durante el sonambulismo; algunas pruebas anecdóticas indican que es posible que grandes dosis de psicotrópicos o sedantes al acostarse indujeran este fenómeno (Luchins y col.), aunque los autores no creen que sea factible una actividad secuencial organizada y planeada. La presencia de patrones de sueño normales en la polisomnografía diferencia estos ataques de las convulsiones parciales complejas. Dichos ataques pueden eliminarse o reducirse en gran medida con clonacepam (0.5 a 1.0 mg) a la hora de dormir. Algunos pacientes reaccionan mejor a una combinación de clonacepam y fenitoína o al fluracepam (Kavey y col.).

El *sonambulismo de semideambulación o automatismo del sueño* es un trastorno estrechamente relacionado en el que el adulto semidespierta del sueño, efectúa una serie bastante compleja de actos con una finalidad pero inapropiados, como ir a una ventana, abrirla y mirar al exterior, pero luego sólo recuerda de manera vaga y parcial el episodio.

Trastorno de la conducta del sueño MOR Ésta es una alteración parasómnica reconocida en fecha más reciente que ocurre durante la vida adulta, más a menudo en varones ancianos con antecedentes de sonambulismo infantil. Se distingue por ataques de actividad motora enérgica y a menudo peligrosa, que se acompaña de sueños vívidos (Mahowald y Schenck). Las crisis tienen frecuencia variable y se presentan una vez a la semana o dos o más veces por la noche. Los aspectos característicos son lenguaje iracundo con gritos, actividad violenta con lesión de sí mismo o de quien duerme con el sujeto afectado, umbral de excitación muy elevado y recuerdo detallado de que durante la pesadilla fue atacado y que contestó al ataque o intentó huir. Estas crisis violentas, que ocurren *sólo durante el sueño MOR*, no tienen ningún vínculo con la personalidad del paciente durante el estado de vigilia. Los registros polisomnográficos durante estas crisis revelan incremento del tono muscular (es decir, ausencia de atonía intermitente), pero ninguna actividad convulsiva. Ya se mencionó (pág. 340) la rara aparición de este trastorno en caso de infarto pontino. En una serie de 93 de dichos casos publicados por Olson y colaboradores, más de la mitad se relacionó con algún otro trastorno neurológico, como enfermedad de Parkinson, atrofia sistémica múltiple y demencia.

Estas crisis pueden suprimirse con buenos resultados mediante la administración de clonacepam en dosis de 0.5 a 1.0 mg a la hora de dormir. La interrupción de esta medicación, incluso después de años de control eficaz, propicia una recaída.

Epilepsia nocturna (Véase también cap. 16)

Desde hace mucho tiempo se sabe que ocurren crisis convulsivas durante el sueño, sobre todo en niños. Éste es un suceso tan frecuente que se adoptó la práctica de inducir el sueño como un procedimiento EEG activador para obtener confirmación de la epilepsia. Las convulsiones pueden presentarse poco después del inicio del sueño o en cualquier momento durante la noche, pero sobre todo en la etapa 4 del sueño NMOR o durante el sueño MOR. También son frecuentes durante la primera hora después de despertar. Por otra parte, la privación del sueño puede causar una crisis convulsiva.

Los pacientes epilépticos que duermen atraen la atención hacia su crisis convulsiva con un grito, actividad motora violenta, acciones

raras pero estereotípicas, como sentarse y cruzar los brazos sobre el tórax o una respiración forzada. Como en las crisis diurnas, tras la fase tónico-clónica los individuos permanecen quietos y caen en un estado que simula el sueño, pero del que no puede despertárseles. El aspecto de dichas crisis depende de la fase de la crisis en la que se encuentra el sujeto cuando se lo valora por primera vez. Si la crisis convulsiva nocturna no se observa, la única indicación puede ser el desarreglo de las ropas de cama, unas cuantas gotas de sangre sobre la almohada a causa de mordedura de la lengua, ropas de cama mojadas por incontinencia urinaria o músculos dolorosos. En otros casos, la aparición de la crisis convulsiva puede revelarse sólo por confusión o cefalea, sucesos frecuentes después de una crisis convulsiva generalizada mayor. Rara vez el paciente muere durante una convulsión epiléptica cuando duerme, en ocasiones al obstruirse las vías respiratorias con las ropas de cama o aspirar material vomitado o por algún otro motivo no explicado (tal vez una arritmia respiratoria o cardiaca). Estos accidentes, y los semejantes en los epilépticos despiertos, explican la mortalidad más elevada en los epilépticos que en los no epilépticos.

Rara vez ocurre epilepsia en conjunto con terrores nocturnos y sonambulismo; entonces se plantea la cuestión de si estas últimas anomalías representan automatismos posepilépticos. Por lo general no se establece una relación de esta clase. Los estudios electroencefalográficos (EEG) durante un periodo de sueño nocturno son de utilidad máxima en estos casos.

Sueño excesivo (hipersomnia) e inversión del ritmo de sueño y vigilia

La encefalitis letárgica, o "encefalitis epidémica" de von Economo, enfermedad notable que apareció en el horizonte médico como pandemia después de la Primera Guerra Mundial, ofreció algunos de los casos más impresionantes de somnolencia patológica. En realidad, el sueño prolongado que dura días a semanas fue un síntoma tan acusado de esta anormalidad que se denominó *enfermedad del sueño*. El paciente parecía encontrarse en un estado de sueño continuo, o *somnosis*, y podía conservarse despierto sólo mediante estimulación constante. Aunque el agente infeccioso nunca se aisló, la anatomía patológica se divulgó por completo en muchos excelentes estudios, todos los cuales demostraron destrucción de las neuronas del mesencéfalo, el subtálamo y el hipotálamo. Los sujetos que sobrevivieron a la fase aguda de la enfermedad tuvieron casi siempre dificultades para establecer su ritmo normal de sueño y vigilia. Conforme la somnolencia desaparecía algunas personas manifestaron inversión del patrón normal y tendieron a dormir durante el día y mantenerse despiertos durante la noche; muchas de ellas desarrollaron también un síndrome parkinsoniano meses o años después. Es posible que la hipersomnia se relacione con destrucción o parálisis funcional de las neuronas ricas en dopamina de la sustancia negra, lo que da por resultado hiperactividad de las neuronas del rafe (serotoninérgicas).

La hipersomnia también es una manifestación de la *tripanosomiosis*, la causa común de la "enfermedad del sueño" en África, y de otras alteraciones localizadas en el mesencéfalo y el piso y las paredes del tercer ventrículo, como ya se indicó en este capítulo. Los tumores pequeños de esta región se relacionan con hipotensión arterial, diabetes insípida, hipotermia o hipertermia y somnolencia prolongada que dura muchas semanas. Estos pacientes pueden despertarse, pero se duermen de inmediato si se les deja solos. Las lesiones traumáticas y vasculares, y otras enfermedades que afectan el mesencéfalo, pueden tener un efecto similar.

Borrachera del sueño es el nombre que se aplica a una forma especial de hipersomnia que se caracteriza por incapacidad del individuo para lograr el estado total de alerta durante un periodo prolongado después de despertar del sueño. Inestabilidad, somnolencia, desorientación y conducta automática son los principales aspectos del trastorno. Por lo regular se acompaña de apnea del sueño u otras formas de privación del sueño, pero en ocasiones no puede encontrarse una relación de esta clase, y en ese caso debe sospecharse un factor motivacional.

Síndrome de Kleine-Levin En 1925 Kleine y en 1936 Levin describieron un trastorno caracterizado por somnolencia y alimentación excesiva. Los pacientes, en particular niños adolescentes, dormían durante días o semanas 18 horas o más al día y sólo despertaban el tiempo suficiente para comer y atender sus necesidades sanitarias. Parecían embotados, con frecuencia confusos e inquietos y algunas veces preocupados por alucinaciones. En la serie de 18 casos que reunió Critchley, la edad varió de la pubertad a los 45 años. Puede haber un periodo prodrómico leve de inercia y somnolencia. La duración del sueño nocturno puede ser muy prolongada o, como en los pacientes de los autores que se describen más adelante, es posible que duerman días completos. El consumo de alimento durante el periodo de hipersomnia y alrededor de éste puede ser tres veces mayor del normal (bulimia) y ocurre casi de manera compulsiva durante periodos breves de semivigilia; hay otras alteraciones conductuales, en grado variable, como aislamiento social, negativismo, lentitud del pensamiento, incoherencia, falta de atención y alteraciones de la memoria. Se ha estudiado bien la somnolencia con métodos de laboratorio modernos; excepto por la duración total del sueño, son normales los componentes individuales de los ciclos de NMOR y movimientos oculares rápidos (MOR). Entre los episodios, estos sujetos son normales en términos conductuales y cognoscitivos.

Nunca se ha aclarado la base de este padecimiento. Se propuso un mecanismo psicógeno, pero en opinión de los autores sin ninguna base. El trastorno suele desaparecer durante la edad adulta y hay muy poco material anatomopatológico (véase pág. 488). Los autores atendieron a un par de gemelos que padecieron la enfermedad hasta el inicio de la vida adulta (Katz y Ropper). La hiperfagia ha sugerido un trastorno hipotalámico, pero no existen pruebas anatómicas. Debe dudarse de que el paciente que notificaron Carpenter y colaboradores, en el que se encontró una inflamación aguda y crónica en el tálamo medial pero no en el hipotálamo, sea representativo del padecimiento idiopático de la adolescencia. El enfermo era un varón de 39 años de edad que presentaba episodios de somnolencia diurna, hiperfagia (que se aliviaba de manera intermitente con metilfenidato) e hipersexualidad durante un periodo de meses. En algunos pacientes con este trastorno se han registrado síntomas esquizofrénicos y sociopáticos entre los ataques, lo que ha suscitado la duda acerca de que todos los enfermos publicados sean del mismo tipo. En casi todos los casos, la afección remite de modo espontáneo y desaparece hacia el inicio de la vida adulta. Los autores han observado variantes de este síndrome que se manifestaban por somnolencia e inactividad extrema que duraban unas cuantas semanas y a continuación se normalizaban del todo. En dos de los enfermos de los autores, la administración de antidepresivos serotoninérgicos prolongó el intervalo entre los episodios.

No se ha encontrado una alteración constante de la concentración de hipocretina (orexina) en el líquido cerebroespinal, como ocurre en la narcolepsia (véase más adelante), y los dos trastornos son distintos. En un caso típico hubo una disminución notable del riego del lóbulo temporal medial izquierdo durante los ataques y entre ellos, pero aún no es clara la interpretación de este hallazgo (Portilla y col.).

Ningún tratamiento ha sido eficaz de forma consistente (p. ej., medicamentos antidepresivos), aunque pueden ser útiles algunos de los estimulantes suministrados para la terapéutica de la narcolepsia (véase más adelante).

Por último, debe mencionarse que los laboratorios del sueño reconocen en la actualidad una forma de *hipersomnia idiopática* que se caracteriza por crisis repetidas de somnolencia durante el día. Esta anomalía se describe con mayor amplitud más adelante en relación con el diagnóstico de la narcolepsia, con la que se confunde más a menudo.

Apnea del sueño y somnolencia diurna excesiva

La somnolencia diurna excesiva es una queja frecuente en la práctica médica general (cuadro 19-1). Desde luego, la causa más común

Cuadro 19-1
Causas de somnolencia diurna

1. Medicaciones (entre ellas muchos tipos de sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, antihistamínicos, antidepresivos, bloqueadores adrenérgicos beta y atropínicos), L-dopa y agonistas dopaminérgicos, abuso de alcohol y sustancias ilícitas
2. Enfermedad médica aguda del tipo de la mononucleosis, incluidas las infecciones respiratorias y digestivas comunes
3. Estados posquirúrgicos y posanestésicos
4. Enfermedades neurológicas crónicas: esclerosis múltiple, demencias
5. Depresión
6. Trastornos metabólicos: hipotiroidismo, enfermedad de Addison, diabetes grave
7. Enfermedades encefalíticas
   A. Después de encefalitis vírica
   B. Tripanosomiosis
   C. Encefalitis letárgica (histórica)
8. Lesiones del hipotálamo
   A. Síndrome de Kleine-Levin
   B. Tumor o granuloma hipotalámico
9. Síndromes de apnea del sueño
10. Narcolepsia y cataplejía
11. Hipersomnia idiopática

es el empleo de cualquiera de una gigantesca variedad de medicamentos que no se prescriben por su efecto sedante. En esta categoría deben incluirse el abuso del alcohol y el consumo de sustancias ilícitas. La mayor parte de los trastornos que se acompañan de fatiga grave produce somnolencia y deseo de dormir una siesta. Una causa médica sobresaliente es la mononucleosis infecciosa, pero muchas otras infecciones víricas tienen el mismo efecto. Ciertos trastornos neurológicos crónicos producen fatiga y somnolencia y el ejemplo más destacado es la esclerosis múltiple. Entre los trastornos médicos generales se considera siempre el hipotiroidismo y la hipercapnia cuando la somnolencia nocturna es un aspecto evidente. Además, no debe olvidarse la posibilidad de que la somnolencia diurna excesiva sea resultado de crisis repetidas de apnea del sueño y trastornos del sueño nocturno por alteraciones como el síndrome de las piernas inquietas.

Como se mencionó, el sueño MOR se caracteriza por respiración irregular y ésta puede incluir varios periodos breves de apnea de hasta 10 segundos de duración. Estas apneas, y las que tienen lugar al principio del sueño, no se consideran patológicas en sí mismas. No obstante, en algunos individuos los periodos apneicos que induce el sueño son en particular frecuentes y prolongados (más de 10 seg) y este trastorno puede ser la causa de diversas alteraciones clínicas en niños y adultos. Es posible que esta forma patológica de apnea del sueño se deba a la interrupción del impulso respiratorio (la llamada apnea central), obstrucción de las vías respiratorias superiores o una combinación de ambos mecanismos.

Se observa *apnea central del sueño* en personas con diversas lesiones de la parte baja del tallo cerebral que ponen en peligro la vida —poliomielitis bulbar, infarto bulbar lateral, intervención quirúrgica espinal (cervical alta), siringobulbia, encefalitis del tallo cerebral, degeneración estriatonígrica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía anóxica, degeneración olivopontocerebelosa— y con un padecimiento conocido como *síndrome de hipoventilación primaria*, o *idiopática* ("la maldición de Ondina", como se describe en el cap. 26). En la actualidad, este último término se aplica a las múltiples formas de pérdida total de la respiración automática, en especial durante el sueño. Cuando la causa es una lesión unilateral (p. ej., infarto) del bulbo raquídeo, casi siempre existe afección de las fibras cruzadas entre los núcleos respiratorios (pág. 472). En los pocos casos de necropsia con hipoventilación central congénita, Liu y colaboradores encontraron que faltaban los núcleos arqueados externos del bulbo raquídeo y que la población de neuronas de las áreas respiratorias bulbares se había agotado. Los pacientes con *síndromes de hipoventilación primaria* suelen tener una constitución corporal normal. Despiertan con frecuencia durante la noche, casi siempre después de un periodo apneico, y a menudo se quejan de insomnio. Los ronquidos son leves e intermitentes.

La apnea de *tipo obstructiva* es más común que la variedad central pura. La apnea obstructiva se relaciona algunas veces con obesidad y en raras ocasiones con acromegalia, mixedema, micrognatia y distrofia miotónica. En niños, en mayor grado que en los adultos, la hipertrofia adenoamigdalina puede ser un factor. Se han identificado otros casos en las enfermedades neuromusculares que debilitan la musculatura posterior de la faringe; la enfermedad de neurona motora es el ejemplo más común de este grupo. La apnea obstructiva del sueño se caracteriza por ronquidos ruidosos de un tipo especial. Tras cierto periodo de respiración regular pero ruidosa sobreviene la desaparición de los esfuerzos respiratorios y luego el flujo de aire se interrumpe a pesar de esfuerzos inspiratorios repetidos. Después de un periodo prolongado de apnea (10 a 30 seg o incluso más) el paciente efectúa una serie de esfuerzos respiratorios cada vez más intensos hasta que la respiración se readopta, acompañada de ronquidos muy intensos y despertar breve.

La apnea obstructiva del sueño se presenta durante los sueños MOR y NMOR. Los músculos respiratorios superiores (geniogloso, geniohioideo, tensor del velo del paladar y pterigoideo medial) se contraen en forma normal justo antes que el diafragma y oponen resistencia al colapso de la bucofaringe. Si las vías respiratorias se obstruyen o los músculos se debilitan y se vuelven flácidos, la presión intratorácica negativa produce estrechamiento de estas vías. Los fármacos sedantes, el cansancio excesivo, un accidente vascular cerebral reciente, los traumas craneoencefálicos u otras enfermedades neurológicas agudas y la enfermedad pulmonar primaria pueden intensificar la apnea obstructiva del sueño, sobre todo en el sujeto obeso con tendencia a roncar.

La ocurrencia de un periodo prolongado de apnea, de cualquier origen, se acompaña de desaturación progresiva de la hemoglobina, hipercapnia e hipoxia, elevación transitoria de las presiones arteriales general y pulmonar, y bradicardia sinusal u otras arritmias. Los cambios de los gases sanguíneos o quizás otros estímulos inducen una reacción de excitación, ya sea aligeramiento del sueño o despertar muy breve, tras la readopción inmediata de la respiración. El paciente se duerme con prontitud una vez más y esta sucesión de acontecimientos se repite varios cientos de veces durante una noche en los casos graves, lo que altera en forma considerable el patrón del sueño y reduce su tiempo total. De manera paradójica, estos individuos son muy difíciles de despertar en todo momento durante la noche.

Los síndromes de apnea del sueño se producen en personas de todas las edades. En el adulto, la apnea obstructiva del sueño es sobre todo un trastorno de varones de edad madura pasados de peso y suelen manifestar *somnolencia diurna excesiva*, queja que a menudo se confunde con narcolepsia (véase adelante). Otros pacientes, por lo general los que tienen la forma mucho menos común de apnea, refieren en particular trastorno del sueño por la noche, o insomnio, que se puede atribuir en forma incorrecta a ansiedad o depresión. La cefalea matutina, falta de atención y disminución del rendimiento en la escuela o el trabajo son otros síntomas que se atribuyen a la apnea del sueño. Por último, pueden desarrollarse hipertensión arterial general y pulmonar, corazón pulmonar, policitemia e insuficiencia cardiaca, en especial en los sujetos que experimentan apnea obstructiva. Estos síntomas, si se combinan con la obesidad, se conocen en ocasiones como síndrome de Pickwick, designado con este nombre por Burwell y colaboradores (1956), quienes identificaron este síndrome clínico en el del muchacho extraordinariamente somnoliento, obeso y de tez rubicunda que describió

Charles Dickens en su obra *Los papeles de Pickwick*. El término ya no resulta apropiado porque no considera la función facilitadora de la reducción del control respiratorio de tipo central en la génesis de la apnea obstructiva. Más aún, no es necesario que los pacientes con apnea del sueño sean obesos; a la inversa, se reconoce la apnea del sueño sólo en una proporción pequeña de las personas obesas.

En lactantes con maduración retrasada de los centros respiratorios, la apnea del sueño no es infrecuente y no está exenta de peligros, dado que explica cierto número de las llamadas muertes repentinas en la cuna (síndrome de muerte súbita infantil). En cerca de la mitad de los lactantes observados con este trastorno la apnea representa un paro respiratorio durante una crisis convulsiva. Esto puede demostrarse mediante electroencefalografía.

El síndrome pleno de apnea obstructiva del sueño se reconoce con facilidad por las características de somnolencia diurna, ronquido intenso y el hábito típico de los individuos afectados. Sin embargo, en personas que sólo se quejan de somnolencia excesiva durante el día o insomnio es posible que el diagnóstico sea elusivo y requiera pruebas especiales de función respiratoria además de vigilancia poligráfica del sueño durante toda la noche.

Tratamiento Éste depende de la gravedad de los síntomas y el tipo predominante de apnea, central u obstructiva. En la *apnea central* cualquier anomalía subyacente, como insuficiencia cardiaca congestiva u obstrucción nasal, debe recibir desde luego tratamiento en la medida de lo posible. Se ha informado que la trazodona (50 mg a la hora de dormir) tiene muy buenos resultados para reducir la apnea del sueño que acompaña a la degeneración olivopontocerebelosa (Salazar-Grueso y col.). Cuando la causa subyacente no se encuentra podría ser de utilidad una de varias medicaciones, como acetazolamida, medroxiprogesterona, protriptilina y, en particular, clomipramina, a corto plazo (Brownell y col.). También puede ser útil el oxígeno a flujo bajo para reducir la apnea central del sueño.

En el tratamiento de la *apnea obstructiva* la medida más útil es la presión positiva continua de la vía respiratoria (CPAP, por sus siglas en inglés) y presión positiva de nivel doble de la vía respiratoria (BIPAP). Ésta se aplica mediante una mascarilla nasal ajustada que se usa en la noche y se conecta a un circuito ventilador de presión cíclica activado por la respiración del paciente. La presión conserva de modo ostensible la permeabilidad de la nasofaringe y la bucofaringe, lo cual reduce en consecuencia el componente obstructivo. Los individuos también se benefician de la pérdida de peso, la posición lateral durante el sueño, la omisión del alcohol y otros fármacos sedantes, y el empleo de los medicamentos ya mencionados. La corrección quirúrgica del defecto de las vías respiratorias superiores es de utilidad, pero resulta difícil predecir qué pacientes se beneficiarán y no se cuenta con parámetros claros para procedimientos como la uvulectomía o la tonsilectomía. Los escasos individuos con hipersomnia grave y alteraciones cardiopulmonares pueden requerir traqueostomía y atención respiratoria nocturna. (Véase Parkes para una explicación completa de las medidas terapéuticas.) Algunos pacientes con apnea no obstructiva también pueden mejorar con el tratamiento nocturno con CPAP, pero los resultados son menos consistentes que en el tipo obstructivo.

Narcolepsia y cataplejía

La profesión médica conoce desde hace mucho esta entidad clínica. Gelineau le dio el nombre de *narcolepsia* en 1880, aunque diversos autores habían descrito los ataques recurrentes de sueño irresistible antes de esa época. Gelineau también señaló que en ocasiones los ataques de sueño se acompañaban de caídas (“astasias”), pero tal vez fue Loewenfeld (1902) quien reconoció por primera vez la relación frecuente entre los ataques de sueño y la parálisis temporal de la musculatura somática durante la crisis de risa, ira y otros estados emocionales; Henneberg (1916) aplicó a este fenómeno el término inhibición catapléjica y más tarde Adie (1926) lo denominó cataplejía. El término *parálisis del sueño*, que se emplea para designar la pérdida breve en crisis de los movimientos voluntarios que se produce durante el periodo en que el individuo se queda dormido (hipnagógico o predormital) o menos a menudo al despertar (hipnopómpico o posdormital)— lo introdujo Kinnier Wilson en 1928. Weir Mitchell describió este último trastorno en 1876 bajo el nombre de *parálisis nocturna*. Algunas veces la parálisis del sueño se acompaña de alucinaciones vívidas y aterradoras (*alucinaciones hipnagógicas*) o éstas la preceden de manera inmediata; pueden ser visuales, auditivas, vestibulares (sensación de movimiento) o somáticas (sensación de que una extremidad, un dedo o cualquier otra parte del cuerpo está aumentada de tamaño o transformada de alguna manera). En 1927, Lhermitte y Tournay identificaron las relaciones entre las alucinaciones hipnagógicas y la narcolepsia. Estos cuatro trastornos —narcolepsia, cataplejía, parálisis hipnagógica y alucinaciones— constituyen una tétrada clínica. Wilson revisó los aspectos históricos y los primeros relatos referentes a estos trastornos. Como se comenta más adelante, las observaciones más importantes sobre la fisiopatología de este proceso han sido la relación especial con un patrón de sueño MOR desordenado y el hallazgo más frecuente de anormalidades en las sustancias hipotalámicas que inducen el sueño.

Aspectos clínicos Este síndrome no es raro, como lo demuestran Daly y Yoss, que registraron la ocurrencia de cerca de 100 nuevos casos al año en la Clínica Mayo. Dement y colaboradores calcularon una prevalencia de 50 a 70 por 100 000 habitantes en áreas de San Francisco y Los Ángeles. Afecta igual a varones y mujeres.

Como regla, la narcolepsia tiene un inicio gradual entre los 15 y los 35 años de edad; el trastorno se establece hacia los 25 años en 90% de los narcolépticos. La narcolepsia suele ser el primer síntoma, la cataplejía lo es menos a menudo y la parálisis del sueño sólo de modo ocasional. El padecimiento esencial consiste en ataques frecuentes de somnolencia irresistible. A la persona afectada le asalta un deseo incontrolable de dormir varias veces al día, por lo general después de las comidas o mientras está sentado en el salón de clases o en otras situaciones tediosas o sedentarias. Los ojos se cierran, los músculos se relajan, la respiración se profundiza un poco y en todo momento el individuo cabecea. Un ruido, el contacto con otra persona e incluso la interrupción de la voz del orador bastan para despertar al paciente. Los periodos de sueño rara vez duran más de 15 minutos a menos que el sujeto se halle reclinado, posición en la que puede dormir durante una hora o más. Al final de la siesta el individuo se siente repuesto en cierto grado. Debe ponerse de relieve que muchos narcolépticos tienden a estar somnolientos durante todo el día. Lo que distingue los ataques típicos de sueño narcoléptico de la somnolencia posprandial ordinaria es la ocurrencia frecuente de los primeros (dos a seis veces cada día, como regla), su carácter irresistible y su ocurrencia en situaciones fuera de lo común, por ejemplo cuando el individuo se encuentra de pie, al comer o sostener una conversación. La somnolencia puede acompañarse de visión borrosa, diplopía y ptosis palpebral, fenómenos que tal vez llevan al paciente a consultar primero a un oftalmólogo.

Por lo general no se advierte que, además de las crisis de sueño directo, los narcolépticos, como cualquier otra persona soñolienta, pueden experimentar episodios de conducta automática y amnesia. Éstos pueden durar unos cuantos segundos o hasta una hora o más y ocurren las más de las veces por la tarde y al anochecer, no tanto por la mañana, por lo general cuando el paciente está solo y efectúa alguna tarea monótona, como conducir un automóvil. Al principio, el sujeto se siente somnoliento y puede recordar sus intentos de luchar contra este estado, pero poco a poco pierde la noción de lo que ocurre. El enfermo puede continuar sus tareas habituales de manera automática pero no reacciona de modo apropiado a una nueva demanda ni responde a preguntas complejas. Muchas veces se observa una explosión repentina de palabras sin significado o importancia en relación con el asunto del que se habla. Esta explosión puede dar término el ataque, para el cual hay amnesia completa o casi completa. En muchos aspectos los ataques se parecen

a la crisis de sonambulismo nocturno. Estos ataques de conducta automática y amnesia son frecuentes y se reconocieron en más de la mitad de una gran serie de individuos que experimentaban narcolepsia y cataplejía (Guilleminault y Dement). Dichos pacientes participan a menudo en accidentes automovilísticos, incluso más veces que los epilépticos.

Con frecuencia, el sueño nocturno se interrumpe y reduce. El número de horas por cada 24 que el narcoléptico dedica al sueño no es mayor que el del individuo normal. Los narcolépticos tienen un aumento de la incidencia de apnea del sueño y movimientos periódicos de las piernas y el cuerpo, pero no de sonambulismo.

Cerca de 70% de los narcolépticos que solicitan por primera vez asistencia profesional informa tener alguna forma de cataplejía y cerca de la mitad de los restantes desarrolla cataplejía más adelante durante su vida. El término *cataplejía* se refiere a la pérdida repentina del tono muscular a causa de una emoción intensa, esto es, circunstancias en las que la risa sostenida o, más rara vez, la excitación, la sorpresa, la ira o la actividad deportiva intensa causan que la cabeza del paciente se incline hacia adelante, el maxilar inferior caiga, las rodillas se doblen e incluso se hunda hacia el suelo, todo con preservación perfecta del conocimiento. Los ataques catapléjicos ocurren sin provocación en quizá 5% de los casos. Duran sólo unos cuantos segundos o un minuto o dos y su frecuencia e intensidad varían. En la mayor parte de los casos de los autores se produjeron a intervalos de unos cuantos días o semanas. En casos excepcionales suceden muchos ataques al día e incluso sobreviene el estado catapléjico, en el que la atonía dura varias horas. Es más probable que esto se observe al principio de la enfermedad o al interrumpir la medicación tricíclica.

Casi todos los ataques de cataplejía son parciales (es decir, sólo queda colgante el maxilar inferior). Wilson observó que los reflejos tendinosos estaban abolidos durante los ataques. En algunos casos los reflejos pupilares están ausentes, pero están preservados en otros.

Rara vez la cataplejía precede el advenimiento de los ataques de sueño, pero suele aparecer después de éstos, en ocasiones durante muchos años. Se dice que la mitad de los pacientes experimenta parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas juntas, pero la incidencia fue demasiado baja en los casos que observaron los autores. También debe señalarse que la parálisis y las alucinaciones hipnagógicas surgen en ocasiones en personas por lo demás normales y que los niños normales, en especial cuando se les hacen cosquillas, pueden reír al punto de caer en cataplejía. Cerca de 10% de las personas con ataques de sueño semejantes a los de la narcolepsia no tiene ninguno de los fenómenos acompañantes ("narcolepsia independiente") y en estos casos no se encuentran de manera sostenida periodos de sueño MOR al principio del sueño (véase más adelante).

Una vez que se establecen, la narcolepsia y la cataplejía casi siempre continúan por el resto de la vida. El grado de somnolencia, una vez que se establece, rara vez disminuye, aunque la cataplejía, la parálisis del sueño y las alucinaciones mejoran o desaparecen con el paso de la edad en cerca de la tercera parte de los pacientes (Billiard y Cadilhac). Ningún otro trastorno se relaciona de manera sostenida con la narcolepsia y la cataplejía y no se desarrolla ninguno más tarde.

Causa y patogenia La narcolepsia no se vincula con la epilepsia ni la migraña. Durante años se ha reconocido la existencia de un componente familiar. El riesgo de narcolepsia en un familiar de primer grado de un individuo afectado es de 1 a 2%, más de 25 veces el de la población general. Como lo revisaron Chabas y colaboradores, se ha obtenido información importante de la patogenia de estudios sobre la narcolepsia de herencia recesiva en tres especies de perros, en los que se identificaron mutaciones en los genes que codifican un receptor de la proteína hipocretina (Lin y col.). Estos estudios relacionan el péptido hipocretina con el control del sueño. (Es probable que las hipocretinas también regulen la conducta alimenticia y el metabolismo energético en el hipotálamo lateral y posterior; en realidad, se designaron como "orexinas" por la palabra griega apetito.) En ratones, la inactivación de dos receptores de hipocretina reproducen la narcolepsia. En el hombre y los animales, las neuronas que contienen hipocretina en el hipotálamo emiten proyecciones amplias a través del cerebro y en particular a las estructuras relacionadas con el control del sueño; locus ceruleus (noradrenérgico), núcleo tuberomamilar (histaminérgico), núcleo del rafe (serotoninérgico) y área tegmentaria ventral (dopaminérgica).

Varios datos precisos relacionan la hipocretina y sus receptores con la narcolepsia humana. Primero, se describió el caso de un paciente narcoléptico con una mutación en el gen que codifica la hipocretina en el ser humano. Segundo, en el cerebro de personas narcolépticas hay un agotamiento de neuronas que secretan hipocretina y en los individuos afectados no se encuentra esta última en CSF o están reducidas sus concentraciones; se han publicado asimismo valores bajos de hipocretina en CSF después de un traumatismo de la cabeza (Ripley). En algunos estudios, la ausencia de hipocretina en CSF diferencia a los pacientes narcolépticos de los enfermos con otras categorías de trastornos del sueño.

Como hecho sorprendente, varias líneas de pruebas sugieren una causa autoinmunitaria para la narcolepsia. Por ejemplo, desde hace mucho tiempo se sabe que hay un nexo casi constante con alelos específicos del antígeno de histocompatibilidad HLA-DQ (B1-0602) (Neely y col.; Kramer y col.). Debido a que la modalidad de herencia de la narcolepsia no es claramente mendeliana (Kessler y col.), se ha propuesto que la enfermedad refleja una predisposición genética, tal vez con una reacción autoinmunitaria superpuesta que deteriora la función de los sistemas neuronales de hipocretina o daña las neuronas que secretan este péptido.

Como se mencionó, en ocasiones se presenta un síndrome de *narcolepsia secundaria o sintomática* como resultado de un traumatismo cerebral, esclerosis múltiple, craneofaringioma u otros tumores del tercer ventrículo o el tallo cerebral superior, o bien de un granuloma sarcoide dentro del hipotálamo (Servan y col.).

El conocimiento de la narcolepsia tuvo un gran avance con la demostración, que llevaron a cabo Dement y su grupo, de que esta anormalidad se acompaña de una inversión en el orden de los dos estados de sueño, con ocurrencia del sueño MOR en vez del sueño NMOR al principio de los ataques de sueño. No todas las crisis diurnas del narcoléptico se inician con sueño MOR, pero casi siempre pueden identificarse varios ataques de sueño con dicha presentación en pacientes narcolépticos y catapléjicos en el curso de un estudio poligráfico del sueño. Las alucinaciones hipnagógicas (que en esta formulación se consideran actividad onírica del paciente), la cataplejía y la parálisis que inicia en el momento del sueño (inhibición de las células del asta anterior), todo coincide con el periodo MOR. Estos investigadores demostraron también que el patrón de sueño nocturno de los pacientes con narcolepsia y cataplejía puede iniciarse con un periodo de sueño MOR. Esto también ocurre en sujetos normales, pero con poca frecuencia. Más aún, el patrón del sueño nocturno está alterado en los narcolépticos, quienes tienen movimientos corporales frecuentes y despertares transitorios, además de una reducción de las etapas 3 y 4 del sueño y el sueño total. Otro dato de importancia en los narcolépticos consiste en que la *latencia del sueño* (intervalo entre el momento en que el individuo trata de dormir y el momento en que se inician los patrones EEG del sueño), según se mide de manera repetida durante las siestas diurnas, está muy reducida. Por lo tanto, la narcolepsia no es nada más un asunto de somnolencia diurna excesiva (somnolencia esencial durante el día) o incluso un trastorno del sueño MOR, sino una desorganización generalizada de las funciones de sueño y vigilia.

Diagnóstico La mayor dificultad en el diagnóstico se relaciona con el problema de separar la narcolepsia de la somnolencia diurna de ciertos adultos obesos sedentarios quienes, sino están ocupados, se duermen después de los alimentos, mientras ven televisión o están en el cine. (Muchos de estos individuos demuestran tener apnea obstructiva del sueño.) Más adelante se describe una forma

más grave de somnolencia recurrente durante el día, que se conoce como *narcolepsia independiente* o *narcolepsia esencial*. Sin embargo, ambas formas de narcolepsia diurna son fenómenos aislados que carecen de los otros trastornos del sueño y motores que caracterizan al síndrome de narcolepsia. Los aspectos distintivos de la narcolepsia son necesidad imperativa de dormir, incluso bajo circunstancias extraordinarias, y tendencia de los ataques de sueño a recurrir, en ocasiones de manera repentina, varias veces cada día. El diagnóstico se vuelve indudable cuando se añade la cataplejía al padecimiento. Los ataques breves de conducta automática y amnesia del narcoléptico deben distinguirse de las fugas histéricas y las convulsiones parciales complejas. La somnolencia diurna excesiva, que se confunde con facilidad con narcolepsia idiopática, puede relacionarse con los síndromes de apnea del sueño (la causa más frecuente), obesidad, insuficiencia cardiaca, hipotiroidismo, consumo excesivo de barbitúricos y otros anticonvulsivos, abuso de alcohol, trauma cerebral y ciertos tumores del encéfalo (p. ej., craneofaringioma; cuadro 19-1). Tiene interés que la somnolencia diurna excesiva no es una parte frecuente del síndrome de fatiga crónica, aunque es posible que se presenten periodos prolongados de somnolencia si la última enfermedad se inicia con un síndrome similar a la mononucleosis.

La cataplejía debe diferenciarse del síncope, los ataques de caídas (pág. 329) y las crisis atónicas; en estas últimas la conciencia queda abolida de manera temporal. La documentación cuidadosa de la narcolepsia mediante las técnicas de laboratorio es imperativa cuando el diagnóstico está en duda, en parte por el potencial abuso de fármacos estimulantes que se utilizan para el tratamiento. La polisomnografía de toda la noche, seguida por una prueba de latencia del sueño múltiple estandarizada en la que se permite al paciente dormir la siesta a intervalos de dos horas, permite cuantificar la somnolencia e incrementa la probabilidad de identificar actividad MOR de latencia corta (en los 10 minutos tras la aparición de cada periodo de sueño). Según algunos investigadores, un valor reducido (menos de 110 pg/ml) de hipocretina en el líquido cerebroespinal es virtualmente diagnóstico de narcolepsia en las circunstancias clínicas apropiadas (véase Mignot y col.). Sin embargo, los autores comentarían que rara vez es necesario recurrir a cualquiera de estos estudios en los casos clínicamente típicos.

Tratamiento No se cuenta con ningún tratamiento único que permita controlar todos los síntomas. La narcolepsia reacciona mejor a lo siguiente: a) siestas de 15 a 20 minutos tomadas de manera apropiada (durante la hora del almuerzo, antes o después de comer, etc.); b) uso de medicamentos estimulantes —modafinilo, sulfato de dextroanfetamina, clorhidrato de metilfenidato o pemolina— para incrementar el estado de alerta, y c) un antidepresivo tricíclico (protriptilina, imipramina o clomipramina) para controlar la cataplejía. Todos estos fármacos son supresores potentes del sueño MOR. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) también suprimen el sueño MOR y pueden utilizarse, si se toleran.

Es necesario individualizar la hora y la frecuencia de las siestas programadas, lo que depende del patrón de hipersomnolencia y las demandas del trabajo y sociales del estado de vigilia completo. De manera semejante, el programa posológico debe ajustarse a los hábitos de estudio o trabajo del paciente. Hasta ahora el fármaco de elección es el metilfenidato por su rápida acción y la relativa carencia de efectos colaterales. Por lo general se administra en dosis de 10 a 20 mg tres veces al día, con el estómago vacío. Como alternativa puede prescribirse anfetamina, 5 a 10 mg tres a cinco veces al día; suele tolerarse bien y no produce estado de vigilia durante la noche. La pemolina (50 a 75 mg al día) y el macindol (1 mg tres veces al día) también pueden ser útiles para reducir las crisis de sueño diurno. Estos fármacos tienen muy poco efecto sobre la cataplejía, pero muestran eficacia parcial en el síndrome de Kleine-Levin. El modafinilo (200 mg una vez al día, hasta 600 mg en dosis divididas) demostró ser el más seguro de los estimulantes (Fry), pero aún no se cuenta con experiencia con este agente. La protriptilina (5 a 15 mg por la mañana), la imipramina (25 mg tres a cuatro veces al día) y la clomipramina (10 mg al día) son eficaces para prevenir la cataplejía. En algunos pacientes es benéfico el oxibato sódico, cuyo agente activo es el hidroxibutirato gamma, para la cataplejía y la narcolepsia.

Muchas veces está indicado el empleo combinado de estos fármacos estimulantes y antidepresivos tricíclicos. Un problema con los agentes estimulantes es el desarrollo de tolerancia durante un periodo de seis a 12 meses, que requiere cambiar de medicamentos e interrumpirlos de manera periódica. Las cantidades excesivas de anfetaminas pueden inducir psicosis esquizofreniforme. Los fármacos estimulantes y antidepresivos tricíclicos incrementan las concentraciones de catecolaminas; es posible que su administración crónica produzca hipertensión.

Es necesario advertir a los narcolépticos respecto de los peligros de quedarse dormidos y sufrir lapsos de pérdida del conocimiento mientras conducen un vehículo o cuando efectúan actividades que requieren estado de alerta constante. La sensación más ligera de somnolencia debe hacer que el sujeto se salga del camino mientras conduce y tome una siesta. Tal vez deba evitar por completo la conducción de vehículos por grandes distancias.

Hipersomnia idiopática (hipersomnolencia esencial; narcolepsia independiente)

Como ya se indicó, la somnolencia diurna recurrente puede ser el síntoma de presentación de otros trastornos además de la narcolepsia y la cataplejía. La somnolencia diurna crónica que aparece de manera repetida y persistente sin causa conocida se clasifica como hipersomnolencia esencial o idiopática. Roth distingue este estado de la narcolepsia con base en periodos de sueño diurnos más prolongados y no recuperadores, sueño nocturno profundo y sin alteraciones, dificultad para despertar en la mañana o después de una siesta ("embriaguez por sueño"), todos los cuales ocurren en ausencia de sueño MOR y cataplejía. Resulta difícil distinguir esta alteración de la narcolepsia a menos que los estudios de laboratorio excluyan la última e incluso entonces ambos síndromes se sobreponen en algunos casos (Bassetti y Aldrich). No obstante, el tratamiento es el mismo que se instituye en la narcolepsia. La hipersomnia idiopática, definida de esta manera, es un síndrome raro que se demuestra cuando la narcolepsia y todas las demás causas de somnolencia diurna se descartaron.

Vigilia patológica

Como se indicó antes, dicho estado puede inducirse en animales mediante lesiones en el tegmento (núcleos del rafe mediano) del puente. Se sabe que se desarrollan estados comparables en los seres humanos pero son más raros (Lugaresi y col.; véase pág. 340). Las causas más comunes de asomnia en la práctica hospitalaria son el *delirium tremens* y ciertas psicosis por abstención de fármacos. Las psicosis y la manía (enfermedad bipolar) inducidas por medicamentos pueden ocasionar un estado similar. Los autores estudiaron a varios pacientes con un estado de delirio de hiperalertamiento que duró de algunos días hasta una semana o más después de un traumatismo frontotemporal o en relación con un tumor hipotalámico (linfoma). Ninguna de las diversas terapéuticas probadas tuvo éxito para la supresión de este estado. Por fortuna fue transitorio en los casos traumáticos.

Parálisis del sueño y acroparestesias

Diversos tipos de trastornos parestésicos, algunas veces de naturaleza muy molesta, pueden surgir durante el sueño. Todos están familiarizados con el fenómeno de que un brazo o una pierna "se

duerman". La inmovilidad de las extremidades y el mantenimiento inadvertido de posturas incómodas permiten que se aplique presión excesiva sobre los nervios periféricos (en especial cubital, radial y ciático poplíteo externo e interno). La presión sobre el nervio contra el hueso subyacente puede interferir con la función en el segmento comprimido del nervio. Es posible que la presión sostenida ocasione parálisis sensitiva y motora, que en ocasiones se conoce como *parálisis del sueño o por presión*. Por lo general, el trastorno dura sólo unas cuantas horas o algunos días, pero si la compresión es prolongada es posible la lesión grave del nervio, de modo que la recuperación del funcionamiento debe esperar a la remielinización o la regeneración. El sueño profundo o el estupor, como sucede en caso de intoxicación alcohólica o anestesia, vuelve a los sujetos proclives a experimentar parálisis por presión porque no se percatan del malestar de una postura forzada sostenida.

Las *acroparestesias* son frecuentes en mujeres adultas y no desconocidas en varones. Los pacientes, después de dormir durante unas cuantas horas, se despiertan con una sensación de adormecimiento, pinchazos de "agujas" u hormigueo en los dedos de las manos y las manos. También experimentan dolores urentes sordos o sensación de compresión y otras sensaciones desagradables. Las parestesias desaparecen en unos cuantos minutos con la fricción o las sacudidas vigorosas de las manos o la extensión de las muñecas, sólo para reaparecer más tarde o al despertar por primera vez en la mañana. Al principio se sospecha que el individuo se durmió sobre uno de los brazos, pero la bilateralidad frecuente de los síntomas y su ocurrencia independiente de la posición de los brazos descartan este criterio. Las parestesias suelen producirse en la distribución de los nervios medianos y los síntomas casi siempre se deben al síndrome de túnel del carpo (pág. 1167).

Bruxismo

El rechinido nocturno de los dientes, algunas veces también durante el día, se observa a todas las edades y puede ser muy molesto para el testigo y el paciente. Asimismo, puede ocasionar problemas dentales graves a menos que se protejan los dientes de alguna manera. Son muchas las explicaciones hipotéticas, todas ellas sin comprobar. Se refiere más veces la tensión emocional y quienes defienden este punto de vista citan los estudios EMG que muestran que los músculos maseteros y temporales están contraídos de manera excesiva en los estados de tensión nerviosa. Los autores se inclinan más por considerar que este fenómeno es un tic o un automatismo. Cuando se presenta durante el día, es posible que represente un fragmento de distonía segmentaria o discinesia tardía.

Enuresis nocturna

La enuresis nocturna con continencia durante el día es una anomalía común durante la infancia y puede persistir hasta la edad adulta. Alrededor de uno de cada 10 niños de cuatro a 14 años de edad está afectado, los varones con mayor frecuencia que las mujeres (en una proporción de 4:3); incluso entre los adultos (reclutas militares) la incidencia es de 1 a 3%. Es mucho más elevada si uno o ambos padres fueron enuréticos. Aunque antes el trastorno se consideró funcional, es decir, psicógeno, los estudios efectuados por Gastaut y Broughton revelaron una peculiaridad de la fisiología de la vejiga urinaria. La presión dentro de la vejiga se incrementa en forma periódica a niveles mucho más elevados en el paciente enurético que en las personas normales, y la capacidad funcional de la vejiga del paciente enurético es menor que la normal. Esto sugiere una falla de la maduración de ciertas influencias nerviosas moduladoras.

Es más probable que sobrevenga una crisis enurética 3 a 4 h después del inicio del sueño y por lo general, aunque no siempre, durante las etapas 3 y 4 del sueño. El problema va precedido por una andanada de ondas delta rítmicas acompañadas de movimientos generales del cuerpo. Si el sujeto se despierta en este momento, no refiere haber soñado. La imipramina (10 a 75 mg a la hora de dormir) mostró utilidad para reducir la frecuencia de la enuresis. Pueden ser de utilidad también los ejercicios de adiestramiento para incrementar la capacidad vesical funcional y el tono del esfínter. En ocasiones todo lo que se requiere es proscribir la ingestión de líquidos durante varias horas antes de dormir y despertar al individuo para que vacíe la vejiga cerca de tres horas después de dormirse. Un paciente interesante, un médico anciano con enuresis de toda la vida, informó que logró alivio (después del fracaso de todas las otras medidas) mediante una nebulización nasal de un análogo de la hormona antidiurética (desmopresina) a la hora de dormir. Esta medicación es la que se aplica en la actualidad para el tratamiento de los casos resistentes a otras medidas. Las enfermedades de las vías urinarias, la diabetes sacarina o la diabetes insípida, la epilepsia, el síndrome de la apnea del sueño, la anemia de células falciformes y la enfermedad de la médula espinal o la cola de caballo deben excluirse como causas de la enuresis sintomática.

Relación del sueño con otras enfermedades médicas

Palomaki y colaboradores estudiaron desde el punto de vista epidemiológico la elevada incidencia de accidente vascular cerebral trombótico que se manifiesta al despertar, un fenómeno que los neurólogos conocen desde hace mucho. Los autores mencionados resumieron las pruebas de una relación entre ronquidos, apnea del sueño e incremento del riesgo de accidente vascular cerebral. Como ya se señaló, la cefalea en racimos y la migraña tienen una relación intrincada con el sueño; la primera aparece casi siempre durante el primer periodo MOR o poco después de éste y la segunda se interrumpe con frecuencia cuando el sueño es profundo.

Los sujetos con úlcera duodenal secretan más HCl durante el sueño (las secreciones máximas coinciden con el sueño MOR) que los sujetos normales. Los que experimentan arterioesclerosis coronaria pueden mostrar cambios ECG durante el sueño MOR y en esta etapa se registra también angina nocturna. Los ronquidos se vinculan firmemente con hipertensión. Muchas veces los asmáticos experimentan sus ataques por la noche, pero no de manera concomitante con alguna etapa específica del sueño; empero, no tienen disminuida la cantidad de sueño NMOR de etapa 4 ni despertares frecuentes. En los individuos con hipotiroidismo se demuestra disminución del sueño NMOR de las etapas 3 y 4 y recuperación del patrón normal cuando se vuelven eutiroideos. Los pacientes dementes manifiestan cantidades reducidas de los sueños MOR y NMOR de etapa 4, lo mismo que los niños con síndrome de Down, fenilcetonuria y otras formas de lesión del encéfalo. Está demostrada una correlación entre el nivel de inteligencia y la cantidad de sueño MOR en todos estos padecimientos, lo mismo que en personas normales. El alcohol, los barbitúricos y otros fármacos sedantes hipnóticos, que suprimen el sueño MOR, permiten que ocurran excesos extraordinarios de este último durante los periodos de abstinencia, lo que puede explicar en parte la hiperactividad y la confusión, y quizá la alucinosis que se observan en estos estados.

BIBLIOGRAFÍA

ALDRICH MS: Diagnostic aspects of narcolepsy. *Neurology* 50 (suppl):S2, 1998.

ASERINSKY E, KLEITMAN N: A motility cycle in sleeping infants as manifested by ocular and gross bodily activity. *J Appl Physiol* 8:11, 1955.

BAKER SK, ZEE PC: Circadian disorders of the sleep-wake cycle, in Keyger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2000, pp 606–614.

BASSETTI C, ALDRICH MS: Idiopathic hypersomnia: A series of 42 patients. *Brain* 120:1423, 1997.

BASSETTI C, MATHIS J, GUGGER M, et al: Hypersomnia following paramedian thalamic stroke: A report of 12 patients. *Ann Neurol* 39:471, 1996.

BILLIARD M, CADILHAC J: Narcolepsy. *Rev Neurol* (*Paris*) 141:515, l985.

BRAUN AR, BALKIN TJ, WESENTEN NJ, et al: Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science* 279:91, 1998.

BROWNELL LG, WEST PR, SWEATMAN P, et al: Protriptyline in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 307:1037, 1982.

BURWELL CS, ROBIN ED, WHALEY RD, BICKELMANN AG: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: A pickwickian syndrome. *Am J Med* 21:811, 1956.

CARPENTER S, YASSA R, OCHS R: A pathologic basis for Kleine-Levin syndrome. *Arch Neurol* 39:25, 1982.

CHABAS D, TAHERI S, RENIER C, MIGNOT E: The genetics of narcolepsy. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 4:459, 2003.

COULTER DL, ALLEN RJ: Benign neonatal sleep myoclonus. *Arch Neurol* 39:192, 1982.

CRITCHLEY M: Periodic hypersomnia and megaphagia in adolescent males. *Brain* 85:627, 1962.

CULEBRAS A (ed): The neurology of sleep. *Neurology* 42(suppl 6):1–94, 1992.

CULEBRAS A, MOORE JT: Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 39:1519, 1989.

DALY D, YOSS R: Narcolepsy, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 15: *The Epilepsies*. Amsterdam, North-Holland, 1974, chap 43, pp 836–852.

DEMENT WC, CARSKADON MA, LEY R: The prevalence of narcolepsy. *Sleep Res* 2:147, 1973.

DEMENT WC, KLEITMAN N: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, bodily motility and dreaming. *EEG Clin Neurophysiol* 9:673, 1957.

EARLEY CJ: Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 348:2103, 2003.

EARLEY CJ, HECKLER D, ALLEN RP: The treatment of restless leg syndrome with intravenous iron. *Sleep Med* 5:231, 2004.

FORD DE, KAMEROW DB: Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. *JAMA* 262:1479, 1989.

FRY JM: Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology* 50(suppl):S43, 1998.

GASTAUT H, BROUGHTON R: A clinical and polygraphic study of episodic phenomena during sleep. *Recent Adv Biol Psychiatry* 7:197, 1965.

GILLIN JC, SPINWEBER CL, JOHNSON LC: Rebound insomnia: A critical review. *J Clin Psychopharmacol* 9:161, 1989.

GUILLEMINAULT C, DEMENT WC: 235 cases of excessive daytime sleepiness: Diagnosis and tentative classification. *J Neurol Sci* 31:13, 1977.

GUILLEMINAULT C, DEMENT WC: *Sleep Apnea Syndromes*. New York, Liss, 1978.

GUILLEMINAULT C, FLAGG W: Effect of baclofen on sleep-related periodic leg movements. *Ann Neurol* 15:234, 1984.

HAURI P, OLMSTEAD E: Childhood onset insomnia. *Sleep* 3:59, 1980.

HOBSON JA: Dreaming as delirium: A mental status analysis of our nightly madness. *Semin Neurol* 17:121, 1997.

HOBSON JA, LYDIC R, BAGHDOYAN H: Evolving concepts of sleep cycle generation: From brain centers to neuronal populations. *Behav Brain Sci* 9:371, 1986.

KALES A: Chronic hypnotic use: Ineffectiveness, drug with-drawal insomnia and hypnotic drug dependence. *JAMA* 27:513, 1974.

KALES A, CADIEUX RJ, SOLDATOS CR, et al: Narcolepsy-cataplexy: 1. Clinical and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 39:164, 1982.

KALES AL, KALES JD, SOLDATOS CR: Insomnia and other sleep disorders. *Med Clin North Am* 66:971, 1982.

KATZ JD, ROPPER AH: Familial Kleine-Levin syndrome: Two siblings with unusually long hypersomnic spells. *Arch Neurol* 59:1959, 2002.

KAVEY NB, WHYTE J, RESOR SR JR, GIDRO-FRANK S: Somnambulism in adults. *Neurology* 40:749, 1990.

KESSLER S, GUILLEMINAULT C, DEMENT W: A family study of 50 REM narcoleptics. Acta Neurol Scand 50:503, 1974.

KRAMER RE, DINNER DS, BRAUN WE, et al: HLA-DR2 and narcolepsy. *Arch Neurol* 44:853, 1987.

KRUEGER BR: Restless legs syndrome and periodic movements of sleep. *Mayo Clinic Proc* 65:999, 1990.

KRYGER MH, ROTH T, DEMENT WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2000.

KUPFER DL, REYNOLDS CF: Management of insomnia. *N Engl J Med* 336:341, 1998.

LASK B: Novel and non-toxic treatment for night terrors. *BMJ* 297:592, 1988.

LIN L, FARACO J, LI R, KADOTANI H, et al: The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98:365, 1999.

LIU HM, LOEW JM, HUNT CE: Congenital central hypoventilation syndrome: A pathologic study of the neuromuscular system. *Neurology* 28: 1013, 1978.

LOOMIS AL, HARVEY EN, HOBART G: Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol* 21:127, 1937.

LUCHINS DJ, SHERWOOD PM, GILLIN JC, et al: Filicide during psychoticinduced somnambulism: A case report. *Am J Psychiatry* 135:1404, 1978.

LUGARESI E, CIRIGNORRA F, MONTAGNA P: Nocturnal paroxysmal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:375, 1986.

LUGARESI E, MEDORI R, MONTAGNA P, et al: Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 315:997, 1986.

MADSEN PL, VORSTRUP S: Cerebral blood flow and metabolism during sleep. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 3:281, 1991.

MAHOWALD MW, SCHENCK CH: REM sleep parasomnias, in Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2000, pp 724–741.

MARKAND OHN, DYKEN ML: Sleep abnormalities in patients with brainstem lesions. *Neurology* 26:769, 1976.

MARTIN PR, LOEWENSTEIN RJ, KAYE WJ, et al: Sleep EEG in Korsakoff's psychosis and Alzheimer's disease. *Neurology* 36:411, 1986.

MELLINGER GD, BALTER MB, UHLENHOTH EH: Insomnia and its treatment: Prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry* 42:225, 1985.

MIGNOT E, LAMMERS GJ, RIPLEY V, et al: The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 59:1553, 2002.

MITLER MM: Toward an animal model of narcolepsy-cataplexy, in Guilleminault C, Dement WC, Passouant P (eds): *Narcolepsy*. New York, Spectrum, 1976, pp 387–409.

MONK TH: Shift work, in Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2000, pp 600–605.

NEELY SE, ROSENBERG RS, SPIRE JP, et al: HLA antigens in narcolepsy. *Neurology* 137:1858, 1987.

NOGUEIRA DE MELO A, KRAUS GL, NIEDERMEYER E: Spindle coma: Observations and thoughts. *Clin Electroencephalogr* 21(suppl 3):151, 1990.

OLSON EJ, BOEVE BF, SILBER MH: Rapid eye movement sleep behavior disorder: Demographic, clinical, and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 123:331, 2000.

PALOMAKI H, PARTINEN M, ERKINJUNTTI T, et al: Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology* 42(suppl 6):75, 1992.

PARKES JD: *Sleep and Its Disorders*. Philadelphia, Saunders, 1985.

PEARCE JMS: Clinical features of the exploding head syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:907, 1989.

POPPER KR, ECCLES JC: *The Self and the Brain*. Berlin, Springer-Verlag, 1977.

PORTILLA P, DURAND E, CHALVON A, et al: Hypoperfusion temporomésiale gauche en TEMP dans un syndrome de Kleine-Levin. *Rev Neurol* 158:593, 2002.

RECHTSCHAFFEN A, GILLILAND MA, BERGMAN BM, et al: Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science* 221:182, 1983.

Rechtschaffen A, Monroe LJ: Laboratory studies of insomnia, in Kales A (ed): *Sleep: Physiology and Pathology—A Symposium*. Philadelphia, Lippincott, 1969, p 158.

Ripley B, Overseem S, Fujiki N, et al: CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 57:2253, 2001.

Rosen GM, Bendel AE, Neglia JP, et al: Sleep in children with neoplasms of the central nervous system: Case review of 14 children: *Pediatrics* 112:46, 2003.

Roth B: *Narcolepsy and Hypersomnia*. Basel, Springer-Verlag, 1980.

Salazar-Grueso EF, Rosenberg RS, Roos RP: Sleep apnea in olivopontocerebellar degeneration:Treatment with trazodone. *Ann Neurol* 23:399, 1988.

Schwartz JW, Stakes WJ, Hobson JA: Transient cataplexy after removal of a craniopharygioma. *Arch Neurol* 34:1372, 1984.

Servan J, Marchand F, Garma L, et al: Narcolepsie revelatrice d'une neurosarcoidose. *Rev Neurol* 151:281, 1995.

Shiromani PJ, Armstrong DM, Berkowitz A, et al: Distribution of choline acetyltransferase immunoreactive somata in the feline brainstem: Implications for REM sleep generation. *Sleep* 11:1, 1988.

Solms M: *The Neuropsychology of Dreams: A Clinico-Anatomical Study*. London, Lawrence Erlbaum Associates, 1996.

Solms M: New findings on the neurological organization of dreaming: implications for psychoanalysis. *Psychoanal Q* 64:43, 1995.

Tinuper P, Cerullo A, Cirignotta F, et al: Nocturnal paroxysmal dystonia with short lasting attacks: Three cases with evidence for an epileptic frontal lobe origin for seizures. *Epilepsia* 31:549, 1990.

Tyler DB: Psychological change during experimental sleep deprivation. *Dis Nerv Syst* 16:239, 1955.

Weitzman ED, Boyar RM, Kapen S, Hellman L: The relationship of sleep and sleep stages to neuroendocrine secretion and biological rhythms in man. *Recent Prog Horm Res* 31:399, 1975.

Wilson SAK: *Neurology*. London, Edward Arnold, 1940, pp 1545–1560.

SECCIÓN 5

ALTERACIONES DEL INTELECTO, COMPORTAMIENTO Y LENGUAJE POR ENFERMEDADES DIFUSAS Y FOCALES DEL CEREBRO

Los médicos descubren tarde o temprano, gracias a su experiencia clínica, la necesidad de contar con capacidad especial para valorar las facultades mentales de los pacientes. Deben observar con objetividad absoluta los aspectos del individuo, como inteligencia, memoria, juicio, humor, carácter y otros atributos de la personalidad, de manera muy semejante a la observación que efectúan durante la valoración del estado nutricional y el color de las mucosas. Los exámenes sistemáticos de estas funciones intelectuales y afectivas permiten al médico inferir ciertas conclusiones en cuanto al estado mental y su relación con la enfermedad. Sin estos datos resulta imposible confiar en el historial clínico y se cometen errores en el diagnóstico y el tratamiento de la afección neurológica o psiquiátrica.

Quizá el contenido de esta sección se comprenda con mayor claridad si se anticipan algunas de las observaciones introductorias de la sección sobre trastornos psiquiátricos. La tesis principal del neurólogo postula que las funciones mentales y psíquicas del sistema nervioso sólo son dos aspectos del mismo proceso neurológico. Mente y conducta tienen sus raíces en las actividades autorreguladas e intencionadas del organismo que impulsan a todas las formas de vida de los mamíferos. Además, la prodigiosa complejidad del cerebro humano le permite, en grado extraordinario, resolver problemas difíciles, tener capacidad para recordar las experiencias y convertirlas en lenguaje simbólico que puede escribirse y leerse y planear sucesos futuros. William James ideó el adecuado nombre de “corriente de la conciencia” (o del pensamiento) a la experiencia verbal interna constante, pero algunas veces fluctuante, de la ideación durante la vigilia. En el curso de estas complejas funciones cerebrales emerge de alguna manera una percepción más completa y sostenida del propio yo y la operación de los procesos psíquicos del individuo. Es este continuo conocimiento interior (o conciencia) del propio yo y las experiencias pasadas y actividades cognoscitivas sostenidas lo que se conoce como *mente*. No es fácil dilucidar si se trata de una propiedad “emergente” de diversas funciones mentales o tan sólo su representación, pero tal vez sea artificiosa cualquier distinción entre los aspectos observables psíquicos de la función encefálica y los conductuales. Los biólogos y psicólogos llegaron a este concepto al colocar todas las actividades protoplásmicas del sistema nervioso (crecimiento, desarrollo, conducta y función mental) en un continuo y observar las finalidades objetivas inherentes y la creatividad comunes a todas ellas. El médico se convence de la verdad de este criterio a través de su experiencia clínica diaria, en la que todas las aberraciones conocidas de la conducta y el intelecto aparecen en un momento u otro como expresiones de enfermedad cerebral. Más aún, en muchos padecimientos del encéfalo se reconocen trastornos paralelos de la conducta y la percepción introspectiva de las propias capacidades psíquicas del paciente.

En esta sección del libro los capítulos 20 y 21 se relacionan con anormalidades comunes de la sensibilidad y la conciencia que representan manifestaciones cardinales de ciertas enfermedades cerebrales. Las alteraciones más frecuentes de este grupo son el delirio y otros estados confusionales agudos, así como trastornos del aprendizaje, memoria y otras funciones intelectuales. La consideración de estas anomalías —indicativas como regla de un padecimiento difuso de la función cerebral— culmina de manera natural en la exploración de los síntomas consecuentes de las lesiones cerebrales focales (cap. 22) y las alte-

raciones del lenguaje (cap. 23). Como se indica en los capítulos siguientes, incluso estas anormalidades se engloban dentro de las funciones de fácil localización del encéfalo y las que pueden asignarse sólo en forma general a regiones especializadas del cerebro.

Las causas psíquicas de los trastornos de la ideación y comportamiento poseen características especiales que permiten diferenciarlas de muchos cuadros que se consideran en los capítulos 56 a 58.

CAPÍTULO 20

DELIRIO Y OTROS ESTADOS CONFUSIONALES AGUDOS

El episodio singular que ocasiona de manera aguda un estado confusional en el paciente con estado mental previo íntegro se observa casi todos los días en las salas de medicina y cirugía de los hospitales generales. Aunque ocurre a menudo durante una infección con fiebre o en el curso de un trastorno tóxico o metabólico (como las insuficiencias renal o hepática), o bien como efecto de las medicaciones o el alcohol, representa siempre graves problemas para el médico, el personal de enfermería y la familia del paciente. El médico tiene que afrontar el problema de establecer el diagnóstico, con frecuencia sin la ventaja de la elaboración de un historial clínico con el paciente lúcido, y cualquier programa de tratamiento está amenazado por la agitación, el insomnio y la incapacidad para colaborar del sujeto. El personal de enfermería se ve abrumado por la necesidad de suministrar cuidados satisfactorios y al mismo tiempo conservar una atmósfera tranquila para los otros internos. La familia debe soportar y atender la intensidad extenuante del trastorno mental y todo lo que esto significa.

Estas dificultades se incrementan de manera impresionante cuando el individuo llega a la sala de urgencias por comportamientos irracionales, y el médico debe empezar el análisis clínico sin conocimiento de los antecedentes del paciente y sus enfermedades médicas subyacentes. Tales personas deben admitirse en el servicio de medicina general o neurología y no en una unidad psiquiátrica común, la cual carece a menudo de los medios para investigar y controlar de modo apropiado la gran variedad de enfermedades médicas que inducen un estado confusional agudo. La transferencia del paciente al servicio de psiquiatría se realiza sólo si el trastorno de la conducta resulta imposible de tratar en un hospital general o, si se justifica, una vez que los problemas médicos subyacentes se identificaron y se inició un programa terapéutico.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

La definición de los estados mentales normales y anormales es difícil porque los escritos médicos y no médicos asignan significados distintos a los términos empleados para describirlos. El hecho de que la fisiopatología de los estados confusionales y el delirio aún no se dilucida por completo complica esta adversidad y las definiciones dependen de sus relaciones clínicas, con toda la imprecisión que esto acarrea. La nomenclatura que sigue, aunque tentativa, resulta útil para los autores y se emplea en los capítulos subsecuentes de esta obra.

Confusión es un término general *que indica la incapacidad del paciente para pensar con la rapidez, la claridad y la coherencia ordinarias*. Sus atributos más sobresalientes son trastorno de la atención y la concentración, desorientación —que puede manifestarse o demostrarse sólo por interrogatorio directo— e incapacidad para registrar de manera apropiada los sucesos inmediatos y recordarlos más adelante, desconcierto, además de la disminución de toda la actividad mental, incluidos la ideación anterior constante en condiciones normales y algunas veces el extravío. El pensamiento, lenguaje y ejecución deliberada de acciones pueden ser inconstantes o detenerse en forma repentina por la intrusión de pensamientos irrelevantes o por el más ligero estímulo externo. Otro aspecto variable es la percepción reducida con ilusiones visuales y auditivas e incluso alucinaciones y delirios paranoides (psicosis verdadera).

Las alteraciones psíquicas mencionadas pueden surgir en diversos contextos. La confusión, según se ha definido, es ingrediente esencial del estado singular llamado *delirio* (que se describirá con mayor detalle), en el cual el estado básico de confusión se acompaña de agitación, alucinaciones y en ocasiones convulsiones y temblor; asimismo, como se destaca en el capítulo 17, puede surgir un estado confusional en cualquier fase de la evolución y resolución de enfermedades que culminen en somnolencia, estupor y coma (de manera característica en las encefalopatías metabólicas, pero también en enfermedades que comprometen las regiones del encéfalo encargadas de conservar la vigilia normal).

Hay que destacar que la confusión también es un signo típico del síndrome crónico de la *demencia* (senil), que es el producto de insuficiencia progresiva en aspectos como el lenguaje, la memoria y otras funciones intelectuales; en esta anormalidad, la duración y progresión del padecimiento, incluida la confusión psíquica, son el elemento que permite diferenciarla del estado confusional o delirante agudo que puede tener consecuencias u orígenes muy diversos. Los trastornos emocionales intensos, sean de tipo *maniaco* o *depresivo*, pueden interferir con la atención y la coherencia del pensamiento y, por lo tanto, producir un aparente estado confusional.

Por último, es posible que aparezca un elemento de confusión como acompañante de lesiones cerebrales focales, en particular de las áreas de asociación frontoparietales y algunas veces del lóbulo temporal. Por ello, en vez de temblor, asterixis y mioclono (las anomalías motoras generalizadas que caracterizan a los estados de confusión de origen tóxico o metabólico) puede haber negación unilateral del yo y el ambiente, además de déficit sensitivomotores unilaterales. Aun así, surgen otras formas peculiares de confusión como consecuencia de trastornos de la función del lenguaje, que al parecer alteran la corriente de la conciencia; a menudo son consecuencia de lesiones en las áreas especializadas del lenguaje en el lóbulo temporal izquierdo.

Las múltiples aberraciones mentales y conductuales que se observan en los pacientes confundidos y su ocurrencia en diversas combinaciones y contextos clínicos hacen poco probable que todas ellas se deriven de una sola afectación psicológica, como un trastorno de la atención. Mientras que la atención se halla cerca del núcleo de la confusión, los fenómenos tan diversos como somnolencia y estupor, alucinaciones y delirios, trastornos de la percepción y el registro, impersistencia y perseveración, y otros más, no pueden reducirse de manera lógica a un trastorno que tiene un mecanismo psicológico o fisiológico. Es más probable que participen diversas afecciones de la función, agudas y por lo general reversibles. Por consiguiente, un concepto atractivo del estado confusional (para los autores de este texto) establece que la confusión implica la pérdida de las funciones integradoras, entre las funciones elementales y localizables del cerebro, como el lenguaje simbólico, la recuperación de recuerdos y la apercepción. Todos ellos se incluyen en este capítulo bajo la categoría de *estados confusionales*, a falta de un término mejor.

El término *delirio* que en psiquiatría posee otra acepción, denota en esta obra un tipo especial de estado confusional. Además de los múltiples elementos negativos que se mencionaron, el delirio se caracteriza por un trastorno marcado de la percepción, alucinaciones aterradoras y sueños vívidos, disposiciones caleidoscópicas de fantasías y delirios extraños y absurdos, incapacidad

para dormir, tendencia a las sacudidas y convulsiones, y miedo intenso u otras reacciones emocionales. El delirio se distingue no sólo por la distracción extrema, sino también por un incremento del estado de alerta, es decir, un aumento de la capacidad para responder a estímulos, y por una actividad excesiva de las funciones del sistema nervioso psicomotor y autónomo, algunas veces en un grado impactante. El concepto de *delirio* también tiene connotaciones no médicas implícitas: agitación intensa, excitación frenética y temblor. Todos estos aspectos positivos de los trastornos del conocimiento, después de los estudios clásicos de los autores franceses, se designan con el término *onirismo* o *conciencia onírica* (del griego *oneiros*, "sueño"). Los *estados crepusculares* son anomalías relacionadas de manera estrecha, pero sus descripciones clínicas son tan diversas que en la actualidad el término tiene poco significado útil.

Debe destacarse que esta distinción entre el delirio y otros estados confusionales agudos no tiene aceptación universal. Muchos autores no aplican un significado particular a la sobreactividad autonómica y psicomotora, y las características de ensoñación del delirio, o a la baja actividad y somnolencia que caracterizan a algunos otros estados confusionales. Todos estos estados se incluyen en la categoría de *confusión*, o *delirio* en la nomenclatura psiquiátrica, o bien se agrupan bajo títulos como *síndrome del cerebro orgánico, reacción orgánica aguda, psicosis tóxica infecciosa, delirio febril, psicosis exógena, reacción orgánica aguda* y *psicosis sintomática*, con el sobreentendido de que son efectos de trastornos tóxicos o metabólicos del cerebro. (El término *orgánico* es desafortunado, puesto que supone la existencia de otros estados no orgánicos.) Los autores creen que el delirio debe considerarse por separado en relación con los otros estados confusionales porque ambos tipos de anormalidades son diferentes desde el punto de vista descriptivo y tienden a producirse en contextos clínicos distintos, como se indica más adelante. No obstante, en ambas designaciones está implícita la idea de un trastorno agudo, transitorio y del todo reversible, modificado, desde luego, por la causa subyacente, el cuadro clínico y la edad del paciente.

Entre los síntomas del delirio y otros estados confusionales, como se indica adelante, suele incluirse la deficiencia de la memoria. Hay disminución intensa del "registro" y la recordación en los estados mencionados, pero su ataque guarda proporción con el grado de falta de atención y la incapacidad de registrar ("guardar o grabar") material nuevo. Sin embargo, el término *amnesia* debe referirse a la pérdida de las memorias pasadas así como la imposibilidad de formar nuevas, a pesar del estado mental y la atención normales; la definición además presupone la capacidad del sujeto para comprender el significado de lo que ocurre en su entorno, utilizar el lenguaje de manera normal y mantener la motivación adecuada para el aprendizaje y el recuerdo. El término *amnesia* tiene alguna utilidad clínica sólo si se define de esta manera. La deficiencia en el estado amnésico se reconoce sobre todo en la retención, el recuerdo y la reproducción, y debe distinguirse de los estados de somnolencia, confusión aguda y delirio, en los que la información y los sucesos nunca se percibieron y registraron al parecer de manera adecuada desde el primer momento. Desde luego, en las últimas circunstancias el paciente sufre un hueco permanente en la memoria por su enfermedad aguda.

De forma similar, el término *demencia* (literalmente, anulación de la mente) denota el deterioro de todas las acciones intelectuales o cognoscitivas con pocos trastornos de la conciencia o la percepción. La palabra supone la idea de debilitamiento de las capacidades mentales en una persona que antes poseía una mente normal. La confusión también puede ser consecuencia de la demencia senil, pero es el carácter crónico de esta última el signo que la diferencia en mayor grado de los estados confusionales agudos y comunes. En contraste, la *amencia* indica debilitamiento congénito que se refiere casi siempre como *retraso mental*. La demencia y la amnesia se definen de manera más explícita en el capítulo 21.

ASPECTOS OBSERVABLES DE LA CONDUCTA Y EL INTELECTO EN ESTADOS DE CONFUSIÓN, DELIRIO, AMNESIA Y DEMENCIA

Las actividades intelectuales, emocionales y conductuales del organismo humano son tan complejas y variadas que cuestionan la factibilidad del empleo de los trastornos de estas actividades como fieles indicadores de enfermedad cerebral. Es evidente que no tienen la misma confiabilidad y facilidad de interpretación anatómica y fisiológica que la sensibilidad y la parálisis motora o afasia. Aun así, se observan patrones particulares de alteración de las funciones cerebrocorticales superiores que recurren con la suficiente regularidad para tener utilidad clínica e identificar ciertas enfermedades. Además, algunos de estos trastornos ganan especificidad porque se combinan de cierta manera para integrar síndromes.

Los componentes de la ideación (cognición) y el comportamiento que pueden conocerse gracias a la exploración directa son: a) procesos de la atención; b) percepción y apercepción (conciencia de estímulos sensitivos e interpretación de ellos); c) capacidad de guardar en la memoria y recordar hechos pasados recientes y distantes; d) capacidad de pensar y razonar; e) temperamento, ánimo y emoción; f) iniciativa, impulsos y arrojo; g) comportamiento social, y h) introspección. De los señalados, los primeros dos son *sensitivos*, el tercero y el cuarto *cognitivos*, el quinto *afectivo*, el sexto *cognitivo* o *volitivo,* el séptimo se refiere a las relaciones del paciente con las personas que lo rodean y el último denota la capacidad del individuo para evaluar sus funciones normales o alteradas. Cada componente de la conducta y el intelecto tiene su lado objetivo, que se expresa en las reacciones de conducta producidas por ciertos estímulos, y su lado subjetivo, que se expresa en el pensamiento y las sensaciones que el paciente describe en relación con los estímulos. Menos accesible para el examinador, pero aun así con posibilidad de estudiarse mediante interrogatorio repetido del paciente, es la corriente constante de pensamientos internos, recuerdos, planeaciones y otras actividades psíquicas que ocupan de manera continua la mente de una persona alerta. También se afectan o disminuyen en forma cuantitativa a causa de una enfermedad cerebral.

Trastornos de la atención

Para pensar de manera despejada y libre es fundamental conservar siempre la percepción de un estímulo externo o ideas internas, en escaso número y durante un lapso fijo, y desechar de modo simultáneo las sensaciones que distraen y las ideas que bombardean constantemente el sistema nervioso. Sin esta capacidad de "enfocar la atención" y tener un lapso de "atención" es imposible una corriente coherente de ideas o acciones. La interrupción de las actividades mencionadas por la intrusión de otras ideas o actos ha recibido el nombre de *posibilidad de distracción fácil*. En el mecanismo de la atención intervienen dos componentes esenciales; el primero es un estado continuo o de alerta que en condiciones normales está presente durante la vigilia (y que es el elemento básico de la autoconciencia); el otro es un proceso que selecciona a partir de innumerables sensaciones e ideas aquellas que tienen importancia para la situación inmediata, con exclusión de todas las demás.

El individuo confuso puede no prestar atención a casi todas las tareas que emprende. Si es poco el grado de confusión, él mismo señala dificultad en su concentración. Si es muy intenso, puede haber falta de introspección y el problema se manifiesta al observar la posibilidad de distracción fácil, por intervención de los estímulos ambientales, y la falta de persistencia y perseveración en la concentración y las tareas motoras. Planteado en otros términos, la atención tiene un efecto generalizado en todos los demás aspectos de las

funciones psíquicas, al grado de que es difícil saber si una persona confusa tiene trastornos primarios de la memoria, la ejecución o la función visuoespacial o problemas de otro tipo. Por consiguiente, es posible una disminución extraordinaria de la memoria retentiva en estados confusionales. Además, puede sufrir con facilidad perturbaciones y atenuación de la capacidad de emprender series de actos u operaciones psíquicas cuando se necesita conservar en la memoria el resultado de una operación previa ("memoria operativa").

La capacidad general de persistir tan sólo en una tarea motora o mental destaca el aspecto ejecutivo de la atención, pero en este caso surge un problema porque se ha aplicado el término *atención* a diversas actividades psíquicas al parecer distintas. Es posible considerar la atención como una función encefálica separada y peculiar o sólo una forma de señalar la persistencia o su ausencia de cualquier actividad. Cabría argüir que todo el encéfalo participa en la capacidad de atención, y que tal vez los lóbulos frontales y parietales sean los encargados de "dirigir" su contenido, pero el sistema talamocortical tiene la función, en una forma especial, de su conservación. Mesulam considera que los lóbulos frontal y parietal constituyen el nexo de una "matriz de atención"; en dicho modelo, las cortezas prefrontal, de asociación parietal y límbica dirigen y modulan la atención en una forma "ejecutiva". Sin duda, intervienen también los lóbulos temporales y otras regiones.

La atención concedida a una modalidad sensorial particular obliga a la participación de la corteza sensitiva que, de manera simultánea, debe iniciar los procesos de percepción y apercepción ya comentados. Las funciones que han recibido el nombre de modalidad y "atenciones con especificidad de dominio" (como el reconocimiento de la cara u objetos) constituyen un fenómeno más complejo, y los trastornos de tales funciones culminan en tipos peculiares de falta de atención, como la agnosia y la anosognosia (falta de reconocimiento de una parte del cuerpo, como se expone en el cap. 22). Éstas no provienen de la ausencia de atención (término incluyente en grado sumo), que es parte de los estados confusionales generales, y podría considerarse como una forma limitada de la falta de introspección.

Otro tipo especial de perturbación de las funciones psíquicas son las alteraciones de las funciones del lenguaje. En estos casos se pierde el acceso a la representación simbólica de objetos y actos (palabras) y surge el problema de que hay una "corriente de conciencia" interna que podría parecerse a la confusión. Los estudios cuidadosos identifican el problema primario del lenguaje.

Trastornos de la percepción

La percepción —es decir, el proceso de adquirir el conocimiento del "mundo que nos rodea" o del propio yo (apercepción, en la psicología clásica) a través de los sentidos— abarca mucho más que el simple proceso sensorial de percatarse de los atributos de un estímulo. Por ejemplo, nuevos estímulos visuales activan la corteza estriada y las áreas de asociación visual en las que quizá se almacenen las representaciones pasadas codificadas de tales estímulos. El reconocimiento comprende la reactivación de este sistema por los mismos estímulos u otros semejantes en fecha ulterior. Los elementos esenciales en el proceso perceptivo son la conservación de la atención, el enfoque selectivo sobre un estímulo, la eliminación de todos los estímulos extraños y la identificación del estímulo al reconocer sus relaciones con las experiencias personales recordadas.

La percepción de los estímulos pasa por tipos predecibles de trastornos en caso de enfermedad. Más a menudo se observa la reducción del número de percepciones en una unidad de tiempo determinada, lo mismo que la incapacidad para sintetizarlas de modo apropiado y relacionarlas con las actividades sostenidas de la mente. En otros casos puede identificarse la falta de atención manifiesta o fluctuaciones de la atención, distracción (los estímulos pertinentes e irrelevantes tienen el mismo valor en estos momentos) e incapacidad para concentrarse y persistir en una tarea asignada. Muchas veces esto conduce a desorientación en tiempo y lugar. También aparecen cambios cualitativos, sobre todo en forma de distorsiones sensitivas, lo que produce malas interpretaciones de los estímulos ambientales (ilusiones) e identificación errónea de las personas; estos fenómenos, al menos en parte, constituyen la base de la experiencia alucinatoria en la que el paciente informa estímulos ambientales que no son evidentes para el examinador y reacciona a ellos. Hay una incapacidad para percibir todos los elementos de un gran complejo de estímulos al mismo tiempo, defecto que en ocasiones se explica como "incapacidad de organización subjetiva". Estos trastornos mayores de la esfera perceptiva, que se refieren de manera tradicional como "empañamiento o embotamiento del sensorio", son característicos del delirio y otros estados confusionales agudos, pero una deficiencia cuantitativa también puede evidenciarse en las etapas avanzadas del retraso mental y la demencia.

Las pérdidas parciales de la percepción más específicas se manifiestan en los "síndromes de negligencia" (amorfosíntesis). Los ejemplos más dramáticos se observan en las lesiones parietales derechas, que llevan a que el sujeto desconozca la mitad izquierda de su cuerpo y el medio ambiente en el lado izquierdo. Existen numerosos ejemplos más de lesiones cerebrales focales que alteran o distorsionan las percepciones sensitivas, cada una de ellas sujeta a valoración neurológica; éstas se revisan en el capítulo 22. Considerado de otro modo, cabría concebirlas como tipos limitados de pérdida de la introspección, pero su relación íntima con la experiencia espacial permite considerarlas como alteraciones de la apercepción en la esfera espacial-sensitiva.

Trastornos de la memoria

La memoria, es decir, la retención de la información aprendida y las experiencias, participa en todas las actividades mentales. Puede subdividirse de manera arbitraria en varias partes: a) registro, que incluye todo lo mencionado bajo percepción; b) fijación, integración nemotécnica y retención; c) reconocimiento y recuerdo, y d) reproducción. Como se señaló antes, los pacientes con alteración de la percepción y la atención pueden tener una falla del aprendizaje y la memoria porque el material a aprender nunca se registró ni asimiló la primera vez. En el *síndrome amnésico de Korsakoff* el material de reciente presentación parece registrarse en forma correcta, pero no puede retenerse durante más de unos cuantos minutos (*amnesia anterógrada* o falla del aprendizaje). Siempre hay un defecto relacionado en el recuerdo y la reproducción de las memorias que se formaron varios días, semanas o incluso años antes del inicio de la enfermedad (*amnesia retrógrada*). La elaboración de historias, denominada *confabulación*, constituye un tercer aspecto del síndrome, pero no es específico ni se presenta de manera invariable. La retención intacta con deficiencia para recordar (amnesia retrógrada sin amnesia anterógrada) algunas veces es un estado normal; suele ser una manifestación de histeria o simulación de una enfermedad cuando es grave y se extiende a todos los sucesos de la vida pasada e incluso la identidad personal. Las pruebas de que los procesos de registro y recuerdo se mantienen intactos bajo estas circunstancias proceden de la hipnosis y la sugestión, por medio de las cuales los episodios perdidos se recuerdan por completo. Como la memoria participa en cierto grado en todos los procesos mentales, se vuelve el componente más importante de la mente y la conducta. Este tema se considera con más detalle en el capítulo 22.

Trastornos del pensamiento

El pensamiento, el orden más elevado de la actividad intelectual, es una de las más evasivas de todas las operaciones mentales. Si por pensamiento se entiende el ordenamiento selectivo de símbolos para el aprendizaje, la organización de información y la resolución de problemas, así como la capacidad para razonar y formar juicios sólidos, entonces las unidades de trabajo de este tipo de actividad

mental son las palabras y los números. La sustitución de las palabras y los números por los objetos a los que corresponden (simbolización) es una parte fundamental del proceso. Estos símbolos se convierten en ideas o conceptos, y el ordenamiento de todas las ideas nuevas y recordadas en ciertos órdenes o relaciones, según las reglas de la lógica, constituye otra parte intrincada del pensamiento, en estos momentos fuera del alcance del análisis. En la página 393 se hace referencia al análisis de Luria de las etapas que participan en la solución de problemas en relación con las funciones del lóbulo frontal; empero, como él mismo señala, interviene en realidad todo el cerebro. De manera general cabría examinar el pensamiento en términos de rapidez y eficiencia, contenido ideacional, coherencia y relaciones lógicas de las ideas, cantidad y calidad de las asociaciones con una idea determinada y propiedad de los sentimientos y la conducta engendrados por una idea.

La información concerniente a los procesos de pensamiento y las funciones asociativas se obtiene mejor mediante el análisis de las producciones verbales espontáneas del paciente y al someterlo a una conversación. Si el individuo es taciturno o no abre la boca, quizá se dependa de las respuestas que dé a las preguntas directas o al material escrito. Se toman en cuenta las tendencias que prevalecen en los pensamientos del sujeto; las ideas pueden ser razonables, precisas y coherentes o vagas, circunstanciales, tangenciales e irrelevantes, esto último indicativo de que el proceso de pensamiento es superficial y fragmentado.

Los trastornos del pensamiento son evidentes en los delirios y otros estados confusionales, en la manía, la demencia y la esquizofrenia. En los estados confusionales de todos los tipos está alterada la organización de los procesos del pensamiento, con fragmentación, repetición y perseveración; esto se conoce como "incoherencia del pensamiento". Asimismo, es posible que el paciente sea muy crítico, racional y suspicaz; este trastorno del pensamiento se observa a menudo en las psicosis depresivas. Las alteraciones del pensamiento pueden tomar también la forma de vuelo de ideas; los sujetos pasan sin pausa de una idea a otra y sus asociaciones son numerosas y apenas relacionadas. Éste es un aspecto frecuente de los estados hipomaniacos y maniacos. La anormalidad opuesta, pobreza de ideas, es característica de las enfermedades depresivas, en las que se combina con pensamientos pesimistas, y las afecciones demenciales, en las que forma parte de una reducción de toda la actividad intelectual y psíquica interna. Esta disminución global de la ideación y la acción suele ser el signo más notable de la demencia senil, pero es en particular sobresaliente en enfermedades que lesionan los lóbulos frontales. El pensamiento puede deformarse de tal modo que las ideas no concuerdan con la realidad. Cuando se conserva una creencia falsa a pesar de las pruebas convincentes de lo contrario, se dice que el paciente tiene *delirios*. Esta anomalía es frecuente en diversos padecimientos, en especial los estados maniacodepresivos, esquizofrénicos y paranoides, así como en las etapas iniciales de la demencia. Muchas veces la historia que el sujeto cuenta tiene lógica interna pero es claramente absurda. Otros individuos creen que las ideas las implantó en su mente algún agente externo, como la radio, la televisión o la energía atómica; estas "sensaciones de pasividad" son muy características de la esquizofrenia y algunas veces de la enfermedad maniaca. Las distorsiones del pensamiento lógico, como las lagunas en el pensamiento secuencial, la intrusión de ideas irrelevantes y la condensación de asociaciones también son diagnósticas de esquizofrenia.

Trastornos de las emociones, el humor o talante y el afecto

La vida emocional del paciente se expresa de diversas formas. En primer lugar, en la población normal se observan diferencias individuales bastante notables en el temperamento básico; algunas personas pasan por la vida alegres, sociables, optimistas y libres de preocupaciones, en tanto que a otras les sucede lo contrario. Los cambios de la emoción pueden identificarse por medio de la observación y tienen relevancia clínica. Se dice que las personas ciclotímicas están predispuestas a una enfermedad maniacodepresiva y las desconfiadas, aisladas e introvertidas lo están a la esquizofrenia y la paranoia, pero hay excepciones frecuentes a este concepto. Los estados emocionales intensos y persistentes, como el miedo y la ansiedad, pueden producirse como reacciones a las situaciones de la vida y acompañarse de trastornos de la función visceral. Si son excesivas y desproporcionadas en relación con el estímulo, muchas veces son manifestaciones de una neurosis de ansiedad o depresión. En esta última todos los estímulos tienden a intensificar el humor sombrío de la infelicidad. Las reacciones emocionales que son excesivamente lábiles y mal controladas o desinhibidas son signos comunes de muchas anormalidades cerebrales, sobre todo las que afectan las vías corticopontinas y corticobulbares. El trastorno anterior constituye parte del síndrome de parálisis bulbar espástica (seudobulbar) (págs. 426, 445 y 450), pero algunas veces surge de manera independiente de cualquier otro problema de la función del tallo cerebral. En contraste, todas las sensaciones y expresiones emocionales pueden estar ausentes, como en los estados de apatía profunda o depresión grave. Asimismo, el individuo puede adoptar una conducta muy alegre ante una enfermedad grave mortal en potencia u otras adversidades; esto es lo que se denomina *euforia*. Por último, la reacción emocional puede ser inapropiada respecto del estímulo, es decir, un pensamiento depresivo o mórbido puede parecer divertido y recibirse con risas, como en la esquizofrenia.

Temperamento, humor y otras experiencias emocionales descritas se valoran al observar la conducta y el aspecto del paciente, y mediante el interrogatorio acerca de lo que siente. Para estos propósitos es conveniente dividir las emociones en *humor* o talante y *afecto*. Como humor o talante se considera el estado emocional preponderante de un individuo sin hacer referencia a los estímulos inmediatos. Según informa el sujeto cuando se lo interroga, puede ser alegre y optimista o triste y melancólico. Su lenguaje (p. ej., los adjetivos que emplea), expresión facial, actitud, postura y la rapidez de sus movimientos reflejan su humor preponderante dentro de muy buenos límites de confianza. En contraste, el término *afecto* (o *sentimiento*) se refiere a las reacciones emocionales consecutivas a un pensamiento o estímulo ambiental. Es el aspecto observable de la emoción. Según algunos psiquiatras, el "sentimiento" es el componente subjetivo y la afectividad es la manifestación externa de la emoción. Las diferenciaciones mencionadas podrían parecer muy sutiles, pero son útiles en clínica. Por ejemplo, la disociación del estado de ánimo (talante) y el afecto es característico del estado seudobulbar mencionado, en el cual la persona muestra puntos extremos de llanto o risa de desencadenamiento fácil e inesperado, en tanto que señala sólo mínimas alteraciones de su emoción "subjetiva".

Las perturbaciones emocionales propias de afecciones neurológicas se exponen con mayor detalle en el capítulo 25 y la depresión en el capítulo 57.

Trastornos de los impulsos (conación) y la actividad

En los capítulos 3 y 4 se hizo referencia a la debilidad motora, la acinesia y la bradicinesia como manifestaciones cardinales de enfermedad corticoespinal y extrapiramidal. Los trastornos de estas partes del sistema motor interfieren con los movimientos voluntarios o automáticos, para gran malestar del paciente. Sin embargo, la motilidad y la actividad pueden afectarse por otros motivos, uno de los cuales es la falta de *conación* o *impulso*. Estos términos aluden a la necesidad biológica urgente básica, la fuerza propulsora o la finalidad por la cual cada organismo se ve motivado a lograr una serie interminable de objetivos. En realidad, la actividad motora es una finalidad necesaria y satisfactoria en sí misma puesto que

muy pocos individuos pueden permanecer inactivos durante mucho tiempo (se impacientan y trazan garabatos) e incluso los retrasados mentales graves obtienen satisfacción de ciertos movimientos rítmicos, como balancearse, golpear la pared con la cabeza, etc. Como se expone en el capítulo 6, los tics y compulsiones representan al parecer el "desahogo" o realización de alguna urgencia psíquica.

Los autores tienen la impresión de que una reducción cuantitativa de la actividad espontánea, es decir, de la magnitud de la actividad por unidad de tiempo, es una de las manifestaciones más importantes de enfermedad cerebral. Y un aspecto esencial de este estado, llamado *abulia*, es la disminución concomitante del lenguaje, la ideación y las reacciones emocionales (apatía). Está claro que la fuerza de los impulsos, los propios impulsos y la energía entre los distintos individuos varían de forma considerable. Algunos nacen con impulso bajo y tendencia por toda la vida a la inactividad, insuficiencia constitucional que Kahn denominó *psicopatía asténica*; otros son extraordinariamente activos desde el principio de su vida. Pese a ello, en ciertas enfermedades cerebrales la falta de inclinación a moverse y actuar puede llegar a un grado extremo o un punto en que la persona por completo despierta, perceptiva de su ambiente, no habla o no se mueve durante semanas (mutismo acinético, pág. 304). Estos pacientes parecen indiferentes a lo que ocurre a su alrededor y no les preocupan las consecuencias de su inactividad.

La abulia debe distinguirse de otros dos estados relacionados, *catatonia* y *retraso psicomotor* de la depresión. Kahlbaum, quien empleó por primera vez el término catatonia en 1874, la describió como un trastorno en el que el sujeto se sienta o recuesta silencioso e inmóvil, con la mirada perdida en el vacío, del todo carente de voluntad y sin reacción a las impresiones sensoriales. En algunos casos se observa resistencia a los esfuerzos del examinador para moverlo (*negativismo*, según algunos psiquiatras), que es separable de la incapacidad para relajarse (*paratonia* o *gegenhalten*); o ciertos movimientos o frases se repiten hora tras hora. Si las extremidades se mueven de manera pasiva, puede conservar su nueva posición durante un periodo prolongado (*flexibilidad cérea*), pero no suele haber rigidez salvo la de la resistencia voluntaria. Las causas comunes de catatonia son la depresión profunda o alguna psicopatía (véanse págs. 306 y 1311). El retraso psicomotor de la depresión puede ser tan profundo que la persona no hace ningún intento por ayudarse y al final presenta inanición, a menos que se le alimente con una sonda nasogástrica. El habla susurrante y la conducta de estos individuos expresan su tristeza y su deseo de morir.

En la catatonia y la depresión, la mente suele estar suficientemente alerta para registrar los acontecimientos y recordarlos más tarde, aspectos en los que tales estados difieren del estupor. Sin embargo, esta distinción no siempre es válida; los autores han visto a pacientes esquizofrénicos catatónicos y retrasados deprimidos que en ocasiones no podían recordar lo que ocurrió durante el periodo de catatonia o depresión. Un cuadro difícil de entender es la forma de "catatonia letal", que Stauder describió de manera original, en la cual el paciente totalmente inerte presenta fiebre elevada, colapso y fallece. En algunos aspectos, dicho estado se asemeja al síndrome neuroléptico maligno, una consecuencia idiosincrásica de la intoxicación con fármacos neurolépticos (págs. 94 y 1025).

El extremo contrario de la abulia son los grados patológicos de inquietud e hiperactividad. *Acatisia* es un término que denota los movimientos constantes e incesantes y la imposibilidad de estar inmóvil; en algunos individuos es consecuencia del consumo crónico de fenotiacinas, butirofenonas y L-dopa, aunque también se observa en cuadros de depresión agitada. En la página 511 se describe una forma más de actividad motora excesiva, el síndrome de hiperactividad y falta de atención de los niños, en particular en varones. En la forma maniaca de la enfermedad maniacodepresiva (y en menor grado en la hipomanía) se añaden actividad continua e insomnio al vuelo de ideas y al pensamiento eufórico, aunque con humor un tanto irritable. Después de ciertas enfermedades cerebrales, sobre todo en algunas formas de encefalitis, el sujeto puede quedar en un estado de actividad constante y destruir de manera incontrolable todo lo que está a su alcance. Kahn se refirió a este estado como "impulsividad orgánica".

Trastornos de la conducta social

Las perturbaciones conductuales de este tipo son expresiones comunes de todos los estados delirantes-confusionales, en especial los de origen metabólico-tóxico, pero también se deben a algunas alteraciones estructurales más obvias del encéfalo. La persona puede estar por completo indiferente a todos los que lo rodean o, como aspecto opuesto, cualquier intento de acercamiento puede desencadenar ira y un acto agresivo. Es posible que los miembros de la familia sean tratados de manera irrespetuosa, considerados como personas sospechosas o acusados falsamente de dañar al paciente, robar sus pertenencias o tratar de envenenarlo. Se pierde la vergüenza de orinar en público o defecar en la cama y, en particular en los hombres, puede presentarse una conducta obscena hacia el sexo opuesto. En su forma más extrema, que suele identificarse en las etapas tardías de las enfermedades demenciales, la conducta irascible degenera hasta el grado de patear, gritar, morder, escupir y sentir aversión por ser tocado, lo que impide por completo aproximársele. Estos aspectos de la función mental desordenada son los más alarmantes para los familiares y los más difíciles de tratar en el hospital.

En contraste, los síndromes de Down y Williams (págs. 863 y 888) se caracterizan por docilidad y conducta social amistosa, y la indiferencia social es un aspecto de primera importancia del autismo (pág. 889).

Pérdida de introspección

La introspección, estado que permite al individuo percatarse de la naturaleza y grado de los déficit propios y sus consecuencias, se trastorna de franca manera o queda abolida en relación con todos los tipos de enfermedad cerebral que producen alteraciones complejas de la conducta. La falta de introspección es un fenómeno mucho más complicado que lo sugerido por su definición operacional. Debe señalarse que existen categorías patológicas, no atribuibles a alguna enfermedad estructural del encéfalo, en las cuales las personas muestran una ausencia profunda de introspección y conocimiento de sus propias conductas; se incluyen en este apartado la drogadicción, el alcoholismo y las sociopatías. También pueden reconocerse muchas formas limitadas de falta de percepción de déficit neurológicos particulares y son las llamadas *agnosias*, que se exponen en el capítulo 22. Rara vez los sujetos con estos trastornos solicitan consejo o ayuda por su enfermedad; son más bien los familiares los que suelen llevarlos con el médico. Después de establecer el diagnóstico, la pérdida de la introspección puede reflejarse en la falta de observancia del tratamiento planeado. Por lo tanto, las irregularidades que producen las anomalías mencionadas no sólo provocan cambios observables de la conducta, sino que también alteran o reducen la capacidad del individuo para efectuar una introspección precisa en cuanto a su función psicológica.

SÍNDROMES CONFUSIONALES

En suma, el grupo de estados confusionales y delirantes agudos se caracteriza sobre todo por alteración del conocimiento y trastornos marcados de la atención y la percepción, que interfieren con la rapidez, la claridad y la coherencia del pensamiento, la formación de recuerdos y la capacidad para efectuar actividades autodirigidas y ordenadas. Pueden reconocerse tres síndromes clínicos principales. El primero es un *estado confusional agudo* en el que se observa reducción manifiesta del estado de alerta y la actividad psicomotora. El segundo síndrome, que en esta obra se llama *delirio*, se caracteriza por hiperactividad, insomnio, temblor y predominio de alucinaciones vívidas, con convulsiones que a menudo preceden al delirio o lo acompañan. Estas dos enfermedades tienden a desa-

rrollarse de manera aguda, se deben casi siempre a causas múltiples y, salvo en ciertas afectaciones cerebrales, cesan en un periodo hasta cierto punto breve (días o semanas) y dejan al paciente sin lesión residual o con los defectos que tenía antes de la aparición del problema. En el tercer síndrome se presenta un estado confusional en personas con alguna enfermedad médica o cerebral subyacente más crónica, las más de las veces una demencia. El padecimiento cerebral puede ser focal o difuso y, en este último caso, es posible que produzca una psicosis aguda, que los autores designan con el término *demencia oculta*. Desde la perspectiva neurológica, el concepto genérico *psicosis* se aplica a los estados de confusión que tienen como elementos notables alucinaciones, delirios y alteración del pensamiento. Es importante advertir que muchas psicosis dejan relativamente indemnes las capacidades psíquicas (sensorio) y permiten la atención normal y un alto nivel de ejecución de muchas tareas mentales. A continuación se describen con mayor detalle los tres síndromes en cuestión y algunos aspectos de la confusión psicótica.

Estados confusionales agudos relacionados con afección del estado de alerta y la actividad psicomotora

Aspectos clínicos En el capítulo 17 se describieron algunos de los aspectos de este síndrome. En los ejemplos más típicos, todas las funciones mentales están reducidas en cierto grado; empero, las más alteradas son el estado de alerta, la atención, la orientación y la capacidad para concentrarse y comprender todos los elementos de la situación inmediata. Es característico que estas anormalidades *fluctúen en gravedad* y por lo general empeoran durante la noche ("crepusculares"). En la forma más leve del síndrome, el individuo parece alerta e incluso puede pasar por normal; sólo su incapacidad para reunir y reproducir con precisión los acontecimientos de las horas o los días pasados revela la sutil insuficiencia de su función mental. Los sujetos con franca confusión pasan mucho tiempo en el ocio y lo que hacen puede ser inapropiado y molesto para otros. Sólo los actos más automáticos y las respuestas verbales se efectúan de manera apropiada, pero éstos pueden permitir al examinador obtener del paciente cierto número de contestaciones importantes y precisas a las preguntas respecto de la edad, ocupación y residencia. Incluso para estas preguntas simples, las respuestas tienden a ser lentas y vacilantes o por completo incorrectas. La orientación de fecha, día y lugar es casi siempre imprecisa; muchas veces la fecha que se refiere está equivocada por varios días y el año corresponde a varios anteriores, hasta un decenio antes, o los últimos dos números están transpuestos, por ejemplo 2050 en lugar de 2005. En la página 364 se presentan las técnicas de exploración para la confusión. Estos pacientes, luego de responder, pueden repetir cada pregunta que se les plantea, y sus respuestas tienden a ser breves y mecánicas. Les resulta difícil o imposible sostener una conversación. Su atención es errante y debe recordárseles en forma continua el tema de la plática. Incluso es posible que se queden dormidos durante la entrevista y, si permanecen solos, se observa que duermen cada día más horas de las habituales o lo hacen a intervalos irregulares.

Con frecuencia hay trastornos perceptivos en los que se interpretan de modo erróneo voces, objetos comunes y acciones de otras personas. Pueden ocurrir alucinaciones francas, pero a menudo no puede discernirse si estos individuos oyen voces y ven cosas inexistentes, es decir, si alucinan o sólo interpretan de manera equivocada los estímulos del ambiente (ilusiones). Algunos sujetos son irritables y otros desconfiados; en realidad, es posible que la tendencia paranoide sea un aspecto pronunciado y productor de problemas de la enfermedad. También pueden observarse grados leves de anomia y disfasia y afecto lábil.

La conversación se vuelve más difícil conforme la confusión se acentúa y en cierta etapa estas personas ya no se percatan de mucho de lo que sucede a su alrededor ni reaccionan en consecuencia. Las preguntas se plantean con una sola palabra o una frase corta pronunciada con voz trémula o un susurro, o bien el paciente se mantiene callado. La asterixis es un acompañante común si la causa del estado confusional es una encefalopatía metabólica o tóxica. En las etapas más avanzadas de la enfermedad la confusión da paso al estupor y por último al coma (véase cap. 17). Estos individuos pueden pasar de nueva cuenta por todas las etapas del estupor y la confusión en orden inverso a medida que mejoran. Todo esto indica que al menos una categoría de confusión no es más que una manifestación de los mismos procesos patológicos que en su forma más grave producen coma.

Los estados confusionales típicos, en los que dominan los trastornos del estado de alerta y la atención, se distinguen con facilidad del delirio; en otros, en los que se observa mayor irritabilidad e inquietud de lo usual, y quizás alucinaciones fugaces, no puede dejarse de advertir la semejanza entre sí. Más aún, cuando el delirio se complica con una enfermedad que sobrepone estupor al problema (p. ej., *delirium tremens* con neumonía, meningitis o encefalopatía hepática), puede ser difícil distinguir este trastorno de otros estados confusionales agudos. Esto explica por qué algunos psiquiatras (Engel y Romano, Lipowski) insisten en que se trata de un solo trastorno, que denominan *delirio*.

Etiología Las múltiples causas de este tipo de estado confusional se listan en el cuadro 20-1. Las más frecuentes son intoxicaciones con sustancias y encefalopatías metabólicas: desequilibrio electrolítico, trastornos del metabolismo del agua (hiponatremia e hipernatremia, hiperosmolaridad), hipercalcemia, etc., trastornos del equilibrio acidobásico, insuficiencia renal y hepática, hiperglucemia e hipoglucemia, estados sépticos ("encefalopatía séptica", que se considera más adelante) e insuficiencia cardiaca y pulmonar crónica así como encefalopatía hipertensiva.

Las enfermedades difusas o multifocales de los hemisferios cerebrales son causas habituales de estados confusionales transitorios o persistentes. Después de concusión y convulsiones, en particular el pequeño mal o el estado psicomotor, y algunas lesiones cerebrales focales (como las de los lóbulos parietal y temporal derechos), puede surgir un estado de confusión. Las lesiones focales, más a menudo los infartos, aunque también las hemorragias del hemisferio cerebral derecho, pueden desencadenar un estado confusional agudo. Los estados en cuestión se han descrito también junto con accidentes cerebrovasculares más bien del territorio de la arteria cerebral media derecha (Mesulam y col.; Caplan y col.; Mori y Yamadori); por lo regular, los infartos han abarcado el lóbulo parietal posterior o las regiones frontoestriatales inferiores, pero también se han observado en el territorio de una arteria cerebral posterior. Por supuesto, puede haber elementos de confusión en los accidentes de ese tipo, de cualquier territorio vascular cerebral, pero las lesiones mencionadas tienen como característica propia que el estado confusional no se acompaña en ocasiones de notables trastornos motores y sensoriales. Se describe más adelante un grupo algo más limitado de encefalopatías focales que pueden causar delirio. Otras enfermedades cerebrales más generalizadas o multifocales pueden acompañarse de estados confusionales transitorios o persistentes, entre ellas meningitis, encefalitis, coagulación intravascular diseminada, tumores y traumatismos.

Fisiopatología de los estados confusionales Todo lo señalado acerca de este tema en el capítulo 17 es aplicable al menos a un subgrupo de estados confusionales. En la mayor parte de los casos no es posible encontrar ningún cambio patológico consistente porque las anormalidades son metabólicas y subcelulares. Como se indicó en el capítulo 2, el electroencefalograma (EEG) casi siempre es anormal aun en las formas ligeras de este síndrome, en contraste

Cuadro 20-1
Clasificación del delirio y los estados confusionales agudos

I. **Estados confusionales agudos relacionados con hipoactividad psicomotora**
   A. Relacionados con una enfermedad médica o quirúrgica (sin signos neurológicos focales o de lateralización; CSF claro)
      1. Trastornos metabólicos; estupor hepático, uremia, hiponatremia e hipernatremia, hipercalcemia, hipoglucemia e hiperglucemia, hipoxia, hipercapnia, porfiria y algunas endocrinopatías
      2. Enfermedades infecciosas (neumonía, endocarditis, urosepsis, peritonitis y otras enfermedades que causan bacteriemia y septicemia: encefalopatía séptica)
      3. Insuficiencia cardiaca congestiva
      4. Estados posoperatorios y postraumáticos
   B. Relacionados con intoxicación farmacológica (sin signos neurológicos focales o de lateralización; CSF claro): opiáceos, barbitúricos y otros sedantes, trihexifenidilo, corticoesteroides, anticonvulsivos, L-dopa, agonistas dopaminérgicos, antidepresivos serotoninérgicos
   C. Relacionados con enfermedades del sistema nervioso (con signos neurológicos focales o de lateralización o cambios en el CSF, o ambos)
      1. Enfermedad vascular cerebral, tumor, absceso (sobre todo en los lóbulos parietal derecho, temporal y occipital izquierdos y en la cara inferior de los frontales)
      2. Hematoma subdural
      3. Meningitis
      4. Encefalitis
      5. Vasculitis cerebral (p. ej., granulomatosa, lupus)
      6. Encefalopatía hipertensiva
      7. Estado posconvulsivo

II. **Delirio**
   A. En una enfermedad médica o quirúrgica (sin signos neurológicos focales o de lateralización; el CSF es casi siempre claro)
      1. Neumonía
      2. Septicemia y bacteriemia (encefalopatía séptica)
      3. Estados posoperatorios y posconcusivos
      4. Tirotoxicosis y exceso de corticoesteroides (exógenos o endógenos)
      5. Fiebres infecciosas como tifoidea y paludismo
   B. En la enfermedad neurológica que causa signos focales o de lateralización o cambios en el CSF
      1. Enfermedades vasculares, neoplásicas o de otro tipo, en particular las que afectan los lóbulos temporales y la parte superior del tallo cerebral
      2. Concusión y contusión (delirio traumático)
      3. Meningitis de los tipos purulenta aguda, micótica, tuberculosa y neoplásica (cap. 32)
      4. Encefalitis por causas virales (p. ej., herpes simple, mononucleosis infecciosa), bacterianas (micoplasma, etc.) y de otro origen (caps. 32 y 33)
      5. Hemorragia subaracnoidea
   C. Estados de abstinencia, intoxicaciones exógenas y estados posconvulsivos (signos de otras enfermedades médicas, quirúrgicas o neurológicas ausentes o concomitantes)
      1. Abstinencia de alcohol (*delirium tremens*), barbitúricos y medicamentos sedantes no barbitúricos después de intoxicación crónica (caps. 42 y 43)
      2. Intoxicaciones farmacológicas: escopolamina, atropina, anfetamina, cocaína y otras drogas ilícitas, en especial alucinógenos, fenciclidina, etcétera
      3. Delirio posconvulsivo

III. **Estados confusionales secundarios a lesiones cerebrales focales** (cap. 22)

IV. **Demencia oculta**, es decir, demencia u otra enfermedad cerebral en combinación con fiebre infecciosa, reacciones a fármacos, traumatismo, insuficiencia cardiaca u otras enfermedades médicas o quirúrgicas.

con el delirio, en el que los cambios pueden ser hasta cierto punto menores. Los hallazgos habituales son ondas bilaterales lentas de alto voltaje en los límites de 2 a 4 por segundo (delta) o 5 a 7 por segundo (theta). Con toda seguridad, los cambios mencionados reflejan algún aspecto de un problema central, por ejemplo el deterioro difuso de mecanismos cerebrales que gobiernan el estado de alerta y atención. En cierta forma, como se ha mencionado, la desorganización de la ideación y la conducta propias de los estados confusionales pueden reflejar la pérdida de actividad integrada de las regiones de asociación de la corteza.

Delirio

Características clínicas De manera típica se reconocen en el paciente que experimenta abstinencia de alcohol después de un periodo de intoxicación sostenida. Los síntomas suelen desarrollarse durante un lapso de dos a tres días. Los primeros signos de la inminencia de un ataque son dificultad para concentrarse, irritabilidad interminable, aumento del temblor, insomnio y mal apetito. Puede haber desorientación momentánea, comentarios inapropiados ocasionales, delirios o alucinaciones transitorias. Muchas veces una o varias convulsiones generalizadas preceden al delirio o lo activan.

Estos síntomas iniciales dan paso con rapidez a un cuadro clínico que, en los casos graves, es uno de los más coloridos en medicina. Ocurre “empañamiento del sensorio”, esto es, el paciente no presta atención y es incapaz de percibir todos los elementos de la situación por la que pasa. Por lo general habla de manera incesante e incoherente y parece tenso y perplejo; su expresión concuerda con sus nociones vagas de que alguien que lo acosa o amenaza quiere dañarlo. Sus maneras y el contenido de su lenguaje dejan claro que interpreta en forma errónea el significado de los objetos

y los sonidos ordinarios; asimismo, identifica también de manera equivocada a las personas que lo rodean y experimenta alucinaciones visuales, auditivas y táctiles vívidas, a menudo del tipo más desagradable. Al principio puede lograrse que el sujeto haga contacto con la realidad e identifica al examinador y responde de modo correcto otras preguntas, pero casi de inmediato recae en un estado de confusión y preocupación, ofrece respuestas equivocadas y es incapaz de pensar de manera coherente. Al evolucionar el trastorno, el paciente no puede apartarse de sus alucinaciones ni tener respuestas significativas a preguntas sencillas y, por regla general, muestra desorientación profunda.

Los signos de hiperactividad del sistema nervioso vegetativo permiten, más que cualquier otro signo, distinguir entre el delirio y todos los demás estados confusionales. Un temblor de frecuencia rápida y movimientos de sacudidas incesantes casi siempre se presentan y pueden ser violentos. Al paciente le resulta imposible dormir o lo hace sólo en siestas breves. Su lenguaje se reduce a palabras ininteligibles masculladas. Tiene la tez rubicunda, las pupilas dilatadas y las conjuntivas hiperémicas; su pulso es rápido y suave y puede experimentar aumento de la temperatura corporal. Hay sudación excesiva.

Los síntomas se abaten de modo repentino o gradual al cabo de dos a tres días, aunque en casos excepcionales persisten varias semanas. La indicación más clara de la corrección del ataque es la ocurrencia de intervalos lúcidos cada vez más prolongados y sueño profundo. Por lo general, la recuperación es completa. De manera retrospectiva, el sujeto tiene sólo recuerdos vagos de la enfermedad o ninguno en absoluto.

El delirio está sujeto a todos los grados de variabilidad, no sólo de una persona a otra sino en el mismo paciente, de un día a otro e incluso entre una hora y la siguiente. En un individuo puede observarse todo el espectro del síndrome, en tanto que en otro se reconocen sólo fragmentos. En su forma más leve, como ocurre con frecuencia en las enfermedades febriles, el delirio consiste en vagabundeo ocasional de la mente e incoherencia de las expresiones verbales. Esta forma, que carece de hiperactividad motora y vegetativa, se describe algunas veces como delirio tranquilo o hipocinético, y resulta difícil distinguirlo de los estados confusionales ya mencionados.

Patología y fisiopatología del delirio Los cerebros de pacientes que murieron en estado de *delirium tremens*, sin enfermedad o lesión relacionada, no suelen presentar cambios patológicos de importancia. La intoxicación con diversos fármacos, en particular los que tienen efectos atropínicos y algunas drogas como los alucinógenos, induce un estado delirante. El delirio también puede ocurrir en relación con diversos estados patológicos reconocibles, como encefalitis viral o meningoencefalitis, enfermedad de Wernicke, traumatismo o accidentes vasculares cerebrales (embólicos, focales y múltiples) por endocarditis bacteriana, émbolos de colesterol o grasos o intervenciones quirúrgicas cardiacas. La topografía de las lesiones en estos padecimientos tiene interés particular. Tienden a localizarse en el mesencéfalo, el hipotálamo y los lóbulos temporales, sitios en los que afectan los sistemas reticular activador y límbico. El ataque del hipotálamo quizá explica la hiperactividad de tipo autónomo que caracteriza al delirio, en los casos de enfermedad cerebral manifiesta; la posibilidad de que no sean los únicos puntos afectados se apoya en las observaciones de que en un momento u otro ha surgido un estado de delirio agitado agudo en lesiones que afectan las circunvoluciones (giros) fusiforme y lingual de la corteza calcarina (Horenstein y col.), las circunvoluciones del hipocampo y lingual (Medina y col.) o la circunvolución temporal media (Mori y Yamadori).

Los estudios de estimulación eléctrica de la corteza cerebral humana durante la exploración quirúrgica y la tomografía por emisión de positrones subrayan la importancia del lóbulo temporal en la génesis de las alucinaciones visuales, auditivas y olfatorias complejas. Las lesiones subtalámicas y mesencefálicas causan alucinaciones visuales que no son desagradables y se acompañan de buena introspección ("alucinosis peduncular" de Lhermitte). Con lesiones pontomesencefálicas puede haber alucinaciones auditivas no estructuradas (pág. 252).

Es posible que el EEG muestre actividad lenta, generalizada y simétrica en límites de 5 a 10 por segundo, un estado que se normaliza con rapidez a medida que el delirio desaparece. En otros casos se identifica sólo la actividad en los límites de la frecuencia beta rápida; en casos menos intensos de delirio no se reconoce anormalidad alguna, situación que contrasta con la lentificación generalizada y perturbación de la actividad EEG que acompaña a muchas otras formas de confusión.

El análisis de los diversos trastornos que culminan en delirio sugiere por lo menos tres mecanismos fisiológicos. La abstinencia de alcohol y otros fármacos hipnóticos sedantes, que sigue a un periodo de intoxicación crónica, es el más frecuente (cap. 43). Se sabe que estos fármacos tienen un efecto depresor potente sobre ciertas regiones del sistema nervioso central; al parecer, la desinhibición y la sobreactividad de estas partes tras la abstinencia del fármaco constituyen la base del delirio. A este respecto tiene interés que los síntomas del *delirium tremens* sean la antítesis de los de la intoxicación alcohólica. Otro mecanismo opera en el caso de las infecciones bacterianas y los envenenamientos con ciertas sustancias, como atropina y escopolamina, en los que las alucinaciones visuales son un aspecto preponderante. En tal caso, el estado de delirio tal vez sea resultado de la acción directa de la toxina o el agente químico sobre las mismas partes del encéfalo. Esto se ha denominado "encefalopatía séptica", como se considera más adelante. En tercer lugar, las lesiones destructivas de las porciones inferiores de los lóbulos temporales, como sucede en caso de encefalitis por virus del herpes simple o conmoción cerebral grave, pueden ocasionar delirio. Se han postulado además mecanismos psicofisiológicos en la génesis del delirio. Con anterioridad se sugirió que algunas personas son mucho más propensas al delirio que otras, pero hay motivos para poner en duda esta hipótesis. Hace muchos años, Wolff y Curran demostraron que todas las personas seleccionadas al azar desarrollaban delirio si los mecanismos causales eran operativos en grado notorio. Esto no es sorprendente puesto que cualquier persona normal puede experimentar fenómenos semejantes a los del delirio bajo ciertas circunstancias. Es posible que tras un periodo sostenido de estimulación auditiva o visual se perciban aún las mismas impresiones aunque los estímulos dejen de emitirse. Además, es posible inducir alucinaciones en una persona sana si se la aísla durante varios días en un ambiente libre de estimulación sensitiva (privación sensorial). Se ha propuesto una relación entre el delirio y los estados oníricos; ambos se caracterizan por pérdida del reconocimiento del tiempo, profusión de imágenes visuales, indiferencia a las inconsistencias y "pruebas de la realidad defectuosas". Las formulaciones en el campo de la psiquiatría dinámica parecen más razonables para explicar el contenido tópico del delirio en comparación con su ocurrencia. Wolff y Curran, quienes observaron el mismo contenido en ataques repetidos de delirio por diferentes causas, concluyeron que el contenido depende más de la edad, el sexo, la dotación intelectual, la ocupación, los rasgos de la personalidad y las experiencias pasadas del paciente y menos de la causa o el mecanismo del delirio.

La principal dificultad para comprender el delirio radica en que aún no es posible verificar cuáles de los múltiples síntomas tienen relevancia fisiológica. Desde luego, el proceso de percepción se altera en cierta medida, lo cual deja al paciente a merced de algunos estímulos sensitivos y es incapaz de reaccionar a otros y distinguir entre impresiones sensitivas y fantasías.

Estados confusionales y delirio inducido por fármacos (Véase también el capítulo 43)

Al analizar los aspectos fisiopatológicos del delirio y la confusión hay que destacar, una vez más, que la intoxicación por drogas y fár-

macos (en especial medicamentos prescritos) constituye una de las situaciones más comunes en la práctica y es causa de los dos trastornos en cuestión. Entre los síndromes más característicos figuran los que producen los fármacos que poseen propiedades anticolinérgicas directas o indirectas. El delirio que propician dichos agentes tiene la mediación de mecanismos centrales, pero puede acompañarse de manifestaciones anticolinérgicas periféricas. El aspecto anterior es de máxima importancia para la evaluación diferencial de estados confusionales agitados, dado que otros medicamentos también producen delirio, en particular los agentes serotoninérgicos. Por tal razón, además de la confusión, los niveles tóxicos de productos anticolinérgicos provocan casi siempre sequedad de la piel y la boca, disminución de la motilidad intestinal y dificultad para la micción y algunas veces retención franca de orina (el dicho clínico para describir tal estado es: "rojo como un betabel, seco como un hueso, ciego como un murciélago, caliente como una liebre y violento como un loco de atar". La última parte de tal recurso nemotécnico también se ha aplicado a la demencia de la intoxicación mercurial) (Mintzer). A diferencia de ello, en el síndrome serotoninérgico tóxico vinculado con dosis excesivas de los nuevos antidepresivos, la salivación es normal, hay mayor sudación y se advierte hiperactividad intestinal; la diarrea es frecuente. Además, puede haber intensificación de los reflejos tendinosos profundos y en ocasiones mioclono (Birmes). Otra entidad que surge en este contexto es el síndrome neuroléptico maligno (pág. 1025). Dicho estado acompaña a la confusión agitada, seguida de estupor. Sin embargo, los signos características del síndrome son la rigidez muscular progresiva y signos de mionecrosis, como lo indica el incremento de los niveles de cinasa de creatina sérica; por lo regular hay también moderado incremento de la temperatura corporal. Por esa razón, la exploración clínica es de enorme utilidad para conocer el tipo de fármaco que interviene en la situación.

Enfermedad cerebral difusa y demencial complicada por estados confusionales: demencia más algún trastorno psíquico preexistente

Los médicos conocen bien la situación del anciano que se hospitaliza por alguna enfermedad médica o quirúrgica y desarrolla un estado de confusión psíquica adquirida reciente tras recibir un ciclo de fármacos. Es probable que el estado mencionado dependa de alguna encefalopatía subyacente, muy a menudo la enfermedad de Alzheimer, algunas veces la de Parkinson u otro cuadro demencial, pero no siempre los parientes la reconocen antes del inicio de las complicaciones. Otros efectos de enfermedades encefálicas preexistentes (vasculares, neoplásicas o desmielinizantes) han resultado demasiado sutiles para que los identifiquen el paciente o sus familiares, pese a lo cual surgen, como la desorientación y la confusión desencadenadas por enfermedades agudas. Todos los aspectos clínicos que se observan en los estados confusionales agudos pueden estar presentes. La gravedad varía de manera considerable. La confusión puede reflejarse sólo en la incapacidad del sujeto para describir la evolución de la enfermedad de manera sucesiva o es tan grave que el individuo carece casi por completo de mente.

Aunque cualquier enfermedad complicada puede propiciar un estado confusional en los ancianos, las más frecuentes son las infecciones febriles, sobre todo las resistentes a los efectos de los antibióticos; los traumatismos, en forma notable las lesiones por conmoción cerebral; los procedimientos quirúrgicos, entre ellos los que requieren anestesia general y medicación preoperatoria y posoperatoria; el dolor aun leve o los medicamentos sedantes usados por cualquier causa; y la insuficiencia cardiaca congestiva, las enfermedades respiratorias crónicas y la anemia grave, en especial la perniciosa. En lo que respecta a los fármacos, los que poseen efectos atropínicos muestran la máxima tendencia a causar confusión, aunque otros al parecer inocuos pueden tener la misma acción, en circunstancias particulares (como los bloqueadores histamínicos utilizados para aminorar la acidez gástrica, los antiepilépticos, los corticoesteroides y L-dopa en algunas enfermedades de los núcleos basales, como se describe en el cap. 39).

Muy a menudo es difícil saber cuál de varios factores es el que ocasiona la confusión del enfermo y pueden ser varios los que intervengan. Por ejemplo, en un cardiópata es posible identificar fiebre, hipoxia o hipercapnia, intoxicación por uno o más fármacos y desequilibrio de electrólitos.

Estados confusionales infecciosos y posoperatorios

Encefalopatía séptica En el caso de la fiebre y la confusión, sobre todo en ancianos, se puede plantear el problema de la "encefalopatía séptica" como explicación, pero quizá sea una nueva forma de llamarle al viejo problema de la infección que ocasionó la confusión global o el delirio. Young y colaboradores han prestado atención a la elevada frecuencia con que surge este trastorno en individuos en estado crítico (70% de los pacientes bacteriémicos) y el cuadro acompañante de polineuropatía en una proporción similar de casos. Un signo casi siempre concomitante es la rigidez paratónica, según dichos autores, y no se detectan signos focales de índole encefálica o de pares craneales. Estos investigadores han señalado que deben descartarse otras causas posibles del estado confusional antes de atribuirlo a una infección primaria. Los trazos EEG se enlentecen en proporción al nivel de inconsciencia, pero presentan cambios leves incluso en el sujeto bacteriémico totalmente consciente. El líquido cerebroespinal es normal o muestra mínima elevación de la concentración de proteína. Los amplios cambios identificados en la resonancia magnética, que Finelli y Uphoff señalaron en un paciente, no son característicos en los enfermos que han atendido los autores y los datos de sus estudios imagenológicos han sido normales.

No hay duda de que los enfermos jóvenes y por lo demás sanos pueden mostrar confusión si tienen fiebre alta e infecciones sobreagudas como neumonitis, pero muchos casos de encefalopatía séptica pertenecen al tipo de la "demencia agregada a algún trastorno psíquico preexistente". El planteamiento de Young y colaboradores establece que en casos de infecciones graves de diversos tipos es muy frecuente que surjan grados sutiles de confusión. Conviene que el lector consulte el capítulo de este especialista para conocer algunas teorías de la patogenia de tal anormalidad. La simple fiebre elevada (mayor de 38ºC) tal vez explique de modo adecuado la confusión en algunos casos. En individuos con quemaduras graves se advierte un estado confusional global (encefalopatía de los quemados, pág. 971).

Confusión posoperatoria Todo lo expuesto antes puede ser cierto en el paciente que se encuentra en el *estado confusional posoperatorio*, en el que participen quizás diversos factores como fiebre, infecciones, deshidratación y los efectos farmacológicos. En un estudio de 1 218 pacientes posoperatorios que realizaron Moller y colegas, el incremento de la edad fue por mucho la relación más importante con la confusión que persistió durante semanas y meses después de una operación; empero, diferentes factores —incluidos la duración de la anestesia, la necesidad de una segunda intervención poco después de la primera, la infección posoperatoria y las complicaciones respiratorias— fueron predictivos de una afección cognoscitiva los días posteriores al procedimiento. El alcoholismo y los efectos de la abstinencia pueden complicar más el problema. Kaplan y Ropper efectuaron una revisión más extensa de este tema (véase también pág. 710).

Cuando estos pacientes se recuperan de la enfermedad médica o quirúrgica suelen volver a su estado premórbido, aunque sus deficiencias, ahora perceptibles para los familiares y el médico, pueden ser más francas que antes. En este caso, las familias registran la fecha de inicio de la demencia con la aparición de la enfermedad médica y minimizan la declinación previa de la función cognos-

citiva. Sin embargo, en otros casos la enfermedad médica aguda señala el comienzo de un deterioro persistente de la claridad psíquica, hasta que el paso del tiempo la convierte en la enfermedad demencial.

Desarrollo de psicosis esquizofrénica o maniacodepresiva durante una enfermedad médica o quirúrgica

Una pequeña proporción de las psicosis de tipo esquizofrénico o maniacodepresivo se evidencia por primera vez durante una enfermedad médica aguda o tras una operación o un parto y es necesario distinguirla de los estados confusionales agudos. Rara vez un estado catatónico hace su primera aparición en estas circunstancias. Se busca una relación causal entre la psicosis y la enfermedad médica, pero no puede establecerse. Es posible que una enfermedad médica precediera a la psicosis, aunque no se reconoció o tal vez surgiera durante el periodo de convalecencia. El estudio diagnóstico de la enfermedad psiquiátrica debe seguir las líneas sugeridas en los capítulos 57 y 58. La observación estrecha suele descubrir sensorio claro y memoria hasta cierto punto intacta, características que permiten la diferenciación de un estado confusional agudo de uno delirante o demencial.

Clasificación y diagnóstico de los estados confusionales agudos

Los síndromes por sí mismos y sus relaciones clínicas principales constituyen las únicas bases satisfactorias para la clasificación hasta el momento en que la causa real y la fisiopatología se descubren (cuadro 20-1). La práctica antigua de clasificar los síndromes de acuerdo con sus síntomas más evidentes o su gravedad (p. ej., "delirio residual", "delirio micróptico", "manía delirante aguda" y "delirio enmudecido") carece de valor.

La primera etapa del diagnóstico consiste en reconocer que el paciente se encuentra confuso. Esto es obvio en la mayor parte de los casos pero, como ya se señaló, las formas más leves de la confusión pueden pasar inadvertidas, en particular cuando alguna otra alteración de la personalidad es notoria. En estas formas menores el análisis cuidadoso de los procesos del pensamiento, a medida que se obtienen los detalles de la evolución de la enfermedad y vida personal, suele revelar una incoherencia. Un trastorno sutil de la orientación puede revelarse a través de una respuesta incorrecta respecto de las fechas (diferencias mayores de un día del mes o un día de la semana) o el nombre incorrecto del hospital. Mencionar números en orden creciente (casi siempre siete) y decreciente (por lo general cinco), deletrear la palabra *mundo* al revés, nombrar los meses del año en orden inverso y efectuar la sustracción seriada de tres en tres a partir de 30 o de siete en siete desde 100 son pruebas útiles de la capacidad de atención y la actividad mental sostenida. Otra prueba consiste en investigar la eficiencia para ejecutar tareas dobles, como golpetear sobre la mesa de manera alternada con cada mano mientras se lee en voz alta. La prueba de recordar los sucesos recientes es una de las más delicadas de la función mental y se practica con facilidad al solicitarle al enfermo que describa los detalles de su ingreso al hospital y los exámenes básicos a los que se sometió, además de indicar el nombre del presidente, el vicepresidente y el alcalde de la ciudad y resumir los hechos actuales de importancia, como se describe en el capítulo 21.

Una vez que se reconoce la confusión debe determinarse el diagnóstico diferencial entre delirio, estado confusional agudo relacionado con hipoactividad psicomotora, demencia oculta y estado confusional que complica la enfermedad cerebral focal. Esto se realiza mediante la consideración del estado de alerta, vigilia, actividad psicomotora y alucinatoria, trastornos de la memoria e impulso, así como presencia o ausencia de asterixis o mioclono o signos de sobreactividad del sistema nervioso autónomo y enfermedades cerebrales generalizadas o focales.

Algunas veces una lesión del hemisferio izquierdo que produce afasia leve de Wernicke semeja un estado confusional porque la corriente del pensamiento, a juzgar por la expresión verbal del paciente, es incoherente. La notoriedad de las parafasias y los neologismos en el lenguaje espontáneo, las dificultades para la comprensión auditiva y la conducta no verbal normal delinean la naturaleza afásica del trastorno.

En ocasiones es difícil distinguir entre un estado confusional agudo y la demencia, en particular si el modo de inicio y el curso del deterioro mental se desconocen. Se dice que el paciente con un estado confusional agudo tiene una "sensibilidad obnubilada" (un término en cierto grado ambiguo que se refiere a un complejo sintomático compuesto por falta de atención, desorientación, quizá somnolencia e inclinación a las percepciones imprecisas y a veces a las alucinaciones y los delirios), en tanto que el sujeto con demencia suele tener un sensorio claro. Por lo general, el individuo demente presenta diferentes signos de "liberación frontal", como prensión, búsqueda, succión y rigidez paratónica de las extremidades. Sin embargo, algunos individuos dementes están tan embotados y confundidos como los que sufren psicosis confusional, y ambos trastornos pueden distinguirse sólo por las diferencias de su forma de inicio y evolución clínica. Esto sugiere que las partes afectadas del sistema nervioso pueden ser las mismas en ambas alteraciones. Como ya se indicó, casi siempre la esquizofrenia y la psicosis maniacodepresiva pueden distinguirse de los estados confusionales por la presencia de sensorio claro y función de la memoria hasta cierto punto intacta.

Una vez que se clasifica de manera apropiada el caso es importante determinar sus relaciones clínicas (cuadro 20-1). Debe realizarse una exploración médica y neurológica completa, tomografía por computadora o imágenes de resonancia magnética y —en casos con fiebre o sin alguna otra causa aparente— punción lumbar. Los hallazgos médicos, neurológicos y de laboratorio (medición de Na, Ca, CO_2, BUN, NH_3, calcio, glucosa, P_{AO_2}, P_{CO_2}, "perfil tóxico", etc.) determinan la enfermedad y su tratamiento y también proporcionan información relacionada con el pronóstico. La conducta en el caso de los estudios de laboratorio, útil para identificar los cuadros frecuentes que originan el estado confusional cuando no se detecta con facilidad su causa a partir de la del interrogatorio y la exploración física, se incluye en el cuadro 20-2; empero, como siempre, la selección de pruebas depende de las circunstancias clínicas. En el estudio neurológico hay que prestar atención particular a la presencia

Cuadro 20-2
Conducta inicial para la evaluación de laboratorio del individuo con confusión aguda

I. Sujeto afebril, sin meningismo o signos neurológicos focales
   A. Trastornos metabólicos endógenos: medición de glucosa, sodio, calcio, nitrógeno ureico en sangre, P_{AO_2}, P_{CO_2}, NH_3, T_4 y estudios especiales en circunstancias particulares (en caso de porfiria, tiroiditis de Hashimoto y otras)
   B. Estado tóxico exógeno: detección toxicológica en sangre y orina
II. Signos febriles o de irritación meníngea
   A. Infección sistémica: hematimetría completa, radiografía de tórax, análisis de orina con cultivo, cultivos de sangre y velocidad de eritrosedimentación
   B. Meningitis y encefalitis: punción lumbar
III. Signos neurológicos focales o convulsiones
   A. Tomografía por computadora o resonancia magnética
   B. Electroencefalograma

o ausencia de signos neurológicos focales y asterixis, mioclono y convulsiones.

Atención del enfermo delirante y confuso

La atención del enfermo delirante y confuso asume importancia máxima. Se ha calculado que 20 a 25% de las personas hospitalizadas por trastornos médicos sufre algún grado de confusión; además, los ancianos delirantes tienen un nivel elevado de mortalidad, calculada en 22 a 76% (Weber). La atención óptima comienza con la identificación de las personas expuestas al peligro de presentar delirio, incluidas aquéllas con alguna demencia primaria, cuadros médicos preexistentes, antecedentes de abuso de alcohol o cuadros depresivos. Además, el delirio es más común en varones y, algo que no debe sorprender, surge con mayor probabilidad si está deteriorada la función sensitiva (pérdida de la visión y la audición) (Burns, Weber).

La conducta terapéutica primaria se orienta a controlar la enfermedad médica primaria e interrumpir el uso de fármacos patógenos o agentes tóxicos. Otros objetivos importantes son controlar al sujeto agitado y protegerlo de lesiones. En estos sujetos siempre debe estar disponible una enfermera, un auxiliar o un miembro de la familia, cuando sea posible. La estancia con luz natural adecuada es útil para crear un ritmo diurno de actividad y disminuir el "desconcierto ante la oscuridad". Muchas veces es mejor permitir que una persona agitada camine en la habitación que inmovilizarlo con ataduras a la cama, puesto que ello agrava su temor o excitación y lo lleva a forcejear hasta agotarse y entrar en colapso. El individuo menos activo puede permanecer en el lecho protegido por barandales, formas de fijación a la muñeca o alguna sábana o chaleco de sujeción. El enfermo totalmente consciente pero confuso puede sentarse o caminar en la habitación algunas horas del día, salvo que lo contraindique el padecimiento primario.

Debe suspenderse la administración de todos los fármacos que podrían precipitar el estado confusional agudo o del delirio, si esto es seguro. Pueden mencionarse los medicamentos sedantes, ansiolíticos, narcóticos, anticolinérgicos, antiespásticos y corticoesteroides, L-dopa, metoclopramida y cimetidina, así como antidepresivos, antiarrítmicos, anticonvulsivos y antibióticos. A pesar de la necesidad de ser conservadores con los medicamentos en estas circunstancias, el haloperidol, la quetiapina y la risperidona son de utilidad para calmar al paciente agitado y alucinante, pero deben usarse en la dosis efectiva más baja. Otra excepción es la abstinencia de alcohol o sedantes, en la que el clordiacepóxido es el fármaco de preferencia para la mayoría de los médicos, pero el hidrato de cloral (difícil de conseguir), el loracepam y el diacepam son confiables y tienen los mismos efectos sedantes si se administran en dosis completas (véase cap. 42). En caso de delirio el propósito de la sedación es asegurar el reposo y el sueño, evitar la fatiga y facilitar los cuidados de enfermería, pero es necesario ser cauteloso al intentar suprimir por completo el delirio. Los baños tibios también son efectivos para tranquilizar al sujeto, si bien pocos hospitales cuentan con las instalaciones apropiadas para este valioso método de tratamiento.

Parece evidente que deben realizarse los intentos para anticipar la aparición de la confusión (demencia oculta) en el paciente anciano hospitalizado. Inouyue y colaboradores diseñaron un programa de intervención que incluye la reorientación frecuente respecto de los alrededores, las actividades de estimulación mental, la deambulación al menos tres veces al día o ejercicios similares cuando sea posible y la atención a la necesidad de auxiliares visuales y auditivos en personas con estas alteraciones. Estos investigadores registraron una reducción de 40% de la frecuencia de una enfermedad confusional en comparación con pacientes que no recibieron este tipo de programa organizado. Las medidas preventivas como las que delinearon son más importantes en los ancianos, incluso en aquéllos sin demencia manifiesta, y deben aplicarlas con asiduidad las enfermeras y el personal auxiliar.

Por último, el médico ha de percatarse del beneficio de las múltiples medidas terapéuticas pequeñas que alivian el miedo y las sospechas y reducen la tendencia a las alucinaciones. La habitación tiene que conservarse bajo luz mortecina de noche y, si es posible, el individuo no debe trasladarse de una habitación a otra. Se le debe explicar cada procedimiento indicado, aun los más sencillos, como medir la presión arterial o la temperatura. La presencia de un miembro de la familia puede ayudar al sujeto a conservar el contacto con la realidad.

Puede obtenerse cierto consuelo, y también es fuente de satisfacción profesional, si se considera que los pacientes más confundidos y delirantes se recuperan cuando reciben cuidados médicos y de enfermería competentes. Es necesario tranquilizar a los familiares acerca de este punto sin ocultar que esta mejoría puede tomar varios días o más. Los allegados deben comprender además que la conducta anormal del individuo no es voluntaria, sino más bien sintomática de una enfermedad del encéfalo. (Véanse también los caps. 42 y 43 para consultar aspectos específicos del tratamiento del delirio secundario a la abstinencia de alcohol y otras sustancias sedantes-hipnóticas.)

BIBLIOGRAFÍA

BIRMES P, COPPIN D, SCHMITT L, et al: Serotonin syndrome: A brief review. *J Can Med Assoc* 168:1439, 2003.

BURNS A, GALLAGLEY A, BYRNE J. Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:362, 2004.

CAPLAN LR, KELLY M, KASE CS, et al: Mirror image of Wernicke's aphasia. *Neurology* 36:1015, 1986.

ENGEL GL, ROMANO J: Delirium: A syndrome of cerebral insufficiency. *J Chronic Dis* 9:260, 1959.

FINELLI PF, UPHOFF DF: Magnetic resonance imaging abnormalities with septic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1189, 2004.

HORENSTEIN S, CHAMBERLIN W, CONOMY T: Infarction of the fusiform and calcarine regions: Agitated delirium and hemianopia. *Trans Am Neurol Assoc* 92:85, 1967.

INOUYE SK, BOGARDUS ST, CHARPENTIER PA, et al: A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 340:669, 1999.

KAHN E: *Psychopathic Personalities*. New Haven, CT, Yale University Press, 1931.

KAPLAN J, ROPPER AH: Postoperative confusion, in Grenvik A, Ayers SM, Holbrook WC, Shoemakder WC (eds): *Textbook of Critical Care*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2000, pp 1825–1830.

LIPOWSKI ZJ: *Delirium: Acute Confusional States*. New York, Oxford University Press, 1990.

MEDINA JL, RUBINO FA, ROSS A: Agitated delirium caused by infarction of the hippocampal formation, fusiform and lingual gyri. *Neurology* 24:1181, 1974.

MESULAM MM: Attentional networks, confusional states, and neglect syndromes, in Mesulam MM (ed): *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Oxford, England, Oxford University Press, 2000, pp 174–256.

MESULAM MM, WAXMAN SG, GESCHWIND N, et al: Acute confusional states with right middle cerebral infarctions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:84, 1976.

Mintzer J, Burns A: Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med* 93:457, 2000.

Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet* 351:857, 1998.

Mori E, Yamadori A: Acute confusional state and acute agitated delirium. *Arch Neurol* 44:1139, 1987.

Stauder HK: Die todliche Katatonie. *Arch Psychiatr Nervenkrankh* 102:614, 1934.

Weber JB, Coverdale JH, Kunik ME: Delirium: Current trends in prevention and treatment. *Int Med J* 34:115, 2004.

Wolff HG, Curran D: Nature of delirium and allied states. *Arch Neurol Psychiatry* 33:1175, 1935.

Young GB: Other inflammatory disorders, in Young GB, Ropper AH, Bolton CF (eds): *Coma and Impaired Consciousness*. McGraw-Hill, New York, 1998, pp 271–303.

CAPÍTULO 21

DEMENCIA Y SÍNDROME AMNÉSICO (DE KORSAKOFF), CON COMENTARIOS SOBRE LA NEUROLOGÍA DE LA INTELIGENCIA Y LA MEMORIA

A medida que se incrementa el número de personas ancianas en la población, se consulta cada vez con mayor frecuencia al neurólogo porque una persona por lo demás sana comienza a tener deterioro mental y pierde la capacidad para desempeñarse de manera efectiva en el trabajo o su casa. Esto puede indicar el desarrollo de una enfermedad cerebral degenerativa, tumor cerebral, accidente vascular cerebral, hematoma subdural crónico, intoxicación crónica por sustancias, meningoencefalitis crónica (como la que ocasionan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o la sífilis), hidrocefalia normotensa o depresión. En tiempos pasados, cuando podía hacerse poco por estos estados clínicos, no se atribuía ningún mérito importante al diagnóstico. Sin embargo, la medicina moderna ofrece los medios para tratarlos y en algunos casos para restaurar la capacidad mental normal del paciente. Más aún, en la actualidad se cuenta con tecnología diagnóstica que permite el reconocimiento más oportuno del proceso patológico subyacente, incrementa las posibilidades de recuperación o previene la progresión de la enfermedad.

DEFINICIONES

En el capítulo 20 se consideraron las definiciones de los estados normales y anormales de las funciones mentales. Se puntualizó que el término *demencia* indica deterioro de la función intelectual o cognitiva, con poca o ninguna alteración de la conciencia o la percepción. En el lenguaje neurológico actual el término se usa casi siempre para designar un síndrome de deterioro de la memoria y alteración de otras funciones intelectuales a causa de una enfermedad degenerativa progresiva crónica del cerebro. Esta definición es muy limitada. El término incluye de manera más precisa diversos síndromes relacionados de manera estrecha que se caracterizan no sólo por deterioro intelectual sino también por ciertas anomalías de la conducta y la personalidad. Más todavía, no es por completo lógico separar cualquier constelación de síntomas cerebrales con base en la rapidez de inicio, la evolución, la gravedad o la duración. De manera alternativa, los autores propondrían que existen diversos estados de demencia de causas y mecanismos distintos y que la degeneración de sistemas de neuronas cerebrales, aunque frecuente, es sólo una de las diversas causas. Por lo tanto, es más correcto hablar de *demencias* o *enfermedades demenciales*.

Para comprender el fenómeno del deterioro intelectual es útil tener una idea de cómo las funciones intelectuales, en particular la inteligencia y la memoria, se organizan y desarrollan de manera normal y la forma en la que los déficit en estas funciones se vinculan con las lesiones cerebrales difusas y focales. En primer lugar, se considera la neurología de la inteligencia como preludio de una discusión de las demencias y a continuación la neurología de la memoria, en relación con los síndromes amnésicos.

NEUROLOGÍA DE LA INTELIGENCIA

La *inteligencia*, o *conducta inteligente*, se define de distintas maneras como una "eficiencia mental general", una "capacidad cognitiva innata" o "la capacidad agregada o global de un individuo para actuar con finalidades definidas, pensar de manera racional y tratar de modo eficiente con su medio ambiente" (Wechsler). Es global porque caracteriza la conducta del sujeto como un todo; es un agregado en el sentido de que está compuesta por diversas capacidades cognitivas independientes y distinguibles desde el punto de vista cualitativo. El tema anterior seguramente es de interés para los neurólogos porque la inteligencia se altera por innumerables trastornos del encéfalo, aunque no pueden atribuirse con facilidad a una región cerebral o función cognitiva particulares. Además, en las demencias y el retardo psíquico la inteligencia se afecta en grado considerable en una forma que no se explica, salvo el aspecto peculiar aunque global de la función encefálica.

Como cualquier persona educada sabe, la inteligencia tiene alguna relación con la función cerebral normal. También es evidente que el nivel de inteligencia difiere en gran medida de una persona a otra, y que los miembros de ciertas familias son excepcionalmente brillantes y están dotados de una gran capacidad intelectual, en tanto que los miembros de otras familias son todo lo contrario. Si se motivan de la forma apropiada, los niños inteligentes serán excelentes en la escuela y tendrán puntuaciones elevadas en las pruebas de inteligencia. En realidad, las primeras pruebas de inteligencia, que idearon Binet y Simon en 1905, tenían el objetivo de pronosticar el triunfo escolar. En 1916, Terman creó el término *coeficiente intelectual*, que suele representarse con las siglas *IQ (intelligence quotient)* e indica la cifra que se obtiene al dividir la edad mental del sujeto (determinada por la escala de Binet-Simon) entre su edad cronológica (hasta el decimocuarto año de la vida) y multiplicar el resultado por 100. El IQ se correlaciona con los logros escolares y el triunfo final en el trabajo profesional. El IQ se incrementa con la edad hasta los 14 a 16 años y a continuación se mantiene estable, al menos hasta la vida adulta tardía. A cualquier edad una gran muestra de niños normales obtiene calificaciones de la prueba normales en relación con la distribución normal o gaussiana.

Los estudios originales de la genealogía de familias muy inteligentes e inferiores desde el punto de vista mental, que revelaron una concordancia impresionante entre padres e hijos, apoyan la idea de que la inteligencia es en gran medida heredada. Sin embargo, resultó evidente que a las pruebas también las influía el ambiente en que el niño se criaba. Además, esas pruebas eran menos confiables para identificar a los niños que tenían talento pero que no habían recibido oportunidades educativas semejantes. Esto condujo a que se creyera, en general, que las pruebas de inteligencia sólo eran pruebas de los logros y que los factores determinantes de la inteligencia eran los ambientales que propiciaban el alto rendimiento. Ninguna de estas opiniones es del todo correcta. Los estudios de

gemelos monocigóticos y dicigóticos criados en la misma familia o en familias distintas arrojaron luz sobre estos criterios. Los gemelos idénticos criados juntos o por separado tienden a parecerse más en cuanto a inteligencia que los gemelos no idénticos criados en el mismo hogar (consúltese las revisiones de Willerman, Shields y Slater y Cowie). Un estudio de gemelos ancianos, que efectuaron McLean y colaboradores, ha suministrado más luz en este sentido; incluso en los gemelos de más de 80 años de edad una parte sustancial (alrededor de 62%) de su desempeño cognitivo puede explicarse por los rasgos genéticos. Estos hallazgos sugieren que la experiencia durante la vida altera la inteligencia sólo en forma limitada. Por lo tanto, no puede haber duda de que la carga genética es el factor más importante, un enfoque que defendieron Piercy y en fecha más reciente Herrnstein y Murray (*la curva de Bell*). Sin embargo, también se cuenta con evidencia convincente de que el aprendizaje temprano modifica el nivel de capacidad que se obtiene al final. Esto último debe considerarse no como la suma de factores genéticos y ambientales, sino como el producto de ambos. No menos importante es el hecho de que en general se acepta que los logros o los buenos resultados no académicos dependen de diversos factores distintos a los intelectuales, como habilidad para aprender, interés, persistencia y ambición o motivación, factores que varían de modo considerable de una persona a otra y que no miden las pruebas de inteligencia.

Al igual que ocurre con los mecanismos genéticos que intervienen en la transmisión de la inteligencia de una generación a otra, son pocos los conocimientos al respecto. Se ha reconocido un número excesivo de varones con retardo psíquico y síndromes perfectamente caracterizados en los que la transmisión hereditaria del retardo está ligada al X; un signo notable son también los perfiles algo distintos de rendimiento de subpruebas entre varones y mujeres (los varones tienen un mejor rendimiento en las subpruebas de capacidad espacial y algunas tareas matemáticas). Turner y colaboradores, con base en su amplio estudio de familias en que la única manifestación de un trastorno ligado al X era el retardo psíquico inespecífico, sugirieron que hay mayor posibilidad de ataque de los varones por algún gen ventajoso o aberrante en un solo cromosoma X, en tanto que la mujer se beneficia del mosaico constituido por los dos cromosomas X. Turner alude también a la genealogía en la que la inteligencia elevada segrega a ciertos individuos por medio de un patrón ligado a X. Estudios ulteriores determinarán la validez de este criterio y su contribución a los conocimientos de lo que sin duda alguna resultará ser una herencia poligénica de rasgos intelectuales.

Puede pensarse que la estructura y la función neurológicas se correlacionan de alguna manera con la inteligencia; empero, dicha vinculación es difícil de fundamentar excepto en el retardo patológico (cap. 38). El peso encefálico tiene escasa correlación con el cociente intelectual y es probable que la complejidad de las circunvoluciones (a pesar de nociones difundidas en sentido contrario que incluyen el análisis del encéfalo de Albert Einstein, muy criticado), posea pequeña o nula relación con la inteligencia. (En lo que respecta al cerebro de Einstein, Witelson y colaboradores plantearon que el mayor volumen del lóbulo parietal inferior, un área de asociación modal cruzada, quizá explicó su genio visuoespacial y matemático aunque ha sido un punto objetable.) Sólo los índices de vigilia y facilidad de registro sensitivo realizados en laboratorio (velocidad de respuestas motoras/tiempo de reacción y reconocimiento rápido de diferencias entre líneas, formas o imágenes) guardaron una relación neta aunque pequeña con el cociente intelectual. Sin embargo, es un dato interesante que los signos morfométricos de las regiones de la corteza que son el asiento supuesto del cociente intelectual y las capacidades verbales, como las áreas frontales y del lenguaje, muestran un componente hereditario cuando se miden con MRI de alta resolución en gemelos (Thompson y col.).

En cuanto a las teorías psicológicas de la inteligencia se sostienen dos de manera tradicional. Una es la teoría de los dos factores de Spearman, quien observó que todas las pruebas separadas de las capacidades cognitivas se correlacionaron una con otra, lo que sugiere que un factor general (*factor "g"*) interviene en todo el desempeño. Puesto que ninguna de las correlaciones entre las tareas se aproxima a la unidad, postuló que cada prueba medía no sólo esta capacidad general (a menudo identificada con la inteligencia), sino también uno o varios factores subsidiarios específicos de las pruebas individuales. Estos últimos los designó como *factores "s"*. Una segunda hipótesis, la teoría multifactorial de Thurstone, propone que la inteligencia consiste en diversas capacidades mentales primarias, como memoria, facilidad verbal, capacidad numérica, percepción visuoespacial y capacidad para resolver problemas, todas ellas más o menos equivalentes. Estas capacidades primarias, aunque correlacionadas, no se subordinan a una capacidad más general. Otra teoría, que formuló Alexander, refuerza la idea de Spearman de un factor g, pero advierte que el mero factor no es adecuado para explicar del todo las variaciones entre una y otra subprueba. En el caso de Eysenck, la inteligencia existe en tres formas: biológica (componente genético), social (desarrollo del componente genético vinculado con relaciones personales) y diversas capacidades específicas que pueden ser medidas por tests psicométricos.

En ocasiones reaparece la teoría multifactorial de Thurstone de la inteligencia, la más reciente de las cuales la que planteó Gardner, quien reconoce seis categorías de función cerebral de orden elevado: la lingüística (que abarca todas las funciones del lenguaje), la musical (composición y ejecución), la lógica-matemática (las ideas y los trabajos de los matemáticos), la espacial (talento artístico y creación de impresiones visuales), la corporal cinestésica (danza y deportes) y la personal (conciencia o conocimiento de sí mismo y de otros en las interacciones sociales). Él califica cada una de ellas como *inteligencia,* y las define como la capacidad de resolver problemas o dificultades y ser creativo dentro de un campo en particular. Las siguientes líneas de evidencia se reúnen en apoyo de esta medición de lo que en realidad son habilidades y capacidades separables: a) cada una de estas capacidades puede desarrollarse hasta un nivel excepcionalmente elevado en ciertos individuos, lo que constituye el virtuosismo o la genialidad; b) cada una puede destruirse o permanecer indemne de manera aislada debido a consecuencia de una lesión en cierta parte del sistema nervioso; c) en ciertos individuos, por ejemplo en los llamados prodigios, la competencia especial en una de estas capacidades se manifiesta a una edad muy temprana, y d) en el autista retrasado mental puede respetarse una de estas capacidades (idiota sapiente). Cada una de estas entidades abstractas es genética pero su desarrollo completo está influido por factores ambientales.

Se cuenta sólo con datos limitados en lo que se refiere a los niveles más altos de inteligencia que se identifican como genio. El estudio longitudinal de Terman y Ogden de 1 500 niños de edad escolar en California, quienes se examinaron por primera vez en 1921, apoyó la idea de que un IQ en extremo alto predecía los logros escolares futuros (aunque no siempre el éxito ocupacional). Por otro lado, la mayoría de los individuos reconocidos como genios es en especial hábil en un dominio —como pintura, lingüística, música, ajedrez o matemáticas— y el IQ no siempre predice el dicho "dominio del genio", aunque ciertas personas desarrollan superioridades en forma cruzada, por ejemplo en matemáticas y música.

Los aspectos propios del desarrollo en relación con la inteligencia se exponen en detalle en el capítulo 28. Una de las teorías principales ha sido la de Piaget, quien propuso que ésta se logra en etapas definidas relacionadas con la edad: sensitivomotor, de los cero a los dos años; pensamiento preconceptual, de los dos a los cuatro años; pensamiento intuitivo, de los cuatro a los siete años; operaciones concretas (conceptualización), de los siete a los 11 años; y por último el periodo de "operaciones formales" (pensamiento lógico o abstracto), de los 11 años de edad en adelante. Este esquema implica que la capacidad para el pensamiento lógico, que

se desarrolla según un programa ordenado, está codificada en los genes. Desde luego, es posible reconocer estos estados del desarrollo intelectual en el niño, pero la teoría de Piaget se critica porque es demasiado anecdótica y por carecer de validación cuantitativa que podría derivarse sólo de los estudios de una gran población normal. Más aún, no toma en cuenta las capacidades especiales del individuo, que no se desarrollan y llegan a su máximo al mismo tiempo que las capacidades intelectuales más generales. En la página 501 se presentan más detalles.

Cabría suponer que en neurología, ciencia en la que el profesional se expone a tantas enfermedades que afectan el cerebro, sería posible verificar una de estas diversas teorías de la inteligencia y determinar su anatomía. Se presume que el factor g de la inteligencia se altera al máximo en las lesiones difusas, en proporción con la cantidad de tejido encefálico afectada ("principio de la acción de masas" de Lashley). En realidad, según Chapman y Wolff existe una correlación entre el volumen de tejido perdido y el déficit general de la función cerebral. Otros no coinciden y afirman que no puede reconocerse un déficit psicológico universal en los casos de lesiones que afectan partes específicas del cerebro. Es probable que la verdad se encuentre entre estos dos puntos de vista divergentes. Según Tomlinson y colaboradores, quienes estudiaron los efectos de las lesiones vasculares en el cerebro que envejece, las lesiones que afectan más de 50 ml de tejido causan cierta reducción general en el rendimiento, sobre todo en la rapidez y la capacidad para resolver problemas. Por otro lado, Piercy encontró correlaciones positivas sólo entre deficiencias intelectuales específicas y lesiones de porciones particulares de los hemisferios izquierdo y derecho (véase cap. 22). Es sorprendente que las lesiones de los lóbulos frontales, y en particular las regiones prefrontales, que alteran de modo notorio las funciones de planeación y "ejecutivas", no afectan de manera mensurable el IQ excepto en tareas específicas para estas habilidades.

Los autores de esta obra concluyen con base en su experiencia personal y en las evidencias obtenidas de estudios neurológicos que la inteligencia es una *gestalt* (unidad de los fenómenos físicos y psicológicos) de múltiples capacidades primarias, cada una de ellas al parecer hereditaria y con una anatomía separada pero hasta ahora mal delineada. Los autores discrepan con Thurstone y con Gardner en cuanto a que estas capacidades especiales son de rango equivalente con respecto a lo que en general se considera "inteligencia" y puede incluir una importancia desproporcionada para algunas de ellas (lingüística y matemáticas y tal vez capacidades espaciales-dimensionales). Estas últimas capacidades son básicas para la ideación y la resolución de problemas, y en gran medida están ausentes en el retraso mental y se pierden al principio de las enfermedades demenciales. En cuanto a que la facilidad con las operaciones mentales generales (que exigen la manipulación de símbolos abstractos e ideas) califique a una persona como "inteligente" y ello tenga una correlación mutua, el factor g de Spearman es una explicación creíble, aunque no del todo satisfactoria de la inteligencia.

Los datos neurológicos no excluyen la posibilidad de un factor g, que no puede dejar de medirse en muchas de las diferentes pruebas de la función cerebral. Se expresa en pensamiento y razonamiento abstractos, y es funcional sólo si las conexiones entre los lóbulos frontales y otras partes del cerebro están intactas. La atención, la conducta y la motivación son atributos psicológicos no cognitivos de importancia fundamental, cuya anatomía y fisiología precisas aún no se identifican. En la monografía de Mackintosh puede encontrarse una explicación actual del tema del IQ y la inteligencia. Asimismo, debe insistirse en que la memoria de retención y la capacidad de aprendizaje constituyen una entidad cognitiva independiente con su propia localización neuroanatómica. Luria ha analizado con todo detalle las relaciones de algunas de estas capacidades especiales (véase la sección sobre lóbulos frontales en el cap. 22).

El análisis neurológico del máximo logro humano y el método de progreso hecho por el hombre plantea un problema todavía más complejo, es decir la creatividad. En algunas formas, esta última está vinculada con capacidades especiales que siguen las pautas de la inteligencia basada en modalidades de Gardner, sobre todo en relación con el trabajo artístico, pero las estructuras encefálicas que intervienen en la estética y la abstracción son por completo desconocidas, como Zeki destaca. Se han obtenido algunos conocimientos del hecho de que la inteligencia y la capacidad de resolución de problemas son innatas, pero que poseen un vínculo superficial con la creatividad, y que hay ausencias y deficiencias congénitas de reconocimiento de las capacidades visuales, artísticas o matemáticas. Como se indica en el capítulo siguiente, es muy probable que los rasgos como la creatividad no estén situados en un lóbulo o estructura particular del encéfalo, sino que quizá dependan del desarrollo excesivo de algunas áreas de asociación y también de los impulsos del lóbulo frontal y, por supuesto, se manifiestan sólo cuando la persona recibe enseñanza y educación plenas.

NEUROLOGÍA DE LA DEMENCIA

La demencia es un síndrome que consiste en la pérdida de varias capacidades intelectuales separables pero que pueden superponerse y se presenta en un número de combinaciones diferentes. Estas variadas constelaciones de déficit intelectuales constituyen las anormalidades clínicas dominantes en varias enfermedades cerebrales y algunas veces (p. ej., en la enfermedad de Alzheimer) son casi las únicas alteraciones, en cuyo caso el síndrome casi es equivalente a la enfermedad. Los tipos más comunes de enfermedades demenciales y su frecuencia relativa se listan en el cuadro 21-1.

Lo que es notorio acerca de los datos de este cuadro es el aparente alto nivel de exactitud en el diagnóstico. En forma consistente, el estudio *post mortem* confirma el diagnóstico en cerca de 80% de los casos o un porcentaje más grande cuando los criterios de investigación se utilizan para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer (cuadro 21-2). En muchos casos, las enfermedades degenerativas pueden diferenciarse por uno o dos rasgos clínicos

Cuadro 21-1
Tipos frecuentes de enfermedades demenciales y sus frecuencias aproximadas (véase también el cuadro 21-2)

ENFERMEDAD DEMENCIAL	FRECUENCIA RELATIVA, %
Atrofia cerebral, sobre todo la enfermedad de Alzheimer pero también la de cuerpos de Lewy, Parkinson, frontotemporal y Pick	50
Demencia por infartos múltiples	10
Demencia alcohólica	7
Tumores intracraneales	5
Hidrocefalia normotensa	5
Corea de Huntington	2
Intoxicaciones crónicas por fármacos	3
Enfermedades diversas (insuficiencia hepática; anemia perniciosa; hipotiroidismo o hipertiroidismo; demencias con esclerosis lateral amiotrófica y atrofia cerebelosa; neurosífilis; síndrome de Cushing, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; esclerosis múltiple; epilepsia)	6
Traumatismo cerebral	2
Sida y demencia	2
Seudodemencias (depresión, hipomanía, esquizofrenia, histeria, falta de diagnóstico)	8

FUENTE: adaptado de Van Horn, Mayeux y colaboradores, y Cummings y Benson.

Cuadro 21-2
Diagnósticos neuropatológicos de 261 casos con enfermedad de Alzheimer: datos tomados del *Massachusetts ADRC Brain Registry* (1984-1993)[a]

DIAGNÓSTICO NEUROPATOLÓGICO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Enfermedad de Alzheimer	218	83.5
Enfermedades de Alzheimer y Parkinson	16	6.1
Enfermedad de cuerpos de Lewy	8	3.1
Enfermedad de Pick	6	2.3
Infartos múltiples	5	1.9
Enfermedad de Binswanger	1	0.4
Degeneración ganglionar corticobasal	1	0.4
Demencia mixta	1	0.4
Otras	5	1.9
Total	261	100

[a] Cortesía del doctor John Growdon.

característicos, pero estas distinciones tal vez sean difíciles de discernir en la etapa temprana de la enfermedad. En particular, parte de los pacientes que en opinión de expertos muestran la enfermedad de Alzheimer tienen otro tipo de atrofia cerebral degenerativa como la enfermedad de cuerpos de Lewy, la parálisis supranuclear progresiva, las enfermedades de Huntington y Parkinson, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick y la demencia frontotemporal (descritas en el cap. 39). Como otra posibilidad, tales pacientes podrían tener otros cuadros diversos como la demencia por múltiples infartos o la hidrocefalia, solos o en combinación con alguno de los demás trastornos mencionados. De importancia especial es el hecho que, en promedio, 10% de los sujetos enviados a un centro neurológico ante el dilema de demencia tienen, a la postre, un problema psiquiátrico o metabólico que puede ser reversible.

En las siguientes páginas se revisan los prototipos de los síndromes. Éstos son los que se observan con más frecuencia en las enfermedades degenerativas del cerebro (cap. 39) y menos a menudo como parte de otras categorías de enfermedad (vascular, traumática, infecciosa, desmielinizante, etc.), las cuales se consideran en sus capítulos correspondientes.

Deficiencia cognitiva leve Se ha podido advertir, con base en datos de diversos orígenes, que muchas personas tienen trastornos de la memoria discretos y que no interfieren en sus funciones diarias, pero que, aun así, el ataque no guarda proporción con la edad y educación del individuo. Suele ser difícil diferenciar este problema menos grave, que sin duda proviene del proceso normal de envejecimiento y no de la demencia. El cuadro primero ha recibido los nombres de *deficiencia cognitiva leve, deficiencia de la memoria propia del envejecimiento,* y en lo pasado, *olvido benigno propio del envejecimiento,* como se expone en el capítulo 29 sobre esta etapa de la vida. Cuando hay afección de otros aspectos de las funciones psíquicas se utilizan términos como *deterioro cognitivo propio del envejecimiento*. Resulta muy difícil definir los límites del cuadro en cuestión, como lo es también precisar el riesgo de que evolucione hasta llegar a una enfermedad demencial. Surge otro problema si se presta atención a la premisa de que las personas muy inteligentes tendrían una disminución considerable en las pruebas de inteligencia y de memoria identificadas por debajo de algunas normas propias de la edad. Sin embargo, ha surgido la idea de que la enfermedad de Alzheimer y la deficiencia cognitiva leve pertenecen a un espectro (consúltese Burns y Zaudig), y uno de los aspectos útiles para identificar a los enfermos en el periodo presintomático de la enfermedad de Alzheimer es la posibilidad de instituir un tratamiento temprano.

En casi todos los estudios en Estados Unidos se advierte que, cada año, en 10 a 20% de los pacientes ya mencionados se identifica enfermedad de Alzheimer adquirida. Se han reconocido algunos factores en relación con la evolución de un estado que culmina en demencia indiscutible, entre ellos hipertensión arterial, cambios de las señales en la sustancia blanca encefálica con la resonancia magnética y (quizá no quepa la sorpresa) algunos marcadores biológicos vinculados con la enfermedad de Alzheimer. Por el momento, el clínico recomienda tan sólo cautela y tranquilización al aconsejar a individuos con leves deficiencias de la memoria y descarta las causas corregibles. A pesar de ello, si los síntomas son progresivos o interfieren en alguna forma constante en otras funciones psíquicas o la realización de actividades de la vida diaria, es posible que esté presente alguna enfermedad demencial.

Demencia por enfermedades degenerativas

Los signos más tempranos de demencia a causa de enfermedad degenerativa pueden ser tan sutiles que pasan inadvertidos incluso para el médico más experimentado. Un familiar que observa al paciente o un compañero de trabajo pueden percatarse de cierta falta de iniciativa o interés en el trabajo, descuido de las tareas ordinarias o abandono de las actividades placenteras. Al principio, estos cambios pueden atribuirse a fatiga o aburrimiento. Más a menudo el desarrollo gradual del olvido es el síntoma inicial más prominente. Ya no recuerdan los nombres propios en una extensión mucho mayor que la que podría atribuirse a la llamada "mente olvidadiza de la senectud" (véase más adelante). Las dificultades para manejar la chequera y efectuar cambios se hacen evidentes. El individuo olvida la finalidad de algo que se le encargó, no acude a sus citas y no recuerda una conversación o un suceso social recientes. El paciente puede plantear la misma pregunta de manera repetida ya que no retiene las respuestas que se le dieron antes.

Más tarde se pone de manifiesto que el sujeto se distrae con facilidad con cualquier cosa que ocurra en el medio que lo rodea. Ya no puede pensar en un problema o hablar de él con la claridad ordinaria o comprender todos los aspectos de situaciones complejas. El juicio y la capacidad del individuo para realizar las deducciones e inferencias adecuadas de las premisas dadas se reducen en forma considerable. En otros casos una característica de una situación o algún suceso hasta cierto punto sin importancia se convierten en fuente de preocupación o miedo irrazonable. No le es posible efectuar las tareas que requieren varias etapas y no puede seguir las instrucciones, salvo las más simples. El individuo tiende a perderse, incluso en los caminos que está acostumbrado a recorrer. No recuerda los sucesos cotidianos y la perseveración o impersistencia en el lenguaje, la acción y el pensamiento se tornan evidentes.

En otros casos puede haber afección temprana de la naturaleza de la inestabilidad emocional, que adopta la forma de explosiones irracionales de ira, llanto fácil o agresividad. A menudo se manifiesta un cambio de humor o talante, que se desvía más hacia la depresión que hacia la elación. La apatía es habitual. Algunos pacientes son gruñones e irascibles; unos cuantos son alegres y manifiestan un humor excelente. Se dice que la dirección del cambio de humor o talante depende de la personalidad previa del paciente, más que del carácter de la enfermedad, pero no hay duda de que existen excepciones francas a esta afirmación. También puede observarse labilidad excesiva del humor, por ejemplo fluctuaciones fáciles desde la risa hasta las lágrimas a la menor provocación.

Unos cuantos pacientes llegan al médico con la queja de problemas físicos, los más frecuentes mareos, "nebulosidad" mental vaga y cefaleas sin una descripción precisa. La incapacidad del individuo para ofrecer un relato coherente de sus síntomas es testimonio de la demencia. En ocasiones, la falla mental sale a la luz de manera más impresionante a causa de un estado confusional grave que acompaña a una enfermedad febril, un traumatismo craneoencefálico, un procedimiento quirúrgico o la administración de algún medicamento nuevo; se trata de la denominada demencia oculta,

como se revisó en el capítulo 20. Según se señaló en dicho capítulo, la familia puede confundir la fecha de inicio de la demencia con el momento de una enfermedad intercurrente.

Sobrevienen pérdida de los atributos sociales e indiferencia ante las costumbres sociales, pero por lo general más tarde durante la evolución de la enfermedad. El juicio se trastorna, con prontitud en algunos casos y en forma tardía en otros. Durante ciertas etapas de la enfermedad puede desarrollarse desconfianza o paranoia franca. A pesar de que los signos mencionados son más típicos de casos avanzados, en ocasiones la primera manifestación de una demencia en sus comienzos es la expresión de paranoia (p. ej., señalar que los sirvientes le han robado objetos o que el cónyuge es infiel). Cuando por la exploración se corrobora el trastorno del paciente, no se advierten signos de depresión, alucinaciones ni ideas ilógicas, pero algunas veces hay deficiencia de la memoria y la solución de problemas. En esta situación, las ideas insistentes y molestas persisten en todo el curso de la enfermedad. Asimismo, otro signo típico de la enfermedad tardía, aunque es manifestación temprana de algunas demencias degenerativas, es la aparición adicional de alucinaciones visuales y auditivas, en ocasiones demasiado vívidas. Vagabundear, andar sin cesar y otras actividades sin una finalidad son frecuentes en la etapa intermedia de la enfermedad, en tanto que otros pacientes se sientan plácidamente durante horas. Como regla, estos individuos tienen muy poca percepción o ninguna de los cambios que ocurren en su interior; por ejemplo, carecen de introspección.

Todas las facultades intelectuales se alteran conforme el trastorno progresa; empero, la memoria es la que más se afecta en las enfermedades degenerativas más comunes. En un punto determinado de la afectación, los recuerdos del pasado distante están hasta cierto punto conservados al tiempo que la información recién adquirida se pierde (ley de Ribot). Por último, los individuos no logran retener los recuerdos antiguos, reconocer a sus parientes o incluso recordar los nombres de sus hijos.

Las apraxias y las agnosias pueden ser notables y tempranas en algunos padecimientos degenerativos y es posible que estos efectos alteren el rendimiento de las tareas más sencillas, como preparar la comida, poner la mesa, utilizar el teléfono o un cuchillo y un tenedor, vestirse o caminar. O bien, las funciones del lenguaje tienden a trastornarse casi desde el principio de ciertas formas de demencia. La capacidad para comprender los detalles de las palabras habladas y escritas se pierde y lo mismo ocurre con la abundancia y la espontaneidad de la expresión verbal. El vocabulario se restringe y la conversación se vuelve errante y repetitiva. El individuo tiene dificultad para encontrar los nombres apropiados de las cosas y los pronombres comunes, y ya no puede formular ideas con frases u oraciones bien construidas. Más bien tiende a recurrir a frases hechas, oraciones estereotípicas y exclamaciones, que pueden ocultar el defecto subyacente durante la conversación. Las parafasias y la dificultad para comprender conversaciones complejas son anomalías casi universales. Después, fases más graves de afasia, disartria, palilalia y ecolalia pueden añadirse al cuadro clínico. Como señalaron Chapman y Wolff, también es posible la pérdida de la capacidad para expresar los sentimientos, suprimir los impulsos y tolerar la frustración y las restricciones.

Si se restringe al paciente muestra una conducta desagradable, petulancia, agitación, gritos y gemidos. Los médicos conocen perfectamente la confusión nocturna y la inversión de los ciclos normales de sueño y también la confusión e inquietud cada vez mayores en las primeras horas de la mañana ("síndrome del ocaso"), como se describe en el capítulo 20. El sujeto casi no tolera cuadros febriles, intoxicación por fármacos, operaciones o perturbaciones metabólicas y ello culmina en confusión intensa e incluso estupor (indicación del precario estado de compensación cerebral) (véase la enfermedad cerebral difusa y demencial complicada por estados confusionales" en la pág. 363).

Sería un error creer que las anomalías de las enfermedades demenciales atróficas y degenerativas se confinan a la esfera intelectual. La apariencia del paciente y la exploración física ofrecen datos muy significativos. Muchas veces, la primera impresión es reveladora; el sujeto puede verse desaliñado y sucio. Es posible que tenga una mirada de confusión, como si estuviera perdido, o una expresión vacía y no conserva un interés vivo por la entrevista ni participa en ella. Existe cierta clase de inercia psíquica. La deferencia a la esposa o los hijos cuando el paciente es incapaz de contestar las preguntas del explorador es típica. Todos los movimientos son un poco lentos, lo que algunas veces sugiere síndrome de Parkinson inminente.

Tarde o temprano la marcha se altera de manera característica en mayor o menor grado (cap. 7). Los movimientos pasivos de las extremidades encuentran una resistencia fluctuante o paratonía (*gegenhalten*). Movimientos bucolinguales y diversos reflejos anormales —empuñadura (prensión palmar) y succión (en respuesta a estímulos visuales y táctiles), incapacidad para inhibir el parpadeo al golpear el punto glabelar, reflejo de búsqueda (protrusión de los labios como reacción a los golpecitos peribucales), reflejo de mordedura o de contractura de los maxilares, reflejo corneomandibular (apretar los maxilares cuando se toca la córnea) y reflejo palmomentoniano (retracción de un lado de la boca y la barbilla por contracción del músculo mentoniano cuando se golpea la eminencia tenar de la palma de la mano)— se presentan en estadios avanzados de la demencia. Muchas de estas anormalidades se consideran desinhibiciones motoras que aparecen cuando las áreas premotoras del cerebro están afectadas.

En las etapas finales el deterioro físico es inexorable. La ingestión de alimentos, que puede incrementarse al principio de la enfermedad a veces hasta el punto de la glotonería, al final se reduce y el resultado es la emaciación. Por último, estas personas permanecen postradas la mayor parte del tiempo, indiferentes a su alrededor y sucumben a la neumonía u otra infección intercurrente. Algunos pacientes, si no fallecen de esta manera, permanecen en un estado de virtual descorticación: desconectados por completo de su ambiente, sin reaccionar, mudos, incontinentes y, en última instancia, en postura de paraplejía en flexión. Yacen con los ojos abiertos pero no miran hacia ningún sitio. Ya no solicitan alimentos ni bebidas pero degluten lo que se les coloca en la boca. El término *estado vegetativo persistente* se aplica con propiedad a estos enfermos, aunque en principio se usó para describir a los sujetos en este mismo estado después de un paro cardiaco o traumatismo craneal, como se describe en el capítulo 17. En ocasiones pueden observarse movimientos coreoatetósicos difusos o sacudidas mioclónicas esporádicas y ocurren crisis convulsivas en casos avanzados. El paciente no se percata del dolor o la posición incómoda. El curso de la enfermedad de Alzheimer se extiende por cinco a 10 años o más desde el momento en que la afección de la memoria se evidencia.

No todos los casos siguen la secuencia precisa de acontecimientos descrita. No es raro que el individuo llegue al médico a causa de un trastorno del lenguaje. En otros casos el trastorno de la memoria de retención con poder de raciocinio hasta cierto punto intacto es el cuadro clínico dominante en los primeros meses o incluso los primeros años de la enfermedad; otros casos más manifiestan impulsividad disminuida (apatía y abulia) como el aspecto sobresaliente, lo que resulta en oscurecimiento de todas las funciones cerebrales más especializadas. Los trastornos de la marcha, aunque por lo general de desarrollo tardío, pueden aparecer en forma temprana, sobre todo en los pacientes en quienes la demencia se relaciona con enfermedad de Parkinson (o se sobrepone a ella), hidrocefalia normotensa, ataxia cerebelosa o parálisis supranuclear progresiva. Como los diversos tipos de enfermedades degenerativas no afectan ciertas partes del encéfalo por igual, no resulta sorprendente que los síntomas varíen. Más aún, las psicosis francas con delirios y las alucinaciones pueden incluirse en el cuadro de demencia y son en particular típicas de ciertas afecciones como la demencia de cuerpos de Lewy. Estas variaciones y otras se revisan en forma más completa en el capítulo 39.

Las alteraciones del intelecto y la conducta mencionadas son consecuencia directa de la pérdida de neuronas en ciertas partes del

cerebro. En otras palabras, los síntomas son manifestaciones primarias de enfermedad neurológica. Sin embargo, algunos de ellos son secundarios, es decir, pueden representar las reacciones del paciente a su incapacidad mental. Por ejemplo, una persona demente puede buscar la soledad para esconder su aflicción y de esta manera aparenta ser antisocial o apático. También en estos casos el orden meticuloso puede ser un intento de compensar la falla de la memoria; es posible que la aprensión, la tristeza y la irritabilidad reflejen insatisfacción general con una vida restringida. Según Goldstein, quien escribió acerca de estas "reacciones catastróficas" como él las llamó, incluso los pacientes que se encuentran en estado muy avanzado de deterioro aún son capaces de reaccionar a su enfermedad y las personas que los cuidan.

Durante las etapas temprana e intermedia de la enfermedad ciertas pruebas psicológicas ayudan a cuantificar algunas de estas anormalidades, como se menciona en la última parte de este capítulo.

Demencia frontotemporal Como ya se indicó, no todas las demencias degenerativas tienen un modo uniforme de aparición y curso clínico. La pérdida de la función de la memoria subsiste en muchas de las descripciones de la demencia porque constituye una de las características fundamentales de la enfermedad de Alzheimer y quizá sea la causa más frecuente del problema. Sin embargo, se han identificado algunas variantes clínicas de la demencia en que no hay alteración excesiva de la memoria y en años recientes se conocieron tres de ellas (demencia frontotemporal, afasia progresiva primaria y demencia a caracteres semánticos), en el término recién acuñado *demencia frontotemporal*. Se consensuaron algunos criterios diagnósticos clínicos de tales síndromes, aunque no hay concordancia en todas las publicaciones al respecto (consúltese Morris).

El síndrome clínico más común se caracteriza por rasgos que pueden esperarse de una degeneración cortical difusa de los lóbulos frontales: cambios iniciales en la personalidad, en particular apatía o desinhibición, euforia, perseveración en las tareas motoras y cognitivas, conductas rituales y repetitivas, habla lacónica que lleva al mutismo, todas con una relativa conservación de la memoria y orientación. Con la afección de la porción anterior de lóbulo temporal ocurren hiperoralidad, tabaquismo excesivo o sobrealimentación y tal vez se agreguen ansiedad, depresión y anomia. Conforme el proceso degenerativo continúa puede observarse disminución de la capacidad de abstracción, atención, planeación y resolución de problemas. Se los incluye dentro de la clasificación de trastornos de "funciones ejecutivas". Al cuadro anterior en algunos pacientes se agrega un síndrome parkinsoniano.

La *afasia progresiva primaria (no fluyente)* es un síndrome frontal muy circunscrito, caracterizado por esfuerzo para hablar, agramatismo y alteración de la lectura y la escritura, con preservación relativa de la comprensión del significado de las palabras. Dichos síndromes afásicos pueden persistir en forma aislada por varios años antes que otras características del deterioro cognitivo se evidencien. La *demencia semántica* es la menos común y la peor definida de los tres síndromes. Se dice que se caracteriza por una afasia fluyente en la que la alteración de la memoria semántica causa anomia grave y un defecto en la comprensión de las palabras.

Sin duda, sin importar cómo se defina la demencia frontotemporal, no tiene un cuadro patológico peculiar; las mismas enfermedades degenerativas que originan demencia primaria en ocasiones también son la causa de la llamada demencia frontotemporal. Además, las demencias en que los problemas de lenguaje son tempranos y notorios, desde hace mucho se sabe que son resultado de la enfermedad de Pick o Alzheimer y otras veces tienen una afección ambigua, es decir, una pérdida neuronal mal definida y gliosis. Algunos autores aplican ahora de manera específica el término *demencia frontotemporal* a este último tipo de cambio patológico no descrito sin los característicos nudos de neurofibrillas y placas de amiloide de la enfermedad de Alzheimer o inclusiones intracelulares especiales; esto tiene al menos la ventaja de separar una categoría de degeneración cerebral en los campos clínico y patológico de la enfermedad de Alzheimer. La opinión actual apoya la distinción de un subgrupo de casos sobre la base de una demencia frontotemporal heredable; éstos y los casos esporádicos comparten las características patológicas de pérdida celular, microvacuolización de la corteza frontal y temporal, gliosis y depósitos generalizados de la proteína tau. Un grupo diferenciado tiene un cuadro clínico inicial semejante, pero posee cuerpos de Pick, y también depósito de tau, y otros no tienen dichos cambios. El grupo de Brun (incluido en la bibliografía como "The Lund and Manchester Groups") y Neary y colaboradores resumieron estos signos clínicos y patológicos y sus correlaciones; a ellos se deben las mayores aportaciones a este tema.

Como preludio a los comentarios del capítulo 39 hay que destacar que otras entidades patológicas son el punto de partida de cuadros clínicos reunidos bajo el término *demencia frontotemporal*; aún más, es probable que deba completarse la clasificación clínica de esta supuesta entidad.

Demencia subcortical y demencias vinculadas con enfermedades de los núcleos basales McHugh, quien introdujo el concepto de demencia subcortical, puntualizó que las demencias de ciertas enfermedades de los núcleos basales como la parálisis supranuclear progresiva, la corea de Huntington y la enfermedad de Parkinson, aunque similares entre sí, difieren en varios aspectos de la demencia cortical de la enfermedad de Alzheimer. Los primeros padecimientos, además de los trastornos obvios de la motilidad y los movimientos involuntarios, se caracterizan por grados menores de olvido, lentitud del proceso de pensamiento, carencia de iniciativa y depresión del estado de ánimo. El vocabulario, el recuerdo de los nombres y las praxias se encuentran hasta cierto punto respetados. En contraste, las "demencias corticales" (ejemplificadas por la enfermedad de Alzheimer) se distinguen por trastornos más graves de la memoria, el lenguaje y el cálculo, signos notorios de apraxia y agnosia, y alteración de la capacidad para el pensamiento abstracto.

Los cambios histopatológicos que son el punto de partida de las demencias subcorticales predominan en los núcleos basales, el tálamo, los núcleos rostrales del tallo cerebral y las proyecciones poco precisas que emiten tales regiones a la corteza, en particular los lóbulos frontales; sin embargo, sería demasiado simple atribuir la demencia a los cambios en las áreas comentadas. Uno de los problemas con el concepto de demencia subcortical es el nombre mismo, que implica que los síntomas de la demencia son atribuibles a lesiones confinadas a estructuras subcorticales. Desde el punto de vista anatómico, ninguna de las demencias neurodegenerativas es cortical o subcortical en sentido estricto. La atribución de demencia a la gliosis subcortical, por ejemplo, siempre ha sido incorrecta; también ocurren cambios neuronales corticales de manera invariable. Asimismo, los cambios de la enfermedad de Alzheimer pueden extenderse más allá de la corteza cerebral y abarcar el estriado, el tálamo e incluso el cerebelo. Asimismo, en términos funcionales, las lesiones mencionadas inducen sus efectos al interrumpir los vínculos neurales hacia la corteza frontal y otras partes de la corteza encefálica. Surge una ambigüedad semejante cuando se analizan las demencias secundarias a la enfermedad de cuerpos de Lewy (que ocupa quizá el segundo lugar en frecuencia después de la enfermedad de Alzheimer) y la hidrocefalia normotensa; en estos casos hay signos parkinsonianos y demenciales que podrían tomarse como corticales y subcorticales.

Ciertos autores, entre los que destacan Mayeux y Stern y sus colegas, así como Tierney y colaboradores, objetan el concepto de demencia subcortical. Ellos argumentan que las diferencias entre demencias corticales y subcorticales no son fundamentales y que es probable que cualquier distinción entre ellas pueda atribuirse a

variantes en la gravedad relativa de los procesos demenciales. No obstante, varios estudios recientes indican que las constelaciones de trastornos cognitivos en otros grupos de demencias difieren a lo largo de las líneas indicadas con anterioridad (Brandt y col.; Pillon y col.). McHugh sugirió, y los autores concuerdan, que *demencia sin afasia o apraxia* es un término más apropiado que *demencia subcortical* para la demencia que se vincula con enfermedad de los núcleos basales y el tálamo.

Patogenia de la demencia

Los intentos por relacionar las alteraciones de funciones intelectuales particulares con lesiones en ciertas regiones del cerebro han sido, con algunas excepciones notables, un fracaso; ello no quiere decir que no puedan localizarse algunas partes del aparato cognitivo. Es la capacidad integrada para pensar la que no puede atribuirse con facilidad a una zona particular del encéfalo. Dos tipos de dificultades obstruyen el progreso en este campo. Primero, el problema de definir y analizar la naturaleza de las llamadas funciones intelectuales. Segundo, la anatomía patológica de las enfermedades demenciales a menudo es tan difusa y compleja que no puede localizarse y cuantificarse a plenitud.

Como se describe en el capítulo 22, algunas partes del mosaico intelectual las controlan regiones circunscritas del encéfalo. Las deficiencias de la memoria que constituyen el signo básico de muchas demencias pueden aparecer en caso de enfermedad extensa de partes diferentes del cerebro, pero la integridad de algunas partes circunscritas del diencéfalo y zonas inferomediales de los lóbulos temporales es un elemento fundamental para la memoria retentiva. De modo similar, el deterioro de la función del lenguaje se relaciona de manera más estrecha con una enfermedad del hemisferio cerebral dominante, en particular de las regiones perisilvianas de los lóbulos frontal, temporal y parietal. La pérdida de la capacidad para la lectura y el cálculo se vinculan con lesiones en la parte posterior del hemisferio cerebral izquierdo (dominante); la pérdida de la capacidad para utilizar herramientas e imitar los gestos (apraxias) se relaciona con la pérdida de tejido en la región parietal dominante. La alteración de la capacidad de dibujar o construir figuras simples y complejas con bloques y palillos, ordenar fotografías, etc., se observa con lesiones del lóbulo parietal, más a menudo del lado derecho (no dominante) en comparación con las del lado izquierdo. Y los problemas con la modulación de la conducta y la estabilidad de la personalidad se vinculan casi siempre con degeneración del lóbulo frontal. De esa manera, el cuadro clínico resultante de la enfermedad cerebral depende en parte de la extensión de la lesión, es decir, la cantidad de tejido cerebral destruido, y en parte de la región del encéfalo que presenta el mayor cambio patológico.

Por lo general, la *demencia del tipo degenerativo* se relaciona con enfermedades estructurales obvias, sobre todo de la corteza cerebral, pero también del diencéfalo y tal vez, como ya se mencionó bajo el encabezado de "Demencia subcortical", de los núcleos basales. En algunas entidades patológicas, como en la enfermedad de Alzheimer, el proceso principal consiste en degeneración y pérdida de células nerviosas en las áreas de asociación cortical y la cara medial de los lóbulos temporales. En la enfermedad de Pick y el grupo de demencia frontotemporal primaria la atrofia es principalmente frontal, temporal o ambas y algunas veces bastante asimétrica. En otras afecciones, como la corea de Huntington, la degeneración neuronal predomina en los núcleos caudados, el putamen y otras partes de los núcleos basales. En raras ocasiones, las degeneraciones exclusivamente talámicas pueden ser el elemento fundamental de una demencia, por la relación integral que guarda el tálamo con la corteza encefálica, en particular en funciones como la memoria. Incluso si una enfermedad particular ataca de modo desproporcionado una parte del encéfalo, a menudo participan más zonas que contribuyen al deterioro psíquico. Un ejemplo importante de esa índole es la enfermedad de Alzheimer, en la cual el sitio principal del daño es el hipocampo, pero la degeneración de los núcleos colinérgicos de la región frontobasal que emiten proyecciones al hipocampo agrava notablemente el deterioro de la función de la memoria. Por tal razón, una de las medidas para tratar la enfermedad consiste en reponer dicha influencia colinérgica perdida.

La *enfermedad arterioesclerótica cerebrovascular*, que sigue un curso diferente al de las enfermedades neurodegenerativas, resulta en múltiples focos de infarto a través de los tálamos, los núcleos basales, el tallo cerebral y el cerebro y, por último, en las áreas de proyección motora, sensitiva y visual, así como en las áreas de asociación. (Sin embargo, no existe evidencia de que la arterioesclerosis por sí misma, sin oclusión trombótica e infarto, sea la causa de una demencia progresiva.) Sin lugar a dudas, los efectos acumulativos de infartos recurrentes alteran el intelecto; por lo general, pero no siempre, el avance de los accidentes vasculares cerebrales de la enfermedad es evidente en dichos pacientes (demencia por infartos múltiples). Un poco más incierta es la noción de que un deterioro característico en la función mental puede atribuirse a cambios de la sustancia blanca periventricular (leucoaraiosis), los cuales se observan en los estudios de CT y MRI de muchos pacientes ancianos y se presume que son de naturaleza isquémica e hipertensiva (véase la revisión de Van Gijn). Además, la noción de que los infartos pequeños exageran o en alguna forma producen un proceso neuropatológico del tipo Alzheimer se aceptó en algunos lugares sin dar espacio a su crítica. El problema especial de la demencia arterioesclerótica o por infartos múltiples se revisa con más profundidad en el capítulo 34 y se incluye en relación con la enfermedad de Alzheimer en la página 909.

Las lesiones del *traumatismo cerebral intenso*, si culminan en demencia, se pueden localizar en las circunvoluciones o giros cerebrales (en particular los polos frontal y temporal), el cuerpo calloso y el tálamo; se conocen algunos casos de degeneración profunda y amplia de los hemisferios cerebrales por rotura mecánica de la sustancia blanca profunda, distorsión conocida como *cizallamiento axónico*. Muchas de las lesiones traumáticas que originan demencia son extraordinariamente extensas, lo cual dificulta su localización en una zona. La experiencia de los autores sugiere que las lesiones talámicas son de máxima importancia, pero diversas autoridades consideran que las lesiones por cizallamiento axónico constituyen la causa primaria de demencia traumática (cap. 35).

En algunos casos ocurren otros mecanismos además de la destrucción notable del tejido cerebral. La *hidrocefalia crónica*, sin importar su causa, se relaciona muchas veces con una alteración general de la función mental. Es probable que el principal factor sea la compresión de la sustancia blanca cerebral. La compresión de uno o dos hemisferios cerebrales por *hematomas subdurales crónicos* puede tener el mismo efecto. Un *proceso inflamatorio difuso* es al menos en parte la base de la demencia en la sífilis, la criptococosis, otras meningitis crónicas y las infecciones víricas como sida, encefalitis por herpes simple y panencefalitis esclerosante subaguda; al parecer, se observa una pérdida de algunas neuronas y un trastorno inflamatorio de la función en las neuronas que se conservan. Las enfermedades anteriores (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) causan una pérdida difusa de neuronas corticales, gliosis sustitutiva y cambios espongiformes, además de patrones especiales de disfunción cognitiva.

Las formas de *leucodistrofia* en adultos (cap. 37) también dan lugar a un síndrome demencial, por lo general con un síndrome "subcortical" y características evidentes del lóbulo frontal. Las lesiones extensas en la sustancia blanca pueden deberse a esclerosis cerebral múltiple avanzada, leucoencefalitis multifocal progresiva o alguna de las demencias vasculares ya aludidas (enfermedad de Binswanger). Por último, varios trastornos metabólicos y tóxicos que se revisan en los capítulos 37, 40 y 43 pueden interferir con la función nerviosa durante un periodo y crear un cuadro clínico similar, si no idéntico, al de una de las demencias. Debe suponerse que el medio ambiente bioquímico alterado afectó la función neuronal.

Clasificación de las enfermedades demenciales

Por consenso general, las enfermedades demenciales se clasifican de acuerdo con su causa, si se conoce, los cambios patológicos que produce o, en fecha más reciente, una mutación genética. Un criterio más práctico, que sigue la lógica derivada del método mediante el cual se presenta gran parte del material de esta obra, consiste en subclasificar las anormalidades en tres categorías con base en los signos neurológicos y los signos clínicos y de laboratorio de las anomalías médicas acompañantes: a) demencias con enfermedades médicas; b) demencia que se acompaña de otros signos neurológicos notables, y c) demencia como el signo único predominante de la enfermedad (cuadro 21-3). Una vez que se establece que el paciente sufre un trastorno demencial, debe decidirse, a partir de los datos médicos, neurológicos y básicos, la categoría en la que pertenece. A primera vista parecería que dicha clasificación es bastante difícil y no se basa en los nuevos modelos genéticos y

Cuadro 21-3
Clasificación de cabecera de las demencias

I. Enfermedades en las que la demencia se acompaña de signos clínicos y de laboratorio de otra afección médica
- A. Sida e infección por HIV
- B. Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, síndrome de Cushing, rara vez hipopituitarismo
- C. Estados de deficiencia nutricional: síndrome de Wernicke-Korsakoff, degeneración subaguda combinada (deficiencia de vitamina B_{12}), pelagra
- D. Meningoencefalitis crónica: paresia general, sífilis meningovascular, criptococosis
- E. Degeneración hepatolenticular: familiar (enfermedad de Wilson) y adquirida
- F. Intoxicaciones crónicas con sustancias (incluido el envenenamiento con CO)
- G. Hipoglucemia o hipoxia prolongadas
- H. Encefalitis paraneoplásica "límbica"
- I. Exposición a metales pesados: arsénico, bismuto, oro, manganeso, mercurio
- J. Demencia de la diálisis (rara en la actualidad)

II. Enfermedades en las que la demencia se acompaña de otros signos neurológicos, pero no de otra enfermedad médica manifiesta
- A. Siempre relacionadas con otros signos neurológicos
  1. Corea de Huntington (coreoatetosis)
  2. Esclerosis múltiple, enfermedad de Schilder, leucodistrofia suprarrenal y enfermedades desmielinizantes relacionadas (debilidad espástica, parálisis seudobulbar, ceguera)
  3. Enfermedades del almacenamiento de los lípidos (convulsiones mioclónicas, ceguera, espasticidad, ataxia cerebelosa)
  4. Epilepsia mioclónica (mioclono difuso, convulsiones generalizadas, ataxia cerebelosa)
  5. Encefalopatía espongiforme subaguda; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Strausler-Scheinker (por priones, demencias mioclónicas)
  6. Degeneración cerebrocerebelosa (ataxia cerebelosa)
  7. Degeneraciones cerebrales y de los núcleos basales (apraxia-rigidez)
  8. Demencia con paraplejía espástica
  9. Parálisis supranuclear progresiva (caídas, parálisis de la mirada vertical)
  10. Enfermedad de Parkinson
  11. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y complejo ELA-Parkinson-demencia
  12. Otras enfermedades metabólicas hereditarias raras
- B. Relacionadas a menudo con otros signos neurológicos
  1. Infartos cerebrales trombóticos o embólicos múltiples y enfermedad de Binswanger
  2. Tumor (primario o metastásico) o absceso encefálicos
  3. Traumatismo craneoencefálico, como contusión cerebral, hemorragias del mesencéfalo, hematomas subdurales crónicos
  4. Enfermedad de cuerpos de Lewy (características parkinsonianas)
  5. Hidrocefalia comunicante, normotensa u obstructiva (por lo general con ataxia de la marcha)
  6. Leucoencefalitis multifocal progresiva
  7. Enfermedad de Marchiafava-Bignami (a menudo con apraxia y otros signos del lóbulo frontal)
  8. Granulomatosis y otras vasculitis del encéfalo
  9. Encefalitis vírica (herpes simple)

III. Enfermedades en las que la demencia suele ser la única prueba de enfermedad neurológica o médica
- A. Enfermedad de Alzheimer
- B. Enfermedad de Pick
- C. Algunos casos de sida
- D. Síndromes de afasia progresiva
- E. Demencias frontotemporal y "del lóbulo frontal" relacionadas con el depósito de tau, cambios de tipo Alzheimer o sin alteración patológica específica
- F. Enfermedad degenerativa de tipo inespecífico

Nota: los aspectos clínicos especiales y la anatomía mórbida de estas múltiples enfermedades demenciales se describen en los capítulos apropiados a lo largo de la obra, en particular el capítulo 39 referente a trastornos degenerativos, los capítulos 37 y 41 respecto de padecimientos metabólicos y nutricionales, y el capítulo 33, que trata las infecciones crónicas.

moleculares. No obstante, quizá sea más útil para el estudiante o el médico que no conoce a fondo muchos padecimientos causantes de demencia.

Diagnóstico diferencial

Aunque la confusión o la demencia por sí mismas no indican una enfermedad particular, ciertas combinaciones de síntomas y signos neurológicos son más o menos características y pueden ayudar al diagnóstico. La edad del paciente, la forma de inicio de la demencia, el curso clínico y el tiempo de evolución, los signos neurológicos acompañantes y los datos accesorios de laboratorio constituyen la base del diagnóstico diferencial. Sin embargo, debe aceptarse que algunos de los tipos más raros de enfermedad encefálica degenerativa se reconocen en la actualidad sólo durante los exámenes anatomopatológicos. Desde luego, el diagnóstico correcto de las formas tratables de demencia —hematoma subdural, ciertos tumores cerebrales, intoxicación crónica con sustancias, hidrocefalia normotensa, sida (tratable en cierto grado), neurosífilis, criptococosis, pelagra, estados de deficiencia de vitamina B_{12} y tiamina, hipotiroidismo y otros trastornos metabólicos y endocrinos— tiene mayor importancia práctica que el de las intratables. También es importante la identificación de una *enfermedad depresiva*, que puede manifestarse como demencia, y la intoxicación crónica con sustancias o agentes químicos, ambas susceptibles de tratamiento.

La primera tarea para atender a los individuos de esta clase consiste en verificar la presencia de deterioro intelectual y cambio de la personalidad. *Quizá sea necesario examinar a la persona en forma seriada antes de confiar en los datos clínicos y su cronicidad*. Es importante no confundir la demencia con la afasia leve que surge como efecto de una lesión encefálica focal. El sujeto afásico quizá tenga una imagen de incertidumbre de sí mismo y su habla puede ser incoherente. El análisis cuidadoso de la capacidad lingüística del paciente hace posible en muchos casos establecer un diagnóstico preciso. La observación más detenida identifica que no es anormal el comportamiento del individuo, excepto el que guarda relación con el trastorno del lenguaje. En forma semejante, salvo algunas enfermedades demenciales que comienzan con componentes notables de apraxia, es necesario no interpretar de modo erróneo como demencia un cuadro apráxico consecutivo a un accidente cerebrovascular. Es una verdad clínica sabida que los síntomas psíquicos que comienzan de manera repentina orientan más bien hacia el delirio u otro tipo de estado confusional agudo y algunas veces a un accidente cerebrovascular; la falta de atención, las perturbaciones perceptivas y a menudo la somnolencia aparecen de forma simultánea (cap. 20). De igual modo, en ocasiones se interpretan de manera equivocada como demencia la sordera o la amaurosis progresivas en un anciano.

Siempre se tiende a suponer que la función mental es normal si un individuo se queja sólo de nerviosismo, fatiga, insomnio o síntomas somáticos vagos y a calificarlo como ansioso. Lo anterior se evita si se tiene en mente que la neurosis rara vez inicia durante la madurez o la parte tardía de la vida. Una regla práctica consiste en asumir que todas las enfermedades mentales que comienzan en este periodo se deben a un trastorno estructural del encéfalo o depresión.

Los suspiros, llanto, pérdida de la energía, hipoactividad psicomotora o su opuesto, agitación con marcha inquieta, delirio de persecución, hipocondriasis persistente y antecedentes de depresión en el pasado y en la familia son indicios para el diagnóstico de la *depresión*. Aunque los sujetos deprimidos pueden quejarse de falla de la memoria, el escrutinio de sus quejas muestra que suelen recordar los detalles de su enfermedad y que no han ocurrido cambios cualitativos en otras funciones intelectuales. Sus dificultades consisten en falta de energía e interés o preocupación con temores personales y ansiedad, que impiden al individuo centrar la atención en todas las cosas excepto en sus propios problemas. Incluso durante las pruebas mentales su desempeño puede estar alterado por el "bloqueo emocional", de modo muy similar al estudiante preocupado que se bloquea durante los exámenes ("confusión experiencial"). Su función mental mejora cuando se los tranquiliza y alienta a esforzarse con mayor intensidad y de esta manera se demuestra que no hay deterioro intelectual. Al mismo tiempo, es de utilidad recordar que los pacientes dementes rara vez tienen la introspección suficiente para quejarse de deterioro mental; si admiten tener mala memoria, lo hacen sin estar convencidos o sin percatarse por completo del grado de su incapacidad. El médico nunca debe basarse sólo en las afirmaciones de la persona para medir la eficiencia de la función mental; debe buscarse la corroboración por familiares. Otro problema más es el paciente impulsivo, pendenciero y quejumbroso que es una fuente constante de tensión para el patrón que lo emplea y para su familia. Estos cambios de la personalidad y la conducta (p. ej., en caso de enfermedad de Huntington) pueden preceder al deterioro intelectual u ocultarlo.

Los síntomas neuropsiquiátricos que surgen con trastornos metabólicos, endocrinos o de tipo tóxico (como el síndrome de Cushing, la hipovitaminosis B_{12}, la hipercalcemia, la uremia y otros cuadros) pueden dificultar el diagnóstico, dada la gran variedad de cuadros clínicos por los cuales se manifiestan por sí mismos. Los signos más seguros de que existe una encefalopatía metabólica o farmacoinducida son la somnolencia o el estupor y la asterixis, aunque no siempre aparecen. La psicosis con alucinaciones y grandes fluctuaciones del comportamiento también puede señalar un estado confusional de origen exógeno, con excepción de la demencia con cuerpos de Lewy que posee estas características. Siempre que se sospeche algún trastorno metabólico o tóxico de ese tipo es de suma importancia la revisión minuciosa de los fármacos que recibe el paciente. Por ejemplo, los medicamentos con actividad atropínica producen demencia aparente o empeoran una demencia estructural, como se indica en el capítulo 20. La exposición ocupacional a toxinas y metales pesados también es un campo que debe explorarse, pero es una causa poco frecuente de demencia; por esta razón, hay que interpretar con gran cautela los valores levemente mayores o incluso moderados de tales sustancias en la sangre. Es útil también tener presente que las convulsiones no constituyen un componente usual de demencias degenerativas; al aparecer, casi siempre lo hacen sólo en etapa muy tardía.

Tras decidir que el paciente sufre una enfermedad demencial, la siguiente etapa consiste en determinar mediante exploración física cuidadosa si se observan otros signos neurológicos o indicaciones de una enfermedad médica particular. Esto permite al médico colocar el caso en una de tres categorías de la clasificación de cabecera (véase antes y cuadro 21-3). En la mayor parte de los casos deben efectuarse los exámenes básicos, como CT, MRI, EEG, punción lumbar, medición del nitrógeno de urea en sangre y las concentraciones séricas de calcio y electrólitos, además de las pruebas de la función hepática. Los estudios de MRI y CT son de gran importancia para objetivar hidrocefalia, atrofia lobar, leucoencefalopatía, enfermedad vasculocerebral, tumor y hematomas subdurales. Las pruebas para la sífilis, la deficiencia de vitamina B_{12} y la función tiroidea también se practican con regularidad porque son simples y las demencias que causan son reversibles. En circunstancias individuales, los estudios se complementan con pruebas serológicas del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), medición de las concentraciones de cobre y ceruloplasmina (enfermedad de Wilson), concentraciones de metales pesados en orina o tejidos, concentraciones séricas de cortisol y batería de pruebas de toxicología. La etapa final consiste en incluir, a partir del cuadro clínico total, la enfermedad particular dentro de la categoría que le corresponda.

MEMORIA Y SÍNDROME AMNÉSICO (SÍNDROME DE KORSAKOFF, SÍNDROME AMNÉSICO) (Véase también el cap. 41)

Los términos que se listan en el título de esta sección se emplean de manera indistinta para designar un trastorno único pero frecuente de la función cognitiva en el que la memoria y el aprendizaje están alterados fuera de proporción con todos los otros componentes de las actividades mentales y la conducta. El estado amnésico, como lo definió primero Ribot, posee dos aspectos sobresalientes que pueden variar en gravedad pero que siempre están unidos: a) alteración de la capacidad para recordar sucesos y otra información establecida con firmeza antes del inicio de la enfermedad (*amnesia retrógrada*) y b) capacidad trastornada para adquirir ciertos tipos de información nueva, por ejemplo aprender o formar nuevas memorias (*amnesia anterógrada*). Este aspecto doble inspiró a uno de los personajes de Lewis Carroll para aseverar que la memoria del individuo trabaja en ambos sentidos, pasado y futuro ("Es una memoria muy limitada la que funciona sólo hacia atrás", asegura la Reina de Corazones). En otras palabras, memoria y aprendizaje son inseparables. Un tercer aspecto invariable del síndrome de Korsakoff, consistente con la amnesia retrógrada, es el deterioro temporal de las experiencias pasadas (véase más adelante bajo Confabulación). Otras funciones cognitivas (en particular la capacidad para concentrarse, organización espacial, así como abstracción visual y verbal), que dependen poco o nada de la memoria, también suelen alterarse, pero en un grado menor que la función de la memoria. Por lo general, el paciente carece de iniciativa, espontaneidad y autocrítica.

La integridad de ciertos aspectos de la conducta y la función mental es igual de importante en la definición del *síndrome de Korsakoff* o *estado amnésico* (estos términos se prefieren sobre el de *psicosis de Korsakoff*). El sujeto debe estar despierto, atento y con capacidad para responder: capaz de percibir y comprender las palabras escritas y habladas o efectuar deducciones apropiadas a partir de conceptos que se le plantean y resolver todos estos problemas e incorporarlos dentro del alcance de su memoria anterógrada. Estos aspectos tienen importancia diagnóstica particular porque ayudan a distinguir entre el estado amnésico de Korsakoff y otros diversos trastornos en los que el defecto básico no es la retención de la memoria sino alguna otra anomalía psicológica, por ejemplo el trastorno de la atención y la percepción (como en el paciente delirante, confuso o estuporoso), los recuerdos (como sucede en el individuo histérico) o la voluntad, es decir, el deseo de aprender (como ocurre en el sujeto apático o abúlico con enfermedad del lóbulo frontal o depresión).

La llamada memoria de corto plazo o de trabajo, demostrada por la capacidad de repetir una serie de dígitos, está intacta, pero es más una medida de atención y registro que de la memoria retentiva. La memoria remota se afecta hasta cierto punto menos que la memoria reciente (regla de Ribot, como se revisa más adelante).

Confabulación La falsificación creativa de la memoria en un individuo alerta y reactivo se incluye a menudo en la definición del estado amnésico de Korsakoff, pero no es un requisito para el diagnóstico. Puede inducirse mediante preguntas acerca de las actividades recientes del paciente. Las respuestas pueden reconocerse como sucesos y experiencias personales recordados de manera parcial que se localizan de modo impreciso en el pasado y no se relacionan con su secuencia temporal apropiada. Designar este fenómeno como defecto de la memoria o confabulación es un asunto académico. Mucho menos frecuente, pero más impresionante, es la expresión espontánea de experiencias personales, muchas de las cuales son fantasías. Estas dos formas de confabulación se conocen como "momentáneas" y "fantásticas", respectivamente, y se ha afirmado, con bases inciertas, que la última forma refleja una lesión relacionada en los lóbulos frontales (Berlyne). En los pacientes con síndrome alcohólico de Korsakoff que estudiaron M. Victor y R. D. Adams se observó la llamada confabulación fantástica, sobre todo durante la etapa inicial de la enfermedad, en la que podía vincularse con un estado de confusión general profunda; la "confabulación momentánea" apareció más tarde, durante la etapa de convalecencia. La confabulación rara vez pudo desencadenarse en la etapa estable y crónica de la enfermedad, sin considerar la amplitud con la que se definiera este síntoma.

Neuropsicología de la memoria Es notable que la función de la memoria obedece ciertas leyes neurológicas. A medida que falla, pierde primero la capacidad de retener los sucesos recientes. El grado de amnesia retrógrada es proporcional a la magnitud del trastorno neurológico subyacente. Las memorias de los primeros años de la vida están mejor conservadas e integradas en respuestas habituales; no obstante, con el envejecimiento natural también hay pérdida gradual de los recuerdos del principio de la vida. En las amnesias transitorias (p. ej., traumatismo craneoencefálico), las memorias se recobran en orden inverso, es decir, primero la remota y a continuación la más reciente. El aspecto duradero de las memorias de los primeros años de vida en contraste con el material experimentado y aprendido en fecha más reciente, una redefinición de la regla de Ribot, se evidencia en pacientes adultos normales y sujetos dementes. Como señala Kopelman, en 1882 Ribot indicó que "La destrucción progresiva de la memoria sigue un orden lógico: una ley. . . que comienza con los recuerdos más recientes que. . . rara vez son repetidos y. . . no hay asociaciones permanentes, lo cual representa la organización en su forma más tenue".

En un análisis más profundo del síndrome amnésico de Korsakoff es necesario considerar la proposición de que la memoria no es una función unitaria sino que asume varias formas. De esta manera, un individuo sin capacidad para aprender cualquier información reciente que se le presente aún puede adquirir algunas habilidades manuales simples y analizar patrones (es decir, lectura en espejo). Además, tras adquirir estas capacidades, la persona podría no tener memoria de las circunstancias en las que las adquirió (memoria implícita). El aprendizaje de habilidades mecánicas simples se refiere como *memoria de procedimientos*, a diferencia del aprendizaje de nueva información de una base de datos, que se denomina *memoria declarativa* o no procedimental. Cohen y Squire describieron esta dicotomía como "saber cómo" opuesto a "saber qué". Los comentarios sobre demencia en este capítulo se refieren, por supuesto, más bien al tipo de memoria declarativa e informativa. La pérdida de la capacidad de procedimiento queda más bien dentro del campo de la apraxia.

La bibliografía psicológica consigna mucha información acerca de dos sistemas de memoria referidos como *episódico* y *semántico* (cuadro 21-4). Un problema dominante con estos términos es la carencia de uniformidad al definirlos. Para Tulving, cuyos artículos en este tema se recomiendan, el término *episódico* denota un sistema de memoria para datos de experiencias personales y sus relaciones temporales; la memoria semántica es el depósito personal de conocimientos perceptivos y hechos, que permite comprender el lenguaje y hacer inferencias. Lo último difícilmente constituye un concepto nuevo; el mismo Korsakoff reconoció con claridad que ciertos aspectos de la función mental (entre ellos los que ahora se definen como memoria semántica) permanecen intactos a pesar de la profunda alteración de la memoria retentiva (episódica). Como confirmación de la separación de ambas funciones, Gadian y colaboradores han descrito el caso de un grupo de cinco pacientes jóvenes que mostraron deficiencia grave de la memoria episódica con conservación relativa de la de tipo semántico, atribuible a la lesión hipóxico-isquémica (atrofia bilateral del hipocampo) sostenida en los comienzos de la vida. En este caso, una vez más, el punto de mayor importancia en la amnesia abarca la memoria episódica o autobiográfica.

Cuadro 21-4
Categorías neuropsicológicas de la memoria

			MEMORIA A LARGO PLAZO			
			EXPLÍCITA		IMPLÍCITA	
	RECORDACIÓN INMEDIATA	MEMORIA ACTIVA O FUNCIONAL	SEMÁNTICA	EPISÓDICA	DE PROCEDIMIENTOS	VISUAL
Función	Repetición	Recordación a corto plazo de objetos, planes, nombres y series u órdenes	Recordación de hechos y sus relaciones	Recordación de hechos organizados temporalmente	Recordación operativa ("cómo hacerlo")	Recordación de representaciones visuales
Acceso consciente	Sí	Sí	Sí	Sí	Casi siempre	No
Regiones anatómicas que intervienen	Corteza perisilviana del hemisferio dominante	Corteza prefrontal, lóbulo temporal en su porción medial, porción dorsomedial del tálamo	Lóbulos temporales anterior e inferior; lóbulos frontales	Corteza de asociación	Corteza premotora y motora, núcleos basales, cerebelo	Lóbulos occipitales
Situaciones que perturban la memoria	Agitación, confusión (disminución de la atención)	Síndrome de Wernicke-Korsakoff, encefalitis herpética, infarto de hipocampo, porción dorsomedial del tálamo	EA, demencia frontotemporal, encefalitis, toxinas por largo plazo, tumores	Infarto de hipocampo, síndrome de Korsakoff de tipo alcohólico, EA y otros trastornos degenerativos de CNS, encefalitis, exposición por largo tiempo a elementos tóxicos, tumores	EA y otros trastornos degenerativos del CNS, encefalitis, exposición por largo tiempo a sustancias tóxicas, tumores	EA, otros trastornos degenerativos del CNS, encefalitis, tumores

Clave: EA, enfermedad de Alzheimer; CNS, sistema nervioso central.

Damasio introdujo otro conjunto de términos: *genérica*, en lugar de semántica, y *contextual*, para la episódica. Para este investigador, la memoria genérica se refiere a las propiedades básicas de adquirir información, como la afiliación de clase y la función; además, señala que en el síndrome amnésico este componente de la memoria declarativa permanece intacto y sólo los elementos contextuales se alteran.

El significado completo de estas categorías aún no se explora. La pureza categórica de la memoria semántica está abierta a discusión, como lo está la noción de una dicotomía estricta entre memoria semántica y episódica. Todavía más importante, aún no se establece una base anatómica separada para estos sistemas de memoria (véase más adelante). La revisión de Kopelman aporta aspectos derivados e interesantes en cuanto a las características neuropsicológicas de la memoria en relación con las encefalopatías. Entre ellas está el grado en el cual se puede detectar en algunas enfermedades diferencias entre la memoria retrógrada y la anterógrada, que no podrían comentarse con base en la experiencia clínica. El autor también destaca diferencias sutiles entre el recuerdo y la memoria por reconocimiento.

Los neuropsicólogos subdividen la memoria y sugieren que existen regiones anatómicas correspondientes a categorías específicas (cuadro 21-4). En párrafos anteriores se aludió a algunas de las más complejas y otras son tan sólo repeticiones del acto del registro. Además, no cabe la sorpresa de que se necesite para la realización de algunas tareas de la memoria la participación de diversas zonas del encéfalo que no intervienen de modo predominante en dicha función (memoria), en particular las áreas del lenguaje y las visuoespaciales; sin embargo, la noción de una *memoria funcional o activa* posee credibilidad clínica y neuropsicológica. Dicho término denota un módulo de la memoria que registra los resultados de operaciones psíquicas y la conserva de manera temporal para manipularla o utilizarla en la realización de una nueva operación; por ejemplo, las funciones matemáticas seriadas o la alternancia de una serie de letras y números. No se ha dilucidado la forma en que tal función se vincula con la capacidad de registro y cumplimiento de una tarea, pero es poca la duda de que se trata de una forma mensurable de la memoria. Es importante que se activen durante las tareas de la memoria activa algunas regiones del encéfalo, que incluyen los hipocampos y la porción dorsal del tálamo, pero las lesiones de la corteza prefrontal en su porción dorsolateral deterioran tal capacidad de forma específica. Convendría revisar los trabajos de Goldman-Rakic para un comentario más detenido de los mecanismos en que se basa la memoria activa o funcional.

Por último, existen razones basadas más bien en los estudios imagenológicos neuroanatómicos y funcionales que se detallan más adelante para considerar en un enfoque particular la memoria de la información espacial y topográfica. Sin duda, es posible disociar el recuerdo de experiencias personales, en cierta forma, de la memoria de la disposición topográfica de la escena en la cual se formaron tales recuerdos, pero a menudo los dos elementos están mezclados de modo inexplicable en una sola experiencia. Un dato más sobresaliente es la degradación desproporcionada de la información topográfica y direccional aprendida en comparación con el material semántico aprendido; tal disociación se puede identificar (aunque sólo en términos relativos) en individuos con lesiones del hipocampo derecho, en tanto que el material semántico depende más del hipocampo izquierdo (véase más adelante).

Bases anatómicas del síndrome amnésico

Las estructuras anatómicas de importancia particular en la función de la memoria son el diencéfalo (de manera específica las porciones mediales de los núcleos dorsomediales y adyacentes a la línea media del tálamo) y las formaciones hipocámpicas (giro dentado, hipocampo, giro parahipocámpico, subículo y corteza entorrinal). Las lesiones bilaterales discretas en esas regiones alteran la memoria y el aprendizaje fuera de toda proporción con otras funciones cognitivas, y una lesión unilateral de estas estructuras, en especial del hemisferio dominante, puede producir un grado menor del mismo efecto. Aggleton y Saunders, y Victor, Adams y Collins en su monografía del síndrome de Wernicke-Korsakoff, revisaron con detalle las relaciones clinicoanatómicas en las que se fundamenta este tema.

Las regiones mencionadas son esenciales para la función de la memoria, pero no son las únicas que intervienen en su génesis y actualización, ya que se ha observado cuando hay daño de la sustancia gris septal un defecto grave aunque menos perdurable en la memoria retentiva; un grupo de núcleos de la línea media en la base de los lóbulos frontales, por debajo del tabique interventricular y que incluye el núcleo septal, el núcleo accumbens, la banda diagonal de Broca; y la sustancia gris hipotalámica paraventricular (consúltese el caso analizado de infarto de tal región que notificaron Phillips y col.). Los núcleos septales en cuestión tienen conexiones con el hipocampo a través del fórnix precomisural y con la amígdala a través de la banda diagonal. El síndrome de amnesia que aparece después de la rotura de un aneurisma en la arteria comunicante anterior proviene de destrucción de tales núcleos. Una vez más, un aspecto muy notable en cuanto al síndrome amnésico frontobasal es su enorme intensidad inicial, que dura semanas a meses, y la posibilidad de una recuperación casi completa.

Estudios experimentales en macacos confirman la importancia de las estructuras diencefálicas y del hipocampo en la función de la memoria. (Se recomiendan las revisiones de Zola-Morgan y col. de estos estudios.) Las dificultades para valorar la función de la memoria en el mono se superaron en gran medida gracias al empleo de la tarea retrasada de falta de congruencia con la muestra, que en esencia es una prueba depurada del reconocimiento de la memoria y que se afecta en los pacientes con el síndrome amnésico y los macacos con lesiones del núcleo mediodorsal del tálamo y regiones inferomediales corticales temporales (Mishkin y Delacour). Mediante este método de prueba y otros más que son sensibles a la amnesia humana, Zola-Morgan y colaboradores demostraron que lesiones bilaterales de la formación hipocámpica causan un deterioro permanente de la función de la memoria. Las lesiones confinadas a los fórnix o cuerpos mamilares y las lesiones estereotáxicas de la amígdala que dejaron indemnes las regiones corticales adyacentes (cortezas entorrinal y perirrinal) no produjeron defectos en la memoria. Sin embargo, las lesiones confinadas a las cortezas perirrinal y entorrinal (áreas 35 y 36 de Brodmann) y la cercana corteza parahipocámpica causó un defecto persistente de la memoria, al parecer por interrupción de las vías aferentes principales que conducen información cortical al hipocampo. Las lesiones de las porciones anteromediales del diencéfalo, que reciben fibras de la amígdala y el hipocampo y las envían hacia estos mismos, abolieron de manera similar la función de la memoria.

Investigaciones actuales que utilizan métodos neuroimagenológicos funcionales también se ocupan de la representación anatómica de la función de la memoria. Se ha observado que las formaciones del hipocampo participan siempre durante la adquisición de la memoria y las tareas de actualización, lo cual confirma la participación fundamental de tales estructuras. Aún más, como se mencionó en párrafos anteriores, el grupo de Maguire detectó la activación diferencial del lado derecho durante la recordación de la información espacial topográfica y del lado izquierdo para la memoria autobiográfica. Su uso inteligente por parte de conductores de taxis en Londres, como sujetos de estudios imagenológicos, ha aportado más datos acerca de que el volumen del hipocampo derecho es mayor en personas que tienen mayor experiencia en el transporte y recorrido de las viejas calles de Londres (Maguire y col.). Esta representación asimétrica de algunas modalidades de la memoria concuerda con los escasos estudios clinicopatológicos de individuos a quienes se practicó extirpación del lóbulo temporal en un lado.

Estas observaciones indican que la integridad de las formaciones del hipocampo y los núcleos mediodorsales del tálamo es esencial para la memoria y el aprendizaje normales. Resulta de interés que estas dos regiones sólo tienen escasas conexiones anatómicas directas. La importancia que se asigna a las formaciones del hipocampo y los núcleos talámicos mediales en la función de la memoria no significa que los mecanismos que se encargan de esta función se confinan a estos elementos nerviosos o que estas partes del encéfalo constituyen un "centro de la memoria". Quiere decir tan sólo que éstos son los sitios en los que las lesiones más pequeñas tienen los efectos más devastadores sobre la memoria y el aprendizaje. La función normal de la memoria abarca muchas partes del encéfalo además de las estructuras diencefalohipocámpicas. Un ejemplo de ello son los núcleos frontobasales mencionados que establecen proyecciones con los hipocampos. También es claro que las lesiones extensas de la neocorteza pueden producir trastornos de la memoria de retención y el aprendizaje, y que este efecto tal vez dependa más del tamaño de la lesión que de su sitio. Tienen importancia particular las áreas circunscritas de la corteza cerebral relacionadas con formas especiales de aprendizaje y memoria (la llamada memoria basada en la modalidad), tema que se considera con detalles en el próximo capítulo. Por lo tanto, una lesión en el lóbulo temporal dominante trastorna la capacidad para recordar palabras (pérdida de la memoria semántica explícita) y una lesión de la porción inferior del lóbulo parietal sólo afecta el reconocimiento de palabras escritas o impresas así como la capacidad para volverlas a aprender (alexia). El lóbulo parietal dominante se relaciona con la recolección de figuras geométricas y números; el lóbulo parietal no dominante con las relaciones visuoespaciales; la región inferoposterior de los lóbulos temporales con el reconocimiento de las caras; y la región posterior frontal dominante con la adquisición y el recuerdo de las capacidades motoras y sus relaciones afectivas. Un aspecto puramente semántico es si ellas son en verdad formas de memoria o si hay que activar tales regiones de la corteza para recuperar y "vivir" la memoria. En sus puntos extremos podría considerarse a la afasia consecutiva a una lesión perisilviana temporal izquierda (afasia de Wernicke) como amnesia del lenguaje y las lesiones parietales que originan apraxia ideomotora podrían representar una pérdida de memoria respecto de los actos aprendidos. Lo que es claro es que se necesita para la memoria, tal y como se la entiende comúnmente, la integridad del sistema hipocámpico-talámico y la región cortical apropiada, pero sólo el primero está integrado en todas las modalidades de aprendizaje y recuperación o actualización de la memoria.

En consecuencia, cualquier hipótesis relacionada con el sustrato anatómico del aprendizaje y la memoria de retención debe incluir no sólo las estructuras diencefalohipocámpicas, sino también partes especiales de la neocorteza y la formación reticular del mesencéfalo (para el mantenimiento del estado de alerta). Los autores sugieren que las estructuras diencefalohipocámpicas participan en todas las fases activas del aprendizaje y la integración de nueva información, sin importar cuál sea el órgano de los sentidos por el que esta información llegue al organismo para asimilarse o la vía final de su expresión y, al parecer, hay poca diferencia en que la información recién adquirida abarque funciones clasificadas como puramente cognitivas o emocionales. Un aspecto notable del estado amnésico de Korsakoff es que por importante que sea el defecto

Cuadro 21-5
Clasificación de los estados amnésicos

I. Síndrome amnésico de inicio repentino: por lo general con recuperación gradual, pero incompleta
   A. Infarto bilateral o izquierdo (dominante) del hipocampo a causa de oclusión ateroesclerótica-trombótica o embólica de las arterias cerebrales posteriores o sus ramas temporales inferiores
   B. Infarto bilateral o izquierdo (dominante) de los núcleos talámicos anteromediales
   C. Infarto de prosencéfalo basal a causa de oclusión de las arterias cerebral anterior o comunicante anterior
   D. Hemorragia subaracnoidea (por lo común rotura de un aneurisma de la arteria comunicante anterior)
   E. Traumatismo de las regiones diencefálica, temporal inferomedial u orbitofrontal
   F. Paro cardiaco, envenenamiento con monóxido de carbono y otros estados hipóxicos (lesión del hipocampo)
   G. Después de estado epiléptico prolongado
   H. Luego de *delirium tremens*
II. Amnesia de inicio repentino y duración breve
   A. Convulsiones del lóbulo temporal
   B. Estados subsecuentes a conmoción cerebral
   C. Amnesia global transitoria
   D. Histeria
III. Síndrome amnésico de inicio subagudo con grados variables de recuperación, que suele dejar residuos permanentes
   A. Síndrome de Wernicke-Korsakoff
   B. Encefalitis por virus del herpes simple
   C. Meningitis tuberculosa y de otros tipos caracterizada por exudado granulomatoso en la base del encéfalo
IV. Estados amnésicos que progresan con lentitud
   A. Tumores que afectan el suelo y las paredes del tercer ventrículo y las estructuras corticales límbicas
   B. Enfermedad de Alzheimer (etapa incipiente) y otros trastornos degenerativos con afección desproporcionada de los lóbulos temporales
   C. Encefalitis "límbicas" paraneoplásicas e inmunitarias

de la memoria de retención nunca es completo. Pueden recordarse ciertas memorias pasadas, pero en forma imperfecta y sin relación con sus vinculaciones temporales normales, lo que les confiere una cualidad de ficción y explica muchos casos de confabulación. Otro hecho notable consiste en que están indemnes los hábitos sociales de larga duración, las habilidades motoras automáticas y la memoria de las palabras (lenguaje) y las impresiones visuales (atributos visuales o pictóricos de las personas, los objetos y los sitios). Los periodos prolongados de repetición y empleo han hecho que estas memorias implícitas o de procedimiento sean casi automáticas; ya no se requiere la participación de las estructuras diencefalohipocámpicas que se necesitaron para aprenderlas de manera original. Todo esto sugiere que las memorias especiales, o las formas codificadas de ellas, se almacenan o archivan por medio de un proceso de reaprendizaje y habituación en otras regiones del encéfalo; es decir, adquieren una anatomía separada y autónoma.

Diversos aspectos fundamentales relacionados con el síndrome amnésico continúan sin resolución. No se conoce la manera en que un proceso patológico, que actúa en un periodo breve, no sólo altera todo el aprendizaje futuro sino que también borra un vasto reservorio de las memorias pasadas que se establecieron con firmeza muchos años antes de la aparición de la enfermedad. También se desconocen los mecanismos anatómicos y fisiológicos que gobiernan el registro inmediato, que permanece intacto incluso en los individuos dañados con más gravedad por el síndrome amnésico de Korsakoff. Igual de oscuro es el conocimiento de las disposiciones anatómicas que permiten al paciente casi sin capacidad de retener cualquier información recién presentada aprender algunas habilidades simples perceptivas-motoras y cognitivas, incluso en ausencia de algún recuerdo de que estas habilidades se enseñaron antes. Otras características psicológicas de la memoria humana que cualquier modelo que se proponga explicar esta función debe comprender son la importancia de las referencias en la selección del material aprendido y la imprecisión de las memorias pasadas, lo que permite el embellecimiento inconsciente y la recolección falsa, en el momento de la fabricación. El último aspecto es un tema de considerable relevancia en los niños que sufrieron (o no) abuso sexual, y en adultos y niños cuyas memorias del abuso pasado las sugieren los examinadores (véase Schacter).

Otro punto interesante son las acciones separadas del tálamo, los hipocampos y los lóbulos frontales en la memoria; de igual modo, posee interés precisar si la naturaleza de la amnesia consecutiva a una lesión de un sitio es diferente respecto de la de otros puntos. Se advierte, con base en la experiencia acumulada con alcohólicos, que las lesiones talámicas aisladas que no afectan las áreas temporales mediales pueden originar el síndrome de Korsakoff. Graff-Radford y colaboradores observaron que en el caso de las lesiones puramente talámicas, tal y como se identifican en estudios imagenológicos, el aprendizaje anterógrado muestra mayor afectación que la recordación retrógrada; empero, es muy difícil comparar de manera cuantitativa tales funciones. Kopelman, al revisar sus estudios y los de otros autores, concluyó que las diferencias son sutiles y se refieren más bien al ordenamiento temporal y la modalidad de la información que se degrada en mayor magnitud con las lesiones diencefálicas-temporales en comparación con las del lóbulo frontal.

Apenas comienzan a conocerse los mecanismos celulares que intervienen en el aprendizaje y la formación de recuerdos y memorias. No se sabe si fenómenos fisiológicos como la potenciación a largo plazo o cambios anatómicos de la estructura dendrítica de las neuronas están en la base del almacenamiento de la memoria; sin duda, ambos intervienen. Tampoco hay consenso acerca de los sistemas neuroquímicos que se activan durante la génesis y la actualización y recordación de la memoria. Kandel efectuó una revisión detallada de la información sobre el tema (véase la bibliografía).

Clasificación de las enfermedades que se caracterizan por un síndrome amnésico

El síndrome amnésico (de Korsakoff), como se definió antes, puede ser una manifestación de los diversos trastornos neurológicos que se identifican por su forma de inicio y evolución clínica, los signos neurológicos acompañantes y los datos básicos (cuadro 21-5). Cada uno de los estados amnésicos que se listan en el cuadro 21-5 se estudia en un sitio apropiado en los capítulos subsecuentes de esta obra. La única excepción es la llamada *amnesia global transitoria*, cuya naturaleza no está del todo clara. No puede incluirse con toda seguridad entre las epilepsias o las enfermedades vasculares cerebrales o en cualquier otra categoría patológica y, por lo tanto, se considera aquí.

Amnesia global transitoria

Éste es el nombre que aplicaron Fisher y Adams a un tipo particular de trastorno de la memoria que se produce con cierta frecuencia en personas de edad madura y ancianas, reconocible por una crisis de amnesia y confusión profunda que dura varias horas. Los síntomas tienen su base en una amnesia para los acontecimientos actuales y

del pasado reciente acoplada con una amnesia anterógrada en desarrollo. Durante el ataque no hay trastorno del estado de conciencia, ningún otro signo de confusión ni actividad convulsiva; la identificación personal está intacta lo mismo que las funciones motoras, sensoriales y reflejas. La conducta del paciente es normal salvo por las preguntas incesantes y repetidas respecto de sus circunstancias inmediatas (p. ej., “¿qué hago aquí?”, “¿por qué me trajeron?”). A diferencia de los individuos con epilepsia psicomotora, los de esta clase se encuentran alerta y en contacto con su alrededor y son capaces de efectuar una actividad intelectual y una función del lenguaje de alto nivel durante el ataque. Tan pronto como éste termina no se manifiesta ninguna anormalidad de la función mental, excepto por un hueco permanente en la memoria por el tiempo que duró el ataque y por un periodo breve (horas o días) que precede al episodio. El sujeto puede conservar cefalea discreta. No se observan ataques incompletos o leves. Persisten sólo las amnesias de hechos retrógrados y la completa de los anterógrados. La situación anterior es uno de los cuadros más curiosos en la neurología, pero a menudo se la califica de modo erróneo como crisis psiquiátrica.

Hodges y Ward hicieron observaciones psicológicas detalladas en cinco pacientes durante un ataque de esta clase. El déficit psicológico, salvo por su transitoriedad, fue muy similar al del síndrome de amnesia permanente. La personalidad, la cognición relacionada con el funcionamiento de alto nivel, el lenguaje semántico y la discriminación visuoespacial estaban preservados. La llamada memoria inmediata, es decir, el registro (véase antes), se encontraba intacta, pero la memoria de retención se trastornó de modo grave. La extensión de la amnesia retrógrada fue muy variable, aunque de manera característica se contrajo después del ataque y dejó una brecha retrógrada permanente de casi una hora. Sin embargo, persistió algún deterioro discreto del nuevo aprendizaje hasta durante una semana después del ataque agudo.

En un estudio realizado en el área de Rochester, Minnesota, se observó amnesia global transitoria (AGT) a una tasa anual de 5.2 casos por cada 100 000 habitantes. La recurrencia de estos ataques no es rara y se produjo en 66 de 277 pacientes sometidos a observación durante un periodo promedio de 80 meses (Miller y col.) y en 16 de 74 individuos vigilados durante siete a 210 meses (Hinge y col.). Estos últimos autores estiman que la tasa de recurrencia anual media es tan baja (4.7%) que la mayoría de los pacientes ancianos tiende a experimentar un solo ataque. Uno de los sujetos experimentó más de 50 ataques, pero entre el resto (más de 100 casos) cinco fue el máximo. En apariencia, los niños no son susceptibles a la alteración; empero, se informó que un joven de 13 y otro de 16 años con migraña tuvieron ataques similares durante la participación en deportes (Tosi y Righetti).

Aún no se identifican antecedentes consistentes de los episodios, pero en ciertos casos se han notificado algunos —como una experiencia emocional intensa, dolor, exposición al agua fría, relaciones sexuales y traumatismo craneal leve (Haas y Ross; Fischer). Es notable la semejanza con la amnesia posconcusional. Los autores también observaron a varios pacientes cuyos ataques aparecieron después de procedimientos diagnósticos menores como la colonoscopia, pero en algunos de estos casos puede sospecharse de los efectos residuales de la sedación. Se han comunicado varios casos en escaladores de gran altitud y esto crea dificultad para distinguir la AGT de la enfermedad de las alturas. Uno de los problemas para juzgar la precisión de los informes publicados de AGT consiste en saber si durante el ataque el paciente estaba en contacto con el ambiente o no, si era capaz de efectuar un trabajo mental de alto nivel y si estaba presente una amnesia retrógrada, características importantes para diferenciar el ataque de una crisis parcial compleja.

La patogenia de la AGT aún no se define. Se ha sugerido que es una forma poco frecuente de epilepsia del lóbulo temporal (amnesia epiléptica transitoria), pero parece poco probable. Un gran número de pacientes se estudió con EEG durante el ataque o poco después y no mostró actividad convulsiva (Miller y col.). Más aún, las crisis amnésicas por crisis convulsivas suelen ser mucho más breves que las de la AGT y casi todas las crisis del lóbulo temporal, si no es que todas, se acompañan de trastorno del estado de alerta e incapacidad para interactuar por completo con el ambiente social y físico. Mediante el uso de EEG y cables nasofaríngeos, Rowan y Protass encontraron descargas de espigas mesiotemporales en cinco de siete pacientes. Curiosamente, atribuyeron las descargas a lesiones isquémicas durante el sueño inducido por fármacos, lo cual hace ambiguas las observaciones. Palmini y colaboradores citan casos excepcionales de crisis amnésicas puras en la epilepsia del lóbulo temporal, pero incluso en sus mejores ejemplos la función íctica y posíctica no era normal.

En opinión de los autores, es más probable que la amnesia global transitoria tenga origen isquémico o tal vez carácter migrañoso aunque no ateroesclerótico-trombótico. En raras ocasiones (si es que así ocurre) los ataques evolucionan y culminan en un accidente cerebral vascular. Hinge y colaboradores y Hodges y Warlow, en lo que se refiere a la enfermedad cerebrovascular y AGT en un estudio de casos y testigos que incluyó a 114 sujetos con amnesia global transitoria, no detectaron pruebas de un vínculo con la enfermedad cerebrovascular; pese a ello, hubo un incremento significativo de los antecedentes de migraña, tanto como en la serie de Miller y colaboradores (14%) y la de Caplan y colegas. Sander y colaboradores, con base en pruebas indirectas del flujo retrógrado de sangre en las arterias yugulares internas durante la maniobra de Valsalva (que según algunos señalamientos ocasionales desencadena un ataque), sugirieron que intervenía la congestión venosa de los lóbulos temporales. Las pruebas de mayor peso de un origen isquémico de AGT, quizá de mayor importancia en la migraña, se obtuvieron del estudio de Stillhard y colaboradores quienes demostraron hipoperfusión bitemporal durante un ataque de AGT, y del de Strupp y colegas y Sedlaczek y otros, que han demostrado cambios mediotemporales izquierdos (interpretados como turgencia celular) en la resonancia magnética por difusión. En el estudio de estos últimos autores, los cambios de señales en los hipocampos tardaron en aparecer 48 horas. El desencadenamiento de ataques idénticos, según datos de la angiografía vertebrobasilar y coronaria, sugiere también un origen isquémico o migrañoso.

La benignidad de las crisis de amnesia global en la mayoría de los pacientes es notable. Una vez que el historial clínico y la exploración física excluyen isquemia vertebrobasilar y epilepsia del lóbulo temporal, no se requiere otro tratamiento que la explicación de la naturaleza del ataque y tranquilizar al paciente, aunque los autores hospitalizan a menudo a estos sujetos por un periodo breve para asegurarse que la crisis desaparece sin incidentes ulteriores. Es importante rechazar el diagnóstico si hubo ataxia, vértigo, diplopía y otras molestias visuales o hay déficit de la función cognitiva que rebasa la amnesia retrógrada limitada y la anterógrada completa.

ATENCIÓN DEL PACIENTE CON DEMENCIA Y EL ESTADO AMNÉSICO

El médico que se encuentra frente a un individuo que sufre demencia y amnesia debe adoptar una técnica de exploración diseñada para exponer a plenitud el defecto del intelecto. Las anomalías de postura, movimientos, sensación y reflejos no son confiables para reconocer el proceso patológico. La sospecha de una enfermedad demencial surge cuando el paciente presenta múltiples quejas que parecen por completo sin relación entre sí o con algún síndrome conocido; cuando se describen de manera vaga síntomas de irritabilidad, nerviosismo y ansiedad, y no se adecuan a uno de los síndromes psiquiátricos mayores; y cuando el paciente es incoherente para describir la enfermedad y sus motivos para buscar atención médica.

Las categorías de datos que se requieren para el reconocimiento y el diagnóstico diferencial de una enfermedad demencial son tres:

1. Antecedentes confiables de la enfermedad.
2. Datos obtenidos durante la exploración mental, por ejemplo estado mental, así como durante el resto de la exploración neurológica.
3. Exámenes básicos: CT, MRI, en ocasiones punción lumbar, EEG y estudios de laboratorio, como se describió en el capítulo 2.

Por lo general, el historial debe complementarse con la información que se obtiene de una persona distinta al paciente porque, a causa de la falta de conciencia, el sujeto no comprende su enfermedad o su gravedad; en realidad, puede ignorar incluso su queja principal. Debe investigarse a fondo la conducta general del enfermo, la capacidad para trabajar, los cambios de la personalidad, el lenguaje, el humor o talante, las preocupaciones especiales, las ideas delirantes, las experiencias alucinatorias, los hábitos personales y cuidados de higiene y las facultades como memoria y juicio.

La exploración del estado psíquico debe ser sistemática e incluir algunas de las categorías generales siguientes, con ejemplos sugeridos para evaluar ajustados a las circunstancias de cada enfermo:

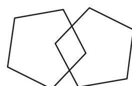
1. *Introspección* (respuestas del paciente a las preguntas acerca de los síntomas principales): ¿qué problema tiene usted?, ¿está enfermo?, ¿cuándo empezó su enfermedad?
2. *Orientación* (conocimiento de la identidad personal y la situación actual): ¿cuál es su nombre, domicilio, número telefónico?, ¿en qué trabaja?, ¿está usted casado?
   a) *Lugar:* ¿cómo se llama el lugar donde estamos en este momento (edificio, ciudad, estado)?, ¿cómo llegó usted aquí?, ¿qué piso es éste?, ¿dónde está el baño?
   b) *Tiempo:* ¿cuál es la fecha de hoy (día de la semana, mes y año)?, ¿qué hora es?, ¿qué comió hoy?, ¿cuándo fue el último día festivo?
3. *Memoria*.
   a) *Remota:* diga los nombres de sus hijos (o sus nietos) y sus fechas de nacimiento. ¿Cuándo se casó usted?, ¿cuál era el nombre de su madre?, ¿cuál es el nombre de su primer profesor en la escuela?, ¿cuáles han sido sus trabajos? Los autores encontraron de utilidad interrogar al paciente respecto de datos culturales del pasado que son apropiados para esta época. La mayoría de los sujetos debe ser capaz de nombrar los presidentes en orden inverso hasta los años veinte.
   b) *Pasado reciente:* hable de su enfermedad actual (compárela con las respuestas previas). ¿Cuál es mi nombre (o el nombre de la enfermera)?, ¿cuándo me vio usted por primera vez?, ¿qué pruebas le hicieron ayer?, ¿cuáles son los encabezados del periódico de hoy?
   c) *Recuerdos inmediatos (atención y "memoria a corto plazo"):* repita estos números después de mí (ofrecer series de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho dígitos a la velocidad de uno por segundo). Pida que al mencionar usted de nueva cuenta la serie de números, los repita en orden inverso.
   d) *Memorización (aprendizaje):* se exponen a la persona tres o cuatro datos sencillos (nombre del explorador, fecha, hora del día y nombre de una fruta, una estructura, un rasgo, como honestidad; los autores utilizan "globo rojo, calle Beacon y un sobre") y se le solicita que repita los nombres después de un minuto o que haga una relación breve que contenga algunos hechos y que recuerde los hechos principales tan pronto se termine la historia. La prueba de *memoria retentiva* es la capacidad de reproducirlos o repetirlos a intervalos después de haberlos guardado en la memoria.
   e) Otra prueba de la memoria y la fluidez verbal que los autores encontraron útil es la generación de una lista de objetos en una categoría; se le pide al paciente que dé tantos nombres de animales, vegetales o marcas de automóviles como le vengan a la mente en 30 segundos o algo así; la mayoría de los individuos puede citar al menos 12 elementos de cada categoría.
   f) *Amplitud visual:* enseñe al paciente un dibujo o una fotografía con varios objetos; a continuación pídale que le diga sus nombres.
4. *Capacidad para la actividad mental sostenida y memoria de trabajo:* pídale que marque con una raya todas las letras "a" que se encuentren en una página impresa, que cuente hacia delante y luego hacia atrás, que diga los meses del año en el orden normal y a la inversa, que deletree *mundo* en el sentido normal y al contrario. El rastreo verbal (señalar letras alternantes del alfabeto y su sitio ordinal (p. ej., A-1, B-2, C-3, D-. . .).
   a) *Cálculos:* someta a prueba la capacidad del paciente para sumar, restar, multiplicar y dividir. Una buena prueba de la capacidad de cálculo y la concentración del paciente es la sustracción de los números 3 y 7 en series desde 100.
   b) *Construcciones:* pida al enfermo que dibuje un reloj y que ponga las manecillas a las 7:45, que dibuje un mapa de Estados Unidos o del país en que reside, que trace un plano de la planta baja de su hogar y que copie un cubo u otras figuras.
   c) *Pensamiento abstracto:* vea si el paciente puede describir las semejanzas y las diferencias entre objetos de diversas clases (naranja y manzana, caballo y perro, escritorio y librero, periódico y aparato de radio) o que explique un proverbio o una fábula ("Mirar la paja en el ojo ajeno y no ver la viga en el propio"; "Una puntada a tiempo ahorra cientos", "Piedra movediza nunca moho la cobija"; "La ociosidad es la madre de los vicios").
5. *Conducta general:* actitudes, porte general, pruebas de alucinosis, corriente de pensamiento coherente y atención (capacidad para conservar una sucesión de operaciones mentales), humor o talante, manera de vestir, etcétera.
6. *Pruebas especiales de funciones cerebrales localizadas:* sujetar, succionar, batería de afasia, praxias con ambas manos y función cortical sensorial.

Con objeto de obtener la colaboración total del paciente, el médico debe prepararlo para las preguntas de este tipo. De otro modo, la primera reacción del enfermo será de vergüenza o ira dado que presupone que su mente no está bien. Debe señalársele que algunos individuos son muy olvidadizos o tienen dificultades para concentrarse o que es necesario plantear preguntas específicas con objeto de obtener cierta impresión respecto de su grado de nerviosismo cuando se lo explora. Es de utilidad asegurarle que éstas no son pruebas de su inteligencia o salud mental. Si el individuo está muy agitado, desconfiado o beligerante, sus funciones intelectuales deben inferirse a partir de lo que exprese y la información que brinden sus familiares.

Este tipo de encuesta del estado mental puede obtenerse en cerca de 10 minutos. En la experiencia de los autores, el nivel elevado de rendimiento en todas las pruebas elimina la posibilidad de demencia en 95% de los casos. Quizá se fracase en la identificación de una enfermedad demencial en el paciente que no colabora y el individuo muy inteligente durante las primeras etapas de su padecimiento.

Desde luego, se plantea la interrogante de saber si es necesario recurrir a pruebas psicológicas formales. Estas pruebas ofrecen datos cuantitativos de valor equivalente, pero no pueden emplearse por

Cuadro 21-6
"Miniprueba" del estado psíquico de Folstein, Folstein y McHugh

TAREA	INSTRUCCIONES	PUNTUACIÓN	
Orientación cronológica (fechas)	"¿En qué día estamos?" Preguntar por puntos omitidos	Un punto por cada año, estación, fecha, día de la semana y mes	5
Orientación topográfica (sitio)	"¿En qué sitio está usted?" Preguntar por puntos omitidos	Un punto por el estado, condado o municipio, población, edificio y piso o estancia	5
Registrar tres objetos	Nombrar lentamente y con claridad tres objetos; pedir al paciente que repita los nombres	Un punto por cada objeto correctamente repetido	3
Cuenta de "sietes" seriada	Pedir a la persona que cuente hacia atrás a partir de 100, en secuencias de siete. Interrumpir después de cinco contestaciones. (O pedirle a la persona que deletree en sentido inverso "mundo")	Un punto por cada respuesta correcta (o letra)	5
Recordar tres objetos	Pedir al sujeto que recuerde los objetos mencionados	Un punto por cada objeto recordado correctamente	3
Dar nombres	El examinador señala su reloj de muñeca y le pregunta ¿"qué es esto"? Repetir la situación con un lápiz	Un punto por cada respuesta correcta	2
Repetir una frase	Solicitar al paciente que repita "no hay, pero ni objeción que valga"	Un punto si logra repetir la frase en el primer intento	1
Órdenes verbales	Se le proporciona al individuo una hoja de papel: "tome esta hoja en su mano derecha, dóblela a la mitad y colóquela en el suelo"	Un punto por cada acto correcto	3
Órdenes escritas	Mostrar a la persona una hoja de papel que tenga impresa la frase "CIERRE LOS OJOS"	Un punto si el individuo cierra los ojos	1
Escritura	Pedir al individuo que escriba una frase	Un punto si la frase tiene un sujeto, un verbo y posee significado	1
Dibujo	 Solicitar a la persona que copie un par de pentágonos que se intersecan en una hoja	Un punto si la figura tiene 10 ángulos y dos líneas de intersección	1
Puntuación total	**Se considera normal la puntuación de 24 o mayor**		**30**

sí mismas con finalidades diagnósticas. El miniexamen del estado mental de Folstein y colaboradores y el test breve del estado mental de Kokmen y colaboradores son métodos directos útiles para cuantificar las deficiencias cognitivas y vigilar su evolución (cuadro 21-6). Se considera normal la cifra de 24 puntos en los "miniexámenes mentales" más usados; una cifra menor de 21 puntos casi siempre denota deficiencia cognitiva. Las personas con niveles más bajos de enseñanza y mayor edad tienen menores puntuaciones normativas, pero incluso sujetos con más de 80 años y un nivel de enseñanza alto tienen 23 puntos o más si no sufren demencia senil. Algunas otras pruebas con las que se mida el grado de demencia (Roth, Pfeiffer, Blessed, Mattis) se basan sobre todo en los puntos mencionados y en una valoración breve de la capacidad del paciente para desempeñar las actividades de la vida diaria, que se pierde durante las etapas tardías de la enfermedad. Es probable que la prueba WAIS *(Wechsler Adult Intelligence Scale,* Escala de Wechsler para la Inteligencia del Adulto) sea la más exacta. Esta prueba permite identificar un índice de deterioro con base en las discrepancias entre las subpruebas de vocabulario, terminación de dibujos y montaje de objetos como grupo (se correlacionan bien con la inteligencia premórbida y son hasta cierto punto insensibles a la enfermedad demencial) y otras medidas del funcionamiento general, como pruebas aritméticas, diseño de bloques, recuento de dígitos y símbolos. La *Wechsler Memory Scale* (Escala de Memoria de Wechsler) estima el grado de falla de la memoria y puede emplearse para distinguir entre el estado amnésico y una demencia más general (discrepancia de más de 25 puntos entre la puntuación WAIS y la escala de memoria). Las preguntas que miden la orientación espacial y temporal y la memoria de retención son los aspectos clave en la mayor parte de estas escalas abreviadas de la demencia. Todas las pruebas clínicas y psicológicas mencionadas, lo mismo que otras, miden los mismos aspectos de la conducta y la función intelectual. La prueba WAIS y la *Mini-Mental* de Folstein y colaboradores son las que se emplean con mayor frecuencia en la clínica.

Tratamiento del paciente con demencia

La demencia es un estado clínico de naturaleza seria; aunque en la actualidad resulta algunas veces impráctico, suele convenir ingresar a los pacientes en el hospital para observación. Como alternativa, el médico puede ver al sujeto de manera seriada durante un periodo de semanas, lo que le proporciona tiempo para efectuar las pruebas apropiadas de laboratorio (sangre, análisis de líquido cerebroespinal y estudios de CT o resonancia magnética). El tratamiento de los individuos dementes en el hospital puede ser hasta cierto punto sencillo si están tranquilos y colaboran. Si el trastorno de la función mental es grave, es de utilidad contar con una enfermera, un asistente médico o un miembro de la familia que acompañe todo el tiempo al paciente.

La responsabilidad primaria del médico radica en diagnosticar las formas tratables de demencia e instituir los métodos terapéuticos apropiados. Una vez que se establece que el paciente tiene una enfermedad demencial que no puede tratarse y que el diagnóstico es indudable, se le notifican a un miembro responsable de la familia los hechos médicos y el pronóstico, y se ofrece asesoría para solicitar los servicios sociales y de apoyo. Los propios pacientes sólo necesitan saber que tienen un trastorno grave para el cual se les proporciona reposo y tratamiento. Para algunos médicos (y algunos enfermos) es una actitud demasiado condescendiente; en el entorno social actual muchos individuos interrogan directamente al médico para saber si sufren enfermedad de Alzheimer. A tal solicitud debe responderse que es posible, pero que se necesita más tiempo para confirmarlo. Algunos sujetos inteligentes insisten en que se les revelen detalles y las consecuencias de ello, ante lo cual los clínicos sienten la obligación de transmitir la mayor parte de la información útil; empero, es poco lo que se logra cuando se proporcionan demasiados datos. Es útil que el médico adopte una actitud de tranquilización verbal que auxilie al paciente y su familia

para controlar la situación. Las crisis se pueden prever y superar gracias al contacto regular con el médico. Si la demencia es leve y son idóneas las circunstancias, la persona debe permanecer en su hogar, realizar las mismas actividades que acostumbra y de las que es capaz. Se lo eximirá de responsabilidades y hay que protegerlo de lesiones que pueden ser consecuencia de actos imprudentes, como dejar encendida una estufa o conducir un automóvil y perderse, o cosas peores. Si aún trabaja, se aplican planes para su jubilación y retiro. En las etapas más avanzadas de la enfermedad, cuando se intensifica el deterioro psíquico y físico, hay que emprender medidas que culminen en el internamiento en un asilo o residencia de ancianos. Carecen de utilidad los tónicos para nervios, vitaminas, vasodilatadores y hormonas para frenar la evolución del trastorno o regenerar tejido atrófico.

La utilidad de los nuevos agentes colinérgicos de acción central y los antagonistas de ácido glutámico en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es real pero pequeña y debe compararse con la necesidad de estudios hematológicos y la aparición de efectos adversos. Sin embargo, pueden brindar beneficio psíquico al paciente y su familia; en el capítulo 39 se expone el empleo de tales fármacos.

En la inquietud demasiado intensa, el vagabundeo nocturno y la beligerancia pueden atenuarse con la administración de alguno de los antipsicóticos o benzodiacepinas (caps. 20, 43 y 48). La labilidad emocional y las tendencias paranoides se pueden controlar con el empleo juicioso de quetiapina, olanzapina, risperidona o haloperidol. Para algunos pacientes son útiles los sedantes de acción breve como el loracepam, sin que empeore el estado psíquico, pero todos estos fármacos deben usarse con cautela pues algunos pueden generar problemas, sobre todo en sujetos con la combinación de síndromes de parkinsonismo y demencia senil.

El médico debe contestar con paciencia y sensibilidad las preguntas que los familiares del enfermo plantean. Preguntas frecuentes son: “¿debo corregir al paciente o discutir con él?” (no), “¿puede estar solo el paciente?”, “¿debo estar con él constantemente?” (esto depende de las circunstancias específicas y la gravedad de la demencia), “¿debe el sujeto manejar su propio dinero?” (por lo general no), “¿ayuda un cambio de ambiente o un viaje?” (casi nunca: a menudo el trastorno de la vida cotidiana empeora la conducta y la orientación), “¿puede conducir automóviles?” (lo mejor es aconsejar que no conduzca automóviles en la mayor parte de los casos), “¿qué debe hacerse con los temores nocturnos y las alucinaciones?” (la medicación supervisada puede ser útil), “¿cuándo es apropiado internarlo en una casa de asistencia?”, “¿cómo empeora el trastorno?, ¿qué debe esperar la familia y cuándo?” (No hay certidumbre, pero por lo regular es un ciclo de cinco a 10 años.) Para algunas familias ha sido útil la información que suministra la página electrónica de la *Alzheimer Association*, www.Alz.org, pero se necesita orientación del médico para que los comentarios se puedan aplicar a circunstancias individuales.

Debe aprovecharse el auxilio de enfermeras visitantes, agencias sociales, instituciones para la atención de la salud, paquetes de cuidado diario y relevo de la atención para atenuar en las familias la carga constante que representa cuidar al paciente. Algunos problemas prácticos inevitables que acompañan a la disolución de la vida personal que ocasiona la demencia pueden mejorar mediante el uso sensato de apoderados, guardianes del paciente y otros vehículos legales semejantes.

BIBLIOGRAFÍA

AGGLETON JP, SAUNDERS RC: The relationships between temporal lobe and diencephalic structures implicated in anterograde amnesia. *Memory* 5:49, 1997.

ALEXANDER WP: Intelligence, concrete and abstract. *Br J Psychol* 1:1, 1935.

BERLYNE N: Confabulation. *Br J Psychiatry* 120:31, 1972.

BOLLER F, LOPEZ OL, MOOSY J: Diagnosis of dementia: Clinicopathologic correlations. *Arch Neurol* 39:1559, 1989.

BRANDT J, FOLSTEIN SE, FOLSTEIN MF: Differential cognitive impairment in Alzheimer’s disease and Huntington’s disease. *Ann Neurol* 23: 555, 1988.

BURNS A, ZAUDIG M: Mild cognitive impairment in older people. *Lancet* 360:1963, 2002.

CAPLAN L, CHEDRU F, LHERMITTE F, MAYMAN G: Transient global amnesia and migraine. *Neurology* 31:1167, 1981.

CHAPMAN LF, WOLFF HF: The cerebral hemispheres and the highest integrative functions. *Arch Neurol* 1:357, 1959.

COHEN NJ, SQUIRE LR: Personal learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210:207, 1980.

CUMMINGS JL, BENSON DF: *Dementia: A Clinical Approach*, 2nd ed. Boston, Butterworth, 1992.

EYSENCK HJ: Revolution in the theory and measurement of intelligence. *Eval Psicol* 1:99, 1985.

FISHER CM: Transient global amnesia: Precipitating activities and other observations. *Arch Neurol* 39:605, 1982.

FISHER CM, ADAMS RD: Transient global amnesia. *Acta Neurol Scand* 40(suppl 9):1, 1964.

FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR: “Mini-mental status”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189, 1975.

GADIAN DG, AICARDI J, WATKINS KE, et al: Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain* 123:499, 2000.

GARDNER H: *Multiple Intelligences: The Theory in Practice*. New York, Basic Books, 1993.

GOLDMAN-RAKIC PS: Working memory and the mind. *Sci Am* 267:110, 1992.

GOLDSTEIN K: *The Organism: A Holistic Approach to Biology*. New York, American Book Company, 1939, pp 35–61.

GRAFF-RADFORD NR, TRANEL D, VAN HOESEN GW, BRANDT JP: Diencephalic amnesia. *Brain* 113:1, 1990.

GROWDON JH, ROSSOR MN: *The Dementias*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1998.

HAAS DC, ROSS GS: Transient global amnesia triggered by mild head trauma. *Brain* 109:251, 1986.

HERRNSTEIN RJ, MURRAY C: *The Bell Curve: Intelligence and Class Structure in American Life*. New York, Free Press, 1994.

HINGE HH, JENSEN TS, KJAER M, et al: The prognosis of transient global amnesia. *Arch Neurol* 43:673, 1986.

HODGES JR, WARD CD: Observations during transient global amnesia: A behavioral and neuropsychological study of five cases. *Brain* 112:595, 1989.

HODGES JR, WARLOW CP: The aetiology of transient global amnesia: A case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain* 113: 639, 1990.

KANDEL ER: Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality, in Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds): *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2000, pp 1247–1279.

KOKMEN E, SMITH GE, PETERSEN RC, et al: The short test of mental status: Correlations with standardized psychometric testing. *Arch Neurol* 48:725, 1991.

KOPELMAN MD: Disorders of memory. *Brain* 125:2152, 2002.

LASHLEY KS: *Brain Mechanisms and Intelligence*. Chicago, University of Chicago Press, 1929.

Mackintosh NJ: *IQ and Human Intelligence*. Oxford, Oxford University Press, 1998.

Maguire EA: Neuroimaging, memory and the human hippocampus. *Rev Neurol* 157:791, 2001.

Maguire EA, Frackowiak RSJ, Frith CD: Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *J Neurosci* 17:7013, 1997.

Mayeux R, Foster NL, Rossor MN, Whitehouse PJ: The clinical evaluation of patients with dementia, in Whitehouse PJ (ed): *Dementia*. Philadelphia, Davis, 1993, pp 92–129.

Mayeux R, Stern Y: Subcortical dementia. *Arch Neurol* 44:129, 1987.

McHugh PR: The basal ganglia: The region, the integration of its symptoms and implications for psychiatry and neurology, in Franks AJ, Ironside JW, Mindham RHS, et al (eds): *Function and Dysfunction in the Basal Ganglia*. New York, Manchester Press, 1990, pp 259–268.

McHugh PR, Folstein MF: Psychiatric syndromes of Huntington's chorea: A clinical and phenomenologic study, in Benson DF, Blumer D (eds): *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*. New York, Grune & Stratton, 1975, pp 267–286.

McLean GE, Johansson B, Berg S, et al: Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 276:1560, 1997.

Miller JW, Peterson RC, Metter EJ, et al: Transient global amnesia: Clinical characteristics and prognosis. *Neurology* 37:733, 1987.

Miller JW, Yanagihara T, Peterson RC, Klass DW: Transient global amnesia and epilepsy. *Arch Neurol* 44:629, 1987.

Mishkin M: A memory system in the monkey. *Phil Trans R Soc Lond B* 298:85, 1982.

Mishkin M, Delacour J: An analysis of short-term visual memory in the monkey. *J Exp Psychol Anim Behav Proc* 1:326, 1975.

Morris JC: Frontotemporal dementias, in Clark CM, Trojanowski JQ: *Neurodegenerative Dementias*. New York, McGraw-Hill, 2000, pp 279–290.

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al: Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51: 1546, 1998.

Palmini AL, Gloor P, Jones-Gotman M: Pure amnestic seizures in temporal lobe epilepsy. *Brain* 115:749, 1992.

Phillips S, Sangelang V, Sterns G: Basal forebrain infarction. *Arch Neurol* 44:1134, 1987.

Piaget J: *The Psychology of Intelligence*. London, Routledge & Kegan Paul, 1950.

Piercy M: Neurological aspects of intelligence, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 3: *Disorders of Higher Nervous Activity*. Amsterdam, North-Holland, 1969, chap 18, pp 296–315.

Pillon B, DuBois B, Ploska A, Agid Y: Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 41:634, 1991.

Ribot TH: *Diseases of Memory: An Essay in Positive Psychology*. New York, Appleton, 1882.

Rowan AJ, Protass LM: Transient global amnesia: Clinical and electroencephalographic findings in 10 cases. *Neurology* 29:869, 1979.

Sander D, Winbeck K, Eigen T, et al: Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia. *Lancet* 356:1982, 2000.

Schacter DL: *Searching for Memory*. New York, Basic Books, 1996.

Sedlaczek O, Hirsch JG, Grips G, et al: Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 62:2165, 2004.

Shields J: *Monozygotic Twins Brought Up Apart and Brought Up Together: An Investigation into the Genetic and Environmental Causes of Variation in Personality*. London, Oxford University Press, 1962.

Shields J: Heredity and psychological abnormality, in Eysenck HJ (ed): *Handbook of Abnormal Psychology*, 2nd ed. London, Pitman, 1973.

Slater E, Cowie V: *The Genetics of Mental Disorders*. London, Oxford University Press, 1971, pp 196–200.

Spearman CE: *The Abilities of Man*. London, Macmillan, 1927.

Stillhard G, Landis T, Schiess R, et al: Bitemporal hypoperfusion in transient global amnesia: 99m-Tc-HM-PAO SPECT and neuropsychological findings during and after an attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:339, 1990.

Strupp M, Br, Ning R, Hua R, et al: Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: Elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients. *Ann Neurol* 43:164, 1998.

Terman LM, Ogden MH: *The Gifted Group at Mid-life: Genetic Studies of Genius*. Vol IV. Stanford, CA, Stanford University Press, 1959.

The Lund and Manchester Groups: Consensus statement: Clinical and neuropathological criteria for fronto-temporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:416, 1994.

Thompson PM, Cannon TD, Narr KL, et al: Genetic influences on brain structure. *Nat Neurosci* 4:1253, 2001.

Thurstone LL: *The Vectors of the Mind*. Chicago, University of Chicago Press, 1953.

Tierney MC, Snow WG, Reid DW, et al: Psychometric differentiation of dementia. *Arch Neurol* 44:720, 1987.

Tomlinson BE, Blessed G, Roth M: Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 11:205, 1970.

Tosi L, Righetti CA: Transient global amnesia and migraine in young people. *Clin Neurol Neurosurg* 99:63, 1997.

Tulving E: Episodic memory: From mind to brain. *Ann Rev Psychol* 53: 1, 2002.

Turner G: Intelligence and the X chromosome. *Lancet* 347:1814, 1996.

Van Gijn J: Leukoaraiosis and vascular dementia. *Neurology* 51(suppl 3): 83, 1998.

Van Horn G: Dementia. *Am J Med* 83:101, 1987.

Victor M, Adams RD, Collins GH: *The Wernicke-Korsakoff Syndrome*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1989.

Victor M, Agamanolis D: Amnesia due to lesions confined to the hippocampus: A clinical-pathologic study. *J Cogn Neurosci* 2:246, 1990.

Wade JPH, Mirsen TR, Hachinski VC, et al: The clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 44:24, 1987.

Wechsler D: *The Measurement of Adult Intelligence*, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1944.

Willerman L: *The Psychology of Individual and Group Differences*. San Francisco, Freeman, 1978, pp 106–129.

Witelson SF, Kigar DL, Harvey T: The exceptional brain of Albert Einstein. *Lancet* 353:219, 1999.

Zeki S: Artistic creativity and the brain. *Science* 293:51, 2001.

Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG: Lesions of the amygdale that spare adjacent cortical regions do not impair memory or exacerbate the impairment following lesions of the hippocampal formation. *J Neurosci* 9:1922, 1989.

Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG: Lesions of the hippocampal formation but not lesions of the fornix or the mammillary nuclei produce long-lasting memory impairment in monkeys. *J Neurosci* 9:898, 1989.

Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG: Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J Neurosci* 9:4355, 1989.

CAPÍTULO 22

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS CAUSADOS POR LESIONES EN PARTES DETERMINADAS DEL CEREBRO

La vieja controversia acerca de las funciones cerebrales —consistente en saber si están representadas de manera difusa por todo el cerebro, con todas las partes casi equivalentes entre sí, o localizadas en ciertos lóbulos o regiones— se resolvió hace mucho tiempo. Clínicos y fisiólogos demostraron más allá de cualquier duda que regiones corticales particulares se relacionan con ciertas funciones. Por ejemplo, las zonas prerrolándica y posrolándica son motoras y sensitivas, las zonas estriadas y paraestriadas de los lóbulos occipitales son visuales, y las circunvoluciones temporales superiores y transversas de Heschl son auditivas, etc. Sin embargo, más allá de estas correlaciones burdas, es notable la falta de precisión respecto a la localización cortical de muchas de las operaciones de la conducta y mentales que se describieron en los capítulos 20 y 21. En particular, casi ninguna de las funciones fisiológicas y psicológicas superiores como atención, vigilia, percepción, ideación y otras, tiene una localización anatómica exacta y predecible o, con mayor exactitud, los sistemas neuronales de los que dependen están ampliamente distribuidos en varias regiones.

Es adecuado hacer una pausa e inquirir qué es lo que significa el término *localización cerebral*. ¿Se refiere a la función de un agregado circunscrito de neuronas en la corteza cerebral, indicado en términos clínicos por pérdida de dicha función (síntomas negativos) cuando las neuronas en cuestión se paralizan o destruyen? Con base en lo que se conoce de las conexiones ricas de todas las partes de los llamados centros corticales debe asumirse que éste no es el caso puesto que sólo una lesión en una parte específica del sistema de fibras con el que se conecta es la que se relaciona de manera más consistente con ciertos trastornos de la función. Es adecuado que el clínico se base en el principio de la correlación entre algunos signos o síndromes neurológicos y la lesión de regiones particulares del encéfalo, pero puede advertirse fácilmente que algunos síntomas positivos que son consecuencia de ella, como las respuestas de prensión y succión, no provienen de neuronas destruidas, pero pueden atribuirse a las funciones alteradas o desinhibidas de las zonas muy cercanas e intactas del encéfalo. Y como siguiente pregunta cabría plantear la forma en que el clínico debe interpretar las incongruencias (aparentes) de los datos de un enfermo con los de otro al que se han asignado a la misma región del encéfalo funciones diferentes, y cualquier región al parecer es el sustrato anatómico de múltiples funciones, o bien qué signo particular nace del daño de alguna de las áreas en cuestión. Casi todos los teóricos modernos que se han ocupado del problema piensan que la organización de la función cerebral se basa en redes estructuradas de neuronas aferentes y eferentes en interconexión íntima en varias regiones del encéfalo. Las redes en cuestión deben estar unidas por sistemas regionales y más amplios de fibras; ello se advierte en particular al estudiar el "sustrato" anatómico de propiedades complejas de la cognición, como la inteligencia, que se describió en el capítulo 21.

La mayor parte de estos aspectos mencionados de localización cerebral —descritos con gran claridad en las publicaciones de Wernicke, Déjerine y Liepmann— fue explicada con más detalle por la escuela rusa de fisiólogos y psicólogos, y redescrita en fecha más reciente por Geschwind. No consideran la función como una propiedad directa de un grupo particular y muy especializado de células en una región del cerebro, sino como el producto de la actividad compleja distribuida de manera difusa mediante la cual los estímulos sensitivos se analizan e integran a diversos niveles del sistema nervioso central y se unen, a través de un sistema de conexiones temporalmente adquiridas (derivadas de la experiencia), en un mosaico de trabajo adaptado para lograr una tarea determinada. Este modelo se confirmó hasta cierto grado mediante estudios de imagenología funcional, que muestran un incremento de la actividad metabólica en diversas regiones corticales durante cualquier conducta humana, inclusive los actos motores voluntarios, el proceso del lenguaje y las experiencias sensitivas perceptibles e imperceptibles. Los enlaces inicial y final (las tareas y el efecto) se mantienen sin cambios dentro de este sistema funcional, pero los enlaces intermedios (medios de ejecución de una tarea determinada) pueden modificarse dentro de amplios límites y nunca serán los mismos en dos ocasiones consecutivas. Por tanto, cuando se efectúa determinado acto tras una orden verbal, el lóbulo temporal dominante debe recibir el mensaje y transmitirlo a las áreas premotoras. O quizá lo inicie la intención del individuo, caso en el que la primera actividad cerebral que puede medirse (un potencial de presteza negativo) se produce por delante de la corteza premotora. La corteza motora está siempre bajo el control dinámico de los sistemas propioceptivo, visual y vestibular. La pérdida de la habilidad para el acto puede deberse a una lesión que afecta cualquiera de los diversos elementos del acto, ya sea de los propios centros motores o de sus conexiones con los otros elementos.

Es importante insistir en que dicho concepto de función y localización cerebrales, que son válidos en todas las actividades psíquicas, contradice el concepto que plantea una equivalencia funcional en todas las regiones del encéfalo y también otro que supone la localización estricta de una actividad particular en una zona precisa del cerebro. En opinión de los autores, tal criterio centrista se confirma en gran medida por datos del análisis neuropsicológico, como el criterio de A. R. Luria y otros miembros de la escuela rusa, y por los psicólogos conductuales de la escuela de Skinner. Tal opinión también encuentra refuerzo en datos de estudios neuroimagenológicos modernos que demuestran la activación de algunas regiones corticales en casi cualquier tarea, como se expone en párrafos siguientes.

Otro esquema teórico de la anatomía y la función cerebrales sistematiza las cortezas de estructura global similar, y clasifica el manto cerebral en tres zonas orientadas en sentido longitudinal. Un sistema central de neuronas vegetativas (alocorteza e hipotálamo) brinda los mecanismos para todas las funciones internas, el *milieu interieur* (medio interno) de Bernard y Cannon. La zona externa, que abarca las cortezas sensorimotora y de asociación y sus proyecciones, es el asiento de los mecanismos para percibir el mundo externo e interactuar con él, y con una región entre ellas (corteza

límbica-paralímbica) que constituye el puente que permite la adaptación de las necesidades del organismo al entorno externo. Este concepto de función del sistema nervioso central, propuesto por primera vez por Broca y elaborado por Yakovlev, lo adoptaron en fecha más reciente Mesulam y Benson. Dicho modelo conserva en gran medida las semejanzas citoestructurales entre las áreas con funciones similares (es decir, el esquema de Brodmann) y también respeta la secuencia de maduración (mielinización) de las vías de conexión propuesta por Flechsig (fig. 28-3), que corresponde al desarrollo funcional de las regiones corticales primaria, secundaria y terciaria de asociación. De esta manera la localización puede considerarse como el producto de patrones genéticos de estructura, que maduran durante el desarrollo, y sus formaciones sinápticas, que permiten el desarrollo de circuitos complejos durante el aprendizaje y la experiencia de toda la vida.

Con base en estas observaciones cabe concluir que la subdivisión del cerebro en los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital es un poco anacrónica y tiene validez funcional limitada (aunque, en el trabajo clínico, aún sirve a un propósito práctico como una forma rápida para localizar una lesión). Algunos de estos lineamientos se establecieron mucho antes que se supiera algo de la función del cerebro. Aun cuando los neurohistólogos empezaron a separar en segmentos la neocorteza, encontraron que sus áreas no caían dentro de las zonas limitadas por surcos y fisuras. Por tanto, el empleo de los términos *frontal, parietal, temporal* y *occipital* en el texto que sigue tiene como único fin ofrecer al lector referencias anatómicas familiares (fig. 22-7).

Después de los puntos expresados cabe comentar lo referente al estudio de la función cortical mediante las técnicas imagenológicas funcionales [tomografía de emisión de positrones (PET) e imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI)]. Las imágenes extraordinarias revelan las regiones encefálicas que se activan durante comportamientos normales. Algunas técnicas utilizan la corriente sanguínea regional del encéfalo, el contenido de oxígeno regional o la difusión de agua como "medios indirectos" para detectar la actividad metabólica local del tejido y la activación neuronal (consúltense las revisiones de Gore y Le Bihan). Como dato invariable, se necesita un conjunto de áreas, una "red" de la variedad mencionada, para realizar inclusive las tareas aparentemente más sencillas como recordar un nombre, visualizar o identificar un objeto o cumplir una orden. El hecho de que participen múltiples áreas de la corteza parecería no concordar con el criterio clásico de neurología patológica (lesional), en la que un área localizada se asigna a un síndrome clínico particular (conforme lo definiría un déficit conductual). Las diferencias se deben en parte a un enfoque epistemológico, en cuanto a que la función normal según lo reflejan las imágenes funcionales no equivale a la función anormal, como la manifestaría y revelaría una lesión focal. Además, a partir de los estudios imagenológicos en cuestión, parecería que se necesitan algunas regiones de la corteza para la expresión completa de comportamientos particulares, pero que no son suficientes para materializarlos en la realidad. Dicho en otras palabras, al parecer, estas regiones "auxiliares" (según datos de la imagenología funcional) participan en tales comportamientos, pero lo hacen en forma complementaria. Cabría plantear una analogía aproximada con las funciones de la memoria descritas en el capítulo 21, en las que la destrucción del hipocampo origina amnesia completa, pero es indudable que en la memoria normal participan otras áreas del encéfalo. Es posible que las lesiones de tales áreas complementarias deterioren la función en grado mínimo, aunque no son indispensables para el comportamiento y por consiguiente no se les identifica en la exploración clínica. A pesar de los planteamientos anteriores, es casi indudable que los estudios imagenológicos funcionales proveen datos de la interacción coordinada entre regiones encefálicas distribuidas espacialmente en el comportamiento normal. También son técnicas promisorias para esclarecer perfiles de alteraciones en las funciones cerebrales y la recuperación a partir de tales trastornos.

Consideraciones anatómicas y fisiológicas generales de la función cortical

Varias observaciones morfológicas y fisiológicas son válidas en este tema. Si se siguen pautas estrictamente histológicas, Brodmann diferenció 47 áreas distintas de la corteza encefálica (fig. 22-1), y von Economo duplicó tal número. Tal diferenciación fue criticada por Bailey y von Bonin, pero aún la utilizan los fisiólogos y clínicos, quienes encuentran que las áreas de Brodmann "corresponden" a las de zonas funcionales de la corteza cerebral (fig. 22-2). Además está demostrado que la corteza difiere en su organización en virtud de sus conexiones particulares con otras áreas de la misma zona y con los núcleos del tálamo y otros centros inferiores. En estos casos habría que considerar la corteza como un conjunto heterogéneo de muchos sistemas anatómicos cada uno con conexiones intercorticales y diencefálicas muy organizadas.

Es importante destacar algunos aspectos generales de la anatomía corticocerebral. El tamaño real de la corteza es un dato extraordinario. Si se le desplegara, su superficie sería de unos 4 000 cm^2, es decir el tamaño de una hoja completa de periódico (páginas derecha e izquierda). Dentro de la corteza hay miles de millones de neuronas (se calcula que van de 10 a 30 miles de millones) y el número de células gliales de sostén es cinco veces mayor. Las conexiones sinápticas intercelulares suman billones. Las neuronas tienen un aspecto similar y quizá también actúen de manera semejante, razón por la cual las diferencias extraordinarias en la inteligencia humana, el almacenamiento de conocimientos y el comportamiento seguramente dependen de la posibilidad de variaciones infinitas en las interconexiones neuronales.

Gran parte de la corteza encefálica del ser humano es reciente en su evolución filogenética y por ello se denomina *neocorteza*. Vogt también la llamó *isocorteza*, ante la uniformidad de su embriogénesis y su morfología. Estas dos últimas características diferencian la neocorteza de la más antigua y menos uniforme *alocorteza* ("la otra corteza"), que abarca sobre todo el hipocampo y la corteza olfatoria. En lo que se refiere a la arquitectura histológica de la neocorteza pueden diferenciarse seis capas o láminas; desde la superficie pial hasta la sustancia blanca profunda se disponen de la siguiente manera: molecular (o plexiforme), granulosa externa, piramidal externa, granulosa interna, ganglionar (o piramidal interna) y multiforme (o fusiforme), como se ilustra en la figura 22-3. Predominan dos tipos celulares: las neuronas piramidales relativamente grandes y las células más numerosas, redondeadas (granulosas) y de menor tamaño, y las variaciones en la disposición laminar de la neocorteza depende en gran medida de variaciones en el tamaño y el número de los tipos neuronales. La cartografía cortical permite describir muchas variantes en la disposición laminar, pero se identifican dos tipos principales de neocorteza: 1) la *corteza homotípica,* en la que es fácil identificar disposiciones o conjuntos de seis capas, y 2) la *corteza heterotípica,* en la que las capas son menos diferenciadas. La corteza de asociación —grandes áreas (75% de la superficie) que no se dedican de manera obvia a las funciones motora o sensitiva primaria— por lo regular pertenece a este último tipo. Las áreas homotípicas se caracterizan por poseer neuronas granulosas o agranulosas. En la corteza precentral (áreas 4 y 6 de Brodmann, principalmente en la región motora) predominan las neuronas piramidales y no las granulosas, en particular en la capa V (de donde proviene su nombre de *agranulosa*). La corteza agranulosa se diferencia por un gran número de neuronas piramidales grandes. En contraste, la corteza sensitiva primaria —circunvolución o giro poscentral (áreas 3, 1, 2), los bancos del surco calcarino (área 17) y la circunvolución transversa de Heschl (áreas 41 y 42)— donde las capas II y IV están altamente desarrolladas para recibir impulsos aferentes y se denomina *corteza granulosa,* por el notable predominio de neuronas granulosas. En esta última corteza predominan las neuronas pequeñas (fig. 22-4).

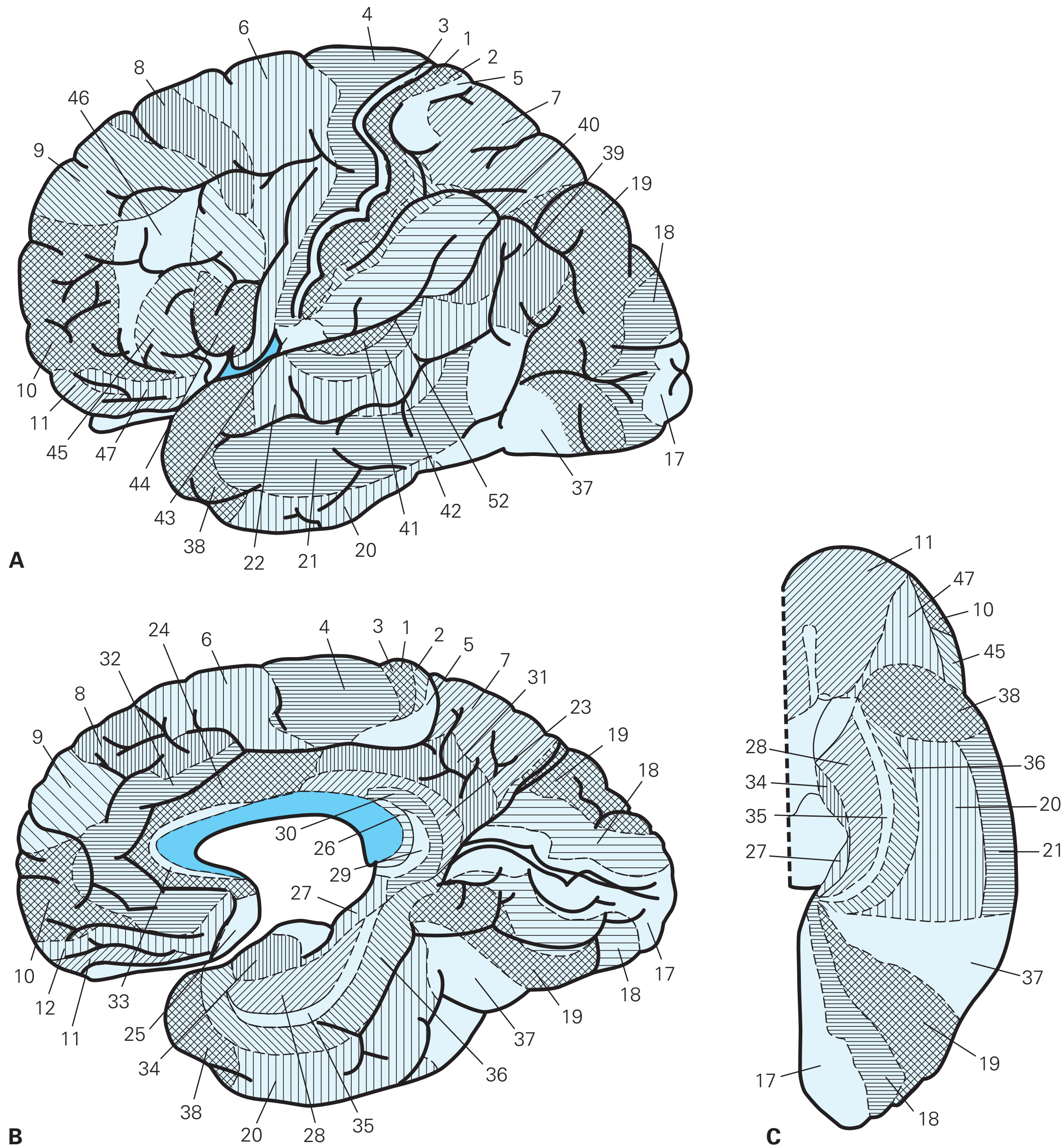


Figura 22-1. Zonas citoestructurales de la corteza cerebral humana según Brodmann. *A,* superficie lateral. *B,* superficie medial. *C,* superficie basal inferior, según Brodmann. Las zonas funcionales de la corteza se ilustran en la figura 22-2.

Además de estas diferencias morfológicas, la organización intrínseca de la neocorteza cumple con el perfil descrito por Lorente de Nó. El neurólogo mencionado describió cadenas verticales de neuronas dispuestas en módulos o columnas cilíndricas y cada una contenía 100 a 300 neuronas conectadas con firmeza hacia arriba y hacia abajo entre las capas corticales y en menor magnitud en sentido horizontal. La figura 22-5 ilustra la organización vertical fundamental (columnar) o cilíndrica de tales sistemas neuronales. Las fibras aferentes activadas por estímulos sensitivos terminan sobre todo en las capas II y IV. Sus impulsos son transmitidos por neuronas internunciales (interneuronas) a capas superficiales y profundas adyacentes y de ahí a las neuronas eferentes apropiadas en la capa V. Las neuronas de la lámina III (eferentes de asociación) envían axones a otras partes de la corteza de asociación en el mismo hemisferio y el contrario. Las neuronas de la capa V (eferentes de proyección) envían axones a estructuras subcorticales y la médula espinal. Las neuronas de la capa VI establecen proyecciones en particular al tálamo. En el encéfalo del macaco, cada neurona piramidal de la lámina V tiene unas 60 000 sinapsis y un axón aferente puede establecer sinapsis con dendritas inclusive de unas 5 000 neuronas; las cifras anteriores permiten tener una idea aproximada de la riqueza y la complejidad de las conexiones corticales. Estos conjuntos cilíndricos de neuronas, tanto en el lado sensitivo como en el motor, actúan como las unidades de trabajo elementales de la corteza en una forma que se advierte más en las actividades motoras y sensitivas descritas en los capítulos 3, 8 y 9.

Algunas regiones del encéfalo están dedicadas a actividades perceptivas, motoras, sensitivas, nemónicas y lingüísticas especiales, y la complejidad básica de los mecanismos anatómicos y psicofísicos en cada región apenas si comienza a identificarse. La

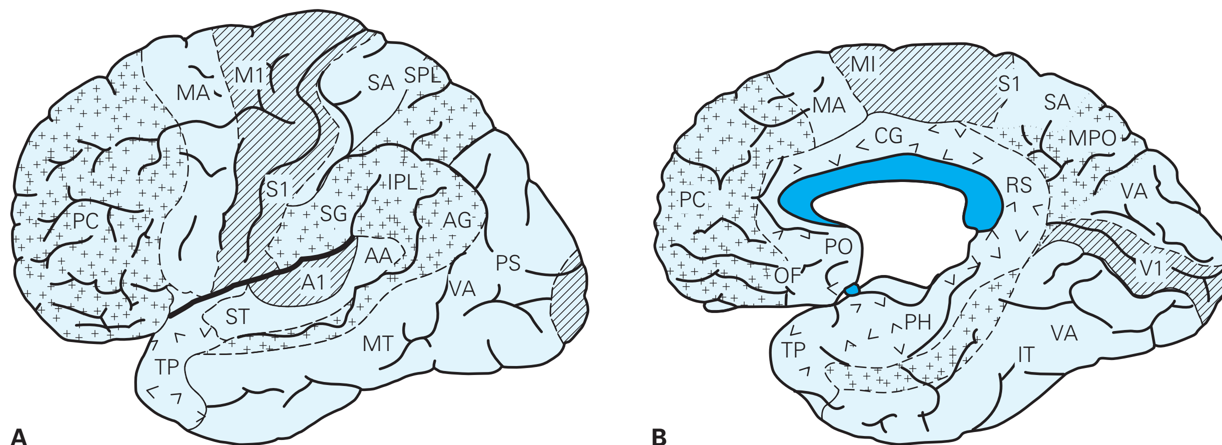


Figura 22-2. *A* y *B*, distribución aproximada de las zonas funcionales de las superficies lateral (superior) y medial (inferior) de la corteza cerebral. Abreviaturas: AA, corteza de asociación auditiva; AG, circunvolución angular; A1, corteza auditiva primaria; CG, corteza del cíngulo; IPL, lóbulo parietal inferior; IT, circunvolución temporal inferior; MA, corteza de asociación motora; MPO, área parietooccipital medial; MT, circunvolución temporal medial; M1, área motora primaria; OF, región orbitofrontal; PC, corteza prefrontal; PH, región parahipocámpica; PO, área paraolfatoria; PS, corteza periestriada; RS, área retrosplenial; SA, corteza de asociación somatosensitiva; SG, circunvolución supramarginal; SPL, lóbulo parietal superior; ST, circunvolución temporal superior; S1, área somatosensitiva primaria; TP, corteza temporopolar; VA, corteza de asociación visual; V1, corteza visual primaria. (Redibujada de M-M Mesulam, con autorización.)

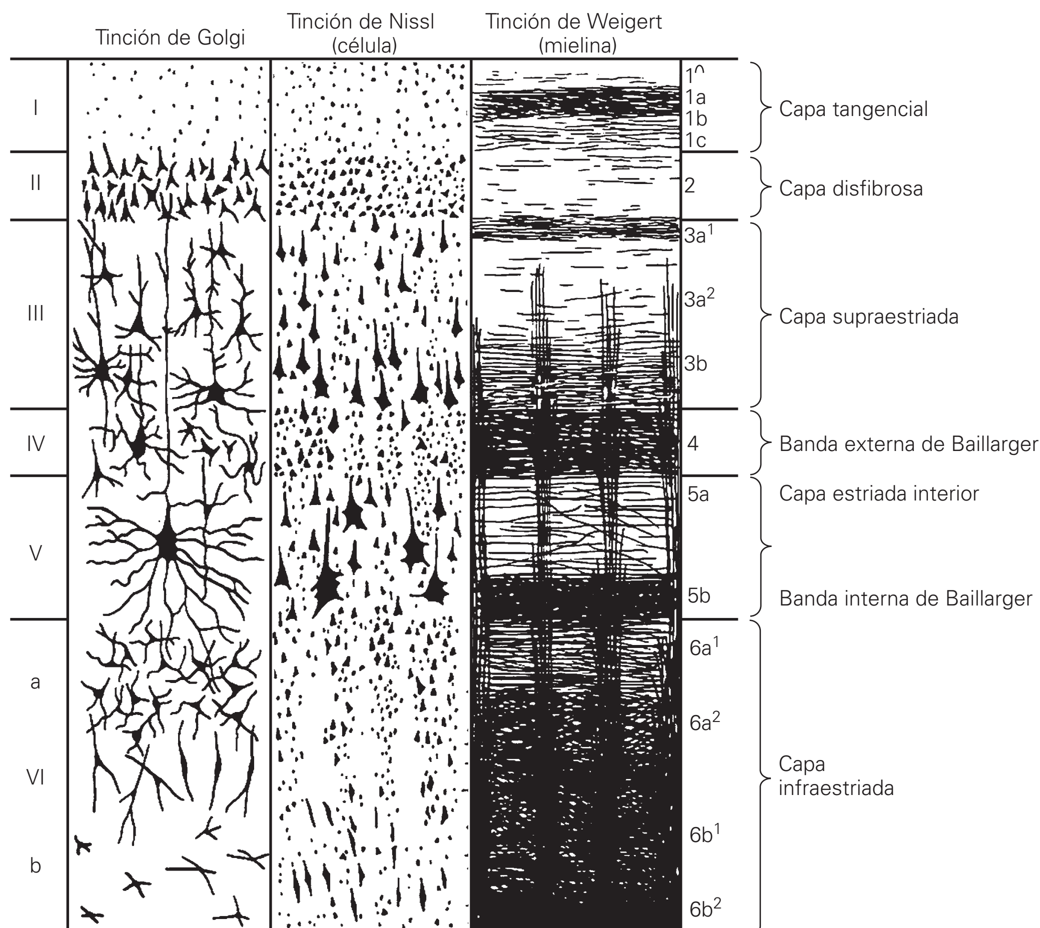


Figura 22-3. Citoestructura básica de la corteza cerebral, adaptada de Brodmann. Las seis capas celulares básicas se indican a la izquierda y las capas de fibras, a la derecha (véase el texto).

organización geniculada-occipital lateral en relación con la visión y la identificación de las formas, según datos obtenidos de los trabajos de Hubel y Wiesel, puede servir de ejemplo. En el área 17, la región polar del lóbulo occipital, existen grupos circunscritos y muy especializados de neuronas, y cada uno de ellos es activado dentro de un área pequeña de la lámina 4 por emisiones rápidas de luz o líneas y transmitido por neuronas particulares en los cuerpos geniculados externos; otros grupos de neuronas corticales vecinas son esenciales para la percepción del color (véase también la pág. 404). Las áreas mencionadas también intervienen en la preparación para todos los tipos de estimulación visual y el reconocimiento de objetos, caras y símbolos verbales y matemáticos, aunque tal función está integrada a otras regiones corticales. Las zonas de integración llamadas cortezas *heteromodales* se intercalan entre las principales áreas receptivas unimodales de la visión, la audición y la percepción somestésica. En las regiones mencionadas, las neuronas reaccionan a varias modalidades sensitivas o las neuronas que responden a una modalidad (sentido) se intercalan con otras que reaccionan a otra modalidad.

Las *integraciones corticales-subcorticales* se reflejan en movimientos voluntarios o que se realizan por órdenes. El simple movimiento de la mano, por ejemplo, requiere la activación de la corteza premotora (llamada también *corteza motora accesoria*), que envía proyecciones al estriado y el cerebelo para regresar a la corteza motora a través de los circuitos talámicos complejos antes de que las vías corticoespinales directas e indirectas puedan activar algunas combinaciones de motoneuronas espinales (caps. 3 y 4).

Las *conexiones interregionales* del encéfalo son necesarias para todas las funciones sensorimotoras naturales; aún más, como se señaló antes, su destrucción desinhibe o "libera" otras áreas. Denny-Brown refiere esto último como tropismos corticales. O bien, las áreas corticales que rodean una región particular pueden lesionarse y producir un déficit peculiar que es el resultado del aislamiento o la desconexión de dicha región. Por consiguiente, la destrucción de las áreas premotoras (que deja intactos los lóbulos precentral y parietal), hace que se liberen los automatismos sensorimotores como la exploración, la prensión y la succión. Las lesiones parietales originan movimientos complejos de evitación a estímulos por contacto. Las lesiones temporales ocasionan reacciones visualmente activadas a todo objeto observado y su exploración oral, y los mecanismos sexuales límbicos se tornan hiperactivos.

Algunos de los trastornos mencionados y otros llamados en forma simplista *síndromes de desconexión* dependen no sólo de la afección de algunas regiones corticales sino también de la interrupción de fibras inter-

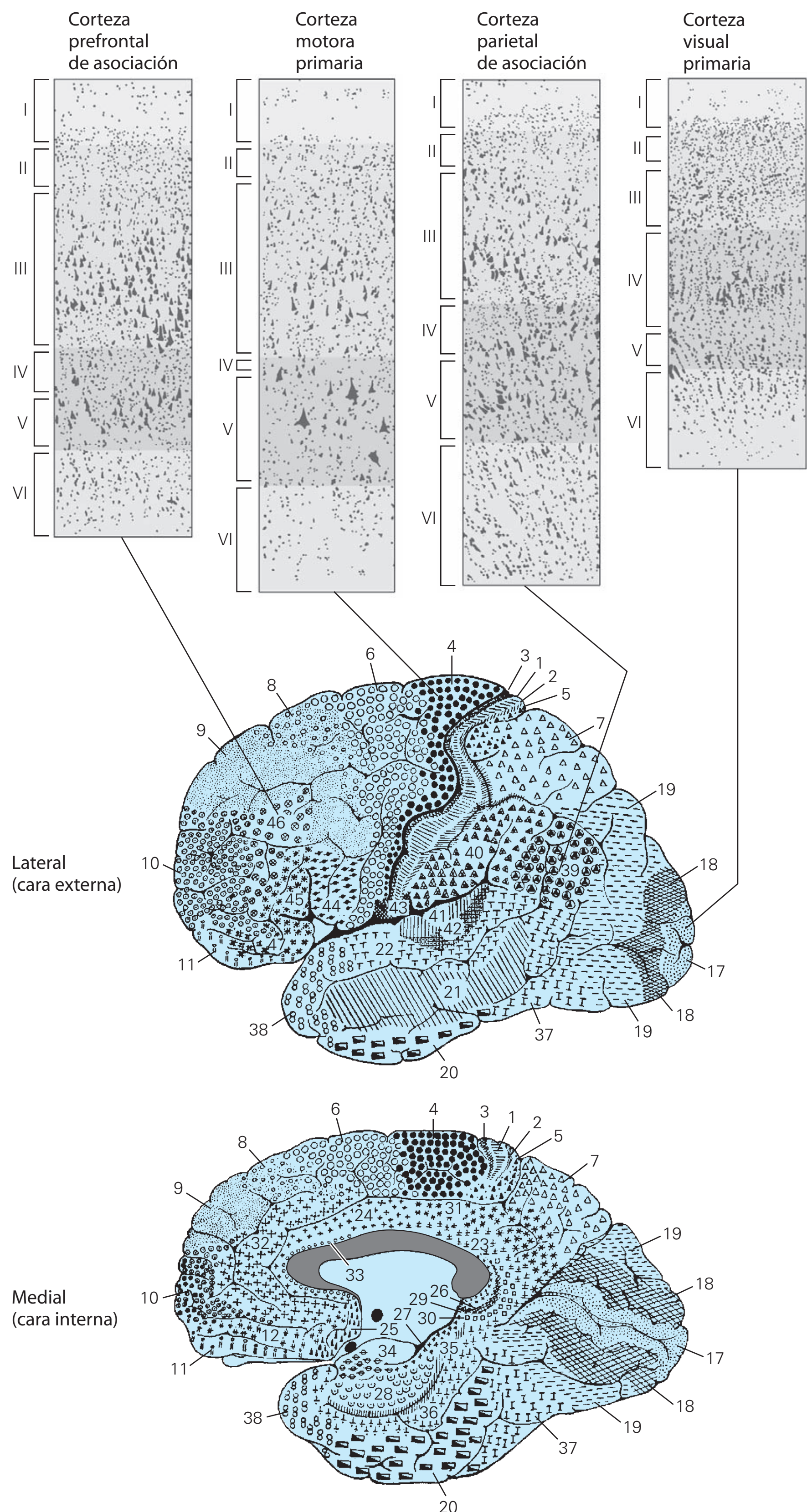


Figura 22-4. Cuatro tipos fundamentales de corteza cerebral y su distribución en el encéfalo. En la corteza visual primaria predominan neuronas pequeñas y por ello históricamente recibe el nombre de "granulosa". En contraste, la corteza motora primaria tiene un número hasta cierto punto menor de neuronas pequeñas y se describe como "agranulosa". (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.)

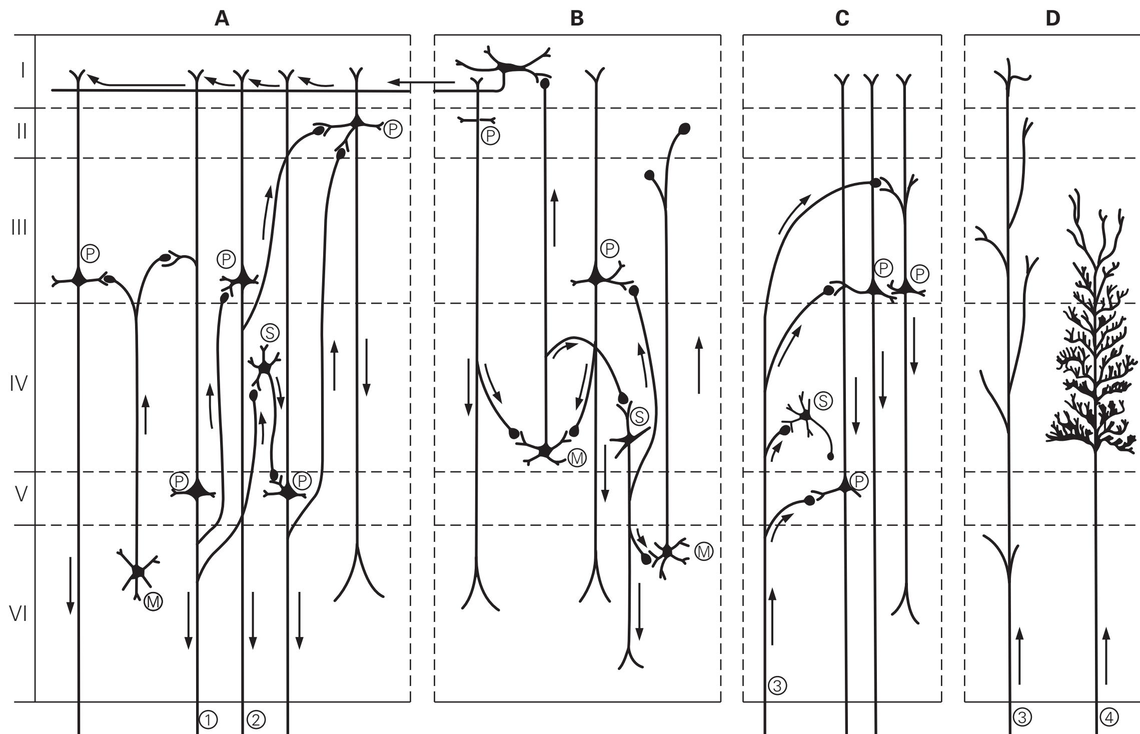


Figura 22-5. Organización de los sistemas neuronales en la corteza granulosa, según el plan de Lorente de Nó. Las esferas negras representan puntos de sinapsis. *A,* conexiones de las neuronas corticales eferentes. *B,* conexiones de las neuronas intracorticales. *C,* conexiones de las neuronas aferentes (talamocorticales). *D,* modo de terminación de las fibras corticales aferentes. Abreviaturas: P, célula piramidal; M, célula de Martinotti; S, célula fusiforme; 1, fibra eferente de proyección; 2, fibra eferente de asociación; 3, fibra aferente específica; 4, fibra aferente de asociación.

hemisféricas e intrahemisféricas. Algunas de las desconexiones se señalan en la figura 22-6; los sistemas de fibras afectadas incluyen el cuerpo calloso, la comisura anterior, el fascículo temporofrontal uncinado y los fascículos occipitoparietal y temporoparietal. Las lesiones extensas de la sustancia blanca prácticamente aíslan algunas zonas corticales y originan un estado funcional que equivale a la destrucción de la región cortical suprayacente. Un ejemplo es el aislamiento del área perisilviana del lenguaje del resto de la corteza, como se observa con el infarto anóxico-isquémico de zonas limítrofes entre arterias cerebrales de grueso calibre (véase pág. 409).

SÍNDROMES CAUSADOS POR LESIONES DE LOS LÓBULOS FRONTALES

Consideraciones anatómicas y fisiológicas

Los lóbulos frontales se localizan por delante de la fisura central o de Rolando y por arriba de la fisura de Silvio (fig. 22-7). Son de mayor tamaño en el ser humano (30% del cerebro) que en cualquier otro primate (9% en el macaco). En estos sitios se encuentran diversos sistemas de neuronas que tienen funciones diferentes. Las áreas 4, 6, 8 y 44 de Brodmann se relacionan de manera específica con las actividades motoras. La *corteza motora primaria*, es decir, el área 4, se conecta directamente con neuronas somatosensitivas de la parte anterior de la circunvolución central así como con otras áreas parietales, los núcleos talámicos y rojos, y la formación reticular del tallo cerebral. La corteza motora complementaria, una porción del área 6, comparte casi todas estas conexiones. Como se señaló en capítulos anteriores, toda actividad motora requiere orientación sensitiva, que proviene de las cortezas somestésica, visual y auditiva, y del cerebelo por medio del enlace central de los núcleos talámicos.

El área 8 se relaciona con el giro de los ojos y la cabeza en sentido contralateral. El área 44 del hemisferio dominante (área de Broca) y la parte contigua del área 4 son “centros” del lenguaje motor y de las funciones relacionadas de labios, lengua, laringe y faringe; las lesiones bilaterales en estas áreas producen parálisis de la articulación, la fonación y la deglución. Las circunvoluciones mediales orbitarias y las partes anteriores de las circunvoluciones del cíngulo, que son los componentes frontales del sistema límbico, participan en el control de la respiración, la presión arterial, la peristalsis y otras funciones vegetativas. Las partes más anteriores de los lóbulos frontales (áreas 9 a 12 y 45 a 47), también conocidas como *áreas premotoras*, están en particular bien desarrolladas en el ser humano, pero tienen funciones determinadas de manera imprecisa. En términos estrictos no son parte de la corteza motora en el sentido de que su estimulación eléctrica no provoca movimientos directos; se dice que la corteza premotora es inexcitable. No obstante, estas áreas participan en el inicio de las acciones planeadas y el control ejecutivo de todas las operaciones mentales, inclusive la expresión emocional.

La corteza frontal agranulosa (áreas 4 y 6) y, de modo más específico, las células piramidales de la capa V de las circunvoluciones precentral y poscentral brindan la mayor parte del sistema cerebral eferente motor que forma el fascículo piramidal o corticoespinal (véanse figs. 3-2 y 3-3). Otra proyección masiva desde estas regiones es el fascículo frontopontocerebeloso. Además otros sistemas de fibras pasan desde la corteza frontal hacia el núcleo caudado y el putamen, los núcleos subtalámico y rojo, la formación

reticular del tallo cerebral, la sustancia negra y la oliva inferior, así como los núcleos ventrolaterales, dorsomediales y dorsolaterales del tálamo. Las áreas 8 y 6 están conectadas con los núcleos motores oculares y de otros tipos del tallo cerebral, y con áreas idénticas del otro hemisferio cerebral por medio del cuerpo calloso. Un fascículo masivo de fibras conecta los lóbulos frontal y occipital, y un fascículo uncinado conecta la porción orbitaria del lóbulo frontal con el lóbulo temporal.

La corteza frontal granulosa tiene un sistema rico de conexiones con los niveles inferiores del encéfalo (núcleos medial y ventral, y pulvinar del tálamo) y con casi todas las otras partes de la corteza cerebral, aun sus porciones límbica y paralímbica. El lóbulo frontal es único entre todas las regiones corticocerebrales en cuanto a sus conexiones límbicas. La estimulación eléctrica de la corteza orbitofrontal y la circunvolución del cíngulo tiene efectos evidentes sobre las funciones respiratoria, circulatoria y vegetativa de otros tipos, como ya se mencionó. Estas partes de la corteza frontal reciben también proyecciones aferentes mayores desde otros sitios del sistema límbico, al parecer para mediar las reacciones emocionales y las experiencias sensoriales, y se proyectan hacia otras regiones de las cortezas límbica y paralímbica (hipocampo, parahipocampo, polo anterior del lóbulo temporal), la amígdala y la formación reticular del mesencéfalo. Las conexiones frontolímbicas se describen con mayores detalles en el capítulo 25.

La sangre se transporta a las porciones mediales de los lóbulos frontales por la arteria cerebral anterior y hacia la convexidad y las regiones profundas por la división superior (rolándica) de la arteria cerebral media.

Con respecto a la fisiología de los lóbulos frontales, la bibliografía consigna múltiples afirmaciones sin una base firme. Se supone que aquí residen los mecanismos que gobiernan la personalidad, el carácter, la motivación y las capacidades únicas del ser humano para el pensamiento abstracto, la introspección y la planeación. Estas cualidades y rasgos no se prestan por sí mismos a una definición fácil o al estudio o la localización definida. Muchos son demasiado sutiles para aislarse y medirse. Salvo los mecanismos frontales más posteriores encargados del componente motor del habla y la movilidad de algunos comportamientos vinculados con impulsos (cognación), los neurólogos reconocen que las demás manifestaciones de afección del lóbulo frontal son menos precisas

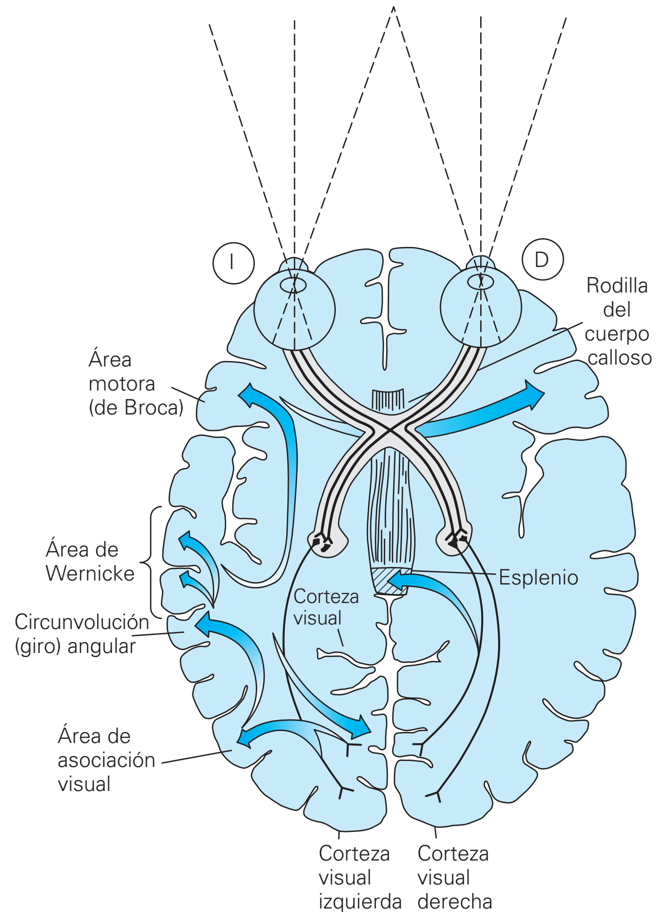


Figura 22-6. Conexiones que participan en la expresión del nombre de un objeto que se ve y durante la lectura. El patrón visual se transfiere desde la corteza visual y las áreas de asociación hacia la circunvolución angular, que excita el patrón en el área de Wernicke. El patrón auditivo se transmite hacia el área de Broca, donde se excita la forma articulatoria y se transfiere hacia el área facial contigua de la corteza motora. Al destruirse la corteza visual izquierda y el esplenio (o la sustancia blanca que se localiza entre ellos), las palabras que se perciben en la corteza visual derecha no pueden cruzar hacia las áreas del lenguaje, por lo que el paciente es incapaz de leer.

Efectos clínicos de las lesiones del lóbulo frontal

Con fines descriptivos, los efectos clínicos de las lesiones del lóbulo frontal pueden agruparse bajo las siguientes categorías: 1) anomalías motoras relacionadas con la corteza motora prerrolándica; 2) trastornos del habla y el lenguaje vinculados con el hemisferio dominante; 3) incontinencia vesical e intestinal; 4) trastornos de ciertas funciones cognitivas, en particular de atención, concentración, capacidad para la actividad mental sostenida y para cambiar de una línea de pensamiento o acción a otra, es decir, tanto impersistencia como perseveración; 5) acinesia y falta de iniciativa y espontaneidad (apatía y abulia); 6) otros cambios de la personalidad, en especial del humor y el autocontrol (desinhibición de la conducta), y 7) una anormalidad característica de la marcha (pág. 106).

En lo que se refiere a las últimas tres, y su relación con el comportamiento, en general la mitad anterior del encéfalo está dedicada a la vigilancia y la ejecución de toda la actividad encefálica; ello significa que todas las actividades —de tipo motor, cognitivo y emocional— se planifican y activan en tal zona. En dicho esquema, como elemento necesario también debe haber mecanismos inhibitorios que controlan o modulan el comportamiento. De ese modo, salvo las anormalidades francas de movimientos motores, habla y movimientos voluntarios, las lesiones de los lóbulos frontales originan pérdida de impulsos, deterioro de la planificación consecutiva e incapacidad de conservar relaciones seriadas de fenómenos y cambiar con facilidad de una actividad psíquica a otra (en ocasiones en combinación con la desinhibición o liberación de reflejos de succión, prensión y exploración, y otras conductas llamadas de utilización). Además, en la esfera emocional, las lesiones del lóbulo frontal pueden originar anhedonia (ausencia de placer), apatía, pérdida del control de sí mismo, desinhibición del comportamiento social y euforia, como se describirá más adelante.

Anormalidades motoras Los movimientos voluntarios comprenden la participación de la corteza motora en su totalidad o por lo menos de grandes zonas de ella, y de los efectos diversos de las lesiones del lóbulo frontal los más conocidos son las anormalidades motoras. La estimulación eléctrica de la corteza motora desencadena la contracción de grupos musculares correspondientes en la mitad contraria del cuerpo; la actividad convulsiva focal posee un efecto similar. La estimulación del área 4 de Brodmann produce movimientos de grupos de músculos particulares, o si es lo suficientemente refinada, de músculos individuales. La estimulación del área 6 o corteza premotora desencadena “repertorios” de movimientos más amplios coordinados.

Las lesiones de la parte posterior del lóbulo frontal producen parálisis espástica de cara, brazo y pierna contralaterales. Participan el fascículo corticoespinal directo y otros fascículos indirec-

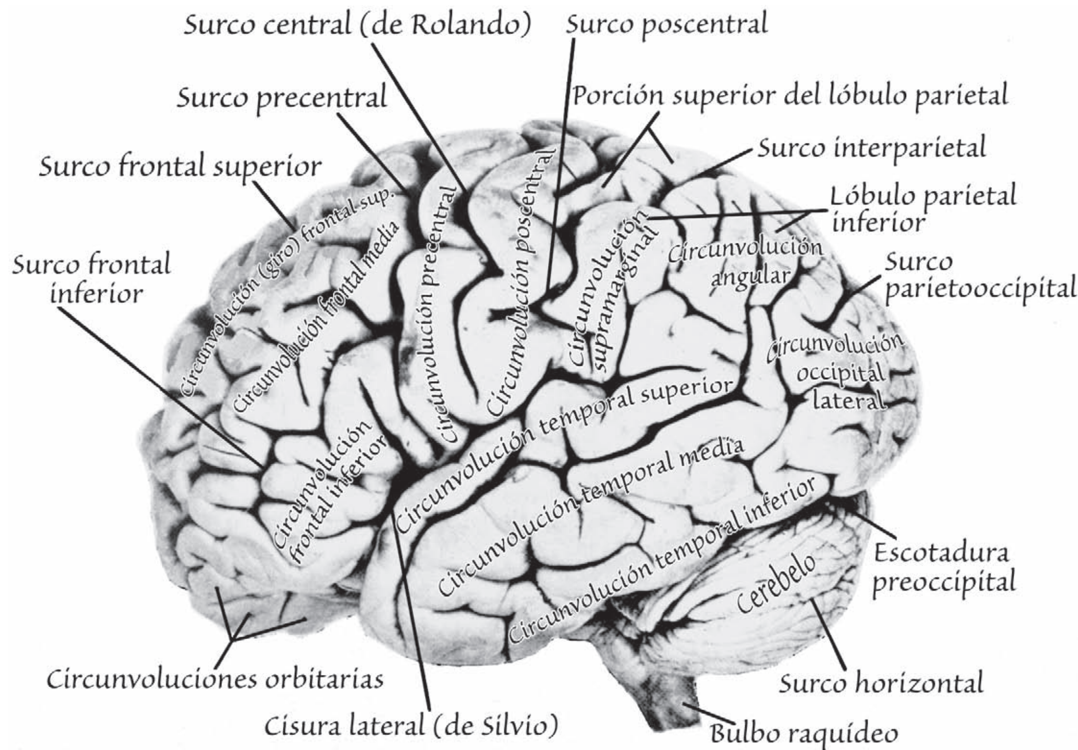


Figura 22-7. Fotografía de la superficie lateral del encéfalo humano. (Tomada de Carpenter MB y Sutin J: Human Neuroanatomy, 8a ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1982, con autorización.)

tos que descienden desde las cortezas motora, premotora, motora complementaria y parietal anterior hacia la médula espinal, ya sea de manera directa o a través de los núcleos rojos y reticulares pontobulbares en el tallo cerebral. Las lesiones de las partes más anteriores y mediales de la corteza motora (área 6 y área motora complementaria del área 8: la *corteza premotora*) ocasionan menos parálisis y más espasticidad, así como liberación de los reflejos de succión, búsqueda y prensión, cuyos mecanismos residen en el lóbulo parietal y que, según Denny-Brown, son tropismos, o automatismos, que la corteza frontal inhibe en condiciones normales.

Laplane y colaboradores advirtieron que la ablación de las *áreas motoras suplementarias* derecha o izquierda causaba mutismo, descuido motor contralateral y deficiencia de la coordinación de ambos brazos. Con base en estudios de corriente sanguínea, Roland y colaboradores y Fuster sugieren que una función importante del área motora suplementaria es el ordenamiento de tareas motoras o el recuerdo de series motoras memorizadas (otra prueba más de las funciones ejecutivas de los lóbulos frontales). Más datos de la organización motora en la corteza motora suplementaria los aportan las convulsiones que se originan en ella; producen posturas curiosas como la posición de "barda" o el estremecimiento del brazo contrario. La parálisis temporal del "giro" del ojo contralateral y algunas veces el giro de la cabeza surge después de una lesión destructiva del área 8, en la cara dorsolateral (convexidad) de la corteza encefálica, que a menudo se conoce como campo ocular frontal (fig. 22-1). La actividad convulsiva en esa área origina una desviación tónica de la cabeza y los ojos al lado opuesto. La destrucción de la circunvolución de Broca (áreas 44 y 45) y la corteza insular y motora vecina del hemisferio dominante produce disminución o pérdida del habla motora, así como agrafia, apraxia de la cara, los labios y la lengua, como se describe en el capítulo 23.

Cuando las lesiones de las partes motoras del lóbulo frontal son bilaterales sobreviene cuadriplejía o cuadriparesia en la que la debilidad no sólo es más intensa, sino también más extensa y afecta tanto los músculos craneales (parálisis seudobulbar) como los espinales.

La lesión de las cortezas que están por delante de las áreas 6 y 8 —es decir, de las áreas 9, 10, 45 y 46—, que es lo que en general se llama *corteza premotora*, y también de las circunvoluciones anteriores del cíngulo tienen efectos menos fáciles de definir sobre la conducta motora. La corteza premotora es heteromodal y cuenta con conexiones recíprocas firmes con las cortezas visual, auditiva y somatosensorial. Los mecanismos motores visuales son los más poderosos de todos éstos. Estas áreas frontales y las áreas motoras complementarias participan en la planeación y el inicio de las secuencias de los movimientos, como se indica en el capítulo 4. En el mono, por ejemplo, cuando una señal visual produce el movimiento, algunas de las neuronas premotoras se activan justo antes de la reacción motora; otras neuronas premotoras se activan si la reacción se retrasa. Con lesiones premotoras de un lado o el otro se presenta una serie de anomalías motoras, variantes de las respuestas de prensión ligera y búsqueda ("prensión instintiva" de Denny-Brown), una tendencia a imitar los gestos del explorador y a manipular en forma compulsiva los objetos que están enfrente del paciente (conducta de imitación y utilización de Lhermitte), reducción y retardo de la actividad motora y mental (abulia), perseveración o impersistencia motoras (con lesiones hemisféricas izquierda y derecha respectivamente) y rigidez paratónica a la manipulación pasiva de las extremidades (resistencia de oposición, o *gegenhalten*).

La ataxia de las extremidades contralaterales se atribuye a lesiones premotoras, pero no se cuenta con una verificación anatómica cuidadosa. (En vez de ello, en la experiencia de los autores, la ataxia unilateral por lesión cerebral se relaciona con una lesión del lóbulo parietal opuesto.) El trastorno descrito por Bruns que se debe a lesión del lóbulo frontal fue designado por él como *ataxia de la marcha*; este investigador no hizo referencia a la ataxia de los movimientos

de las extremidades. Aunque este trastorno suele referirse como apraxia de la marcha, en opinión de los autores tal designación es incorrecta porque el término *apraxia* se emplea para describir la incapacidad para realizar una orden motora o una actividad motora aprendida, no una actividad innata (pág. 48). Aún no se especifica con claridad lo que tales términos denotan, aunque en general significan pérdida de la capacidad para utilizar las extremidades pélvicas en el acto de la locomoción que no puede explicarse por debilidad, pérdida de la sensación o ataxia. El paciente conserva estas funciones motoras y sensitivas fundamentales cuando se le explora acostado e inclusive realiza movimientos que remedan la marcha mientras está sentado o acostado. Como se describe en el capítulo 7, el patrón resultante es una marcha lenta un poco desequilibrada con pasos cortos, con la mitad superior del cuerpo y las piernas "desfasadas" cuando comienzan a moverse, a lo que cabe añadir el signo de marcha "magnética o imantada", en la cual uno o ambos pies parecen estar "fijos" en el suelo conforme el cuerpo se desplaza hacia delante. Es probable que en estos casos intervengan los núcleos basales y sus conexiones con los lóbulos frontales. Como se mencionó, los pasos se acortan hasta la marcha titubeante y el equilibrio es precario; conforme el deterioro prosigue, el paciente no puede caminar ni aun ponerse de pie (estado llamado *astasia-abasia*). La etapa final es la *paraplejía cerebral en flexión,* en la que el individuo está "hecho un ovillo" en la cama, incapaz inclusive de moverse (véase cap. 7 para un comentario más amplio).

Se conocen menos respecto a los grados extremos de hiperactividad ("impulsividad orgánica") inducidos en el macaco por lesiones orbitolaterales en ambos lados y que a veces se observan en humanos después de encefalitis o traumatismo, como se destaca más adelante. Es posible que el comportamiento compulsivo (inclusive tics) dependa en alguna forma de tal estado y de manera más particular de lesiones del núcleo caudado-lóbulo frontal. En muchos casos los sujetos con lesiones del lóbulo frontal son propensos a manipular objetos que se colocan frente a ellos (*comportamiento de utilización*) o a imitar los gestos de los demás.

La *incontinencia* es otra manifestación de la alteración del lóbulo frontal. Las lesiones del lado derecho o izquierdo afectan la parte posterior de la circunvolución frontal superior, la porción anterior del cíngulo y la sustancia blanca intermedia, lo que ocasiona pérdida del control de la micción y la defecación (Andrew y Nathan). No hay advertencia de plenitud de la vejiga ni inminencia de la micción o la evacuación del intestino, y el paciente se sorprende y avergüenza por ensuciarse de modo repentino. Las formas menos completas del síndrome se relacionan con micción frecuente y urgente durante las horas de vigilia. El individuo está turbado, a menos que se agregue un elemento de indiferencia cuando los sitios de afección son las zonas más anteriores (no motoras) de los lóbulos frontales.

En las esferas del *habla y el lenguaje* aparecen otras anomalías distintas a la afasia de Broca en conjunción con la enfermedad de los lóbulos frontales: habla lacónica, falta de espontaneidad del habla, habla telegráfica (agramatismo), pérdida de la fluidez, perseveración del habla, tendencia a susurrar en vez de hablar en voz alta y disartria. Estos fenómenos son más marcados en las lesiones del lado izquierdo y se describen con amplitud en el capítulo 23.

En suma, cabe decir que todas las partes de los lóbulos frontales participan en todas las esferas de la actividad motora, desde las etapas de planeación hasta la ejecución final. Esto se aplica no sólo a los movimientos voluntarios, sino también a todas las reacciones posturales y la actividad habitual.

Cambios cognitivos e intelectuales En general cuando se habla de aspectos cognitivos y conductuales de la función del lóbulo frontal se hace referencia a las partes más anteriores (premotoras) más que a las partes motoras y lingüísticas. En este caso se afronta una paradoja. Estas partes del encéfalo humano desarrolladas en forma más reciente, y a veces llamadas "órgano de la civilización", tienen las funciones más evasivas.

Harlow fue el primero en divulgar los efectos de las lesiones de los lóbulos frontales en su famoso caso publicado en 1868; éste ha sido el tema de numerosas monografías desde entonces. Su paciente, Phineas Gage, era un sobrestante de cuadrilla de trabajadores del ferrocarril, capacitado y temeroso de Dios que se volvió irreverente, disipado, irresponsable y vacilante (abiertamente confabulador) tras sufrir una lesión causada por una explosión que le clavó una gran barra de hierro en los lóbulos frontales. En las palabras de Harlow "ya no era el conocido Gage". Otro ejemplo igual de impresionante es el del paciente de Dandy (motivo de una monografía de Brickner) que se sometió a lobotomía frontal bilateral durante la remoción de un meningioma. Feuchtwanger, en un estudio clínico de 200 casos de lesión del lóbulo frontal, quedó impresionado por la falta de iniciativa, vacilación, cambios de humor (euforia) y falta de atención sin déficit intelectuales y de la memoria; Rylander, en una monografía clásica, describió cambios semejantes en pacientes que se sometieron a lobectomías frontales unilaterales y bilaterales (véase abajo). Kleist, bajo el término *alogia*, enfatizó la importancia de la falta de capacidad para el pensamiento abstracto, como se demostró en pruebas de analogías, proverbios, definiciones, etc. Jacobsen observó en chimpancés que la remoción de las partes premotoras de los lóbulos frontales producía indiferencia social, docilidad, placidez, olvido y dificultad para la solución de problemas, hallazgos que condujeron a Egaz Moniz, en 1936, a realizar lobotomías prefrontales en pacientes psicóticos (véase Damasio). Esta operación y su sucesora, la leucotomía premotora (sección de la sustancia blanca premotora), alcanzaron su mayor popularidad en el decenio de 1940 y brindaron la oportunidad de estudiar los efectos de un rango amplio de lesiones del lóbulo frontal en un gran número de pacientes.

Los hallazgos en pacientes sometidos a leucotomía frontal son el tema de una controversia interminable. Algunos autores indican que en la operación no ocurrieron efectos apreciables o fueron escasos, inclusive con las lesiones bilaterales. Otros insisten en que si se usaran las pruebas adecuadas, se demostraría una serie de cambios cognitivos y conductuales predecibles y diagnósticos. Walsh resumió de manera adecuada los argumentos en pro y en contra, y lo inadecuado de muchos estudios, tanto en los métodos de exploración como en la verificación anatómica de las lesiones (la extensión y la localización de las lesiones varían de manera considerable y están influidas por los efectos clínicos). Se admite que los pacientes que se sometieron a una lobotomía frontal bilateral, si acaso, presentan una ligera alteración de la función de la memoria o la función cognitiva según se midió mediante pruebas de inteligencia y se asegura que no ocurrió pérdida del estado de alerta y orientación. Además algunos pacientes que estaban incapacitados por esquizofrenia, depresión ansiosa, neurosis obsesivo-compulsiva o un síndrome de dolor crónico mejoraron con respecto a sus síntomas psiquiátricos y de dolor. Sin embargo, muchos pacientes quedaron con cambios en la personalidad, gran parte por el estrés de sus familias. Estos individuos eran indiferentes a los problemas de otros; no se preocupaban por los efectos de su conducta; carecían de tacto, se distraían, eran ineptos desde el punto de vista social y experimentaban descargas eufóricas y emocionales.

Luria elaboró un interesante concepto de la función de los lóbulos frontales en la actividad intelectual. Postuló que la solución de problemas de cualquier clase (perceptuales, constructivos, aritméticos, psicolingüísticos o lógicos, que se definen también como conducta con una finalidad) pasa por cuatro etapas: 1) especificación del problema y las condiciones en las que surge (en otras palabras, se percibe una finalidad y se establecen las condiciones relacionadas con ésta); 2) formulación de un plan de acción o estrategia, que requiere iniciar al mismo tiempo ciertas actividades lingüísticas en sucesión ordenada; 3) ejecución, que incluye puesta en práctica y control del plan, y 4) verificación o comparación de los resultados contra el plan original para ver si fue adecuado. Desde luego esta actividad psicológica compleja debe comprender

muchas partes del cerebro y sufrirá merma como resultado de una lesión en cualquiera de las partes que contribuyen al sistema funcional. Luria observó que cuando los lóbulos frontales se lesionan a causa de enfermedad, no sólo ocurren enlentecimiento psicomotor general y distracción con facilidad sino también un análisis erróneo de los aspectos antes listados del problema. "El plan de acción que se selecciona pierde con prontitud su influencia reguladora sobre la conducta global y se sustituye por perseveración de un enlace particular del acto motor o por la influencia de alguna conexión establecida durante experiencias pasadas del paciente." Más aún, se observa incapacidad para distinguir entre las secuencias esenciales en el análisis y para comparar la solución final con la concepción original del problema. Aunque este esquema parece plausible, como la "pérdida de la actitud abstracta" de Goldstein (el paciente piensa en forma concreta, es decir, razona y reacciona de manera directa con la situación del estímulo), estos análisis psicofisiológicos de los procesos mentales son en gran medida teóricos y los factores a los que se refieren no pueden medirse con facilidad.

En la jerga actual, se dice que el lóbulo frontal, y en particular sus componentes prefrontales, desempeñan una "función ejecutiva" que equivale al control global de otras funciones cognitivas. Ello permite una especie de "autovigilancia" que guía la selección de estrategias para resolver problemas, la inhibición de respuestas incorrectas, la capacidad de abordar cambios de foco y novedad en tareas, y tal vez la posibilidad de hacer generalizaciones a partir de la experiencia. De hecho, todas las capacidades para adaptarse a cambios en las circunstancias requieren la participación de esta función ejecutiva. A diferencia de algunas de las propiedades psíquicas mencionadas, éstas pueden medirse mediante pruebas, pero también pueden observarse durante la exploración clínica en la forma de deterioro para la solución de problemas, por repetitividad y estereotipos, y por la ineptitud para superar situaciones sociales sencillas. Es probable que tal función se manifieste por la dificultad que todas las personas muestran para conservar la "corriente" de conciencia o de "ideación".

Otras alteraciones de la conducta y la personalidad La falta de iniciativa y espontaneidad es el efecto más frecuente de la enfermedad del lóbulo frontal, y es mucho más fácil de observar que de cuantificar. En las formas hasta cierto punto leves de este trastorno los pacientes exhiben pereza del pensamiento, el lenguaje y la acción, y caen en tal estado sin quejarse. Son tolerantes a la mayor parte de las situaciones en las que se les coloca, aunque pueden actuar de modo irracional durante periodos breves si se irritan, y al parecer son incapaces de pensar en las consecuencias de sus actos. Dejan a los miembros de la familia responder a las preguntas y "llevar la palabra", e intercalan una observación sólo rara vez y de manera impredecible. Las preguntas que se dirigen a estos pacientes pueden provocar sólo una respuesta breve y sin calificación. Una vez que inician una tarea, pueden persistir en ella ("fijos al estímulo"); es decir, tienden a perseverar. Fuster, en sus estudios de la corteza premotora, enfatiza la falla a través del tiempo para mantener los sucesos en orden seriado (trastorno de la graduación temporal) y para integrar nuevos sucesos e información con los datos aprendidos antes. La placidez es un aspecto notable de esta conducta. El temor, la ansiedad, la preocupación por uno mismo, la hipocondriasis, las quejas de dolor crónico y la depresión se reducen en caso de enfermedad del lóbulo frontal, como en la lobotomía frontal.

La enfermedad bilateral extensa se acompaña de reducción cuantitativa de toda la actividad psicomotora. El número de movimientos, palabras habladas y pensamientos por unidad de tiempo disminuye. Grados más leves de este estado, relacionados con retraso en las respuestas, se denominan *abulia* (pág. 359); los más graves toman la forma de mutismo *acinético* (pág. 305), en el que el paciente no paralizado, alerta y capaz de moverse y hablar, se recuesta o se sienta inmóvil y silencioso durante días o aun semanas. La localización de este trastorno es muy imprecisa. Se atribuye a lesiones bilaterales en las regiones frontales ventromediales o las conexiones frontodiencefálicas. Laplane encontró que la falta de motivación del paciente con lesiones bifrontales y la del que tiene lesiones bipalidales son la misma, aunque cabría esperar que en este último caso se manifiesten más como bradicinesia que como bradifrenia (lentitud de pensamiento). Benson (y Kleist y otros antes que él) relacionaron el síndrome de apatía y falta de iniciativa con lesiones de las convexidades sagital o mediodorsal, y el estado jocoso, imprudente y socialmente inapropiado (véase más adelante) con lesiones frontales orbitarias y dorsolaterales. En la experiencia de los autores, esta división sólo se cumple de manera aproximada.

El estado opuesto, en cierto sentido, es el síndrome de hiperactividad o "impulsividad orgánica" descrito por von Economo en niños que sobrevivieron a un ataque de encefalitis letárgica. En los pacientes de los autores este último síndrome se relacionó con lesiones combinadas de los lóbulos frontal y temporal, por lo general traumáticas pero también encefalíticas, aunque no pudieron establecerse correlaciones clinicopatológicas precisas. Estos pacientes pueden mostrar también participación breve pero intensa en cierta actividad sin una finalidad, como distribuir papeles en el desván o acumular objetos o alimentos. A menudo la combatividad y el insomnio extremo o un ciclo de sueño trastornado de algún otro modo forman parte del síndrome. La hiperactividad de los varones jóvenes y la manía o la hipomanía de la enfermedad maniacodepresiva, a pesar de los síntomas semejantes, también carecen de una base anatómica conocida.

Además de los trastornos de la iniciativa y la espontaneidad, las lesiones del lóbulo frontal producen otros cambios de la personalidad y la conducta. También éstos son más fáciles de observar en el ambiente natural del paciente (p. ej., por sus familiares) que de medir mediante pruebas psicológicas. Es difícil encontrar un término para todos estos cambios de la personalidad. Algunos pacientes, en particular los que experimentan lesiones inferofrontales, se sienten impulsados a hacer chistes tontos que resultan inapropiados en una situación determinada, el llamado *Witzelsucht* o "moria"; están socialmente desinhibidos y no perciben su conducta anormal. El paciente ya no es el ser humano sensible, compasivo y eficaz que fue, y pierde sus maneras ordinarias de reaccionar con afecto a los familiares y los amigos. En los casos más avanzados hay una reducción respecto a las convenciones sociales e interés sólo por la satisfacción personal inmediata. El paciente parece perder una "teoría de la mente" inherente, mediante la cual el sujeto normal identifica las motivaciones y los procesos ideatorios de otras personas pensantes; ello ocasiona la incapacidad de incorporar dichos factores en sus respuestas. Estos cambios, observados en forma característica en pacientes lobotomizados, se reconocieron como un precio muy alto a pagar por la pérdida de los rasgos neuróticos, el dolor, la depresión y la "autopreocupación torturante", razón por la que se efectuaban las lobotomías; de aquí que el procedimiento se haya vuelto obsoleto.

Los efectos de las lesiones premotoras unilaterales aún atormentan a los clínicos. Si dichas lesiones son pequeñas, sus efectos son imperceptibles; inclusive una gran lesión, como un tumor, puede escapar durante mucho tiempo a la identificación. Rylander, por medio de estudios psicológicos cuidadosos, demostró que los pacientes con lesiones de uno u otro lóbulos frontales manifestaban una mínima elevación e inestabilidad del ánimo, con mayor locuacidad y tendencia a bromas, pérdida del tacto, incapacidad de adaptarse a una nueva situación y desaparición de la capacidad de iniciativa, cambios que en la experiencia de los autores se identifican con más facilidad si la lesión está en el hemisferio derecho. Las lesiones grandes de la zona frontal izquierda tienen mayor predisposición a originar abulia en los enfermos atendidos por los autores.

En general los autores concuerdan en que los déficit cognitivos e individuales de mayor importancia se relacionan con lesiones de las porciones dorsolaterales de los lóbulos promotores, y los cambios de personalidad, humor o talante y conducta con lesiones de las partes orbitarias mediales, aunque a menudo los dos tipos de trastorno se fusionan. El diagnóstico de las lesiones de las regiones

orbitarias se facilita al identificar anosmia unilateral o atrofia óptica, como sucede en caso de meningioma del surco olfatorio.

La experiencia de los autores con lesiones de lóbulo frontal, derivada sobre todo de pacientes con traumas o rotura de aneurismas de la comunicante anterior, afirma la mayor parte de los conceptos señalados antes. El más evidente es el trastorno abúlico e hipocinético que parece volver lentos los procesos mentales que participan en todas las formas del funcionamiento cerebral. La falta de atención y persistencia en todas las tareas asignadas constituye otro de los principales signos de dicho trastorno; al mismo tiempo, como aparente paradoja, puede haber impulsividad en todas las reacciones y perseveración. Tal estado no puede atribuirse de manera específica a las lesiones premotoras, puesto que quizá sea un reflejo de un trastorno más general del sistema talamolímbico o el sistema talamocortical activador o reticular. De hecho las lesiones talámicas mediales bilaterales pueden originar el mismo síndrome, y Degos y colaboradores describen un "síndrome del lóbulo frontal" grave en relación con las lesiones bilaterales de la circunvolución cingulada anterior. Es notable que estas estructuras tengan conexiones íntimas con las cortezas premotoras.

Aunque la función del lóbulo frontal es el tema de numerosas publicaciones y especulaciones interminables (véanse las revisiones de Stuss y Benson, y de Damasio), aún no surge un concepto unificado de esta función —tal vez porque los lóbulos frontales son demasiado grandes y abarcan varios sistemas heterogéneos. No hay duda de que la mente experimenta cambios como consecuencia de la enfermedad de las partes premotoras de los lóbulos frontales, pero con frecuencia es difícil precisar de qué manera cambió. Quizás en la actualidad sea mejor considerar los lóbulos frontales como la parte del encéfalo que orienta e impulsa con rapidez y eficacia al individuo, con todas las percepciones y los conceptos formados con las experiencias pasadas, para la acción que se proyecta hacia el futuro.

Los tests psicológicos de utilidad particular para definir la presencia de alguna afección del lóbulo frontal por lo general se estructuran para detectar la capacidad de persistir en una tarea, y siguiendo una orden, para cambiar "el foco" mental. Incluyen la prueba Wisconsin de escoger cartas, la de Stroop de dar nombre a colores, ordenamiento de imágenes, "rastrear" (un estudio de dos partes en que la persona traza líneas y al azar conecta en primer lugar números predispuestos en una hoja en su orden debido y después conecta los números y letras que correspondan en ese orden) y es el equivalente verbal de "rastrear" (véase adelante), y la prueba de Luria de postura de la mano en tres etapas. Las últimas dos pruebas son una parte muy popular de la valoración neurológica directa de sujetos en quienes se sospechan lesiones del lóbulo frontal. En la prueba de numerar el alfabeto se pide al paciente que a cada letra del alfabeto asigne un número correspondiente (A-1, B-2, C-3, etc.). En la prueba de Luria se le solicita que imite y reproduzca por sí mismo una serie de tres "gestos manuales", en forma típica aplauda la mano contraria con la palma abierta, golpee la palma con el puño cerrado y después la golpee con el borde de la mano abierta. Los individuos con lesiones frontales de uno o ambos lados tienen dificultad para realizar la prueba en orden preciso, y a menudo muestran gestos de perseveración, de asistencia o algunos no deseados. Luria destacó que la homogeneidad cinética natural de la transición de la posición de una mano a la siguiente se pierde y hay tendencia a perseverar. (Él se inclinaba a hacer la prueba con la sucesión del brazo impulsado hacia delante, cerrar el puño y formar un anillo con los primeros dos dedos.) Sin embargo, no hay que olvidar que pueden surgir deficiencias similares en la ejecución en todos los estados confusionales y de falta de atención y en las apraxias. Es posible evaluar con mayor facilidad actos psíquicos más complejos que denoten la presencia de afección del lóbulo frontal, pero son menos específicos porque también se alteran en lesiones de otras regiones encefálicas; incluyen listas seriadas ("memoria funcional"), interpretación de dichos o refranes, pruebas de respuesta motora rápida y otras más.

Los efectos de la enfermedad del lóbulo frontal pueden resumirse como sigue:

I. Efectos de la enfermedad frontal unilateral, ya sea izquierda o derecha.
   A. Hemiplejía espástica contralateral.
   B. Elevación ligera del humor, aumento de la locuacidad, tendencia a hacer chistes (*Witzelsucht*), falta de tacto, dificultad para la adaptación y pérdida de la iniciativa.
   C. Si es por completo premotor o polar, no hay hemiplejía; los reflejos de prensión y succión o de prensión instintiva pueden liberarse.
   D. Anosmia con afección de las partes orbitales.
II. Efectos de la enfermedad frontal derecha.
   A. Hemiplejía izquierda.
   B. Cambios como en I. *B*, *C* y *D*.
III. Efectos de la enfermedad del lóbulo frontal izquierdo.
   A. Hemiplejía derecha.
   B. Trastorno motor del habla con agrafia, con atrofia de los labios y la lengua o sin ella (cap. 23).
   C. Apraxia simpática de la extremidad izquierda (véase pág. 49).
   D. Pérdida de la fluidez asociativa verbal; perseveración.
   E. Cambios como en I. *B*, *C* y *D*.
IV. Efectos de la enfermedad bifrontal.
   A. Hemiplejía bilateral.
   B. Parálisis bulbar espástica (seudobulbar).
   C. Si es prefrontal, abulia o mutismo acinético, incapacidad para conservar la atención y resolver problemas complejos, "pensamiento rígido", afectividad afable, inaptitud social, desinhibición conductual, incapacidad para anticipar situaciones, cambios en el estado de ánimo y diversas combinaciones de movimientos de prensión, succión, imitación obligada o comportamiento de utilización.
   D. Descomposición de la marcha e incontinencia de esfínteres.

SÍNDROMES CAUSADOS POR LESIONES DE LOS LÓBULOS TEMPORALES

Consideraciones anatómicas y fisiológicas

En la figura 22-7 se ilustran los límites de los lóbulos temporales. La fisura de Silvio separa la superficie superior de cada lóbulo temporal del lóbulo frontal y las partes anteriores del lóbulo parietal. No se observa un límite anatómico definido entre el lóbulo temporal y el lóbulo occipital o la parte posterior del lóbulo parietal, pero la circunvolución angular sirve como marca de referencia de este último.

La rama inferior de la arteria cerebral media irriga la convexidad del lóbulo y la rama temporal de la arteria cerebral posterior irriga las caras medial e inferior, inclusive el hipocampo.

El lóbulo temporal comprende las circunvoluciones temporal superior, media e inferior, occipitotemporal lateral, fusiforme, lingual, parahipocámpica e hipocámpica, y las circunvoluciones transversas de Heschl; estas últimas constituyen el área receptora auditiva primaria y se localizan dentro de la fisura de Silvio. Esta área tiene una distribución tonotópica; las fibras que transmiten los tonos elevados terminan en la porción medial de la circunvolución y las que transmiten tonos bajos lo hacen en las porciones lateral y más rostral (Merzenich y Brugge). El plano temporal (área 22), una parte integral de la corteza auditiva, se encuentra justo por detrás de las circunvoluciones de Heschl, sobre la superficie superior del lóbulo temporal. El plano izquierdo es más grande en los individuos diestros. Existen conexiones recíprocas ricas

entre los cuerpos geniculados internos y las circunvoluciones de Heschl. Estas últimas se proyectan hacia la corteza de asociación unimodal de la circunvolución temporal superior, que a su vez se proyecta hacia las regiones paralímbica y límbica del lóbulo temporal y a las cortezas de asociación heteromodal temporal y frontal, y la parte inferior del lóbulo parietal. También hay un sistema de fibras que se proyecta de manera retrógrada hacia el cuerpo geniculado interno y los centros auditivos inferiores. La zona receptora cortical para los impulsos laberínticos está menos bien delimitada que la de la audición, pero es probable que se localice en el banco inferior de la fisura de Silvio, justo por detrás del área receptora de la audición. La función de las partes internas del lóbulo temporal en la percepción olfatoria y gustatoria está menos bien delimitada, aunque los focos convulsivos en la región del gancho (convulsiones del uncus) a menudo excitan alucinaciones de estos sentidos.

Las circunvoluciones temporales media e inferior (áreas 21 y 37) reciben un contingente masivo de fibras de la corteza estriada (área 17) y las áreas visuales paraestriadas (áreas 18 y 19). Las áreas visuales temporales establecen conexiones abundantes con las zonas límbica medial, rinencefálica (olfativa), orbitofrontal, parietal y occipital de la corteza, lo que permite una interconexión íntima de las zonas corticales encargadas de la visión y la audición.

La porción superior del lóbulo temporal dominante se encarga de los aspectos acústicos o receptivos del lenguaje, como se expone en el capítulo 23, en que se presenta el tema. Las circunvoluciones media e inferior son el sitio de discriminación visual; reciben sistemas de fibras desde el estriado y las cortezas visuales paraestriadas, y a su vez envían proyecciones a zonas corticales como las de asociación visual contralateral, prefrontal heteromodal, temporal superior, límbica y paralímbica. Es posible que estos sistemas se encarguen de funciones discriminatorias visuales como orientación espacial, estimación de la profundidad y la distancia, visión estereoscópica y percepción de los matices. De manera semejante la corteza auditiva unimodal está conectada íntimamente con una serie de áreas de asociación auditiva en la circunvolución temporal superior y estas últimas lo están con áreas heteromodales prefrontales y temporoparietales, y con áreas límbicas (véase Mesulam). La mayor parte de estos sistemas auditivos se identifica en el macaco, pero es probable que participen en las discriminaciones auditivas verbal y no verbal complejas en el ser humano.

Antes se creía que el hipocampo estaba relacionado con el sistema olfatorio, pero ahora se sabe que las lesiones en este sitio no alteran el sentido del olfato. La función del hipocampo y otras estructuras de la formación hipocámpica (circunvolución dentada, subículo, corteza entorrinal y circunvolución parahipocámpica) tiene importancia máxima en las funciones de aprendizaje y memoria descritas en el capítulo 21. Existen conexiones abundantes entre el lóbulo temporal medial y todo el sistema límbico. Por ello MacLean se refirió a estas partes como “encéfalo visceral” y Williams como “encéfalo emocional”. Este concepto anatómico comprende el hipocampo, los núcleos amigdaloides, los arcos y las porciones límbicas de las regiones frontales inferior y media, la corteza del cíngulo y los núcleos septales y subcorticales relacionados (véase cap. 25).

La mayor parte de la corteza del lóbulo temporal, inclusive las circunvoluciones de Heschl, cuenta con capas piramidal y granulosa bastante bien desarrolladas. En este sentido se parece más a la corteza granulosa de las regiones frontal y premotora, y a las porciones inferiores de los lóbulos parietales. A diferencia de la neocorteza de seis capas, el hipocampo y la circunvolución dentada son típicos de la porción filogenéticamente más antigua de la alocorteza de tres capas.

Un sistema masivo de fibras se proyecta desde las zonas estriada y paraestriada de los lóbulos occipitales a las porciones inferior y medial de los lóbulos temporales. Estos últimos se conectan entre sí a través de la comisura anterior y la parte media del cuerpo calloso; el fascículo inferior, o uncinado, conecta la región temporal anterior con la orbitaria frontal. El fascículo arqueado conecta la parte posterosuperior del lóbulo temporal con la corteza motora y el área de Broca (pág. 421).

Desde el punto de vista fisiológico cabe plantear dos ideas: que el lóbulo temporal es el gran integrador de “sensaciones, emociones y conducta” (Williams), y que está en actividad continua durante toda la vida. Al parecer el lóbulo temporal es el sitio donde las modalidades sensoriales se integran en la autopercepción final (criterio cartesiano del conocimiento de uno mismo como persona dotada de mente). Mecanismos integrados suprasensitivos semejantes operan en el lóbulo parietal, pero sólo en éste entran en relación estrecha con la vida instintiva y emocional del individuo. La autopercepción requiere también una corriente coherente y secuencial de pensamiento. El sitio en que se percibe con exactitud “la corriente de conciencia” (el término que utilizó William James para el fluir constante del pensamiento) aún es un punto no resuelto. Ante la exigencia de que debe estar cerca de otras experiencias sensitivas integradas y que se incorpora a las funciones del lóbulo temporal propias del lenguaje y la memoria, es poco probable que se sitúe en los lóbulos temporales. Durante los años intermedios del siglo XX el lóbulo temporal fue el foco principal de los estudios del funcionamiento del cerebro. En el siglo XIX, Hughlings Jackson sugirió ciertos indicios de su función en la vida personal y emocional del individuo, derivados de un análisis muy concienzudo de los estados psíquicos que acompañan a las convulsiones del lóbulo temporal. Más tarde las observaciones de Penfield y colaboradores acerca de los efectos de la estimulación de los lóbulos temporales en el paciente epiléptico que conserva el conocimiento revelaron parte de sus funciones complejas. Después aparecieron numerosos escritos respecto a su anatomía, las redes neuronales y los circuitos por los cuales se conecta con otras estructuras corticales y subcorticales, y los efectos de su interrupción sobre las emociones, la conducta y la percepción sensitiva. Los escritos clásicos de este tema incluyen el capítulo de Williams referente a los síndromes de los lóbulos temporales en *Handbook of Clinical Neurology*, y las monografías de Penfield y Rasmussen (*The Cerebral Cortex of Man*), y de Alajouanine y colaboradores (*Les Grandes Activités du Lobe Temporale*).

Efectos clínicos de las lesiones del lóbulo temporal

Por conveniencia para la exposición los síntomas consecuentes de la enfermedad del lóbulo temporal pueden dividirse en trastornos de los sentidos especiales (visual, auditivo, olfatorio y gustativo), la percepción del tiempo, el lenguaje, la memoria, las emociones y la conducta. Las funciones de la parte superior del lóbulo dominante y sus partes del hipocampo y límbica son de importancia central en el lenguaje, la memoria y el aprendizaje, y en la vida emocional del individuo. Varias de estas funciones y sus trastornos tienen tal importancia y alcance que se dedican capítulos separados a ellas. El lenguaje se estudia en el capítulo 23, la memoria en el 21, y la neurología de las emociones y la conducta en el 25; por ello estos temas se omiten en el presente capítulo.

Trastornos visuales En el capítulo 13 (referente a la visión) se señaló que las lesiones de la sustancia blanca de las partes central y posterior del lóbulo temporal afectan de manera característica las fibras arqueadas inferiores de la vía geniculocalcarina (asa de Meyer). Esto ocasiona cuadrantanopsia homónima superior, por lo general no del todo congruente. No obstante, se observa una variabilidad considerable en la distribución de las fibras visuales conforme pasan alrededor del asta temporal del ventrículo lateral; esto explica la pequeñez del defecto de campo en algunos pacientes

después de lobectomía temporal o accidente vascular cerebral y la extensión hacia el campo inferior en otros. La cuadrantanopsia por una lesión dominante suele combinarse con afasia.

Las lesiones bilaterales de los lóbulos temporales vuelven al macaco psicológicamente ciego. Puede ver y capturar los objetos, pero no los reconoce hasta que los explora con la boca. Pierde las reacciones emocionales naturales, como el miedo. Este síndrome, que recibe el nombre de síndrome de Klüver y Bucy, se identifica en forma parcial en el ser humano (pág. 448). Milner y McFie y colaboradores descubrieron grados menores de impercepción visual mediante pruebas especiales.

Alucinaciones visuales de forma compleja, aun las del propio paciente (autoscopia), aparecen durante las convulsiones del lóbulo temporal. En sus estudios de estimulación Penfield fue capaz de inducir lo que llamó "ilusiones interpretativas" (impresiones alteradas del presente) y de reactivar las experiencias pasadas en forma bastante completa y vívida en relación con sus emociones originales. También las anomalías del lóbulo temporal pueden deformar la percepción visual; los objetos que se ven pueden parecer muy grandes (macropsia) o muy pequeños (micropsia), demasiado cercanos o demasiado lejanos, o irreales. Algunas alucinaciones visuales tienen un componente auditivo: una figura imaginaria puede hablar y moverse y, al mismo tiempo, desencadenar una emoción intensa en el paciente. Toda la experiencia puede parecer no natural e irreal, pero no es igual a los trastornos visuoespaciales del esquema del cuerpo, que se consideran con los trastornos del lóbulo parietal más adelante.

Sordera cortical Se sabe que las lesiones bilaterales de las circunvoluciones transversas de Heschl causan sordera. En su famosa revisión de 1 337 casos de afasia informados hasta 1992, Henschen encontró a nueve pacientes en quienes estas partes fueron destruidas por lesiones vasculares restringidas, con sordera resultante. La bibliografía médica actual consigna muchos casos más de este tipo; las lesiones de otras partes de los lóbulos temporales carecen de efecto sobre la audición. Estas observaciones constituyen la base de la localización del área receptora auditiva primaria en la corteza de las circunvoluciones transversas (sobre todo la primera), sobre la superficie posterosuperior del lóbulo temporal, en la profundidad de la fisura de Silvio (áreas 41 y 42). Las lesiones subcorticales que interrumpen las fibras que corren desde ambos cuerpos geniculados internos hacia las circunvoluciones transversas, como en los dos casos de Tanaka y colaboradores, tienen el mismo efecto. Con lesiones temporales superiores del lado izquierdo también suele haber afasia, a causa de la proximidad de las circunvoluciones transversas y la corteza de asociación temporal superior. Hécaen remarcó que las personas sordas desde el punto de vista cortical pueden parecer no enterarse de su sordera, estado similar al de las personas ciegas que actúan como si pudieran ver (síndrome de Anton, véase más adelante).

Durante mucho tiempo se pensó que las lesiones unilaterales de la circunvolución de Heschl no tenían efecto alguno en la audición; sin embargo, se observó que es posible detectar diversos déficit sutiles con métodos cuidadosos. Si se aplican estímulos auditivos muy breves, el umbral de sensación aumenta en el oído del lado contrario a la lesión. Además, aunque las lesiones unilaterales no disminuyen la percepción de los tonos puros o las palabras pronunciadas con claridad, el oído contralateral a una lesión temporal es menos eficiente si las condiciones de la audición se tornan más difíciles (prueba binaural). Por ejemplo, si las palabras se deforman un poco (filtradas por medios electrónicos para alterar las consonantes), se escuchan menos bien con el oído contralateral a la lesión. Asimismo el paciente tiene más dificultades para igualar el volumen de los sonidos que se le presentan por ambos oídos y también para percibir los números o las diferentes pala-bras pronunciadas con rapidez (escucha dicótica).

Agnosias auditivas Las lesiones de las zonas secundarias (asociación unimodal) de la corteza auditiva —área 22 y parte del área 21— no tienen efecto sobre la percepción de los sonidos y los tonos puros. Sin embargo, la percepción de combinaciones complejas de sonidos se altera de manera grave. Este trastorno, o agnosia auditiva, adopta diversas formas, como incapacidad para reconocer los sonidos, las diferentes notas musicales (amusia) y las palabras, y tal vez cada una tenga una base anatómica un tanto diferente.

En la *agnosia para los sonidos*, las sensaciones auditivas no pueden distinguirse unas de otras. Los sonidos diversos como el tañer de campanas, la acción de arrugar un papel, el agua corriente o el sonido de una sirena se perciben como iguales. El trastorno suele relacionarse con sordera verbal (pág. 421 y siguientes) o con amusia. Hécaen observó agnosia para los sonidos sola en apenas dos casos; un paciente identificó sólo la mitad de 26 sonidos familiares y el otro no pudo reconocer ninguno excepto el tictac de un reloj. Pero en ambos pacientes el audiograma resultó normal y ninguno tenía problemas para comprender las palabras habladas. En ambos la lesión afectó el lóbulo temporal derecho y el cuerpo calloso estaba intacto.

La *amusia* es la más complicada porque la apreciación de la música tiene diversos aspectos: reconocimiento de una melodía familiar y capacidad para nombrarla, percepción de tono y timbre, y habilidad para producir, leer y escribir música. Se conocen muchos informes de músicos que se volvieron sordos a las palabras con lesiones del lóbulo temporal dominante, pero que retuvieron su reconocimiento de la música y su capacidad para producirla. Otros se tornaron agnósticos para la música pero no para las palabras y algunos más eran agnósicos tanto para palabras como para música. Según Segarra y Quadfasel, el trastorno del reconocimiento de la música es el resultado de lesiones de la circunvolución temporal media y no de lesiones a nivel del polo del lóbulo temporal, como lo postuló Henschen. Muchos otros estudios señalan que la circunvolución temporal superior interviene en estos déficit. Puede acompañarse de pérdida de la capacidad para percibir y producir ritmo. De cualquier modo, se cree que en casi todos los casos interviene el lóbulo temporal de la mitad contraria, que es el encargado del lenguaje (es decir, del lado derecho).

Los estudios de Milner de pacientes que se sometieron a lobectomía temporal apoyan la apreciación de que la percepción de la música se altera en las lesiones del lóbulo temporal no dominante. Esta investigadora encontró una disminución con importancia estadística de la apreciación del paciente de lo que duraban las notas, el timbre, la intensidad de los sonidos y la memoria de las melodías después de lobectomía temporal derecha; los pacientes sometidos a lobectomía temporal izquierda conservan estas capacidades sin importar que la intervención quirúrgica incluya las circunvoluciones de Heschl. Shankweiler efectuó observaciones similares, pero además notó que los pacientes tenían dificultades para denominar una nota o dar el nombre de una melodía tras la lobectomía temporal izquierda.

Observaciones más recientes permiten realizar interpretaciones un tanto diferentes. Tramo y Bharucha examinaron los mecanismos que median el reconocimiento y la discriminación del timbre (calidad tonal distintiva producida por un instrumento musical particular) en pacientes en los que los hemisferios derecho e izquierdo se separaron mediante callosotomía. Encontraron que *cada* hemisferio podía reconocer el timbre, algo mejor el hemisferio izquierdo que el derecho. Además se observó que las lesiones de la corteza auditiva derecha trastornan el reconocimiento de la melodía (secuencia temporal de tonos) y la armonía (sonido de tonos simultáneos). Sin embargo, si se añaden palabras a la melodía, entonces tanto las lesiones del lado izquierdo como del derecho trastornan su reconocimiento (Samson y Zatorre). Con base en los estudios de imagenología funcional, parece que la región frontal inferior izquierda se activa por tareas que incluyen la identificación de música familiar (Platel y col.), como si ésta fuera una prueba semántica, pero el escuchar de manera pasiva las melodías activa las regiones temporal superior derecha y occipital (Zatorre y col.).

Si se consideran en conjunto, estos datos sugieren que el hemisferio no dominante es importante para el reconocimiento de la armonía y la melodía (en ausencia de palabras), pero que la mención de los nombres de las escalas musicales y todo los aspectos semánticos (escritura y lectura) de la música requieren la integridad de los lóbulos dominantes temporal y quizá del frontal.

Sordera verbal (agnosia verbal auditiva) En esencia la sordera verbal es una alteración de la función del lóbulo temporal izquierdo para la descodificación de las señales acústicas del habla y su conversión en palabras comprensibles. Éste es el elemento esencial en la afasia de Wernicke, que se revisa en la página 421. Sin embargo, la sordera verbal puede ocurrir de manera aislada, sin otros rasgos de la afasia de Wernicke. Además la agnosia verbal puede combinarse con agnosia para los sonidos y la música, o estas dos pueden ocurrir por separado.

Ilusiones auditivas Las lesiones del lóbulo temporal que dejan intacta la audición pueden ocasionar un trastorno auditivo en el que los sonidos se perciben con mayor o menor intensidad que la normal. Es posible que los sonidos o las palabras parezcan extraños o desagradables, o pueden parecer repeticiones, un tipo de perseveración sensorial. Si también se presentan alucinaciones auditivas, es posible que experimenten alteraciones similares. Tales paracusias tienen una duración indefinida y también alteran la apreciación musical por el cambio de timbre o tonalidad.

Alucinaciones auditivas (véase también cap. 15) En el caso de las lesiones de los lóbulos temporales, las alucinaciones pueden ser elementales (murmullos, ruidos soplantes, ruido de agua que corre o de motores en marcha, silbidos, sirenas, ruidos resonantes y otros) o complejas (temas musicales, coros o voces). Los sonidos y los temas musicales suelen escucharse con más claridad que las voces. Los pacientes son capaces de reconocer las alucinaciones por lo que son, o convencerse de que las voces son reales y responder a ellas con emoción intensa. La audición puede extinguirse antes o durante la alucinación.

En la epilepsia del lóbulo temporal las alucinaciones auditivas ocurren en forma aislada o en combinación con alucinaciones visuales o gustativas, deformaciones visuales, mareos y afasia. Pueden producirse alucinaciones basadas en experiencias recordadas (alucinaciones experienciales, en la terminología de Penfield y Rasmussen).

La anatomía de las lesiones subyacentes a las ilusiones y las alucinaciones auditivas aún no se estudia por completo. En algunos casos estos fenómenos sensoriales se combinan con agnosia verbal auditiva (o no verbal); por tanto las partes superior y posterior del lóbulo temporal dominante o de ambos lóbulos están afectadas. La correlación clinicoanatómica se dificulta en los casos de tumores que deforman el encéfalo sin destruirlo por completo y que también producen edema del tejido circundante. Más aún, a menudo no está claro si los síntomas se deben a destrucción o excitación del tejido, es decir, las descargas convulsivas, que actúan de una manera semejante a la estimulación eléctrica de las áreas corticales auditivas. Se informan alucinaciones elementales y estados de ensoñación con lesiones de cualquier lóbulo temporal, en tanto que las alucinaciones auditivas más complejas y las particularmente polimodales (visuales y auditivas) ocurren más a menudo con las lesiones del lado izquierdo. Hay que destacar que las alucinaciones auditivas complejas pero informes (p. ej., el momento en que una orquesta se "afina"), así como las secuencias enteras de música y canto, surgen en el caso de lesiones que al parecer están limitadas al puente (*alucinosis auditiva pontina*, como se señala en el cap. 15).

Resulta tentador relacionar las alucinaciones auditivas complejas con trastornos de las áreas de asociación auditiva que rodean las circunvoluciones de Heschl, pero los datos con que se cuenta no justifican del todo esta suposición. En los pacientes esquizofrénicos las áreas activadas durante un periodo de alucinación auditiva incluyen no sólo las circunvoluciones de Heschl sino también el hipocampo y otras estructuras distribuidas con amplitud en el hemisferio dominante (véase cap. 58).

Trastornos vestibulares En las partes superior y posterior del lóbulo temporal (por detrás de la corteza auditiva primaria) se encuentra un área que responde a la estimulación vestibular mediante la alteración del sentido personal de la verticalidad en relación con el ambiente. Si un lado de la zona mencionada se destruye, el único efecto clínico puede ser una ilusión de que el entorno se orienta hacia ese lado o está "invertido" o de cabeza; más a menudo sólo se presentan cambios sutiles en los movimientos oculares con la estimulación optocinética. La activación epiléptica de esta área induce vértigo o sensación de desequilibrio. Como se señaló en el capítulo 25, es posible que se presente epilepsia vertiginosa pura pero es una rareza, y si el vértigo precede a una convulsión, por lo general es momentáneo y se sumerge con prontitud en otros componentes del ataque convulsivo.

Trastornos de la percepción del tiempo En las convulsiones del lóbulo temporal que se originan en cualquier lado, puede parecer que el tiempo se detiene o que pasa con gran rapidez. Es posible que cuando el paciente se recupera de una crisis convulsiva de este tipo mire en forma repetida el reloj, puesto que perdió el sentido del tiempo. Assal y Bindschaedler informaron una anomalía extraordinaria del sentido del tiempo en la que el paciente siempre ponía la fecha tres días por delante de los reales. Años antes experimentó afasia por accidente vascular del hemisferio izquierdo, pero el trastorno del sentido del tiempo ocurrió después de un accidente vascular del lóbulo temporal izquierdo que también produjo sordera cortical.

Desde luego los trastornos más frecuentes del sentido del tiempo se presentan como parte de los estados confusionales de cualquier tipo. La tendencia usual es que el paciente informe la fecha actual como una anterior y mucho menos a menudo como una posterior. En esta situación las respuestas varían entre una exploración y la siguiente. La persona con amnesia de Korsakoff no puede situar hechos en sus relaciones cronológicas exactas, tal vez porque carece de memoria retentiva, una función asignable a los lóbulos temporales mediales.

Trastornos del olfato y el gusto (véase también cap. 12) La anatomía y la fisiología centrales de estos dos sentidos son muy evasivas. Brodal concluyó que el hipocampo no participaba. Sin embargo, los focos convulsivos en la parte medial del lóbulo temporal (en la región del gancho) pueden ocasionar alucinaciones olfatorias. Este "ataque uncinado", como lo designaron al principio Jackson y Stewart, a menudo se acompañaba de un estado de ensoñación o, en las palabras de Penfield, de un "aura intelectual". Las áreas centrales que se identifican desde el punto de vista fisiológico con el olfato son las cortezas orbitofrontal posterior, subcallosa, temporal anterior e insular, es decir, las áreas que median las funciones viscerales.

En comparación, las alucinaciones gustativas son raras. La estimulación del área insular posterior desencadenó una sensación de gusto con trastornos de la función alimentaria (Penfield y Faulk). Existen casos en los que una lesión del lóbulo temporal medial produjo alucinaciones tanto gustativas como olfatorias. En ocasiones el paciente no puede decidir si experimentó un olor anormal, un sabor anormal o ambas cosas. La anatomía y la fisiología del olfato y el gusto se estudian en el capítulo 12.

Otros síndromes (no auditivos) Entre la formación del hipocampo (sobre la superficie inferomedial del lóbulo temporal) y las áreas auditivas primaria y secundaria (circunvoluciones transver-

sas de Heschl y circunvolución temporal superior respectivamente) se encuentra una gran ampliación inferolateral del lóbulo temporal que sólo tiene funciones integradoras que pueden asignársele de manera vaga. El defecto en el recuerdo de palabras (*disnomia amnésica*) es una anomalía que a menudo se observa con lesiones de estas partes del lóbulo temporal dominante. La estimulación de las partes posteriores de la primera y la segunda circunvoluciones temporales de los pacientes epilépticos que tienen el conocimiento completo puede desencadenar recuerdos complejos e imágenes visuales y auditivas, algunas con gran contenido emocional (Penfield y Roberts).

La pérdida de algunas capacidades de integración visual, y en particular el reconocimiento o identificación de caras (prosopagnosia), suele atribuirse a lesiones de los lóbulos occipitales inferiores como se expondrá más adelante, pero en dicha área también intervienen los bordes del lóbulo temporal inferior vecino.

Estudios psicológicos cuidadosos descubrieron una diferencia entre los efectos de la lobectomía temporal parcial dominante y la no dominante (Milner). Con la primera se observaron disnomia y trastornos en el aprendizaje del material presentado por el sentido de la audición; en el último caso ocurrió trastorno del aprendizaje del material presentado por medios visuales. Además cerca de 20% de los pacientes que se sometieron a lobectomía temporal, izquierda o derecha, mostró un síndrome semejante al que se produce a causa de las lesiones de las regiones premotoras. Quizá sea más importante aún la observación de que los casos restantes manifestaron pocos defectos de la personalidad o la conducta o ninguno.

Trastornos de la memoria, las emociones y la conducta Por último debe llamarse la atención sobre la función central del lóbulo temporal, en particular sus porciones hipocámpica y límbica, en la memoria y el aprendizaje, y la vida emocional del individuo. Como se indicó antes, estas funciones y estos trastornos merecen capítulos separados. La memoria se estudia en el capítulo 21 y la neurología de las emociones y la conducta en el 25.

En resumen los síndromes del lóbulo temporal humano son los siguientes:

I. Efectos de la enfermedad unilateral del lóbulo temporal dominante.
   A. Cuadrantanopsia homónima superior.
   B. Afasia de Wernicke (sordera a las palabras, agnosia verbal auditiva).
   C. Amusia (algunos tipos).
   D. Trastorno en las pruebas del material verbal presentado a través del sentido del oído.
   E. Disnomia o afasia amnésica.
   F. Agnosia visual.
   G. A veces, síndrome amnésico (Korsakoff).
II. Efectos de la enfermedad unilateral del lóbulo temporal no dominante.
   A. Cuadrantanopsia homónima superior.
   B. Incapacidad para juzgar las relaciones espaciales en algunos casos.
   C. Trastorno en las pruebas del material no verbal presentado por medios visuales.
   D. Agnosia para los sonidos y ciertas cualidades de la música.
III. Efectos de la enfermedad de cualquier lóbulo temporal.
   A. Alucinaciones auditivas, visuales, olfatorias y gustativas.
   B. Estados de ensoñación con convulsiones uncinadas.
   C. Cambios emocionales y de la conducta.
   D. Delirio (por lo general no dominante).
   E. Trastornos de la percepción del tiempo.
IV. Efectos de la enfermedad bilateral.
   A. Defecto amnésico de Korsakoff (formaciones del hipocampo).
   B. Apatía y placidez.
   C. Hipermetamorfopsia (compulsión por atender todos los estímulos visuales), hiperoralidad, hipersexualidad, indiferencia emocional (síndrome de Klüver-Bucy; en el hombre rara vez ocurre el síndrome completo).

SÍNDROMES CAUSADOS POR LESIONES DE LOS LÓBULOS PARIETALES

Consideraciones anatómicas y fisiológicas

Esta parte del cerebro, que yace por detrás del surco central y arriba de la fisura de Silvio, es la menos bien delineada (fig. 22-7). Su límite posterior, donde se continúa con el lóbulo occipital, es poco preciso, lo mismo que el límite inferior, donde se relaciona con el lóbulo temporal. En su lado medial el surco parietooccipital marca el borde posterior, que se completa mediante la extensión de la línea del surco hacia abajo hasta la escotadura preoccipital sobre el borde inferior del hemisferio. El lóbulo parietal contiene dos surcos importantes: el surco poscentral, que forma el límite posterior de la corteza somestésica, y el surco interparietal, que corre en sentido anteroposterior desde la mitad del surco central posterior y separa el cuerpo del lóbulo parietal en lobulillos superior e inferior (figs. 22-2 y 22-7). El lobulillo parietal inferior está compuesto por la circunvolución (giro) supramarginal (área 40 de Brodmann) y la circunvolución (giro) angular (área 39). La arquitectura de la circunvolución (giro) poscentral es típica de todas las áreas receptivas primarias (corteza granular homotípica). El resto del lóbulo parietal recuerda la corteza de asociación, ambas unimodal y heteromodal, de los lóbulos frontal y temporal.

Los lobulillos parietales superior e inferior y las zonas adyacentes de los lóbulos temporal y occipital son bastante más grandes en los seres humanos que en cualquiera de los otros primates y son relativamente lentos si se considera su estado funcional total (después de los siete años de edad). Esta área de la corteza heteromodal tiene grandes fibras de conexión con los lóbulos frontal, occipital y temporal del mismo hemisferio y, a través de la parte media del cuerpo calloso, con las zonas correspondientes del hemisferio opuesto.

La *circunvolución poscentral,* o *corteza somatosensitiva primaria*, recibe la mayor parte de sus proyecciones aferentes desde el núcleo talámico ventroposterior, que es la terminación de las vías somatosensitivas ascendentes. La mitad contralateral del cuerpo está representada de manera somatotópica sobre el banco posterior de la fisura de Rolando. Está demostrado que en el macaco se proyectan fibras aferentes fusiformes hacia el área 3a, fibras aferentes cutáneas hacia las áreas 3b y 1, y fibras aferentes conjuntas hacia el área 2 (Kaas). La estimulación del borde posterior de la fisura de Rolando desencadena una sensación de adormecimiento, hormigueo y de movimiento. Penfield destacó que estas ilusiones táctiles rara vez se acompañan de dolor, sensación de calor o de frío. La estimulación de la corteza motora puede producir sensaciones semejantes, como los focos convulsivos que descargan desde estas regiones. La corteza sensitiva primaria se proyecta hacia el lóbulo parietal superior (área 5), que es la corteza de asociación somatosensitiva. Es probable que algunas partes de las áreas 1, 3 y 5 (excepto las representaciones de la mano y el pie) se conecten, a través del cuerpo calloso, con la corteza somatosensitiva opuesta. Existe cierta incertidumbre para definir si el área 7 (que se encuentra por detrás del área 5) es somatosensitiva unimodal o visual y somatosensitiva heteromodal; desde luego recibe un gran contingente de fibras del lóbulo occipital.

La estimulación eléctrica de la corteza y las porciones superior e inferior de los lóbulos parietales no produce efectos motores o

sensitivos específicos en el ser humano. Sin embargo, a este nivel se sobreponen las zonas terciarias de la visión, la audición y la sensación somática, cuya integración supramodal es esencial para que el individuo se percate del espacio y de su propia persona, y para ciertos aspectos del lenguaje y los cálculos, como se menciona más adelante.

El lóbulo parietal está irrigado por la arteria cerebral media, las divisiones inferior y superior se distribuyen en los lobulillos inferior y superior, respectivamente, aunque la distribución vascular en esta área es variable.

A pesar de la predicción pesimista de Critchley de que establecer una fórmula de la función parietal normal resultará una "tarea vana y sin resultados", los conceptos de las actividades de esta parte del encéfalo ahora asumen cierto grado de orden. Hay pocos motivos para dudar que la corteza parietal anterior contiene los mecanismos para las percepciones táctiles. Las funciones táctiles discriminativas, listadas más adelante, están organizadas en las áreas sensitivas secundarias más posteriores. Pero la mayor parte del lóbulo parietal funciona como centro para integrar la información somatosensitiva con la visual y auditiva para elaborar la percepción interna del propio cuerpo (esquema corporal) y sus relaciones con el espacio extracorpóreo. Las conexiones con los lóbulos frontal y occipital proveen la información propioceptiva y visual necesaria para el movimiento del cuerpo y la manipulación de objetos, así como para ciertas actividades constructivas (apraxia constructiva). El trastorno de estas funciones implica lesiones de los lóbulos parietales, con mayor claridad el no dominante (derecho). Asimismo, los perfiles conceptuales con los que se ejecutan los actos motores voluntarios y complejos dependen de la integridad de los lóbulos parietales, en particular el lóbulo dominante. Los defectos en dicha región originan apraxia ideomotora, como se expone adelante. La comprensión de las palabras habladas y escritas es una función de las circunvoluciones supramarginal y angular del lóbulo parietal dominante, como se señala en el capítulo 23. El reconocimiento y el empleo de los números, los principios y los cálculos aritméticos, que tienen atributos espaciales importantes, son otras funciones que se integran en especial a través de estas estructuras.

Efectos clínicos de las lesiones del lóbulo parietal

No hay ningún otro territorio dentro del encéfalo que supere a los lóbulos parietales en la rica variedad de fenómenos clínicos que se exponen bajo condiciones de enfermedad. Lo que ahora se sabe acerca de los efectos de la enfermedad del lóbulo parietal contrasta de manera notable con lo que se pensaba en el siglo XIX, época en que estos lóbulos, en las obras clásicas de Oppenheim y Gowers, se consideraban "áreas silenciosas". Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la enfermedad del lóbulo parietal pueden ser sutiles y requerir técnicas especiales para identificarse; la interpretación de estas anomalías de la función en términos de una fisiología y una psicología coherentes y plausibles es aún más difícil.

Un aspecto muy cercano al "elemento central" de las características conductuales complejas que nacen de lesiones de los lóbulos parietales es el problema de la *agnosia*. La agnosia se mencionó ya al hablar de lesiones de los lóbulos temporales que afectan el lenguaje, y aparecen signos similares en las lesiones del lóbulo occipital como se expone más adelante. En ambos contextos, el término mencionado denota la falta de reconocimiento de una entidad que no puede atribuirse a un defecto en la modalidad sensitiva primaria. Como consecuencia de la ampliación del término *agnosia* para incluir pérdida de funciones integradas más complejas, como se describe después, surgen diversos cuadros de deficiencias desconcertantes. Los síndromes en cuestión dejan al descubierto propiedades del lóbulo parietal que podrían intervenir en un mapa del esquema corporal y del espacio topográfico externo, capacidad de calcular, diferenciar entre izquierda y derecha, escribir palabras y otros problemas. El hecho de que la *apraxia*, imposibilidad de realizar una orden, a pesar de que se conserven las funciones motoras y sensitivas, es sobre todo resultado de daño del lóbulo parietal, y la relación de las apraxias con el lenguaje y entre ellas mismas, deja al descubierto uno de los puntos más complejos de la neurología conductual. En párrafos siguientes de este capítulo se expondrán los aspectos teóricos de la agnosia, en particular la vinculada con perturbaciones del "procesamiento" visual.

Síndromes corticales sensoriales Verger describió por primera vez los efectos de las lesiones del lóbulo parietal sobre la sensación somática y más adelante lo hicieron con mayor amplitud Déjerine, en su monografía *L'agnosie corticale*, y Head y Holmes. Estos últimos señalaron las interrelaciones estrechas entre el tálamo y la corteza sensitiva en su importante artículo publicado en 1911. Como se puntualizó en la página 133, el defecto es en esencia de *discriminación sensitiva*, es decir, trastorno o pérdida del sentido de posición y los movimientos pasivos, y la capacidad para localizar los estímulos táctiles, térmicos y nocivos aplicados a la superficie del cuerpo; para distinguir los objetos por su tamaño, forma y textura (astereognosia); reconocer las figuras que se trazan sobre la piel; distinguir entre los contactos sencillos y dobles (discriminación de dos puntos), e identificar la dirección del movimiento de un estímulo táctil. En contraste la percepción de los estímulos dolorosos, táctiles, de presión, vibratorios y térmicos se conserva *más o menos intacta*. Este tipo de defecto sensorial a veces se conoce como "cortical", aunque las lesiones de las conexiones subcorticales también pueden producirlo. Los estudios clinicoanatómicos indican que las lesiones parietocorticales que dejan indemne la circunvolución central ocasionan sólo cambios somatosensoriales transitorios en el mejor de los casos (Corkin y col., Carmon y Benton).

Los estudios de Semmes y Corkin y colaboradores plantearon el tema de los déficit sensoriales bilaterales con lesiones en sólo una circunvolución poscentral. En las pruebas de sensibilidad a la presión, discriminación de dos puntos, localización de punto, sentido de posición y reconocimiento táctil de dos objetos, encontraron trastornos bilaterales en casi la mitad de sus pacientes con lesiones unilaterales, pero los déficit fueron siempre más graves a nivel contralateral y sobre todo en la mano. Los trastornos de la sensación discriminativa y el tema de la agnosia táctil se discuten con mayor amplitud en el capítulo 9.

Déjerine y Mouzon describieron otro síndrome sensorial parietal en el que los sentidos de tacto, presión, dolor, temperatura, vibración y posición se pierden en un lado del cuerpo o en una extremidad. Este síndrome, que suele relacionarse con una lesión talámica, también puede ocurrir con lesiones agudas grandes (infartos, hemorragias) en la sustancia blanca central y subcortical del lóbulo parietal contralateral; en el último caso estos síntomas desaparecen con el tiempo y dejan defectos más ligeros en la discriminación sensorial. Las lesiones más pequeñas, en particular las resultantes de un golpe indirecto sobre el cráneo o un pequeño infarto o una hemorragia, pueden producir un defecto de la percepción cinestésica cutánea en una parte definida de una extremidad, por ejemplo, la mitad cubital o radial de la mano y el antebrazo; estas lesiones cerebrales pueden simular una lesión de nervios periféricos o de raíces nerviosas (Dodge y Meirowsky). Se describe también un *síndrome de dolor seudotalámico* en el lado privado de la sensación (Biemond). En una serie de 12 pacientes de esta clase, descrita por Michel y colaboradores, las lesiones vasculares restringidas a la corteza produjeron dolor ardoroso o constrictivo idéntico al del síndrome de dolor talámico (pág. 141). El malestar abarcó toda la mitad del cuerpo o se equiparó con la región de la hiperestesia cortical; en unos cuantos casos fue paroxístico.

Head y Holmes llamaron la atención sobre diversos aspectos interesantes de los pacientes con defectos sensitivos parietales: fatiga fácil de sus percepciones sensitivas; inconsistencia de las respuestas a los estímulos dolorosos y táctiles; dificultad para dis-

tinguir más de un contacto a la vez; falta de reconocimiento de los estímulos sobre el lado afectado cuando se estimulaba al mismo tiempo el lado sano (inatención o extinción táctiles); tendencia de las sensaciones superficiales de dolor a durar más que el estímulo y a ser hiperpáticas, y aparición de alucinaciones táctiles. De ellos, la evaluación de la extinción sensitiva al presentar o aplicar dos estímulos táctiles al mismo tiempo en ambos lados del cuerpo se convirtió en un componente de los estudios neurológicos de rutina para la búsqueda de lesiones parietales.

Con lesiones anteriores del lóbulo parietal a menudo se observa hemiparesia relacionada, puesto que esta parte del lóbulo parietal contribuye con un número considerable de fibras al fascículo corticoespinal. O, con más frecuencia, sólo hay pobreza de los movimientos o un esfuerzo débil del lado opuesto en ausencia de negligencia somática. Si esta aparente debilidad por una lesión parietal incluye las extremidades afectadas, tienden a mantenerse hipotónicas y la musculatura puede sufrir atrofia de un grado que la inactividad sola no puede explicar. En algunos casos, como se señala más adelante, existe torpeza para alcanzar y sujetar un objeto bajo la guía visual (ataxia óptica), y de modo excepcional, en alguna fase de la recuperación del déficit hemisensitivo, ocurre incoordinación del movimiento y temblor de intención del brazo y la pierna contralaterales, lo que simula un déficit cerebeloso (síndrome seudocerebeloso). Aunque es relativamente rara, está autenticada por los casos que los autores estudiaron. Con lesiones parietales algunas veces el brazo y la mano se mantienen en una postura distónica fija.

Las asomatognosias Este término denota la incapacidad para reconocer parte del cuerpo propio. La idea de que la información sensorial visual y táctil se sintetiza durante el desarrollo en un esquema o una imagen corporal (percepción del propio cuerpo y las relaciones de sus partes entre sí) la formuló con claridad primero Pick, y Brain profundizó con amplitud en este aspecto. Sin embargo, mucho antes de su época se sugirió que esta información es la base de la percepción naciente del individuo como persona, y los filósofos asumieron que esto se debe a la interacción constante entre las percepciones del individuo de sí mismo y las del mundo que lo rodea.

Se piensa que la formación del esquema corporal se basa en la entrada y el almacenamiento constantes de sensaciones provenientes de nuestros cuerpos conforme nos movemos; por tanto la actividad motora es importante durante su desarrollo. No obstante, siempre participa una sensación de espacio extracorpóreo y esto depende de estímulos visuales y laberínticos. Los mecanismos de los que dependen estas percepciones se aprecian mejor al estudiar sus trastornos durante la evolución de las enfermedades neurológicas de los lóbulos parietales.

Anosognosia (asomatognosia unilateral; síndrome de Anton-Babinski) y negación hemiespacial Anton fue el primero en observar que un paciente con hemiplejía densa, por lo general izquierda, puede ser indiferente a la parálisis o no percatarse de ella; más tarde Babinski denominó este trastorno *anosognosia*. Puede expresarse por sí misma de diversas maneras: quizás el paciente actúe como si no pasara nada. Si se le pide que eleve el brazo paralizado, tal vez eleve el intacto o no haga nada. Si se le pregunta si movió el brazo paralizado, quizá diga que sí. Si se le señala su fracaso para hacerlo, el paciente puede admitir que su brazo está algo débil. Si se le dice que está paralizado, puede negarlo y ofrecer una excusa: "Me duele el hombro". Si se le pregunta por qué no se percató de la parálisis, la respuesta podría ser "No soy médico". Algunos pacientes refieren que se sienten como si su lado izquierdo hubiera desaparecido y cuando se les muestra el brazo paralizado pueden negarlo como propio y afirmar que pertenece a alguien, o aun tomarlo con la mano que no está trastornada y quitárselo de la vista. Este trastorno mental, que Hughlings Jackson denominó "cierta clase de imbecilidad", comprende desde luego un defecto somatosensitivo que comprende pérdida de los engramas del esquema corporal almacenados así como negación conceptual de la parálisis e inclusive percepción visual trastornada y negación de la mitad del cuerpo. Debe destacarse que los síntomas afines de pérdida del esquema corporal y falta de apreciación de que existe hemiplejía izquierda son separables, porque algunos pacientes muestran sólo una de las características mencionadas. Para este último fenómeno se utiliza el término *anosognosia de la hemiplejía*.

La lesión causante de las diversas formas de asomatognosia unilateral se localiza en la corteza y la sustancia blanca del lobulillo parietal superior, pero puede extenderse de manera variable a la circunvolución poscentral, las áreas motoras frontales y los lóbulos temporal y occipital, lo que explica en parte las anormalidades relacionadas que se describen más adelante. Una lesión profunda del tálamo ventrolateral y la sustancia blanca yuxtapuesta del lóbulo parietal rara vez produce negligencia contralateral. La asomatognosia unilateral es siete veces más frecuente con las lesiones parietales derechas que con las izquierdas, según las estadísticas de Hécaen. La aparente baja frecuencia de los síntomas del lado derecho se atribuye sólo en parte a su ocultamiento por una afasia relacionada.

La anosognosia suele acompañarse de diversas anomalías adicionales. A menudo la emocionalidad se encuentra embotada en este estado. El paciente tiene ese aspecto, no presta atención, se muestra apático y manifiesta grados variables de confusión general. Puede haber indiferencia a los fracasos, sensación de que falta algo, ilusiones visuales y táctiles cuando la parte paralizada se percibe, alucinaciones de los movimientos y aloqueiria (la estimulación de un lado se percibe en el lado contrario).

Otro grupo común de síntomas parietales consiste en ignorancia de un lado del cuerpo al vestirse y arreglarse ("apraxia del vestido"), con reconocimiento sólo en el lado intacto de los estímulos presentados en ambos lados de manera simultánea (*extinción sensitiva*), desviación de la cabeza y los ojos hacia el lado de la lesión, y torsión del cuerpo en la misma dirección (falla de la atención dirigida al cuerpo y al espacio extracorpóreo en el lado opuesto a la lesión). Es posible que el (o la) paciente no se rasure una mitad de la cara, y se aplique lápiz labial o peine el cabello sólo en esa mitad, o que le resulte imposible colocarse los anteojos, introducir prótesis dentales o colocarse una blusa o vestido cuando se ha puesto al revés una de las mangas (el problema del vestido que se advierte en ambos lados del cuerpo es más bien *apraxia de vestirse*).

El descuido espacial unilateral puede conocerse si se pide a la persona que biseque una línea, dibuje una margarita o un reloj, o nombre todos los objetos de la estancia. Pueden estar presentes la hemianopsia homónima y grados diversos de hemiparesia e interferir en la interpretación de haber "omitido" o descuidado la mitad izquierda del dibujo.

El tipo especial de descuido espacial se refleja en la incapacidad de la persona para reproducir figuras geométricas (*apraxia de construcción*). Se diseñaron diversas pruebas para desencadenar estos trastornos, como indicar la hora al colocar las manecillas del reloj, trazar un mapa, copiar una figura compleja, reproducir construcciones con patrones de varillas y diseños de bloques, efectuar construcciones tridimensionales y armar rompecabezas.

Según Denny-Brown y colaboradores el trastorno básico en estos casos es incapacidad para sumar una serie de "impresiones espaciales" —táctiles, cinestésicas, visuales o auditivas—, defecto al que se refieren como *amorfosíntesis*. En su opinión, la impercepción o ignorancia de un lado del cuerpo y del espacio extracorpóreo representa el trastorno en toda su extensión, que en los grados menores consiste sólo en extinción táctil y visual. Añaden que el trastorno de la sumación espacial es estrictamente contralateral en relación con el lóbulo parietal lesionado, derecho o izquierdo, y que debe distinguirse de la verdadera agnosia, que es un trastorno conceptual y abarca *ambos* lados del cuerpo y el espacio extra-

corpóreo como resultado de lesión de uno de los hemisferios (el dominante). Observaciones más recientes indican que los pacientes con lesiones parietales derechas muestran elementos variables pero menores de ignorancia ipsolateral además de fuertes grados de ignorancia contralateral, lo que sugiere que, *con respecto a la atención espacial, el lóbulo parietal derecho es el verdaderamente dominante* (Weintraub y Mesulam).

Una ingeniosa observación de Bisiach y Luzzatti sugiere que la pérdida de la atención de un lado del medio ambiente se extiende a la representación mental del espacio. A su paciente con una lesión parietal derecha le pidieron que describiera de memoria los edificios que colindan con la *Piazza del Duomo*, primero como si la viera desde una esquina de la plaza y después desde la opuesta. En cada caso, la descripción omitió la mitad izquierda de la plaza desde la perspectiva del observador; la situación tiene algunas semejanzas con la topografagnosia que se describe más adelante.

Quizás otro aspecto de la fisiología del lóbulo parietal, que la enfermedad humana revela, es la pérdida de la conducta exploradora y de la orientación con el brazo contralateral, e inclusive la tendencia a evitar los estímulos táctiles. Mori y Yamadori llaman a este fenómeno "conducta de rechazo". Denny-Brown y Chambers lo atribuyen a liberación de los reflejos de prensión y exploración que sigue a las lesiones de los lóbulos frontales hasta la desinhibición de los automatismos del lóbulo parietal, pero no se cuenta con una manera de confirmarlo. Tiene interés que los pacientes dementes con reflejos de prensión notables no tienden a sujetar las partes de su propio cuerpo a menos que exista una lesión parietal, en cuyo caso puede ocurrir una "autoprensión" del antebrazo opuesto a la lesión (Ropper).

Los tratamientos convencionales en caso de descuido hemiespacial incluyen el uso de cristales prismáticos y entrenamiento en la exploración visual del lado izquierdo. Una estrategia interesante con la que se obtiene mejoría mediante la aplicación de la estimulación vibratoria del lado derecho del cuello es la señalada por Karnath y colaboradores, o la del laberinto ipsolateral por medios calóricos o eléctricos (se logran buenos resultados con un tratamiento similar en algunos casos de tortícolis distónica, cap. 6).

Síndrome de Gerstmann Este síndrome es el ejemplo más impresionante de asomatognosia bilateral y se debe a lesión del lóbulo parietal izquierdo, o dominante. Los aspectos característicos consisten en incapacidad para designar o nombrar los diferentes dedos de ambas manos (agnosia de los dedos), confusión entre los lados derecho e izquierdo del cuerpo, e incapacidad para calcular (discalculia) y escribir (disgrafía). Una o más de estas manifestaciones pueden acompañarse de ceguera a las palabras (alexia) y hemianopsia homónima o cuadrantanopsia inferior, que el paciente no suele percibir. La lesión se sitúa en el *lóbulo parietal inferior* (por debajo del surco interparietal), en particular en el giro angular o la sustancia blanca subyacente del hemisferio izquierdo.

Es motivo de discusión si los cuatro elementos principales del síndrome de Gerstmann tienen una base en común o sólo una relación al azar. Benton estableció que los fenómenos ocurren juntos en una lesión parietal con una frecuencia no mayor que la apraxia construccional, la alexia y la pérdida de la memoria visual, y que cualquier combinación de estos síntomas y los del síndrome de Gerstmann se produce con igual frecuencia en la enfermedad del lóbulo parietal. Otros, inclusive los autores, no concuerdan y creen que la confusión entre derecha e izquierda, la agnosia digital, la agrafia y la acalculia tienen importancia particular, pues se vinculan a través de un defecto unitario en la orientación espacial de los dedos de las manos, los lados del cuerpo y los números. La relación entre los dedos de la mano y la capacidad de numerar resulta en especial desconcertante, y se vincula con otras dificultades en aritmética, que se estudian más adelante.

La *discalculia* ha llamado muy poco la atención, tal vez porque más a menudo es producto de la afasia y la incapacidad del paciente para percatarse del lenguaje numérico. La discalculia primaria suele relacionarse con otros elementos del síndrome de Gerstmann. La dificultad para el cómputo puede ser también parte de la anomalía visuoespacial más compleja del lóbulo parietal no dominante; en este caso hay dificultad para colocar los números en relaciones espaciales específicas mientras se efectúan los cálculos. Estos pacientes no tienen dificultad para leer o escribir los números y pueden describir las reglas del cálculo, pero no pueden efectuar las operaciones de manera correcta con lápiz y papel. Hécaen hizo la distinción entre la discalculia y la anaritmetría; en la primera se trastorna sólo el proceso del cálculo y en la última hay incapacidad para manipular los números y apreciar sus relaciones ordinales. El reconocimiento y la reproducción de los números están intactos en ambos casos. Por tanto cada caso individual requiere un análisis de la manera en la que el cómputo es erróneo.

Las lesiones de la parte *superior del lóbulo parietal* pueden interferir con los movimientos voluntarios de las extremidades opuestas, en particular el brazo, como señaló Holmes. Cuando se trata de alcanzar un blanco presentado a la vista en el campo visual contralateral y en menor grado en el ipsolateral, el movimiento sigue una dirección errónea y dismétrica (la distancia a la que se halla el blanco se juzga mal). Este trastorno de los movimientos, aludido antes en la discusión general de los signos parietales y que a veces se refiere como ataxia óptica, recuerda la ataxia cerebelosa y se explica por el hecho de que las áreas corticales 7 y 5 reciben proyecciones visuales desde las áreas paraestriatales y las propioceptivas del cerebelo, en ambos casos integradas en la corteza parietal multimodal. A su vez las áreas 5 y 7 se proyectan hacia las áreas frontales 6, 8 y 9, en las que la búsqueda ocular y la toma de objetos con la mano se coordinan.

Apraxia ideomotora e ideatoria Como se revisó en el capítulo 3, los pacientes con lesiones parietales *dominantes* que no muestran defectos en la función motora o sensitiva pierden la capacidad para desarrollar destrezas motoras aprendidas al mandato o por imitación. Dejaron de utilizar implementos y herramientas frecuentes en relación con su cuerpo (p. ej., cepillarse los dientes o peinarse el cabello) o en relación con objetos del entorno (como las perillas de puertas o un martillo). La persona sostiene desmañadamente el implemento o parece desconcertarse para comenzar el movimiento o acto. Se piensa que el paciente olvidó las secuencias de los movimientos aprendidos. Los efectos son bilaterales. Es de interés que tanto en la agrafia como en la acalculia el defecto motor parece entremezclarse con defectos agnósicos; de aquí que el término *apractognosia* parezca apropiado.

Con base en las descripciones mencionadas es evidente que los lóbulos parietales izquierdo y derecho funcionan de manera distinta. Desde luego, la diferencia más franca consiste en que las funciones del lenguaje y aritméticas se centran en el hemisferio izquierdo. Por tanto no debe sorprender que las funciones mediadas o relacionadas verbalmente se afecten más con las lesiones del lado izquierdo que con las del derecho. Además debe percibirse que la función del lenguaje comprende conexiones modales cruzadas y es central en relación con las demás funciones cognitivas. Por tanto las tareas de equiparación modal cruzada (audiovisuales, visuoauditivas, visuotáctiles, tactovisuales, audiotáctiles, etc.) están trastornadas de modo más claro en caso de lesión del hemisferio dominante. Estos pacientes pueden leer y comprender las palabras habladas, pero no captan el significado de una frase si contiene elementos de interrelaciones (p. ej., "la hija de la madre" contra "la madre de la hija"; "el hijo del hermano del padre"; "la tez de Juana es más clara que la de Margarita, pero más oscura que la de su hermana"). También se observan dificultades semejantes con los cálculos, como se describió antes. El reconocimiento y la mención de los nombres de las partes del cuerpo y la distinción entre los lados derecho e izquierdo y entre arriba y abajo son otros conceptos espaciales aprendidos mediante el lenguaje que se trastornan en las lesiones del lóbulo parietal dominante.

Trastornos visuales con lesiones parietales Una lesión profunda de la parte inferior de lóbulo parietal, en su unión con el lóbulo temporal, puede comprometer las radiaciones geniculocalcarinas y causar una hemianopsia homónima incongruente; pero con igual frecuencia, en la práctica, el defecto es completo o casi completo y congruente. Una alexia o los componentes del síndrome de Gerstmann pueden relacionarse. Por lo general el nistagmo optocinético se retiene si la lesión es leve y de predominio cortical; con las lesiones profundas, está abolido, con el objetivo móvil en dirección ipsolateral (cap. 14).

Algunas veces el *descuido visual* grave del lado izquierdo es consecuencia de una lesión del giro angular derecho (véase Mort y col.). El problema en su forma más grave se advierte mediante la observación casual del comportamiento del individuo o de dibujos que ha hecho, en los que omite algunas líneas o rasgos del lado izquierdo; sin embargo, la situación puede depender de un síndrome más general llamado *descuido hemiespacial* que se expuso en párrafos anteriores. Los autores mencionados, en concordancia con otros, confirman que el descuido visual puede ocurrir después de lesiones focales en el lóbulo temporal medial posterior (irrigado por la arteria cerebral posterior, a diferencia de la arteria cerebral media que irriga el giro angular del lóbulo parietal inferior); sin embargo, los autores también afirman, con base en estudios de MRI de individuos con accidente vascular cerebral, que las lesiones en el lóbulo temporal superior a las que se atribuía el trastorno, no son las que causan el descuido visual.

En las lesiones parietales posteriores, según observaron Holmes y Horrax, existen déficit en la localización de los estímulos visuales, incapacidad para comparar el tamaño de los objetos, alteraciones para evitar objetos cuando se camina, incapacidad para contar objetos, trastornos de los movimientos oculares de persecución suave y pérdida de la visión estereoscópica. Cogan observó que los ojos pueden desviarse al lado contrario de la lesión en el cierre forzado del párpado, una "espasticidad conjugada de la mirada"; los autores sólo rara vez han podido inducir este signo.

Desorientación visual y trastornos de la localización espacial (topográfica) La orientación espacial depende de la percepción visual, táctil y cinestésica, pero ocurren casos en los que el defecto en la percepción visual predomina. Los pacientes con este trastorno son incapaces de orientarse a sí mismos en un entorno espacial abstracto (*topografoagnosia*). Dichos pacientes no pueden dibujar el piso plano de su casa o un mapa de su ciudad, o de Estados Unidos, y ni describir una ruta familiar —de su casa a su trabajo, por ejemplo— o encontrar su camino en un área familiar. En resumen, perdieron la memoria topográfica. Este trastorno casi siempre se debe a lesiones en la convexidad dorsal de lóbulo parietal derecho y es distinto de la anosognosia expuesta antes.

La mayoría de los pacientes con lesiones agudas grandes del lóbulo parietal derecho presenta un trastorno común e impactante de la conducta motora de los párpados . Su forma más ligera es una desinclinación para abrir los párpados cuando se le habla. Esto da la impresión errónea de que el paciente está somnoliento o estuporoso, pero se encuentra que responde con rapidez a las preguntas que se le susurran. En los casos más graves los párpados se mantienen cerrados y el paciente muestra una fuerte resistencia a abrirlos, hasta el punto de imposibilitar la exploración de pupilas y fondos de los ojos.

Descuido auditivo El defecto en la identificación de la mitad izquierda del entorno no se manifiesta con tanta frecuencia como el descuido visual, pero es igualmente notorio cuando aparece. Muchos pacientes con lesiones agudas del lóbulo parietal derecho al principio no reaccionan a voces o ruidos del lado izquierdo, pero el síndrome rara vez persiste. Sin embargo, en muchos de ellos, estudios especiales demuestran desplazamiento de la dirección del punto de origen percibido de los sonidos hacia la izquierda. El defecto en cuestión puede diferenciarse de la agnosia visual (véase De Renzi y col.); como aspecto curioso, puede empeorar si se introducen "estímulos" o pistas visuales. En diversos casos se detectan diferencias sutiles entre la "dirección" o "asignación" de la atención espacial hacia sonidos (descuido auditivo) y una distorsión en su localización, pero la lesión principal suele estar en el lóbulo superior derecho, y el mismo "sesgo" o error que corresponde a las lesiones del hemisferio izquierdo también se observa en los casos de falta de atención visual.

Los efectos de las enfermedades de los lóbulos parietales se resumen como sigue:

I. Efectos de enfermedad unilateral en el lóbulo parietal, derecho o izquierdo.
   A. Síndrome corticosensitivo y extinción sensitiva (o hemianestesia total con grandes lesiones agudas de la sustancia blanca).
   B. Hemiparesia leve (variable), atrofia muscular unilateral en niños, hipotonía, pobreza de movimientos, hemiataxia (ocasional).
   C. Hemianopsia homónima o cuadrantanopsia inferior (incongruente o congruente) o falta de atención visual.
   D. Abolición de nistagmo optocinético con un blanco móvil hacia el lado de la lesión.
   E. Descuido de la mitad contraria del espacio externo (más notable en las lesiones del lóbulo parietal derecho; véase adelante).
II. Efectos de enfermedad unilateral del lóbulo parietal dominante (izquierdo) (en pacientes con uso predominante de la mano derecha y muchos zurdos), los fenómenos adicionales incluyen.
   A. Trastornos del lenguaje (en particular alexia).
   B. Síndrome de Gerstmann (disgrafia, discalculia, agnosia digital, confusión derecha-izquierda).
   C. Agnosia táctil (astereognosia bimanual).
   D. Apraxia ideomotora e ideatoria bilateral (véase cap. 3).
III. Efectos de enfermedad unilateral en el lóbulo parietal no dominante (derecho).
   A. Trastornos visuoespaciales.
   B. Pérdida de la memoria topográfica.
   C. Anosognosia, apraxia de vestirse y de construcción (los trastornos anteriores pueden ocurrir junto con lesiones de cualquiera de los dos hemisferios, pero se observan más a menudo y con mayor intensidad en las del no dominante).
   D. Confusión.
   E. Tendencia a conservar los párpados cerrados, resistencia a su abertura, y blefaroespasmo.
IV. Efectos de enfermedades bilaterales de los lóbulos parietales
   A. Falta de percepción espacial visual, desorientación espacial y síndrome completo o parcial de Balint (*apraxia óptica*).

En todos estos síndromes parietales, si la enfermedad tiene la extensión suficiente, puede observarse reducción de la capacidad para pensar con claridad, así como falta de atención y trastornos de la memoria.

Aún es imposible presentar una fórmula global de la función del lóbulo parietal. Parece razonablemente cierto que, además de la percepción de los impulsos somatosensitivos (circunvolución poscentral), el lóbulo parietal participa en la integración de todos los datos sensitivos, en especial los que permiten percatarse del cuerpo, así como la percepción de los alrededores y la relación del cuerpo con el espacio extracorpóreo y con los objetos del ambiente entre sí. En este sentido el lóbulo parietal puede considerarse un órgano sensitivo especial de alto orden, el sitio de las integraciones

transmodales (intersensitivas), sobre todo las táctiles y visuales, que constituyen la base de los conceptos de las relaciones espaciales. En esta forma, las lesiones parietales causan trastornos de tipos específicos de la conciencia de sí mismo o la autopercepción que están vinculados con modalidades sensitivas, pero no ocurren en la forma fundamental que es consecuencia de lesiones del lóbulo temporal.

Las referencias de utilidad en relación con la función parietal incluyen la monografía de Critchley acerca de los lóbulos parietales y el capítulo de Botez y colaboradores de la obra *Handbook of Clinical Neurology*.

SÍNDROMES CAUSADOS POR LESIONES DE LOS LÓBULOS OCCIPITALES

Consideraciones anatómicas y fisiológicas

Los lóbulos occipitales son las terminaciones de las vías geniculocalcarinas y son esenciales para la percepción y el reconocimiento visuales. Cada una de estas partes del encéfalo tiene una gran superficie medial y superficies lateral e inferior un poco más pequeñas (fig. 22-7). La fisura parietooccipital es el límite medial franco con el lóbulo parietal, pero en sentido lateral se fusiona con los lóbulos parietal y temporal. La gran fisura calcarina corre en dirección anteroposterior desde el polo del lóbulo occipital hacia la rodilla del cuerpo calloso; el área 17, la corteza receptora visual idiotípica primaria, se sitúa sobre sus bordes (fig. 22-2). Es la típica corteza homotípica pero es única porque su cuarta capa receptora está dividida en dos laminillas de células granulosas por una banda muy engrosada de fibras mielínicas, la banda externa de Baillarger. Esta banda, denominada también *línea* o *banda de Gennari*, se percibe a simple vista y da su nombre a esta área: *corteza estriada*. La mayor parte del área 17 es la terminación de las fibras retinomaculares (fig. 13-2). La corteza paraestriada (áreas 18 y 19) carece de la línea de Gennari y se parece a la corteza de asociación unimodal granulosa del resto del cerebro. El área 17 contiene células que se activan al recibir impulsos de la vía geniculocalcarina homolateral (como se puede suponer, corresponden exclusivamente al campo visual contralateral); estas células están interconectadas y se proyectan también hacia las células de las áreas 18 y 19. Estas últimas se conectan entre sí y con las circunvoluciones angulares, las circunvoluciones temporales lateral y medial, las áreas motoras frontales, las áreas límbica y paralímbica, y las áreas correspondientes del hemisferio opuesto a través del tercio posterior (esplenio o rodete) del cuerpo calloso.

Los lóbulos occipitales están irrigados por las arterias cerebrales posteriores y sus ramas, ya sea de manera directa en la mayoría de los individuos o a través de una rama embrionaria persistente de la arteria carótida interna en unos cuantos (arteria cerebral posterior “fetal”). Una zona pequeña del polo occipital recibe sangre de la rama inferior de la arteria cerebral media (el dato anterior asume importancia en el hallazgo clínico de “indemnidad de la mácula”, que se expone en la pág. 218).

Las conexiones entre estas diversas áreas en el lóbulo occipital son complicadas, y desde luego la vieja idea de que el área 17 se activa por impulsos provenientes de las neuronas geniculadas externas y que esta actividad que se transfiere y se elabora en ellas hacia las áreas 18 y 19, no es del todo cierta. En realidad las neuronas geniculadas externas activan cuatro o cinco campos receptores occipitales y las fibras del área 17 se proyectan hasta cerca de otras 20 áreas visuales, de las que cinco se identifican con mayor claridad. Estas áreas visuales extraestriadas se localizan en la língula y las regiones posteriores de los lóbulos occipitales. Los monos con lesiones bilaterales en las zonas visuales temporales pierden su capacidad para identificar los objetos; en las lesiones parietales posteriores ocurre pérdida de la capacidad para localizar objetos. Además, como mostraron Hubel y Wiesel, los patrones neuronales de respuesta en ambos lóbulos occipitales a los márgenes y estímulos visuales móviles, a los efectos de encendido y apagado de luz, y a los colores son muy diferentes de lo que se supuso en un principio. De aquí que la forma, la localización, el color y el movimiento tengan mecanismos de localización separados. Las monografías de Polyak y de Miller contienen información detallada de la anatomía y la fisiología de esta parte del encéfalo.

Efectos clínicos de las lesiones del lóbulo occipital

Defectos de los campos visuales En el capítulo 13 se describió la anomalía clínica más familiar resultante de lesión de un lóbulo occipital, la *hemianopsia homónima*. La destrucción extensa suprime toda la visión en la mitad correspondiente de cada campo visual. En la lesión neoplásica que abarca por último toda la región estriada, el defecto de campo puede extenderse desde la periferia hasta el centro y la pérdida de la visión de los colores (hemiacromatopsia) precede a la pérdida de la percepción de negro y blanco. Las lesiones que destruyen sólo parte de la corteza estriada en un lado producen defectos de campo característicos que indican con precisión los sitios donde las lesiones se encuentran. La lesión confinada al polo del lóbulo occipital produce un defecto hemianópsico central que divide la mácula y deja intactos los campos periféricos. Esta observación indica que la mitad de cada mácula está representada de manera unilateral y que las máculas pueden afectarse (dividirse) en caso de hemianopsia. Las lesiones bilaterales de los polos occipitales, como en la embolia de las arterias cerebrales posteriores, da por resultado hemianopsias centrales bilaterales. Los defectos unilaterales de cuadrante y los altitudinales de campo que se deben a lesiones estriadas indican que la corteza en un lado, por arriba o por debajo de la fisura calcarina, está lesionada. La corteza por debajo de la fisura es el sitio terminal de las fibras provenientes de la mitad inferior de la retina; el defecto de campo resultante ocurre en el cuadrante superior y viceversa. La mayor parte de los defectos altitudinales bilaterales puede rastrearse hasta lesiones occipitales bilaterales incompletas (corteza o partes terminales de las vías geniculocalcarinas). Head y Holmes describieron varios de estos casos debidos a heridas por escopetazo; en la actualidad la causa común es infarto embólico o trombótico.

Como se indicó en el capítulo 13, la hemianopsia homónima que se produce al seccionar un lóbulo occipital no es absoluta. En el mono se preservan la orientación visuoespacial y la capacidad para alcanzar los objetos en movimiento en el campo defectuoso (Denny-Brown y Chambers). En el ser humano también pueden verse luces centelleantes y objetos en movimiento en el campo ciego aun sin que el paciente se percate por completo. Weiskrantz y colaboradores designaron esas funciones preservadas como “cieguismos” o “vista ciega”. Como asunto práctico, es útil destacar que las respuestas optocinéticas suelen estar indemnes en los déficit hemianópticos de origen occipital, pero en la experiencia de los autores tal situación no siempre ocurre en los accidentes cerebrovasculares occipitales, lo que quizá se deba en parte al edema vecino o la hemorragia causada por el infarto.

Ceguera cortical En las lesiones bilaterales de los lóbulos occipitales (destrucción del área 17 de ambos hemisferios) se pierde la visión y el cierre reflejo de los párpados a las luces brillantes o los fenómenos amenazadores. El grado de ceguera puede ser equivalente al que ocurre después de la enucleación de los ojos o el corte de los nervios ópticos. Los reflejos pupilares a la luz se preservan, puesto que dependen de las fibras visuales que terminan en el mesencéfalo, cerca de los cuerpos geniculados (véase fig. 14-6). Por lo general no se perciben cambios en las retinas, aunque van Buren describió atrofia óptica ligera en los monos mucho tiempo

después de que los cortes occipitales se efectuaron. Los ojos aún son capaces de moverse a todos los límites de desplazamiento, pero no puede desencadenarse nistagmo optocinético. La imaginación visual y las imágenes visuales de los sueños se preservan. Con raras excepciones, no es posible evocar potenciales corticales en los lóbulos occipitales mediante destellos luminosos o cambios de los patrones (respuesta visual evocada) y el ritmo alfa se pierde en el electroencefalograma (EEG) (cap. 2).

Las lesiones bilaterales menos completas dejan al paciente con grados variables de percepción visual. También puede haber alucinaciones visuales de tipos elemental o complejo. Gloning y colaboradores estudiaron con cuidado el modo de recuperación de la ceguera cortical; estos autores describieron un progreso regular desde la ceguera cortical a través de la agnosia visual y la función perceptiva trastornada en parte hasta la recuperación. Aun si esta última ocurre, el paciente puede quejarse de fatiga visual (astenopía) y dificultades para la fijación y la fusión.

La causa habitual de la ceguera cortical es oclusión de las arterias cerebrales posteriores (embólica o trombótica) o el equivalente, oclusión de la arteria basilar en su porción distal. El infarto también afecta las regiones temporales mediales o los tálamos, con el resultante defecto amnésico de Korsakoff y una variedad de déficit neurológicos referibles al mesencéfalo alto y el diencéfalo (somnolencia, mutismo acinético; véase pág. 305). La encefalopatía hipertensiva, eclámptica e hipóxica-isquémica, la enfermedad de Schilder y otras leucodistrofias, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, los infartos cerebrales posteriores al paro cardiaco y los gliomas bilaterales son otras causas de ceguera cortical. Una forma transitoria de ceguera cortical puede presentarse con traumatismo craneal, migraña o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos del lupus eritematoso y como una consecuencia de la inyección intravascular de medio de contraste y la administración de diferentes fármacos como el interferón alfa o la ciclosporina. En el caso de los últimos fármacos los estudios de imagenología revelan leucoencefalopatía posterior reversible, similar en apariencia a la que ocurre en la encefalopatía hipertensiva.

Anosognosia visual (síndrome de Anton) La característica principal de este síndrome es la negación de la ceguera por un paciente que desde luego no puede ver. Actúa como si pudiera hacerlo y cuando intenta caminar choca con los objetos, hasta el grado de lesionarse. Puede ofrecer excusas por sus dificultades: "perdí mis anteojos", "la luz está muy mortecina", etc.; o quizá sólo muestre indiferencia a la pérdida de la visión. En los casos de negación de la ceguera las lesiones se extienden más allá de la corteza estriada y abarcan las áreas de asociación visual.

Rara vez ocurre el trastorno opuesto: el paciente puede ver objetos pequeños pero afirma estar ciego. Este individuo camina evitando los obstáculos, levanta migajas o comprimidos de la mesa y atrapa una pequeña pelota que se le lanza desde cierta distancia. Damasio sugiere que éste podría ser un tipo de desorientación visual pero con suficiente información visual residual para guiar la mano, y que la lesión se encontrará en las áreas de asociación visual que están por arriba de la corteza calcarina.

Ilusiones visuales (metamorfopsias) Estos fenómenos pueden presentarse como distorsiones de la forma, el tamaño, el movimiento o el color. En un grupo de 83 pacientes con anomalías de la percepción visual, Hécaen encontró que 71 cayeron en uno de cuatro encabezados: deformación de la imagen, cambio del tamaño, ilusión de movimiento o combinación de los tres fenómenos. Ilusiones de este tipo se informan con lesiones confinadas a los lóbulos occipitales pero con mayor frecuencia se deben a lesiones occipitoparietales u occipitotemporales compartidas, por cuya razón también se consideran en las secciones iniciales de este capítulo y en los capítulos 13 y 16. El hemisferio derecho parece afectarse más a menudo que el izquierdo. Las ilusiones de movimiento ocurren con mayor frecuencia con lesiones temporales posteriores, la poliopía (un objeto aparece como dos o más) más a menudo con lesiones occipitales (aunque puede ocurrir en caso de histeria) y la palinopsia (perseveración de imágenes visuales) con lesiones tanto parietales como occipitales. Muchos de estos casos presentan defectos de los campos visuales. Las correlaciones anatómicas son imprecisas en todos estos trastornos.

Es probable que exista un elemento de trastorno vestibular subyacente a las metamorfopsias de las lesiones parietooccipitales. Los sistemas vestibular y propioceptivo están representados en los lóbulos parietales de cada lado, y las lesiones a ese nivel son las posibles causantes de percepciones erróneas del movimiento y las relaciones espaciales. (Se sabe que la ilusión de inclinación del ambiente o de visión invertida ocurre como resultado de lesiones parietooccipitales, pero se observa más a menudo con anormalidades del sistema vestibular.)

Alucinaciones visuales Estos fenómenos pueden ser elementales o complejos y ambos tipos tienen aspectos tanto sensoriales como cognitivos. Las alucinaciones elementales (o sin forma) incluyen destellos de luz, colores, puntos luminosos, estrellas, luces múltiples (como velas) y formas geométricas (círculos, cuadros y hexágonos). Pueden ser estacionarias o en movimiento (en zigzag, oscilaciones, vibraciones o pulsaciones). Se parecen mucho a los efectos que Foerster y Penfield obtuvieron al estimular la corteza calcarina en un paciente consciente. Las alucinaciones complejas (o formadas) abarcan objetos, personas o animales y, raras veces, escenas más completas. Indican lesiones de las áreas de asociación visual o sus conexiones con los lóbulos temporales. Pueden ser de tamaño natural, liliputienses o gigantescas. En caso de hemianopsia pueden aparecer en el campo defectuoso o moverse desde el intacto hacia el hemianópsico. Es posible que el paciente piense que las alucinaciones son experiencias falsas o que esté convencido de su realidad. Como la respuesta del paciente suele concordar con la naturaleza de la alucinación, podría reaccionar con miedo de una visión amenazadora o de manera casual si su contenido es benigno.

El cuadro clínico en el que ocurren las alucinaciones visuales varía. Los centelleos blancos y negros más simples en movimiento son parte de la migraña. Otros fenómenos, algunos coloridos, se presentan como auras de las convulsiones. A menudo se relacionan con hemianopsia homónima, como ya se indicó. Con frecuencia se presentan también como parte de un estado confusional o un delirio (cap. 20). Pueden surgir fenómenos similares como parte de alucinaciones hipnológicas en el síndrome de narcolepsia-cataplexia. En la "alucinosis peduncular" de Lhermitte, las alucinaciones son puramente visuales, tienen un aspecto natural de forma y color —a veces en tonos suaves o pasteles—, se desplazan como lo haría un dibujo animado y el paciente los considera fenómenos anormales irreales (conservación de la introspección). La causa usual es isquemia en los territorios de las arterias cerebrales posteriores. En los enfermos de los autores, la alucinosis de este tipo (calificada en forma errónea "peduncular" en la medida en que dicho término denota un pedúnculo cerebral) se vinculó más bien con isquemia mesencefálica alta que obviamente puede abarcar los lóbulos occipitales. Como se indicó antes, las alucinaciones en este trastorno son visuales puras; cuando son polimodales, la lesión se localiza siempre en las partes occipitotemporales del cerebro.

Un síndrome especial de alucinaciones oftalmológicas ocurre en la persona ciega. Las imágenes visuales pueden ser de tipo elemental o complejo, por lo general de personas o animales, y son policrómicas (colores vívidos). Es posible que las alucinaciones ocupen todo el campo visual (en la persona por completo ciega), el campo de un ojo o los campos ciegos correspondientes en el paciente que experimenta hemianopsia homónima. Mover los ojos o cerrar el ojo afectado tiene efectos variables y a veces suprime las alucinaciones. Un fenómeno

similar en pacientes ancianos con alteraciones parciales de la visión se denomina *síndrome de Charles Bonnet*, según el informe de este autor de las alucinaciones visuales que ocurren en una persona "sana". Gold y Rabin revisaron el tópico de la alucinosis senil y Teunisse y colaboradores describieron en detalle a 60 de dichos pacientes. Los últimos autores encontraron que 11% de las personas ancianas con reducción de la visión experimentó estos fenómenos en un momento u otro. En la mayor parte de sus casos las alucinaciones carecieron de significado personal y no fueron angustiantes, pero los pacientes se sintieron muy aliviados al escuchar que no padecían una enfermedad mental. Como dato curioso se señala mejoría de los síntomas con el uso de anticonvulsivos como la gabapentina (Paulig y Mentrup). En la página 220 se presentan más comentarios sobre ese punto.

La enseñanza tradicional señala que las lesiones causantes de las alucinaciones visuales, si pueden identificarse, se encuentran en el lóbulo occipital o en la parte posterior del lóbulo temporal y que las alucinaciones elementales tienen su origen en la corteza occipital en tanto que el de las complejas se encuentra en la corteza temporal. Sin embargo, lo opuesto puede ser pertinente; en algunos casos las alucinaciones formadas se relacionan con lesiones en el lóbulo occipital y las no formadas con lesiones en el lóbulo temporal (Weinberger y Grant). Además, como señalaron con insistencia estos autores, las lesiones que originan alucinaciones visuales, simples o complejas, no siempre se confinan a las estructuras del sistema nervioso central sino que pueden deberse a lesiones a cualquier nivel del aparato neuróptico (retina, nervio óptico, quiasma, etc.).

Como se señaló en el capítulo 20, los fenómenos alucinatorios del delirio no son localizables, pero a veces las evidencias apuntan hacia un origen en el lóbulo temporal.

Agnosias visuales

Agnosia de objetos visuales Este trastorno raro, descrito por primera vez por Lissauer en 1890, consiste en incapacidad para nombrar e indicar el empleo de un objeto que está a la vista mediante palabras habladas o escritas o con gestos. Inclusive el paciente no puede decir la clase genérica del objeto que ve. La agudeza visual está intacta, la mente está clara y el paciente no es afásico, trastornos que son requisitos para el diagnóstico de agnosia. Si el objeto se palpa, se reconoce de inmediato y puede identificarse mediante el olfato o el oído si tiene olor o produce algún ruido. Mover el objeto o colocarlo en su contexto facilita su reconocimiento. En la mayor parte de los casos informados de agnosia de objeto el paciente conserva la agudeza visual normal pero no puede identificar, comparar o nombrar los objetos que se le presentan en cualquier parte de los campos visuales; en caso de nombrarlo mal, el objeto se usa en una forma que refleja la percepción incorrecta. Como dato desconcertante, es posible identificar enfermos que perdieron la capacidad de reconocer sólo una clase de objetos (p. ej., animales o vegetales) y sugieren que en los humanos la información almacenada se agrupa y clasifica en una forma que es necesaria para la percepción visual (los autores no pueden corroborar esta forma en su material). Lissauer concibió el reconocimiento visual de objeto como un fenómeno que incluía dos procesos diferentes: la elaboración de la representación perceptiva a partir de la visión (apercepción) y la impresión gráfica o mapeo de esta representación perceptual en pequeñas percepciones o engramas almacenados de las funciones y asociaciones de dicho objeto, y planteó que la deficiencia de cualquiera de los procesos originaría un defecto en el reconocimiento o identificación visual de un objeto.

Como se indicó en el capítulo 13, la agnosia visual de los objetos suele acompañarse de *agnosia visual verbal (alexia)* y hemianopsia homónima. La mayor parte de los casos presenta además *prosopagnosia* (incapacidad para identificar rostros; véase más adelante). Las lesiones subyacentes suelen ser bilaterales, aunque McCarthy y Warrington relacionaron un caso de agnosia visual de los objetos con una lesión restringida de la región occipitotemporal izquierda (mediante MRI). Dos de los pacientes de los autores con agnosia visual tenían un síndrome amnésico incompleto y un infarto occipital inferior y temporal medial de lado izquierdo, lo que refleja oclusión proximal de la arteria cerebral posterior.

Simultanagnosia Wolpert fue el primero en describir a un paciente que mostró "dislexia de la ortografía" (incapacidad para leer todas las palabras salvo las más breves, pronunciadas letra por letra) e incapacidad para percibir al mismo tiempo todos los elementos de una escena e interpretarla de manera apropiada. En la estructura de la psicología Gestalt, el paciente podía reconocer las partes pero no la totalidad. Se consideró que la base de este trastorno, que Wolpert denominó *simultanagnosia* (un término que se discute mucho), era un defecto cognitivo de la síntesis de las impresiones visuales. Algunos pacientes que experimentan este trastorno tienen hemianopsia homónima derecha; en otros los campos visuales están completos pero un lado se extingue cuando se explora mediante estimulación simultánea doble. Esto forma parte del síndrome de Balint (véase abajo) y sus otros componentes son deficiencias de la búsqueda visual (apraxia ocular) y la captura visual (ataxia óptica), lo que sugiere que todos estos efectos podrían tener búsqueda visual deficiente como fenómeno subyacente. Mediante pruebas taquistoscópicas, Kinsbourne y Warrington observaron que la reducción del tiempo de exposición al estímulo permite percibir en un instante los objetos únicos, pero no dos objetos. Rizzo y Robin proponen que el defecto primario se encuentra en la atención sostenida a la información visuoespacial que está llegando. Nielsen atribuyó este trastorno a una lesión de la porción inferolateral del lóbulo occipital dominante (área 18). Kinsbourne y Warrington encontraron una lesión localizada dentro de la porción inferior del lóbulo occipital izquierdo en un paciente que presentaba "dislexia ortográfica" aislada y simultanagnosia. En otros casos las lesiones son bilaterales en las partes superiores de las cortezas de asociación occipitales.

Síndrome de Balint (véase también cap. 13) En este síndrome, que no es tan raro como podría pensarse, se rompe la "ilusión" de un mundo visual coherente y detallado, y la persona percibe sólo partes individuales inconexas de la escena. Consiste en: 1) un trastorno de la atención visual sobre todo en la periferia de un campo visual, en el que la persona no percibe la totalidad de una escena a pesar de que preserva la visión de elementos individuales, y la atención a otros estímulos sensitivos está conservada; 2) dificultad para tomar con la mano o tocar un objeto bajo orientación visual, como si hubiera incoordinación de mano y ojo (llamada inadecuadamente "*ataxia óptica*"), y 3) incapacidad para proyectar la mirada a voluntad hacia un campo periférico y rastrear a pesar de que haya plenos movimientos oculares (parálisis psíquica de fijación de la mirada, denominada en forma incorrecta "*apraxia óptica*" porque el rastreo visual no constituye una tarea aprendida). Balint, neurólogo húngaro, fue el primero en identificar este conjunto de alteraciones. El defecto se identifica cuando la persona describe una escena completa de manera desarticulada, destaca objetos únicos, descarta por completo otros y no identifica ni detecta las relaciones y el contexto de partes de la imagen o cuadro.

La parálisis psíquica de la mirada se advierte cuando la persona no puede girar los ojos para fijarlos en un objeto en los campos visuales derecho o izquierdo ni rastrear de manera uniforme un objeto en movimiento. La forma en la que la persona rastrea la imagen o cuadro es del todo desordenada y no incluye zonas completas. (Las personas normales efectúan el rastreo visual de una manera bastante uniforme.) La llamada ataxia óptica se detecta cuando el sujeto alcanza un objeto de manera espontánea o en respuesta a una orden verbal. Para alcanzar el objeto, el individuo emprende la búsqueda táctil con la palma y los dedos, quizá valiéndose de pistas somatosensitivas para compensar la falta de información visual. El trastorno puede afectar una o ambas manos. En esta situación puede tenerse la impresión errónea de que el paciente está ciego. En contraste, realiza con naturalidad los movimientos que no requieren orientación visual, como los dirigidos hacia el cuerpo o movi-

mientos del propio cuerpo. La presencia de falta de atención visual se valora pidiendo a la persona que realice tareas como mirar una serie de objetos o conectar por medio de líneas una serie de puntos; a menudo sólo se observa uno de una serie de objetos a pesar de que los campos visuales parecen estar íntegros.

Un signo esencial del síndrome de Balint al parecer es el hecho de que la persona no puede dirigir con propiedad la función oculomotora en la exploración del espacio. Lo anterior guarda una relación íntima con la simultanagnosia y con el trastorno visual especial de la sumación espacial (un tipo de amorfosíntesis). En casi todos los pacientes con el síndrome de Balint, las lesiones eran bilaterales, a menudo en zonas limítrofes vasculares (áreas 19 y 7) y las regiones parietooccipitales, aunque se describen casos raros de ataxia óptica aislada con un solo campo visual en sentido contralateral a la lesión parietooccipital derecha o izquierda. En la revisión integral de Rizzo y Vecera se señalan los aspectos neuropsicológicos del síndrome y algunas notas históricas interesantes, inclusive el informe original atribuido a Inouye.

Prosopagnosia (del griego *prosopon*, "cara" y *gnosis*, "conocimiento") Este término lo introdujo Bodamer para designar un tipo de defecto visual en el que el paciente no puede identificar un rostro familiar, ya sea al mirar a la persona o cuando ve una fotografía de ella, aunque sabe que es una cara y es capaz de señalar todos sus detalles. Estos pacientes no pueden aprender a reconocer los nuevos rostros. A veces también son incapaces de interpretar el significado de las expresiones faciales, de juzgar las edades o distinguir los géneros de los rostros que observan. El paciente depende de otros datos para identificar a las personas, como la presencia y el tipo de anteojos o bigote, el tipo de marcha o los sonidos de su voz. De manera semejante no puede distinguir las especies de mamíferos y aves, y los modelos específicos o los tipos de automóviles entre sí, pero aún puede reconocer un animal, un ave o un automóvil. Pueden encontrarse otras agnosias en estos casos (agnosia de los colores, simultanagnosia) y puede haber desorientación topográfica, trastornos del esquema corporal y apraxia construccional o del vestido. Casi siempre están presentes defectos de los campos visuales. Algunos neurólogos interpretan este trastorno como una simultanagnosia que abarca los rasgos faciales. Otra interpretación consiste en que el rostro, aunque se percibe de manera satisfactoria, no puede compararse con una reserva de recuerdos de otros rostros. Levine encontró un déficit de la percepción que se caracteriza por análisis insuficiente de los rasgos de los estímulos visuales. El número pequeño de casos estudiados desde el punto de vista anatómico y mediante estudios de tomografía por computadora o MRI indica que la prosopagnosia se relaciona con lesiones bilaterales de las regiones occipitotemporales ventromediales (Damasio y col.), pero puede haber excepciones atribuibles a daño unilateral.

Una variante de este trastorno se caracteriza por dificultad específica para la comparación de los rostros o la discriminación a partir de indicios parciales, como parte de la cara o un perfil. La distinción entre este déficit y el tipo ordinario de prosopagnosia reside en el empleo de pruebas que no requieren la memoria de un rostro específico. Esta dificultad con la comparación y la distinción de los rostros tiende a observarse con mayor frecuencia en las lesiones del hemisferio posterior derecho que del hemisferio posterior izquierdo.

El llamado síndrome de pérdida de la familiaridad ambiental, en el que el paciente es incapaz de reconocer los sitios familiares, está muy relacionado y a menudo acompaña a la prosopagnosia. El paciente puede ser capaz de describir un ambiente familiar a partir de sus recuerdos y localizarlo en un mapa, pero no siente familiaridad y se pierde cuando se encuentra ante el panorama real. En esencia ésta es una *agnosia ambiental*. Este síndrome se relaciona con las lesiones temporooccipitales mediales del lado derecho, aunque en algunos pacientes, como en los que experimentan prosopagnosia, las lesiones son bilaterales (Landis y col.).

La agnosia medioambiental debe distinguirse de la desorientación visual y el trastorno de la localización espacial (topográfico), que se discutió en "Lóbulos parietales" (pág. 403). Los pacientes con el último trastorno, a diferencia de los que presentan agnosia medioambiental, son incapaces de orientarse a sí mismos en un entorno espacial abstracto (*topografoagnosia* o pérdida de la memoria topográfica). Dichos pacientes no pueden dibujar el piso plano de su casa o el mapa de su ciudad o el de Estados Unidos y son incapaces de describir una ruta familiar, de su casa a su trabajo o encontrar su camino en un ambiente familiar. Este trastorno es de interés puesto que sugiere que existen dos procesos separados de orientación espacial: uno para el espacio real, es decir, medioambiental (temporooccipital), y uno para la topografía abstracta del espacio (parietal).

Agnosia visual para las palabras (alexia sin agrafia) Véase el capítulo 23 y más adelante en este capítulo "Síndromes de desconexión".

Agnosia de los colores En estos casos es necesario distinguir diversos aspectos de la identificación de los colores, como la percepción correcta del color (cuya pérdida se denomina *ceguera al color*) o el pronunciamiento del nombre de un color. La forma común de ceguera retiniana a los colores es congénita y se somete a prueba con facilidad mediante las láminas de Ishihara. La ceguera adquirida a los colores con retención de la visión de las formas, que se debe a lesión cerebral, se conoce como *acromatopsia central*. En este caso el problema está en la distinción de los tintes; el paciente no puede clasificar una serie de hilos de lana de color según su tinte (prueba de Holmgren) y quizá se queje de que los colores perdieron su brillantez o que todo se ve gris. Con frecuencia la acromatopsia se relaciona con defectos de los campos visuales y prosopagnosia. Más a menudo los defectos de campo son bilaterales y tienden a afectar los cuadrantes superiores. Sin embargo, puede existir acromatopsia de campo completo con retención de la agudeza visual y la visión de las formas. También puede haber hemiacromatopsia o cuadrantacromatopsia sin otras anormalidades, aunque se requieren pruebas especiales para identificar tal defecto. Los signos en cuestión, junto con la prosopagnosia que suele acompañar a dicho trastorno, apuntan hacia afección de los lóbulos occipital inferomedial y temporal, y la porción inferior de la corteza estriada o la radiación óptica (Meadows; Damasio y col.). No cabe la sorpresa respecto a la existencia de la acromatopsia central, según datos de los estudios de Hubel en animales, que identificaron conjuntos de células en las áreas 17 y 18 que sólo se activan mediante estímulos cromáticos.

Los pacientes de un segundo grupo con agnosia de los colores no tienen dificultades para percibirlos (es decir, son capaces de comparar los colores que ven), pero no pueden nombrarlos con confianza o señalarlos en respuesta a sus nombres. Tienen una *anomia de los colores*, de la que hay por lo menos dos variedades. Una se relaciona de manera típica con ceguera pura a las palabras, es decir, alexia sin agrafia, y se explica mejor con base en la desconexión entre las áreas visuales primarias y las áreas del lenguaje (véase más adelante). En la segunda variedad el paciente no sólo fracasa en las tareas que requieren identificar el color que ve con su nombre, sino también en las tareas puramente verbales relacionadas con la adjudicación de nombres a los colores, como señalar los colores de los objetos ordinarios (p. ej., césped, plátano). Es probable que este último trastorno se considere mejor como una forma de afasia anómica, en la que la afasia está más o menos restringida al nombre de los colores (Meadows). Según Damasio y colaboradores la lesión afecta de manera invariable la porción medial del hemisferio izquierdo en la unión de los lóbulos occipital y temporal, justo por debajo del esplenio del cuerpo calloso. Todos sus pacientes tenían también hemianopsia homónima derecha causada por destrucción del cuerpo geniculado, la radiación óptica o la corteza calcarina izquierdos.

El problema teórico de las agnosias visuales y de otros tipos Con base en la discusión anterior es evidente que el término *agnosia visual* se aplica a una serie de trastornos de la percepción visual que comprenden, en combinaciones variables, deficiencias

de la discriminación, la identificación y el reconocimiento de rostros, objetos, imágenes, colores, distribuciones espaciales y palabras. El diagnóstico de tales estados se basa en la suposición de que una falla de la percepción ocurre a pesar de la agudeza visual intacta y de las funciones del lenguaje y mentales adecuadas. Cuando se examinan con cuidado, los pacientes agnósticos no suelen satisfacer todos estos criterios y más bien tienen otras alteraciones que pueden explicar al menos en parte su incompetencia perceptual. A menudo se observa un trastorno unisensitivo o polisensitivo, una insuficiencia de la memoria o de la aplicación de nombres, o un trastorno del control oculomotor visual o visuomanual. Estudios anatómicos establecieron que los trastornos del reconocimiento de las formas complejas, los rostros humanos y las distribuciones espaciales son fenómenos relacionados con lesiones parietooccipitales derechas (no dominantes) más a menudo que con las izquierdas. Los trastornos de la percepción de símbolos gráficos de los objetos, de la discriminación y de la aplicación de nombres a los colores —en pocas palabras, todos los aspectos lexicológicos del reconocimiento— por lo general se vinculan con lesiones parietooccipitales izquierdas. Las variaciones en los efectos clínicos de estas lesiones dependen no sólo de su localización y de su tamaño, sino también de las pruebas particulares que se empleen para identificar si estos efectos afectan el aprendizaje, el reconocimiento y la memoria.

Son muchas las críticas al concepto de la agnosia como un trastorno perceptual de orden superior que puede separarse con claridad de la pérdida de la sensación elemental. Se dice que esta división perpetúa un criterio arcaico de la recepción sensitiva en el encéfalo como consistente en dos atributos funcionales que pueden separarse: la sensación elemental y la percepción. Por ejemplo, Bay señaló que las pruebas cuidadosas de los pacientes con agnosia visual siempre revelan algún grado de visión disminuida en combinación con defectos generales como confusión y deterioro mental. Otros (Geschwind; Sperry y col.) insisten en que las agnosias visuales dependen de las desconexiones entre las zonas receptoras visuales del encéfalo y las áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo, las zonas de aprendizaje y memoria de los lóbulos temporales, las zonas suprasensitivas de los lóbulos parietales y las regiones motoras. Hécaen, Gassel y McCarthy y Warrington presentaron evidencias en favor y en contra de estos puntos de vista, el primero argumenta una disminución de la función sensitiva y los segundos, una desconexión genuina.

Los casos informados de agnosia visual enfatizan la complejidad del proceso de percepción y la insuficiencia de los conocimientos respecto a la fisiología de las diversas zonas receptoras de los lóbulos occipitales. El hecho de que en algunos casos ocurren trastornos de la sensación primaria que pueden desencadenarse mediante pruebas cuidadosas de la función visual —empleo de estímulos taquistoscópicos, adaptación visual, percepción de los patrones, fusión de centelleos, etc.— no puede ponerse en duda. Sin embargo, aun la presencia de estas anomalías no explicaría por completo la pérdida de la distinción y la incapacidad para visualizar o imaginar la forma y el color de los objetos, sus distribuciones espaciales y sus nombres. La incapacidad de una sensación para activar estas memorias visuales debe comprender un trastorno de orden superior de la función cerebral en las áreas de asociación heteromodal. Aquí se integran siempre las funciones sensoriales y motoras, y estas últimas son esenciales para la búsqueda y la exploración apropiadas con los órganos de los sentidos. Reducir las agnosias a una serie de desconexiones entre las cortezas estriada y paraestriada y otras partes del encéfalo, aunque es un enfoque interesante, produce una visión mecanicista muy simplificada de la actividad cerebral, que tal vez resulte insostenible cuando se adquieran más conocimientos de la fisiología cerebral. Aún hay una gran necesidad de casos en los que la sensación y la percepción se sometan a prueba con detalles, y la anatomía de la lesión, en su etapa terminal estable, se determine cuidadosamente.

Los efectos de la enfermedad de los lóbulos occipitales pueden resumirse como sigue:

I. Efectos de la enfermedad unilateral, ya sea derecha o izquierda.
   A. Hemianopsia homónima contralateral (congruente), que puede ser central (que divide la mácula) o periférica; también hemiacromatopsia homónima.
   B. Alucinaciones elementales (no formadas): por lo general se deben a lesiones irritantes.
II. Efectos de la enfermedad del lóbulo occipital izquierdo.
   A. Hemianopsia homónima derecha.
   B. Si la sustancia blanca profunda o el esplenio del cuerpo calloso están afectados, alexia y defectos para designar los nombres de los colores.
   C. Agnosia de los objetos visuales.
III. Efectos de la enfermedad occipital derecha.
   A. Hemianopsia homónima izquierda.
   B. Con lesiones más extensas, ilusiones visuales (metamorfopsias) y alucinaciones visuales (más frecuentes con lesiones del lado derecho que del izquierdo).
   C. Pérdida de la memoria topográfica y de la orientación visual.
IV. Enfermedad de ambos lóbulos occipitales.
   A. Ceguera cortical (pupilas reactivas).
   B. Síndrome de Anton (anosognosia visual, negación de la ceguera cortical).
   C. Pérdida de la percepción del color (acromatopsia).
   D. Prosopagnosia (temporooccipital), simultanagnosia (parietooccipital).
   E. Síndrome de Balint (parietooccipital).

Trastornos del hemisferio cerebral no dominante

Una línea de desacuerdo, tan vieja como la propia neurología, tiene que ver con las relaciones entre ambos hemisferios cerebrales. En 1860, Fechner especuló que como los dos lóbulos cerebrales, unidos por el cuerpo calloso, eran imágenes virtuales de espejo entre sí y funcionaban en su totalidad en la vida consciente, separarlos daría por resultado dos mentes. William McDougall rechazó esta idea y se dice que ofreció su propio encéfalo para que Charles Sherrington lo dividiera si llegaba a tener una enfermedad incurable. Falleció de cáncer, pero el corte del cuerpo calloso se consideró innecesario porque el trabajo de Sperry y colaboradores ya incluía datos de que los dos hemisferios, una vez separados, poseían funciones diferentes, como se comenta en la sección siguiente “Síndromes de desconexión”.

La práctica del corte quirúrgico del cuerpo calloso para el control de la epilepsia estimuló un interés enorme por las funciones del hemisferio cerebral derecho cuando se aísla del izquierdo. Es en la esfera de la percepción visuoespacial en la que la dominancia del hemisferio derecho es más convincente. Las lesiones de la región cerebral posterior derecha ocasionan incapacidad para utilizar la información acerca de las relaciones espaciales a fin de establecer los juicios perceptuales y reaccionar a los objetos en una estructura espacial. Esto es evidente en la elaboración de figuras (apraxia de la construcción), la orientación espacial del paciente (agnosia topográfica), la identificación de los rostros (prosopagnosia) y la interrelación de estímulos visuales diseminados (simultanagnosia). Además se afirma que el hemisferio derecho es más importante que el izquierdo en la producción de imágenes visuales, la atención, las emociones (tanto la percepción de las propias como las de los demás) y los dibujos manuales (pero no la

escritura); no obstante, las evidencias con que se cuenta son menos firmes con respecto a estas funciones. La idea de que la atención es una función del hemisferio derecho se deriva de la falta de percepción del espacio visual izquierdo y de la sensación somática en el síndrome anosognóstico, así como de la apatía que caracteriza a los pacientes de esta clase. De hecho la noción popular de que el hemisferio derecho es "emocional" en contraste con el izquierdo que es "lógico" no se fundamenta en conocimientos y representa una sobresimplificación burda de la función y la localización cerebrales.

Por supuesto surgen aspectos similares en relación con el "predominio" del uso de una mano y el dominio del lenguaje en el hemisferio izquierdo, como se expone en el capítulo siguiente. En este punto sólo se señala que un aspecto desconcertante es que las capacidades de praxis y lingüística estén alineadas en el mismo lado del encéfalo, lo que sugiere que una propiedad esencial del hemisferio dominante es su capacidad de "captar" (comprender) y manipular las representaciones simbólicas de todos los tipos.

Síndromes de desconexión

Las observaciones clínicas y los estudios anatómicos muy ilustrativos de Wernicke, Déjerine y Liepmann introdujeron en el pensamiento neurológico el concepto de desconexión de partes de uno o ambos hemisferios cerebrales como causa de síndromes neurológicos. En años recientes Geschwind rescató y modernizó tales ideas, y Sperry y Gazzaniga las ampliaron. Geschwind atrajo la atención hacia algunos síndromes clínicos que son consecuencia de la interrupción de las conexiones entre los dos hemisferios cerebrales en el cuerpo calloso o entre partes diferentes de un hemisferio. Algunas de ellas se ilustran en la figura 22-6.

Cuando todo el cuerpo calloso se destruye como consecuencia de un tumor o de corte quirúrgico, las áreas del lenguaje y la percepción del hemisferio izquierdo se separan de las del derecho; si a los pacientes con estas lesiones se les tapan los ojos, son incapaces de comparar un objeto que sostienen en una mano con el sostenido en la otra. Los objetos que se toman con la mano derecha reciben el nombre correcto, pero no los tomados con la mano izquierda. Más aún, si se emplea la presentación rápida para evitar la búsqueda visual bilateral estos pacientes no pueden comparar un objeto que ven con la mitad derecha del campo visual con el que miran con la mitad izquierda. Son aléxicos en los campos visuales izquierdos, puesto que los símbolos verbales que observan no tienen acceso a las áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo. Si reciben una orden verbal, la ejecutan en forma correcta con la mano derecha pero no con la izquierda. Por ejemplo, si se les pide que escriban un dictado con la mano izquierda, producen sólo garabatos ilegibles. Observaciones cuidadosas de individuos con corte del cuerpo calloso permiten llegar a algunas conclusiones notables en cuanto a la naturaleza del comportamiento y las funciones especiales de cada hemisferio. Aquí no se describirán con amplitud estas anormalidades neuropsicológicas; baste señalar que aunque tales signos no se identifican en individuos con las enfermedades neurológicas usuales, de cualquier modo son de interés para el neurólogo y se exponen en los trabajos de Gazzaniga.

En la mayor parte de las lesiones que se confinan a la porción posterior del cuerpo calloso (esplenio) sólo la parte visual del síndrome de desconexión se presenta. La oclusión de la arteria cerebral posterior izquierda proporciona los mejores ejemplos. Puesto que el infarto del lóbulo occipital izquierdo causa hemianopsia homónima derecha, toda la información visual necesaria para activar las áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo debe provenir después del lóbulo occipital derecho. El paciente con una lesión del esplenio del cuerpo calloso o de la sustancia blanca adyacente no puede leer o nombrar los colores porque la información visual no llega a las áreas izquierdas del lenguaje. No obstante, no hay dificultad para copiar las palabras; tal vez la información visual para activar el área motora izquierda cruce el cuerpo calloso más hacia delante. También la escritura espontánea y la que se efectúa bajo dictado están intactas porque las áreas de lenguaje, inclusive la circunvolución angular, las áreas de Wernicke y de Broca, y la corteza motora izquierda, se encuentran intactas y conectadas, pero después de cierto retraso, el paciente es incapaz de leer lo que escribió antes (a menos que lo haya memorizado). Éste es el síndrome de *alexia sin agrafia* que se mencionó antes y se revisa más adelante en la página 422.

Como dato sorprendente, la lesión limitada al tercio anterior del cuerpo calloso (o una sección quirúrgica de tal zona, como ocurre en individuos con epilepsia rebelde) no origina apraxia de la mano izquierda. El corte de todo el cuerpo calloso causa esta apraxia, es decir, una falla de la mano izquierda para ejecutar órdenes habladas; la mano derecha las practica de manera normal, lo que indica que los sistemas de fibras que conectan las áreas motoras izquierda y derecha se cruzan en el cuerpo calloso por detrás de la rodilla (pero por delante del esplenio). La aplicación de nombres a los objetos y la comparación de los colores sin mencionarlos se efectúan sin errar. Si se le cubren los ojos, el paciente no puede decir el nombre de un dedo que se le toca en la mano izquierda o utilizar dicho dedo para tocar una parte designada de su cuerpo.

El hecho de hallar a pacientes con una lesión de todo el cuerpo calloso o alguna parte del mismo que son capaces de demostrar la presencia de los síndromes de desconexión mencionados tiene gran interés para los autores. ¿Es incompleta la lesión? Tal vez no en cada caso. Es notable la observación de que en algunos pacientes con agenesia congénita del cuerpo calloso (anomalía del desarrollo no infrecuente) no es posible encontrar ninguno de los síndromes de desconexión interhemisférica. Sólo cabe suponer que en tales pacientes la información se transfiere por otra vía —quizá las comisuras anterior o posterior—, o que se estableció dominancia doble para el lenguaje durante el principio del desarrollo (véase la revisión de este tema realizada por Lassonde y Jeeves).

Además de la alexia sin agrafia, las siguientes desconexiones intrahemisféricas han recibido mucha atención. Aquí sólo se mencionan con brevedad, pero se considerarán en detalle en el siguiente capítulo.

1. *Afasia de conducción* (llamada también "central"). Se advierte que hay trastorno muy grave de la repetición, pero el paciente tiene habla y escritura fluidas y parafrásicas, y su comprensión del lenguaje hablado y escrito está relativamente intacta. Al parecer el área de Wernicke en el lóbulo temporal está separada del área de Broca, tal vez por una lesión en el fascículo arqueado o la cápsula externa o la sustancia blanca subcortical. Sin embargo, muy a menudo la lesión se localiza en el giro supramarginal, como se señala en el capítulo 23.
2. *Apraxia ideomotora ("simpática") en la afasia de Broca*. Al destruir el origen de las fibras que conectan las cortezas de asociación motora izquierda y derecha, una lesión en las partes más anteriores del cuerpo calloso o la sustancia blanca subcortical subyacente al área de Broca y la corteza frontal contigua produce apraxia de los movimientos de la mano izquierda que se efectúan tras una orden (véase antes y cap. 3).
3. *Sordera pura a las palabras*. Aunque el paciente es capaz de escuchar e identificar los sonidos no verbales, perdió la capacidad de distinguir los sonidos hablados, es decir, de comprender el lenguaje hablado. El lenguaje del paciente puede ser parafásico, quizá por incapacidad para vigilar su propio lenguaje. Este defecto se atribuye a lesión subcortical del lóbulo temporal izquierdo, que dejó indemne el área de Wernicke y sólo

interrumpió las fibras auditivas que cruzan el cuerpo calloso desde el lado contrario. Por tanto hay incapacidad para activar el área auditiva izquierda del lenguaje (área de Wernicke). Las lesiones bilaterales de la corteza auditiva tienen el mismo efecto (véase cap. 23).

Pruebas neuropsicológicas especiales

Los enfoques en el estudio de enfermedad cerebral focal son dos: el cliniconeurológico y el neuropsicológico. El primero consiste en la observación y el registro de los cambios cualitativos de la conducta y el funcionamiento, y la identificación de los síndromes a partir de los cuales puede deducirse el sitio y la naturaleza de ciertas enfermedades. El segundo consiste en anotar el funcionamiento de un paciente bajo diversas pruebas psicológicas que se estandarizaron en una gran población de individuos normales de edad equivalente. Estas pruebas ofrecen datos a los que es posible aplicar un grado y que pueden tratarse de manera estadística. Un ejemplo es el *índice de deterioro*, que se deduce de la diferencia en el funcionamiento de subpruebas de la Escala de la Inteligencia del Adulto de Wechsler que se mantienen bien en las enfermedades cerebrales (vocabulario, información, terminación de imágenes y ensamblaje de objetos) y las que experimentan trastorno (alcance de dígitos, semejanzas, símbolos de dígitos y diseño de bloques). Una crítica a este índice y a otros es la suposición implícita de que la actividad cerebral es una función unitaria. Sin embargo, no puede negarse que determinadas escalas psicométricas revelan enfermedad de ciertas partes del cerebro más que de otras. Estas pruebas permiten las comparaciones de los déficit del paciente de un momento durante la evolución de su enfermedad a otro. Walsh listó lo que encontró de mayor utilidad. Además de la Escala de la Inteligencia del Adulto de Wechsler, la Escala de la Memoria de Wechsler y una prueba de investigación de la afasia, él recomienda las siguientes para calificar las capacidades y las habilidades psicológicas particulares.

I. *Trastorno del lóbulo frontal*
   A. Prueba de Milan de Mezcla, Prueba de Halstead de la Categoría y Prueba de Wisconsin de Mezcla de Barajas, como pruebas de la capacidad para la abstracción y cambio de paradigmas.
   B. Prueba de Porteus del Rompecabezas, Prueba de Reitan de Elaboración de Caminos y reconocimiento de figuras en la Figura de Rey, como pruebas de planeación, regulación y verificación de programas de acción.
   C. Prueba de Benton de Fluidez Verbal para estimar la capacidad verbal y la regulación verbal de la conducta.

II. *Trastornos del lóbulo temporal*
   A. Figura de Rey, Prueba de Benton de Retención Visual, Prueba de Illinois de Memoria Secuencial no Verbal, Figuras sin Sentidos Recurrentes de Kimura y Prueba de Reconocimiento Facial, como pruebas de la memoria específicas de modalidad.
   B. Prueba de Milner del Aprendizaje de Rompecabezas y pruebas del síndrome amnésico de Lhermitte-Signoret para la memoria retentiva general.
   C. Prueba de Seashore del Ritmo, Prueba de Percepción del Lenguaje y el Sonido de la batería de Halstead-Reitan, Prueba de Sonidos Ambientales y Prueba de Austin de Sonidos sin Sentido, como mediciones de la percepción auditiva.

III. *Trastornos del lóbulo parietal*
   A. Figura de Rey, Prueba de Diseño de Bloques y Montaje de Objetos de Wechsler, Prueba de Benton de Copia de Figuras, Prueba de Ejecución Táctil de Halstead-Reitan y Prueba de Fairfield de Sustitución de Bloques, como pruebas de la praxis construccional.
   B. Diversas pruebas matemáticas y lógico-gramaticales para la síntesis espacial.
   C. Pruebas de asociación modal cruzada para verificar la integración suprasensorial.
   D. Prueba de Benson-Barton de los Palillos, Prueba de Reflexión Acumulativa y Prueba del Mapa de Caminos de Money para verificar la percepción espacial y la memoria.

IV. *Trastornos del lóbulo occipital*
   A. Asignación de nombres a los colores, asociación de formas de colores e irreminiscencia visual, como pruebas de la percepción visual; reconocimiento de rostros de personas importantes, dibujo de mapas.

Los autores opinan que los datos que se obtienen de las pruebas mencionadas deben complementar las observaciones clínicas. No puede confiarse en ellas por sí mismas para la localización de las lesiones cerebrales.

BIBLIOGRAFÍA

Alajouanine T, Aubrey M, Pialoux P: *Les Grandes Activités du Lobe Temporale*. Paris, Masson, 1955.

Andrew J, Nathan PW: Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defaecation. *Brain* 87:233, 1964.

Assal G, Bindschaedler C: Délire temporal systèmatise et trouble auditif d'origine corticale. *Rev Neurol* 146:249, 1990.

Bailey P, von Bonin G: *The Isocortex in Man*. Urbana, IL, University of Illinois Press, 1951.

Balint R: Seelenlahmung des "Schauens" optische Ataxie, raumliche Storung der Aufmerksamkeit. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 25:51, 1909.

Bay E: Disturbances of visual perception and their examination. *Brain* 76: 515, 1953.

Benson DF: *The Neurology of Thinking*. New York, Oxford University Press, 1994.

Benson DF, Geschwind N: Psychiatric conditions associated with focal lesions of the central nervous system, in Arieti S, Reiser MF (eds): *American Handbook of Psychiatry*. Vol 4. New York, Basic Books, 1975, pp 208–243.

Benton AL: The fiction of Gerstmann's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 24:176, 1961.

Biemond A: The conduction of pain above the level of the thalamus opticus. *Arch Neurol Psychiatry* 75:231, 1956.

Bisiach E, Luzzatti C: Unilateral neglect of representational space. *Cortex* 14:129, 1978.

Blumer D, Benson DF: Personality changes with frontal and temporal lobe lesions, in Blumer D, Benson DF (eds): *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*. Philadelphia, Grune & Stratton, 1975, pp 151–170.

Bodamer J: Die Prosopagnosie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 179:6, 1947.

Botez TH, Olivier M: Parietal lobe syndrome, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 45. Amsterdam, Elsevier, 1985, pp. 63–85.

Brain R: Visual disorientation with special reference to lesions of the right hemisphere. *Brain* 64:244, 1941.

Brickner RM: *The Intellectual Functions of the Frontal Lobes*. New York, Macmillan, 1936.

Brodal A: The hippocampus and the sense of smell. *Brain* 70:179, 1947.

Brown JW: Frontal lobe syndromes, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 45. Amsterdam, Elsevier, 1985, pp 23–43.

CARMON A: Sequenced motor performance in patients with unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia* 9:445, 1971.
CARMON A, BENTON AL: Tactile perception of direction and number in patients with unilateral cerebral disease. *Neurology* 19:525, 1969.
CHAPMAN LF, WOLFF HF: The cerebral hemispheres and the highest integrative functions of man. *Arch Neurol* 1:357, 1959.
COGAN DG: Brain lesions and eye movements in man, in Bender MB (ed): *The Oculomotor System*. New York, Harper & Row, 1964.
CORKIN S, MILNER B, RASMUSSEN T: Effects of different cortical excisions on sensory thresholds in man. *Trans Am Neurol Assoc* 89:112, 1964.
CRITCHLEY M: *The Parietal Lobes*. London, Arnold, 1953.
DAMASIO AR: Egas Moniz, pioneer of angiography and leucotomy. *Mt Sinai J Med* 42:502, 1975.
DAMASIO AR: The frontal lobes, in Heilman KM, Valenstein E (eds): *Clinical Neuropsychology*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1993, pp 409–459.
DAMASIO AR, BENTON AL: Impairment of hand movements under visual guidance. *Neurology* 29:170, 1979.
DAMASIO AR, DAMASIO H, VAN HOESEN GW: Prosopagnosia: Anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology* 32:331, 1982.
DAMASIO AR, VAN HOESEN GW: Emotional disturbances associated with focal lesions of the limbic frontal lobe, in Heilman KM, Satz P (eds): *Neuropsychology of Human Emotion*. New York, Guilford Press, 1983, pp 85–110.
DAMASIO A, YAMADA T, DAMASIO H, et al: Central achromatopsia: Behavioral, anatomic, and physiologic aspects. *Neurology* 30:1064, 1980.
DEGOS J-D, DAFONSECA N, GRAY F, CESARO P: Severe frontal syndrome associated with infarcts of the left anterior cingulate gyrus and the head of the right caudate nucleus. *Brain* 116:1541, 1993.
DÉJERINE J, MOUZON J: Un nouveau type de syndrome sensitif corticale observé dans un cas de monoplégie corticale dissociée. *Rev Neurol* 28: 1265, 1914–1915.
DENNY-BROWN D: The frontal lobes and their functions, in Feiling A (ed): *Modern Trends in Neurology*. New York, Hoeber-Harper, 1951, pp 13–89.
DENNY-BROWN D, BANKER B: Amorphosynthesis from left parietal lesion. *Arch Neurol Psychiatry* 71:302, 1954.
DENNY-BROWN D, CHAMBERS RA: Physiologic aspects of visual perception: 1. Functional aspects of visual cortex. *Arch Neurol* 33:219, 1976.
DENNY-BROWN D, MEYER JS, HORENSTEIN S: Significance of perceptual rivalry resulting from parietal lesions. *Brain* 75:433, 1952.
DE RENZI E, GENTILINI M, BARBIERI C: Auditory neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 52:613, 1989.
DODGE PR, MEIROWSKY AM: Tangential wounds of skull and scalp. *J Neurosurg* 9:472, 1952.
FEUCHTWANGER E: Die Functionen des Stirnhirns. *Monogr Neurol Psychiatr* 38:194, 1923.
FLECHSIG P: *Anatomie der menschlichen Gehirns und Ruckenmarks auf myelogenetischer Grundlage*. Leipzig, Thieme, 1920.
FUSTER JM: *The Prefrontal Cortex*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1989.
GASSEL MM: Occipital lobe syndromes (excluding hemianopia), in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 2. New York, American Elsevier, 1969, chap 19, pp 640–679.
GAZZANIGA MS: Cerebral specialization and interhemispheric communication. *Brain* 123:1293, 2000.
GESCHWIND N: Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain* 88: 237, 585, 1965.
GESCHWIND N, QUADFASEL FA, SEGARRA J: Isolation of the speech area. *Neuropsychologia* 6:327, 1968.
GLONING I, GLONING K, HAFF H: *Neuropsychological Symptoms and Syndromes in Lesions of the Occipital Lobes and Adjacent Areas*. Paris, Gauthier-Villars, 1968.
GOLD K, RABIN PV: Isolated visual hallucinations and the Charles Bonnet syndrome: A review of the literature and presentation of six cases. *Comp Psychiatry* 30:90, 1989.
GOLDSTEIN K: The significance of the frontal lobes for mental performance. *J Neurol Psychopathol* 17:27, 1936.
GORE JC: Principles and practice of functional MRI of the human brain. *J Clin Invest* 112:4, 2003.
HALSTEAD WC: *Brain and Intelligence*. Chicago, University of Chicago Press, 1947.
HARLOW JM: Quoted in Denny-Brown D: The frontal lobes and their functions, in Feiling A (ed): *Modern Trends in Neurology*. New York, Hoeber-Harper, 1951, p 65.
HEAD H, HOLMES G: Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 34:102, 1911.
HÉCAEN H: Clinical symptomatology in right and left hemispheric lesions, in Mountcastle VB (ed): *Interhemispheric Relations and Cerebral Dominance*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1962, chap 10, pp 215–263.
HEILMAN KA, VALENSTEIN E: *Clinical Neuropsychology*, 4th ed. New York, Oxford University Press, 2003.
HENSCHEN SE: *Klinische und Anatomische Beitrage zur Pathologie des Gehirns*. Vols 5–7. Stockholm, Nordiska Bokhandeln, 1920–1922.
HOLMES G: Disturbances of visual orientation. *Br J Ophthalmol* 2:449, 506, 1918.
HOLMES G, HORRAX G: Disturbances of spatial orientation and visual attention with loss of stereoscopic vision. *Arch Neurol Psychiatry* 1:385, 1919.
HUBEL D: Exploration of the primary visual cortex. *Nature* 299:515, 1982.
HUBEL DH, WIESEL TN: Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol* 160:106, 1962.
JACKSON JH, STEWART P: Epileptic attacks with a warning of crude sensation. *Brain* 22:534, 1899.
JACOBSEN CF: Functions of frontal association in primates. *Arch Neurol Psychiatry* 33:558, 1935.
KAAS JH: What if anything is S1? Organization of the first somatosensory area of cortex. *Physiol Rev* 63:206, 1983.
KARNATH HO, CHRIST K, HARTJE W: Decrease of contralateral neglect by neck muscle vibration and spatial orientation of trunk midline. *Brain* 116:383, 1993.
KINSBOURNE M, WARRINGTON EK: A disorder of simultaneous form perception. *Brain* 85:461, 1962.
KINSBOURNE M, WARRINGTON EK: The localizing significance of limited simultaneous visual form perception. *Brain* 86:697, 1963.
KLEIST K: *Gehirnpathologie*. Leipzig, Barth, 1934.
KLEIST K: *Sensory Aphasia and Amusia: The Myeloarchitectonic Basis*. Tr. by Fish FJ, Stanton JB. Oxford, England, Pergamon Press, 1962.
KLÜVER H , BUCY PC: An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey with special reference to psychic blindness. *J Psychol* 5:33, 1938.
LANDIS T, CUMMINGS JL, BENSON F, PALMER EP: Loss of topographic familiarity: An environmental agnosia. *Arch Neurol* 43:132, 1986.
LAPLANE D: La perte d'auto-activation psychique. *Rev Neurol* 146:397, 1990.
LAPLANE D, TALAIRACH J, MEININGER V, et al: Motor consequences of motor area ablations in man. *J Neurol Sci* 31:29, 1977a.
LAPLANE D, TALAIRACH J, MEININGER V, et al: Clinical consequences of corticectomies involving supplementary motor area in man. *J Neurol Sci* 34:301, 1977b.
LASSONDE M, JEEVES MA (eds): *Callosal Agenesis: A Natural Split Brain*? New York, Plenum Press, 1994.
LE BIHAN D: Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 4:469, 2003.
LEVINE DN: Prosopagnosia and visual object agnosia. *Brain Lang* 5:341, 1978.
LEVINE DN, CALVANIO R: A study of the visual defect in verbal alexiasimultanagnosia. *Brain* 101:65, 1978.
LHERMITTE F: Human autonomy and the frontal lobes: II. Patient behavior in complex and social situations—The "environmental dependency syndrome." *Ann Neurol* 19:335, 1986.
LHERMITTE F: Utilization behavior and its relation to lesions of the frontal lobes. *Brain* 106:237, 1983.

Lilly R, Cummings SL, Benson F, Frankel M: The human Klüver-Bucy syndrome. *Neurology* 33:1141, 1983.

Luria AR: *Higher Cortical Functions in Man*. New York, Basic Books, 1966.

Luria AR: Frontal lobe syndromes, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 2. Amsterdam, North-Holland, 1969, chap 23, pp 725–759.

Luria AR: *The Working Brain*. London, Allen Lane, 1973.

MacLean PD: Chemical and electrical stimulation of hippocampus in unrestrained animals: II. Behavioral findings. *Arch Neurol Psychiatry* 78: 128, 1957.

Marlowe WB, Mancall EL, Thomas JJ: Complete Klüver-Bucy syndrome in man. *Cortex* 11:53, 1975.

McCarthy RA, Warrington EK: Visual associative agnosia: A clinico-anatomical study of a single case. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1233, 1986.

McFie J, Piercy MF, Zangwill OL: Visual-spatial agnosia associated with lesions of the right cerebral hemisphere. *Brain* 73:167, 1950.

Meadows JC: The anatomical basis of prosopagnosia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37:489, 1974.

Meadows JC: Disturbed perception of colors associated with localized cerebral lesions. *Brain* 97:615, 1974.

Merzenich MM, Brugge JF: Representation of the cochlear partition on the superior temporal plane of the macaque monkey. *Brain Res* 50:275, 1973.

Mesulam M-M (ed): *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Oxford, Oxford University Press, 2000.

Mesulam M-M: From sensation to cognition. *Brain* 121:1013, 1998.

Michel D, Laurent B, Convers P, et al: Douleurs corticales: Etude clinique, electrophysiologique, et topographique de 12 cas. *Rev Neurol* 146:405, 1990.

Miller NR: *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology*, 4th ed. Vol 1. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982, pp 83–103.

Milner B: Psychological defects produced by temporal lobe excision. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 36:244, 1956.

Milner B: Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull* 27:272, 1971.

Mori E, Yamadori A: Rejection behavior: A human analogue of the abnormal behavior of Denny-Brown and Chambers' monkey with bilateral parietal ablation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:1260, 1989.

Mort DJ, Malhotra P, Mannan K, et al: The anatomy of visual neglect. *Brain* 126:1986, 2003.

Nielsen JM: *Agnosia, Apraxia, Aphasia: Their Value in Cerebral Localization*, 2nd ed. New York, Hoeber, 1946.

Obrador S: Temporal lobotomy. *J Neuropathol Exp Neurol* 6:185, 1947.

Papez JW: A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry* 38:725, 1937.

Paulig M, Mentrup H: Charles Bonnet syndrome: Complete remission of complex visual hallucinations treated by gabapentin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:812, 2001.

Penfield W, Erickson TC: *Epilepsy and Cerebral Localization*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1941.

Penfield W, Faulk ME: The insula: Further observations of its function. *Brain* 78:445, 1953.

Penfield W, Rasmussen P: *The Cerebral Cortex of Man*. New York, Macmillan, 1950.

Penfield W, Roberts L: *Speech and Brain Mechanisms*. Princeton, NJ, Princeton University Press, 1956.

Phillips S, Sangalang V, Sterns G: Basal forebrain infarction: A clinicopathologic correlation. *Arch Neurol* 44:1134, 1987.

Platel H , Price C, Baron JC, et al: The structural components of music perception. A functional anatomical study. *Brain* 120:229, 1997.

Polyak SL: *The Vertebrate Visual System*. Chicago, University of Chicago Press, 1957.

Porter R, Lemon R: *Corticospinal Function and Voluntary Movement*. London, Oxford University Press, 1994.

Reitan RW: Psychological deficits resulting from cerebral deficits in man, in Warren JM, Akert K (eds): *The Frontal Granular Cortex and Behavior*. New York, McGraw-Hill, 1964, chap 14.

Rizzo M, Robin DA: Simultanagnosia: A defect of sustained attention yields insights on visual information processing. *Neurology* 40:447, 1990.

Rizzo M, Vecera SP: Psychoanatomical substrates of Balint's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:162, 2002.

Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E: Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiology* 43:118, 1980.

Ropper AH: Self-grasping: A focal neurological sign. *Ann Neurol* 12:575, 1982.

Rylander G: Personality changes after operations on the frontal lobes. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 20: 1939.

Samson S, Zatorre RJ: Recognition memory for text and melody of songs after unilateral temporal lobe lesion: Evidence for dual encoding. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 17:793, 1991.

Segarra JM, Quadfasel FA: Destroyed temporal lobe tips: Preserved ability to sing. *Proc VII Internat Congr Neurol* 2:377, 1961.

Semmes J, Weinstein S, Ghent L, Teuber HL: *Somatosensory Changes after Penetrating Brain Wounds in Man*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1960.

Seyffarth H, Denny-Brown D: The grasp reflex and instinctive grasp reaction. *Brain* 71:109, 1948.

Shankweiler DP: Performance of brain-damaged patients on two tests of sound localization. *J Comp Physiol Psychol* 54:375, 1961.

Sperry RW, Gazzaniga MS, Bogen JE: The neocortical commissures: Syndrome of hemisphere disconnection, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 4. Amsterdam, North-Holland, 1969, chap 14, pp 273–290.

Stuss DT, Benson DF: *The Frontal Lobes*. New York, Raven Press, 1986.

Tanaka Y, Kamo T, Yoshida M, Yamadori A: So-called cortical deafness, clinical, neurophysiological, and radiological observations. *Brain* 114:2385, 1991.

Teunisse RJ, Cruysberg JR, Hoefnagels WH, et al: Visual hallucinations in psychologically normal people: Charles Bonnet syndrome. *Lancet* 347:794, 1996.

Tramo MJ, Bharucha JJ: Musical priming by the right hemisphere post-callosotomy. *Neuropsychologia* 29:313, 1991.

van Buren JM: Trans-synaptic retrograde degeneration in the visual system of primates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 26:402, 1963.

von Economo: *Encephalitis Lethargica: Its Sequelae and Treatment*. London, Oxford University Press, 1931.

Walsh KW: *Neuropsychology: A Clinical Approach*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994.

Weinberger LM, Grant FC: Visual hallucinations and their neuro-optical correlates. *Arch Ophthalmol* 23:166, 1941.

Weintraub S, Mesulam M-M: Right cerebral dominance in spatial attention. *Arch Neurol* 44:621, 1987.

Weiskrantz L, Warrington EK, Saunders MD, et al: Visual capacity in the blind field following a restricted occipital ablation. *Brain* 97:709, 1974.

Williams W: Temporal lobe syndromes, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 2. Amsterdam, North-Holland, 1969, chap 22, pp 700–724.

Wolpert I: Die Simultanagnosie-Storung der Gesamtauffassung. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 93:397, 1924.

Yakovlev PI: Motility, behavior, and the brain: Stereodynamic organization and neural co-ordinates of behavior. *J Nerv Ment Dis* 107:313, 1948.

Zatorre RJ, Evans AC, Meyer E: Neural mechanisms underlying melodic perception and memory for pitch. *J Neurosci* 14:1908, 1994.

CAPÍTULO 23

TRASTORNOS DEL HABLA Y EL LENGUAJE

Las funciones del habla y el lenguaje tienen importancia básica para el ser humano, tanto en las relaciones sociales como en la vida intelectual privada. Cuando se alteran como consecuencia de enfermedad encefálica, la pérdida funcional resultante excede todas las demás en gravedad, inclusive la ceguera, la sordera y la parálisis.

Son de importancia para un neurólogo todos los trastornos del habla y el lenguaje, aun los de la lectura y la escritura, porque son el origen de gran incapacidad y, casi invariablemente, representan manifestaciones de enfermedad del encéfalo. Desde un punto de vista amplio, el lenguaje es el espejo de toda la actividad mental superior. En un contexto más estrecho, es el vehículo por medio del cual los pacientes comunican sus quejas y problemas al médico, y al mismo tiempo el medio para llevar a cabo todas sus relaciones interpersonales. Por tanto cualquier proceso patológico que interfiera con el habla o la comprensión de las palabras habladas modifica el sensibilísimo centro de las relaciones entre médico y paciente. Por último, el estudio de las afecciones del lenguaje sirve para dilucidar las oscuras relaciones entre las funciones psicológicas y la anatomía y la fisiología del encéfalo. Los mecanismos del lenguaje se encuentran en algún sitio entre las funciones sensitivomotoras bien localizadas y las complejas operaciones mentales distribuidas con mayor amplitud, como la imaginación y el pensamiento, que no se pueden localizar.

Consideraciones generales

Se ha puesto de relieve que el ser humano debe su posición directiva sobre el mundo animal a dos facultades: 1) la capacidad para desarrollar y emplear símbolos verbales como sustrato de su propia ideación y como medio de transmitir los pensamientos, a través de palabras habladas y escritas, a otros miembros de la especie, y 2) la notable facilidad para emplear las manos. Un hecho curioso e interesante es que tanto el lenguaje como la destreza manual se producen en relación con agregados particulares de neuronas y vías en un hemisferio cerebral (el dominante). Éste es un punto de partida para la mayor parte de las otras actividades neurofisiológicas localizadas, que se organizan de acuerdo con un plan contralateral o bilateral y simétrico. El dominio de un hemisferio, casi siempre el izquierdo, surge junto con el habla y la preferencia por la mano derecha, en especial para la escritura. Se sigue que la falta de desarrollo o la pérdida de dominio cerebral como efecto de enfermedad trastornan ambas características y ocasionan afasia y apraxia.

Abundante evidencia demuestra que los animales superiores son capaces de comunicarse entre sí mediante vocalizaciones y gestos. Sin embargo, el contenido de su comunicación es su sensación o reacción del momento. Charles Darwin estudió este lenguaje emocional, como se lo conoce, y observó que experimenta una creciente diferenciación en el reino animal. Sólo en el chimpancé se vuelven reconocibles los primeros indicios del lenguaje propositivo. Por consiguiente, se advierten diferencias netas de las "versiones" de un gen llamado *FOXP2* entre humanos y chimpancés, que se vincula con la capacidad de generar lenguaje (consúltese Balter). En el hombre se observan similares patrones instintivos de la expresión emocional. Son los modos que aparecen más tempranamente (durante la lactancia) y son quizá las formas originales del habla en los seres humanos primitivos. Más aún, las expresiones usadas para demostrar alegría, ira y miedo se mantienen aun después de destruir todas las áreas del lenguaje en el hemisferio cerebral dominante. Las distribuciones nerviosas para esta forma paralingüística de la comunicación (entonación, exclamaciones, expresiones faciales, movimientos oculares, ademanes corporales), cuya función es la expresión emocional, son bilaterales y simétricas y no dependen sólo del cerebro. Los experimentos de Cannon y Bard demostraron que la expresión emocional es posible en los animales después de resecar ambos hemisferios cerebrales, siempre que se conserve intacto el diencéfalo, en particular su porción hipotalámica. En el lactante humano la expresión emocional está bien desarrollada en el momento en que gran parte del cerebro es aún inmadura.

El lenguaje propositivo, o simbólico, difiere del emocional en varias maneras. En vez de comunicar los sentimientos, es el medio para transferir las ideas de una persona a otra y esto exige la sustitución de una serie de sonidos o marcas por objetos, personas y conceptos. Este es, en esencia, el lenguaje. No es instintivo, sino aprendido, y por tanto está sujeto a todas las influencias ambientales modificadoras sociales y culturales. Empero, el proceso del aprendizaje se vuelve posible sólo después que el sistema nervioso ha alcanzado cierto grado de madurez. La facilidad para usar el lenguaje simbólico, que se adquiere durante un periodo de 15 a 20 años, depende en consecuencia de la maduración del sistema nervioso y la educación del individuo.

Aunque habla y lenguaje son funciones estrechamente interrelacionadas, no son sinónimas. Un trastorno de la función del lenguaje es siempre reflejo de una anomalía del encéfalo y, de manera más específica, del hemisferio cerebral dominante. Un padecimiento del habla puede tener un origen similar, pero no en todos los casos; puede deberse también a ciertas anomalías en diversas partes del encéfalo o a mecanismos extracerebrales. La función del lenguaje abarca comprensión, formulación y transmisión de ideas y sentimientos mediante el empleo de símbolos verbales, sonidos y gestos adoptados, y su ordenación secuencial de acuerdo con las reglas aceptadas de la gramática. El término habla, por otra parte, se refiere más a los aspectos articulatorio y fonético de la expresión verbal.

No es posible percatarse por completo de la profunda importancia del lenguaje a menos que se reflexione acerca de la proporción del tiempo que el ser humano dedica a las tareas puramente verbales. El *habla externa*, o exofasia, términos que denotan la expresión del pensamiento mediante palabras habladas o escritas y la capacidad de otras personas de comprenderlas, es una actividad casi continua cuando se reúnen los seres humanos; el *habla interior*, o endofasia, es decir, los procesos silenciosos del pensamiento y la formulación mental de palabras no pronunciadas de las cuales dependen los pensamientos, es la "moneda del comercio mental". El habla interior es casi incesante durante las preocupaciones, puesto que se piensa siempre con palabras. Pensamiento y lenguaje son inseparables. Para aprender a pensar, el niño se habla a sí mismo en voz alta, y sólo más tarde aprende a suprimir la vocalización. Aun los adultos pueden enmudecer de manera subconsciente cuando están ponderando una proposición difícil. Como señala Gardiner, cualquier pensamiento abstracto puede conservarse en la mente sólo por medio de palabras o símbolos matemáticos que lo repre-

senten. Es virtualmente imposible comprender lo que significa "religión", por ejemplo, sin la percepción controlada y limitante de la propia palabra. Las palabras se han convertido por tanto en parte integral del mecanismo de los pensamientos y se conservan dentro de la persona como guardianes del pensamiento (según lo señala Brain). Éste es el razonamiento, suscrito por Head, Wilson, Goldstein y otros, según el cual cualquier teoría amplia del lenguaje debe incluir explicaciones no sólo en términos de su anatomía y fisiología cerebrales, sino también de los procesos psicolingüísticos que intervienen.

Anatomía de las funciones del lenguaje

Suele enseñarse, con base en correlaciones entre varias anomalías del lenguaje y la lesión de áreas particulares del cerebro, que existen cuatro áreas principales del lenguaje situadas, en la mayoría de las personas, en el hemisferio cerebral izquierdo (fig. 23-1). La totalidad de la zona del lenguaje, conformada por estas áreas, es perisilviana, esto es, bordea el surco lateral (de Silvio). Dos áreas del lenguaje son receptoras y dos ejecutoras, es decir, relacionadas con la producción (emisión) de lenguaje. Las dos áreas receptoras están estrechamente relacionadas y comprenden lo que puede referirse como *zona central del lenguaje*. La principal área receptora, que se encarga de la percepción del lenguaje hablado, ocupa la zona temporal posterior-posterosuperior (porción posterior del área 22) y las circunvoluciones (giros) de Heschl (áreas 41 y 42). La parte posterior del área 22 en el plano temporal se conoce como *área de Wernicke*. Una segunda área, cuya función es la percepción del lenguaje escrito, ocupa la circunvolución angular (área 39) en la parte inferior del lóbulo parietal, por delante de las áreas receptoras visuales. Es probable que la circunvolución supramarginal, que se halla entre estos "centros" auditivos y visuales del lenguaje, y la región temporal inferior, justo por delante de la corteza de asociación visual, también sean parte de esta zona central del lenguaje. Aquí se localizan los centros de integración para las funciones visual y auditiva del lenguaje en su modalidad cruzada.

La principal región ejecutora, situada en el extremo posterior de la parte inferior de la circunvolución frontal (áreas de Brodmann 44 y 45), se conoce como *área de Broca* y a su cargo están los aspectos motores del habla. En algunos modelos, la percepción visual de las palabras depende de la expresión en la escritura por medio de una cuarta área del lenguaje, la llamada área de Exner de la escritura, localizada en la parte posterior del giro frontal medio, concepto que todavía es controvertido en vista de que partes muy separadas de la zona del lenguaje pueden causar un trastorno desproporcionado de la escritura. En cualquier caso, hay dos sistemas paralelos para comprender la palabra hablada y emitir el habla, lo mismo que para comprender la palabra escrita y producir la escritura. Se desarrollan por separado, pero son los componentes integrales del sistema semántico.

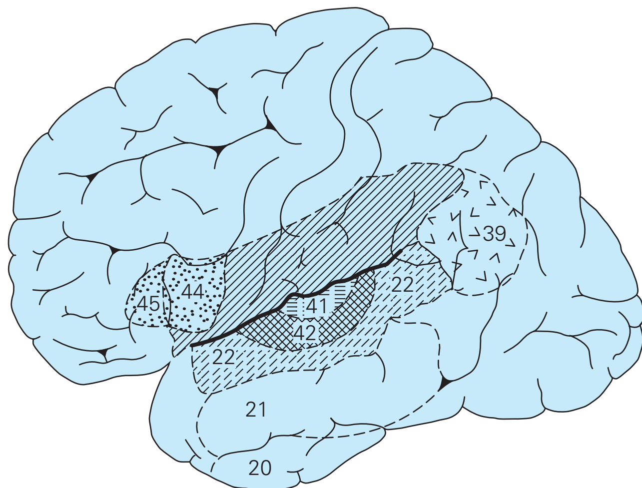


Figura 23-1. Esquema del encéfalo en el que se observan las áreas tradicionales del lenguaje, numeradas de acuerdo con el esquema de Brodmann. La elaboración del habla y el lenguaje depende quizá de una zona mucho más grande del cerebro, indicada burdamente por el área sombreada (véase texto). Nótese que las áreas 41 y 42, las regiones receptoras auditivas primarias, están remarcadas en la superficie lateral del lóbulo temporal, aunque se extienden hacia su superficie superior, dentro de la profundidad de la fisura de Silvio.

Estas áreas sensoriales y motoras están conectadas de manera intrincada entre sí por medio de una rica redecilla de fibras nerviosas, un gran fascículo del que, el fascículo arqueado, pasa a través del istmo del lóbulo temporal y alrededor del extremo posterior de la fisura de Silvio; otras conexiones pueden atravesar la cápsula externa del núcleo lenticular (sustancia blanca subcortical de la ínsula). Muchas conexiones corticocorticales y otros sistemas de fibras llegan a las zonas perisilvianas y se proyectan desde ellas hacia otras partes del encéfalo. Las zonas receptoras visuales y somatosensoriales están integradas en el lóbulo parietal y las zonas receptoras auditivas en el lóbulo temporal. Tienen importancia especial las fibras de asociación cortas que unen el área de Broca con la corteza rolándica inferior, la cual, a su vez, inerva el aparato del habla, esto es, los músculos de labios, lengua, faringe y laringe. La supuesta área de la escritura de Exner está de igual manera integrada con el aparato motor para los músculos de la mano. Las áreas del lenguaje parasilvianas se conectan también con el cuerpo estriado y el tálamo y con áreas correspondientes en el hemisferio cerebral menor (no dominante) a través del cuerpo calloso y la comisura anterior (fig. 22-6).

Son notorias las diferencias de opinión en cuanto a las áreas corticales del lenguaje y se objeta denominarlas "centros" puesto que no representan, desde el punto de vista histológico, estructuras circunscritas de función constante. Más aún, un neuroanatomista competente no sería capaz de distinguir al microscopio entre las áreas corticales del lenguaje y la corteza cerebral que las rodea. Algunas de las áreas de percepción son polimodales, es decir, se activan como efecto de estímulos auditivos, visuales y táctiles. Al parecer su función es integradora. La disimilitud (falta de comparabilidad) de las regiones motoras y sensitivas de la corteza se demuestra en observaciones hechas durante la estimulación eléctrica de las áreas corticales anteriores del lenguaje mientras la persona está alerta y hablando (durante la craneotomía bajo anestesia local); la estimulación puede inducir una expresión vocal simple (vocalización), casi siempre una sola vocal monótona, pero en otras situaciones sólo causa detención del habla. En forma semejante la estimulación eléctrica del área de Wernicke causa errores del habla, como titubear al usar una palabra, o escoger la palabra equivocada.

Como se indicó con anterioridad, los conocimientos de la anatomía del lenguaje se obtienen casi de manera exclusiva del estudio de necropsias de seres humanos con enfermedades encefálicas focales. Dos teorías principales se derivan de estos estudios. Una subdividió la zona del lenguaje en partes receptoras aferentes separadas (auditivas y visuales) conectadas mediante fascículos identificables con los centros ejecutores (eferente-expresivo). Según sea la anatomía precisa de las lesiones, se desencadena cierto número de síndromes especiales. La otra teoría, formulada primero por Marie (aunque después cambió su forma de pensar) y apoyada por Head, Wilson, Brain y Goldstein, favoreció un solo mecanismo del lenguaje, burdamente localizado en la región opercular o perisilviana del hemisferio cerebral dominante. La afasia se debía en cualquier caso particular, al parecer, a la adición de la anomalía a las modalidades de estimulación e impulso eferente respecto a la zona central del lenguaje. Es inne-

gable que, dentro del área del lenguaje, existe una localización aferente y eferente reconocible, como se describió, pero también que hay una acción integradora masiva central indiferenciada en la que el tamaño de la lesión modifica de manera considerable el grado deficitario. Por consiguiente la observación clínica no apoya la división estricta de las afasias en ejecutoras y receptivas. Aun así, varias funciones del lenguaje se localizan en la corteza perisilviana.

Carl Wernicke, de Breslau, Alemania, debe recibir el crédito, más que cualquier otra persona, por el esquema anatomopsicológico en el que se basan muchas de las ideas contemporáneas de la afasia. Con anterioridad, Paul Broca (1865) y antes de él Dax (1836) realizaron observaciones fundamentales acerca de que una lesión de la ínsula y el opérculo suprayacente privaba a la persona del habla, y que estas lesiones se producían siempre en el hemisferio izquierdo. La tesis de Wernicke presuponía que existían dos sitios anatómicos principales para el lenguaje: 1) un sitio anterior, en la parte posterior de la superficie inferior del lóbulo frontal (área de Broca), que contenía las "imágenes de memorias" de los movimientos del habla, y 2) la región insular de las partes adyacentes de la corteza perisilviana posterior, en las cuales se hallaban las imágenes de los sonidos (Meynert demostró que podía ocurrir afasia en caso de lesiones del lóbulo temporal mientras estuviera intacta el área de Broca). Wernicke creía que las fibras entre estas regiones transcurrían por la ínsula y mediaban el arco reflejo psíquico entre la palabra escuchada y la hablada. Más tarde, Wernicke acabó por aceptar la opinión de von Monakow, según la cual las fibras de conexión discurrían alrededor del extremo posterior de la fisura de Silvio, en el fascículo arqueado.

Wernicke suministró una amplia descripción de la afasia receptiva o sensorial que ahora lleva su nombre. Sus cuatro características principales, señaló, eran: 1) un trastorno de la comprensión del lenguaje hablado, 2) uno del lenguaje escrito (alexia), 3) agrafia y d) habla parafásica fluida. En la afasia de Broca, por el contrario, la comprensión estaba intacta, pero el paciente se encontraba mudo o empleaba sólo unas cuantas palabras simples. Wernicke supuso que la lesión que interrumpiera las fibras de conexión entre las dos áreas corticales del habla no alteraría la comprensión del individuo, pero impediría que las imágenes sonoras intactas ejercieran una influencia sobre la elección de las palabras. Asimismo propuso que esta variedad de afasia se denominara *Leitungsaphasie*, es decir, *afasia de conducción* (luego denominada *afasia central* por Kurt Goldstein y *afasia profunda* por Martin y Saffran).

Los análisis de casos cuidadosos efectuados desde el tiempo de Broca y Wernicke confirmaron los nexos entre un tipo receptor de afasia (de Wernicke) y las lesiones de la región perisilviana posterior y entre una afasia de predominio motor (de Broca) y las lesiones de la parte posterior de la superficie inferior del lóbulo frontal y las regiones insular y opercular adyacentes de la corteza. El concepto de una afasia de conducción, basado en la interrupción de las vías entre las áreas de Wernicke y Broca, es el más difícil de aceptar porque presupone una separación neta de las funciones sensitiva y motora que no concuerda con los criterios contemporáneos de la fisiología sensitivomotora del reposo del sistema nervioso o con los análisis recientes del lenguaje efectuados por neuropsicólogos cognitivos (Margolin). En todo caso, la bibliografía médica consigna descripciones y los autores han encontrado pocos casos que sean consistentes con el modelo de Wernicke de la afasia de conducción; la lesión en estos casos puede hallarse en el opérculo parietal e incluye la sustancia blanca que se encuentra en la profundidad en relación con la circunvolución supramarginal, sitio en el que al parecer interrumpe el fascículo arqueado y la subcorteza insular posterior (este tema se considera más adelante).

No obstante, los lingüistas y neuropsicólogos cognitivos apenas están empezando a estudiar la manera en que estas regiones del encéfalo se organizan en módulos de procesamiento de información, separados pero interactivos, y de qué manera se pueden activar (controlar) mediante una variedad de estímulos visuales y auditivos y mecanismos motivacionales frontales, lo que tiene como resultado la compleja conducta de la que el ser humano hace uso diario en su comunicación interpersonal. Por ejemplo, los especialistas están disecando el lenguaje en sus elementos más básicos: fonemas (unidades mínimas del sonido reconocido como lenguaje), morfemas (unidades más pequeñas de una palabra que tienen significado), grafemas, elementos lexicológicos y semánticos (palabras y significados) y sintaxis (estructura de las frases y oraciones). En general, como una confirmación del esquema de Wernicke-Broca, *las dificultades fonológicas se correlacionan con lesiones del lóbulo frontal izquierdo; las dificultades de comprensión semántica lo hacen con lesiones del lóbulo temporal izquierdo, y la alexia y agrafia con lesiones parietales inferiores*. Estos elementos, o módulos, se esquematizan en una serie de recuadros y se interconectan entre sí mediante flechas, para indicar el flujo de la información y la manera en la que influye sobre la expresión hablada del lenguaje. Estas "boxologías" (del inglés *box*, caja), como se las conoce, no son inconsistentes con la teoría fisiológica actual, que enfoca las funciones del lenguaje como el resultado de la actividad sincrónica en vastas redes neuronales formadas por muchas regiones cerebrocorticales y sus vías de interconexión (Damasio y Damasio, 1989).

Por otro lado, a pesar de este nivel de complejidad teórica, los intentos para delinear la anatomía del habla y los trastornos del lenguaje por medio de técnicas de imágenes del encéfalo resultan desalentadores. Roch-LeCours y Lhermitte no pudieron establecer con la CT (tomografía computadorizada) una correspondencia entre el tipo de afasia y la lesión demostrable. También Willmes y Poeck, en un estudio retrospectivo de 221 pacientes afásicos, fracasaron en demostrar una relación inequívoca entre el tipo de afasia y la localización de CT de la anomalía. Esta escasa correlación quizá dependa en parte del momento y la "crudeza" de la CT. Las MRI tomadas poco después de un accidente cerebrovascular señalan correlaciones un poco más congruentes entre el tipo de deficiencia del lenguaje y el sitio de las lesiones en la corteza perisilviana.

La imagen de resonancia magnética (MRI) funcional mientras los sujetos realizan actividades de lenguaje y comprensión puede ser superior al estudio convencional para la comprensión del proceso de lenguaje, pero hasta ahora sólo se han confirmado las reglas más básicas de localización. Hasta la fecha, los estudios de corriente sanguínea y funciones topográficas durante la lectura y el habla, a pesar de que suelen reafirmar los modelos del siglo XIX del lenguaje (Price), indican activación generalizada de las áreas de Wernicke y de Broca así como el área motora suplementaria y áreas en el hemisferio contrario.

La localización de la lesión que produce afasia en muchos casos puede ser bastante predecible con base en el déficit clínico, pero se observan notables variaciones. La inconsistencia tiene algunas explicaciones; la más difundida es que el efecto neto de cualquier lesión depende no sólo del sitio en que se localiza y su extensión, sino también del grado de "dominancia" cerebral, es decir, el grado en el que el hemisferio menor asume la función del lenguaje después de daño del mayor. De acuerdo con tal criterio, la lesión del lado izquierdo tiene menor efecto en la función del lenguaje si la dominancia cerebral aún no se establece definitivamente que cuando esta última es potente. Es muy posible que se adviertan variantes de una persona a otra en la distribución de áreas de lenguaje en el área perisilviana izquierda. Otra explicación incluye el concepto mal comprendido de que los individuos difieren en las maneras en que adquieren el lenguaje durante la infancia. Se cree que este fenómeno desempeña una función al establecer medios alternativos disponibles para lograr las tareas del lenguaje cuando el método aprendido inicialmente se trastornó a causa de la enfermedad del encéfalo. La extensión a la cual la mejoría de la afasia representa

"recuperación" de la función o generación de nuevos métodos de reaccionar aún no se establece.

Dominio cerebral y su relación con el lenguaje y la mano predominante

La supremacía funcional de un hemisferio cerebral tiene relevancia fundamental para la función del lenguaje. Son muchas las maneras de identificar el predominio del lado izquierdo del encéfalo: 1) pérdida del habla con la enfermedad de ciertas partes del hemisferio izquierdo y su preservación en las lesiones que afectan las partes correspondientes del hemisferio derecho; 2) preferencia y mayor destreza con la mano, el pie y el ojo derechos; 3) detención del habla con la estimulación cortical magnética, una convulsión focal o la estimulación eléctrica o magnética del área anterior del lenguaje; 4) inyección de amital sódico en la arteria carótida izquierda (prueba de Wada, procedimiento capaz de producir mutismo durante 1 o 2 min), que induce la aplicación errónea de nombres, inclusive perseveración y sustitución, lectura incorrecta y lenguaje parafásico, efectos que duran 8 o 9 min en total; 5) prueba auditiva dicótica, en la que se presentan al mismo tiempo palabras o fonemas diferentes en ambos oídos (cuyo resultado es la ventaja del oído derecho y hemisferio izquierdo); 6) mayor flujo sanguíneo cerebral durante el procesamiento del lenguaje, y 7) lateralización de las funciones del habla y el lenguaje después de comisurotomía.

Una proporción de 90 a 95% de la población general es diestra; es decir, estos individuos eligen la mano derecha para las tareas intrincadas y complejas y tienen mayor habilidad con ella. La preferencia es más completa en algunas personas que en otras. Casi la totalidad de los individuos no es ni totalmente diestra ni por completo siniestra, pero favorece una mano para las tareas más complicadas.

La preferencia por una mano aún no se comprende del todo. Algunas pruebas sólidas señalan un factor hereditario, pero no está claro el modo de herencia. Yakovlev y Rakic, en un estudio de encéfalos de lactantes, observaron que el fascículo corticoespinal proveniente del hemisferio cerebral izquierdo contiene más fibras y se entrecruza en un sitio más alto que el proveniente del hemisferio derecho. El aprendizaje es también un factor; se obliga a muchos niños a cambiar a edad temprana la mano izquierda por la derecha (zurdos convertidos), ya que resulta una invalidez ser un individuo zurdo en un mundo en el que la mayoría usa la mano derecha. Casi todas las personas diestras dirigen la vista con el ojo derecho y se ha dicho que la preferencia por el ojo establece el predominio de la mano. Aun si esto es cierto, deja todavía sin explicación el dominio ocular. Es notable que la preferencia por la mano se desarrolle simultáneamente con el lenguaje y que todo cuanto pueda decirse en la actualidad es que la localización del lenguaje, la preferencia por un ojo, una mano y un pie, y la práctica de la mano derecha son manifestaciones de cierta tendencia hereditaria fundamental que aún no se define.

Existen diferencias anatómicas sutiles, pero definidas, entre los hemisferios cerebrales dominante y no dominante. El *plano temporal*, región de la superficie superior del lóbulo temporal que está por detrás de las circunvoluciones de Heschl y que se extiende hasta el extremo posterior de la fisura de Silvio, es un poco mayor en el lado izquierdo en 65% de los encéfalos y mayor en el derecho sólo en 11% (Geschwind y Levitsky). LeMay y Culebras observaron, en angiogramas cerebrales, que la fisura de Silvio izquierda es más grande y más horizontal que la derecha y que el tejido cerebral es de mayor tamaño en la zona de la unión temporoparietal izquierda. La CT demostró que el asta occipital derecha es un poco más pequeña que la izquierda, lo que quizás indica un desarrollo mayor del lado derecho de las conexiones visuoespaciales. Además se describen asimetrías citoestructurales de la corteza auditiva y la parte posterior del tálamo; Geschwind y Galaburda revisaron éstos y otros aspectos biológicos del dominio cerebral y los relacionaron también con la dislexia del desarrollo (cap. 28).

Ser zurdo puede ser resultado de afección del hemisferio cerebral izquierdo al principio de la vida; es probable que esto explique su mayor incidencia entre los retrasados mentales y los individuos que tienen lesión encefálica. Es posible que los mecanismos nerviosos para el lenguaje queden, en este caso, representados en el hemisferio cerebral derecho. En algunos sujetos no se desarrolla dominio de una mano y un hemisferio cerebral, lo que es en particular cierto en algunas familias. En esos individuos los defectos de la lectura, la tartamudez, la escritura de espejo y la torpeza general son mucho más frecuentes y persistentes durante el desarrollo.

En las personas diestras la afasia se relaciona casi de modo invariable con lesión cerebral izquierda; en ellas es muy rara la afasia resultante de lesiones puramente cerebrales derechas ("afasia cruzada"), que ocurre sólo en 1% de los casos (Joanette y col.). El dominio cerebral en sujetos ambidiestros y zurdos no es tan uniforme. En una gran serie de pacientes zurdos con afasia, 60% tenía lesiones confinadas al hemisferio cerebral izquierdo (Goodglass y Quadfasel). Sin embargo, en el caso relativamente raro de una afasia causada por lesión cerebral derecha, el sujeto es zurdo las más de las veces; aún más, el trastorno del lenguaje en algunos pacientes de esta clase es menos grave y duradero que en las personas diestras con lesiones equivalentes en el hemisferio izquierdo (Gloning, Subirana). Estas últimas observaciones sugieren una representación bilateral, aunque desigual, de las funciones del lenguaje en los individuos que no son diestros. Por medio de la prueba de Wada, Milner y colaboradores encontraron pruebas de representación bilateral del habla en cerca de 15% de 212 pacientes zurdos estudiados de manera consecutiva.

Es indudable que existen capacidades del lenguaje en el hemisferio no dominante, pero estudios anatómicos cuidadosos aún no las detectan con certeza. Como se mencionó con anterioridad, siempre hay cierta incertidumbre acerca de que la función residual después de lesiones del hemisferio dominante pueda rastrearse hasta la recuperación de partes de sus zonas del lenguaje o hasta la actividad del hemisferio menor. Las observaciones de Levine y Mohr sugieren que el hemisferio no dominante tiene sólo capacidad limitada para producir el habla oral después de lesión extensa del hemisferio dominante; su paciente recuperó la capacidad para cantar, recitar, maldecir y emitir frases de una o dos palabras, fenómenos que se abolieron tras un infarto subsecuente del hemisferio menor. El hecho de que queden cantidades variables de la función del lenguaje después de una hemiesferectomía dominante en adultos con glioma sugiere también una capacidad definida, aunque limitada, del hemisferio menor para la producción del lenguaje. Las observaciones de Kinsbourne sobre el efecto de las inyecciones de amital en las arterias hemisféricas derechas de sujetos afásicos por anomalías del lado izquierdo señalan el mismo fenómeno. No obstante, la ausencia congénita (o el corte quirúrgico) del cuerpo calloso, que permite someter a prueba cada hemisferio, casi no ha demostrado funciones del lenguaje en el hemisferio derecho. Algunas de estas diferencias son atribuibles a variaciones del estado clínico de los individuos examinados y a los métodos de exploración del lenguaje.

A pesar de su contribución mínima a los aspectos puramente lingüísticos o proposicionales del lenguaje, el hemisferio derecho tiene una función de gran importancia en la comunicación de sentimientos y emociones mediante el lenguaje expresado. Se sabe desde hace mucho que los pacientes globalmente afásicos, cuando son presa de la ira, pueden proferir una imprecación. Estos aspectos moduladores del lenguaje se incluyen en el término prosodia, que alude a la eufonía del lenguaje, esto es, su entonación, inflexión y pausas, todo lo que tiene sobretonos emocionales. Estos componentes prosódicos del habla y los gestos que los acompañan inten-

sifican el sentido de las palabras habladas y dotan al lenguaje de su riqueza y vitalidad. Es probable que el punto afín del "acento del habla" que conlleva dicha entidad regional neta tenga un significado anatómico, pero aún no se esclarece (consúltense comentarios en el "Síndrome del acento extranjero").

Muchos padecimientos y daños cerebrales focales enmudecen la prosodia del habla; los ejemplos más notables son los del monotono hipofónico de la enfermedad de Parkinson y las pronunciaciones muy esforzadas de la afasia de Broca. Empero, en los últimos años, y sobre todo gracias a las investigaciones de Ross, se demostró que esta deficiencia prosódica se encuentra también en personas con accidentes vasculares que afectan el territorio de la arteria cerebral media, es decir, las porciones del hemisferio no dominante que son un espejo de las áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo. Se produce un trastorno de la comprensión y producción del contenido emocional del habla y sus gestos acompañantes. Darby corroboró lo anterior en un estudio prospectivo de casos de infarto de la arteria cerebral media; se encontró *aprosodia* sólo en los sujetos con lesiones del territorio de la división inferior de la arteria cerebral media derecha. El déficit fue más marcado poco después del accidente vascular y no se reconoció en caso de lesiones lacunares. Los autores han enfrentado mayor dificultad para identificar la aprosodia sólo como resultado de lesiones perisilvianas derechas y en muchos casos el daño es más extenso.

La posible participación del cerebelo en la función del lenguaje despertó interés, en parte por las observaciones realizadas en el síndrome de Williams, en el que el retraso mental se acompaña de conservación de las capacidades del lenguaje que a veces llega a grado notable (cap. 38). En la enfermedad en cuestión queda indemne el cerebelo aun en presencia de una gran disminución del volumen de los hemisferios cerebrales (véase también Leiner y col.). Según datos de estudios de la corriente sanguínea cerebral, el cerebelo interviene en diversas funciones del lenguaje; sin embargo, con base en la experiencia clínica de los autores, puede afirmarse que los déficit del lenguaje que acompañan a alguna enfermedad del cerebelo son sutiles o inexistentes.

TRASTORNOS DEL HABLA Y EL LENGUAJE SECUNDARIOS A ENFERMEDAD

Pueden dividirse en cuatro categorías:

1. Pérdida o trastorno de la producción, la comprensión o ambas cosas del lenguaje hablado o escrito a causa de una lesión adquirida del encéfalo. Esta anormalidad se denomina *afasia* o *disfasia*.
2. Trastornos del habla y el lenguaje en caso de afecciones que dañan en forma global la función mental de orden superior, es decir, en confusión, delirio, retraso mental y demencia. Las funciones del habla y el lenguaje rara vez se pierden en estas anomalías, pero se alteran como parte del trastorno general de las funciones perceptivas e intelectuales. En la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, se observa una disminución gradual de todos los elementos del lenguaje, sin aparición de ninguno de los síndromes afásicos típicos que constituyen una parte importante del cuadro clínico (cap. 21). Son comunes a esta categoría ciertos trastornos especiales del habla, como perseveración extrema (*palilalia*) y *ecolalia*, en la que el paciente repite, como un loro, las palabras y frases que escucha (véase más adelante). La rara construcción del lenguaje y otras irregularidades de la comunicación verbal de los esquizofrénicos y algunos individuos autistas —que se extiende a la producción de frases carentes de significado, neologismos o jerga— es probable que pertenezcan también a esta categoría.
3. Un defecto de la articulación con funciones mentales intactas y comprensión de lenguaje hablado y escrito y sintaxis normal (construcción gramatical de oraciones). Ésta es una anomalía puramente motora de los músculos de la articulación y puede deberse a parálisis flácida o espástica, rigidez, espasmos repetitivos (tartamudeo) o ataxia. Los términos *disartria* y *anartria* se aplican a esta categoría de trastornos del lenguaje.
4. Una alteración o pérdida de la voz a causa del trastorno de la laringe o su inervación: *afonía* o *disfonía*. La articulación y el lenguaje están indemnes.

La importante categoría de *trastornos del desarrollo del habla y el lenguaje* se considera en forma completa en el capítulo 28.

Variedades clínicas de la afasia

Con frecuencia la exploración sistemática permite diagnosticar si un paciente tiene de manera predominante: 1) una *afasia motora*, o de *Broca*, llamada también afasia "expresiva", "anterior" o "no fluida"; 2) una *afasia sensitiva*, o *de Wernicke*, que se refiere también como "receptiva", "posterior" o "fluida"; 3) una *afasia total*, o *global*, con pérdida de casi todas o todas las funciones del habla y el lenguaje, o 4) uno de los *síndromes de disociación del lenguaje*, como afasia de conducción, sordera a las palabras (agnosia verbal auditiva) y ceguera a las palabras (agnosia o alexia verbales visuales). Además hay un cuadro de mutismo o ausencia completa de la expresión verbal, pero este síndrome no permite al clínico predecir el sitio exacto de la lesión. En algún grado, en casi todos los tipos de afasia aparecen *anomia* (llamada también afasia *nominal* o *amnésica*) y disminución de la capacidad para comunicarse por medio de la escritura (*agrafia*). En lo que toca a esta última, rara vez aparece sola. Estos síndromes afásicos principales se resumen en el cuadro 23-1.

Afasia de Broca Aunque la existencia de una entidad precisa que integre la llamada afasia de Broca es incierta, los autores (con otros colegas) aplican el término a un déficit primario de la producción del lenguaje o el habla, con conservación relativa de la comprensión. Se observa una enorme variación en el déficit del habla motora, que va desde la pobreza leve del habla hasta la llamada disartria cortical con comprensión y capacidad totalmente intactas para la escritura (afasia del área de Broca; "mini-Broca") hasta la pérdida total de todas las formas de comunicación lingual, fonética o por gestos. Los músculos no pueden ya utilizarse para el lenguaje, pero aún actúan en otros actos aprendidos (es decir, no están paralizados), y por ello el término *apraxia* parece aplicarse en forma adecuada aunque imprecisa para nombrar algunos elementos de tal déficit porque en realidad no se pierde la capacidad antes aprendida.

En la forma más avanzada del síndrome, los pacientes pierden toda la capacidad para hablar en voz alta. No pueden pronunciar ninguna palabra durante las conversaciones, cuando intentan leer en voz alta o cuando tratan de repetir las palabras que escuchan. Cabría sospechar que el aparato lingual y fonatorio está paralizado, hasta que se observa que los sujetos no tienen dificultades para masticar, deglutir, limpiarse la garganta, llorar o gritar, y aun vocalizar sin emitir palabras. En ocasiones pueden pronunciarse las palabras *sí* y *no*, casi siempre en el contexto correcto. En otros casos los individuos repiten unas cuantas frases estereotipadas una y otra vez, como si se vieran compelidos a hacerlo; este trastorno se conoce como *monofasia* (Critchley), *pronunciación recurrente* (Hughlings Jackson) o *estereotipia verbal* o automatismo verbal. Si el habla es posible, ciertas expresiones habituales como "hola", "bien, gracias" o "buenos días" parecen más fáciles; cantar las letras de las canciones mejor conocidas o contar números consecutivos pueden conservarse como operaciones sencillas. Cuando el individuo se encuentra irritado o excitado puede proferir una imprecación, lo que enfatiza la distinción básica

Cuadro 23-1
Principales síndromes afásicos

TIPO DE AFASIA	HABLA	COMPRENSIÓN	REPETICIÓN	SIGNOS CONCOMITANTES	LOCALIZACIÓN
Broca	Interrumpida, forzada, asintáxica, pausas en la emisión pero transmite ideas	Relativamente conservada	Alterada	Paresia del brazo y cara derechos	Frontal suprasilviana
Wernicke	Fluida, voluble, bien articulada, pero carente de significado	En extremo alterada	Ninguna	Hemianopsia o cuadrantanopsia, sin paresia	Temporal, infrasilviana, incluidos los giros angular y supramarginal
Conducción	Fluida	Relativamente conservada	Ninguna	Por lo general ninguna	Giro supramarginal o ínsula
Global	Escasa, interrumpida	Muy alterada	Ninguna	Por lo general hemiplejía	Una gran área perisilviana o separadas, frontal y temporal
Motora transcortical	Interrumpida	Buena	Muy conservada	Variable	Anterior o superior al área de Broca
Sensitiva transcortical	Fluida	Alterada como en la de Wernicke	Muy conservada	Variable	Alrededor del área de Wernicke
Sordera verbal pura	Ligeramente parafásica o normal	Alterada	Alterada	Ninguna o cuadrantanopsia	Bilateral (o izquierda) en la parte media del giro temporal superior
Ceguera verbal pura (y alexia sin agrafia)	Normal, pero con incapacidad para leer en voz alta	Normal	Normal	Hemianopsia derecha; incapacidad para leer la propia escritura	Calcarina y sustancia blanca o cuerpo calloso (o giro angular)
Mutismo verbal puro (afemia)	Mudez, pero con capacidad para escribir	Normal	Ninguna	Ninguna	La región del área de Broca
Afasia anómica	Dificultad para encontrar palabras aisladas	Normal	Normal	Variable	Profundidad del lóbulo temporal

FUENTE: Adaptado de Damasio AR: Aphasia. *N Engl J Med* 326:531, 1992.

entre el habla propositiva y el habla emocional (véase antes). La persona reconoce su ineptitud y errores. Los fracasos repetidos en su manera de hablar pueden hacer que se exaspere o desespere.

Como resultado del daño del área motora prerrolándica vecina, el brazo y la mitad inferior de la cara suelen estar débiles en el lado derecho, y en ocasiones la pierna. La lengua puede apartarse de la lesión, es decir, hacia la derecha, y ser lenta y torpe cuando se requieren movimientos rápidos. Durante cierto tiempo, y a pesar de la preservación relativa de la comprensión auditiva y la capacidad para leer, el individuo ejecuta mal las órdenes de fruncir los labios, chasquearlos, lamerlos con la lengua o lanzar un silbido y efectuar otros movimientos con una finalidad, lo que significa que la apraxia se extendió hasta otros actos aprendidos que incluyen los labios, la lengua y la faringe. En estas circunstancias se efectúa mejor la imitación de las acciones del examinador que la ejecución de actos bajo una orden. En contraste las acciones iniciadas por el propio individuo pueden ser normales. Al considerar los hallazgos de CT y MRI en pacientes con habla apráctica, se infiere que la coordinación de movimientos bucolinguales, los cuales posibilitan la articulación, tienen lugar en la corteza insular izquierda (Dronkers) en lugar de principalmente en el área de Broca. El escrutinio mediante tomografía por emisión de positrones (PET) muestra activación de la misma región insular así como de la corteza premotora lateral y el pálido anterior durante la repetición de palabras simples (Wise y col.). Sin embargo, puede ser incorrecto concluir de estos estudios que el área de Broca no participa por sí misma en la integración de los movimientos de articulación durante el habla natural.

En la forma más leve de la afasia de Broca, y en la fase de recuperación de la forma grave, los sujetos son capaces de hablar en voz alta en cierto grado pero la entonación habitual del habla falta por completo. Las palabras se pronuncian con lentitud y laboriosidad y se enuncian mal. Faltan aspectos normales como inflexión, entonación, pronunciación de palabras en serie y pausas entre las palabras articuladas. La impresión global es de *falta de fluidez*, término que a veces se usa de manera indistinta con el de afasias derivadas de daño en el área de Broca y las zonas vecinas. Ese habla difícil o laboriosa sin inflexiones, se diferencia del habla fluida que se observa en la afasia de Wernicke.

El habla es escasa en la afasia de Broca (10 a 15 palabras por minuto, en comparación con la cifra normal de 100 a 115) y consiste sobre todo en nombres, verbos transitivos o adjetivos importantes. La longitud de las frases está acortada y se omiten muchas de las palabras pequeñas (artículos, preposiciones, conjunciones), lo que le confiere al lenguaje un carácter telegráfico (el denominado agramatismo). El contenido sustantivo del lenguaje del paciente permite la comunicación burda de ideas, a veces a pesar de las grandes dificultades para la expresión. La repetición del lenguaje hablado del interlocutor es tan anormal como la propia habla del sujeto. Si una persona con afasia no fluida carece de dificultades para la repetición del habla, el trastorno es una *afasia motora transcortical* (véase más adelante).

La mayoría de los pacientes con afasia de Broca sufre un correspondiente trastorno grave para escribir. Si la mano derecha está paralizada, el sujeto no puede escribir con la izquierda; de igual

modo, si la mano derecha está indemne, fracasa para escribir lo que se le pide y contestar las preguntas por escrito, de modo tan lamentable como al pronunciarlas. Las letras parecen deformadas y las palabras se articulan mal. Aunque es imposible para el individuo escribir lo que se le dicta, aún puede copiar letras y palabras. La disgrafía suele ser equivalente en intensidad a la deficiencia del lenguaje hablado, pero hay excepciones respecto a cuál de los elementos es el más afectado.

En la afasia de Broca casi siempre defectuosa es la comprensión del lenguaje hablado y escrito, aunque normal bajo muchas condiciones de prueba; la desintegración se descubre bajo las pruebas muy exigentes, en especial cuando se introducen textos literarios o material complicado. Por lo regular son erróneos los actos como suministrar los nombres de los objetos y sus partes. Éstos son los aspectos más variables y controvertidos de la afasia de Broca, puesto que en algunos pacientes con pérdida del habla motora y agrafia, como resultado de infarto cerebral, la comprensión del lenguaje hablado y escrito puede ser casi normal. Mohr señaló que en estos sujetos una articulación dispráctica y esforzadísima sustituye al mutismo inicial; ésta mejora con prontitud y culmina en la recuperación completa (una "miniafasia de Broca", en sus términos); en estos casos la lesión se restringe a una zona situada en la parte posterior de la circunvolución frontal inferior (área de Broca) y su área contigua. Mohr insistió en distinguir este tipo hasta cierto punto leve y restringido de trastorno motor del habla del síndrome más complejo conocido como *afasia de Broca*. La lesión en la principal forma de afasia de Broca es mucho más grande que la originalmente descrita y afecta no sólo el giro frontal inferior, sino también la sustancia blanca subyacente e inclusive la cabeza del núcleo caudado y el putamen (fig. 23-2), la porción anterior de la ínsula, el opérculo frontoparietal y la sección adyacente del cerebro. (El término *opérculo* denota la corteza que limita con la fisura [cisura] de Silvio y cubre o forma un "borde" sobre la ínsula de Reil.) En otras palabras, la lesión en la forma habitual de la afasia de Broca se extiende más allá de la llamada área de Broca (áreas 44 y 45 de Brodmann). La persistencia de esta anomalía se vincula con el tipo de lesión extensa ilustrada en la figura 23-2.

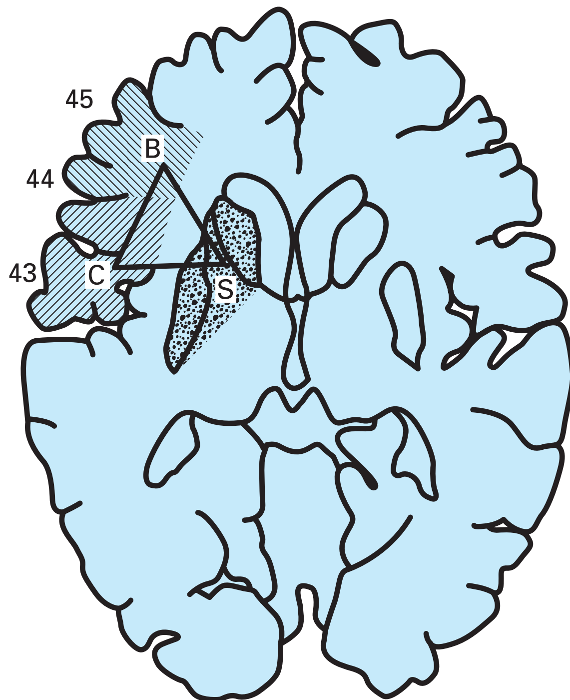


Figura 23-2. Estructuras cerebrales relacionadas con la emisión del lenguaje y la articulación. *B5*, área de Broca; *C5*, circunvoluciones (giros) precentral y poscentral; *S5*, estriado. Las áreas 43, 44 y 45 son las zonas citoestructurales de Brodmann. La lesión de cualquiera de los componentes de esta redecilla de salida (*B, C* o *S*) puede ocasionar una afasia de Broca leve y transitoria. Las grandes lesiones, que dañan los tres componentes, producen afasia de Broca grave y persistente con habla asintáxica, escasa y laboriosa, aunque la comprensión se preserva bien. (Ilustración cortesía del Dr. Andrew Kertesz.)

Es notable que en uno de los pacientes originales de Broca, cuyo lenguaje expresivo se había limitado a unos cuantos estereotipos verbales durante los 10 años anteriores a su muerte, la inspección de la superficie del encéfalo (éste nunca se seccionó, aunque desde entonces se efectuaban estudios de CT) identificó una lesión extensa que incluía la ínsula izquierda, las partes frontal, central y parietal del opérculo, y aun parte del lóbulo parietal inferior por detrás de la fisura de Silvio. El área de Wernicke estaba indemne, lo que refuta la predicción de Marie. Es inexplicable que Broca atribuyera el trastorno afásico al daño de la parte frontal del opérculo nada más. Broca ignoró el resto de la lesión, que consideró efecto expansivo posterior del infarto. Es probable que la opinión prevaleciente en ese tiempo (1861) influyera en Broca, esto es, la idea de que la articulación era una función de las partes inferiores de los lóbulos frontales. El hecho de que el nombre de Broca se vinculara más tarde con una parte discreta de la corteza frontal inferior contribuyó a establecer la idea de que la afasia de Broca equivalía a una lesión del área de este mismo nombre. Sin embargo, como se señaló con anterioridad, el daño confinado a esta región causa un trastorno motor del habla modesto y transitorio (Mohr y col.) o inclusive no causa ninguna alteración del habla (Goldstein).

Los trastornos motores del habla, tanto la afasia grave de Broca como los tipos más restringidos y transitorios, casi siempre se deben a una lesión vascular. El infarto embólico en el territorio de la división principal superior (rolándica) de la arteria cerebral media es quizá el tipo más común de lesión vascular y tiene por resultado la forma de inicio más repentina y aun la regresión más rápida (horas o días), lo que depende de que la isquemia prosiga hasta necrosis tisular. Empero, aun en este último caso, la isquemia transitoria alrededor de la zona de infarto produce un síndrome más extenso que el que cabría esperar a partir del propio infarto; es decir, el trastorno fisiológico excede al patológico. Debido a la distribución de la rama superior de la arteria cerebral media, con frecuencia se observan una paresia faciobraquial *derecha* y una apraxia braquial *izquierda* (la llamada apraxia simpática) concomitantes, quizá por la interrupción de las fibras que conectan las cortezas motoras izquierda y derecha. La trombosis ateroesclerótica, los tumores, la hemorragia subcortical hipertensiva, la hemorragia traumática, las convulsiones, y otros, si afectan las partes específicas de la corteza motora, pueden expresar también la afasia de Broca.

Existe un síndrome estrechamente relacionado, el *mutismo verbal puro*, en el que el paciente no habla pero se conservan incólumes el habla interna intacta y la escritura. Desde el punto de vista anatómico, se cree que esto tiene la naturaleza de una desconexión entre la corteza motora del habla y los centros inferiores, y se describe más adelante con los síndromes de disociación del habla, en este mismo capítulo.

Afasia de Wernicke El síndrome posee dos elementos principales: 1) deficiencia en la comprensión del habla, en esencia incapacidad de diferenciar elementos o fonemas de palabras, habladas y escritas, y 2) habla relativamente fluida pero parafásica (que se define más adelante). La lesión en los casos de afasia de Wernicke se sitúa en la porción superolateral del lóbulo temporal izquierdo, cerca de la corteza auditiva primaria e indica la participación importantísima de la región auditiva en la regulación del lenguaje. El defecto del lenguaje se manifiesta más aún por una incapacidad

variable para repetir las palabras habladas y escritas. El daño de las áreas de asociación visual o su separación de las cortezas visuales primarias se reflejan en la forma de incapacidad para leer (alexia).

A diferencia de lo observado en la afasia de Broca, el paciente con afasia de Wernicke habla con soltura, gesticula con toda libertad y, extrañamente, no parece percatarse de su deficiencia. El habla se produce sin esfuerzo; frases y oraciones parecen ser de longitud normal y se entonan y articulan de manera apropiada. Estos atributos, en el contexto de los trastornos afásicos, se refieren como "fluidez" del habla. A pesar de ésta y la prosodia normal, el habla del individuo está desprovista de significado. El sujeto que experimenta afasia de Wernicke emite muchas palabras insustanciales y las propias palabras suelen estar malformadas o son inapropiadas, anormalidad que se conoce como *parafasia*. Dentro de una palabra puede sustituir un fonema (unidad mínima de sonido con significado) o una sílaba (p. ej., "el césped es vende"); ésta es la que se conoce como *parafasia literal*. La sustitución de una palabra por otra ("el césped es azul") se denomina *parafasia verbal* o *sustitución semántica* y es aún más característica de la afasia de Wernicke. También pueden aparecer neologismos, es decir, fonemas, sílabas o palabras que no son parte del lenguaje ("el césped es selente"). Es posible que el lenguaje parafásico fluido sea del todo ininteligible (*afasia de galimatías* o *de jerga*). Sin embargo, la fluidez no es un rasgo invariable de la afasia de Wernicke. El habla puede ser dudosa, caso en el cual el bloqueo tiende a ocurrir en la parte de la frase que contiene el aspecto comunicativo central (predicativo), como un nombre, un verbo o una frase descriptiva. La persona con este trastorno da la impresión de que busca con afán la palabra correcta y que tiene dificultades para encontrarla.

Aunque el aparato motor necesario para la expresión de lenguaje puede estar intacto, los enfermos con afasia de Wernicke padecen una gran dificultad en su funcionamiento como entidades sociales porque se encuentran privados del principal medio de comunicación. No pueden comprender lo que se les dice; pueden ejecutar algunas órdenes simples, pero no obedecer las que requieren una actividad compleja. Les resulta imposible leer en voz alta o en silencio con comprensión, decir a otros lo que quieren o piensan o escribir de manera espontánea. Las letras escritas se combinan a menudo en palabras sin sentido, pero puede haber cierta emisión dispersa de palabras correctas. Al tratar de designar un objeto que ven o sienten no hallan su nombre, aunque en ocasiones lo repiten cuando se lo mencionan; tampoco pueden escribir a partir del dictado las palabras que pueden copiar. El copiado es notablemente laborioso y se ajusta a los contornos del modelo, incluso al estilo de escritura del examinador. Todos estos defectos, desde luego, pueden encontrarse en grados variables de gravedad. En general los defectos de lectura, escritura, pronunciación de nombres y repetición tienen una gravedad que se correlaciona con la deficiencia de la comprensión. No obstante, se observan excepciones en las que la lectura o la comprensión del lenguaje hablado están muy afectadas. Algunos afasiólogos se refieren por tanto a dos síndromes de Wernicke.

En relación con el esquema de Broca-Wernicke, las áreas motoras del lenguaje dejan de estar bajo el control de las áreas auditivas y visuales. La desconexión de las áreas motoras del habla de las auditivas y visuales explica la alteración de la repetición y la capacidad para leer en voz alta. La lectura puede conservarse fluida, pero con los mismos errores parafásicos que plagan el lenguaje de las conversaciones. La ocurrencia de dislexia (percepción visual dañada de letras y palabras) en los casos de lesión del lóbulo temporal se explica porque la mayor parte de los individuos aprende a leer al transformar las palabras impresas en la forma auditiva antes de lograr acceso a los centros integradores de la región perisilviana posterior. Sólo en la sordera congénita parece haber una vía directa entre los centros visuales y los integradores del lenguaje.

La afasia de Wernicke que se debe a un accidente vascular cerebral suele mejorar con el paso del tiempo, algunas veces al punto de poder identificar los déficit tan sólo con pedirle al paciente que repita palabras no familiares, señale objetos que no son comunes o partes de éstos, pronuncie palabras difíciles o escriba frases complejas creadas por él mismo. Las formas de la afasia de Wernicke en las que están sólo ligeramente alterados algunos de los elementos, por ejemplo la lectura, tienen un pronóstico más favorable.

Como se comentó, el término *área de Wernicke* se aplica a la parte posterior del área 22 en la porción más lateral del plano temporal. Como regla general, en la afasia de Wernicke la lesión está en la región perisilviana posterior (que abarca los giros temporal posterosuperior, opercular supramarginal, e insular posterior) y por lo general se debe a oclusión embólica (con menor frecuencia trombótica), de la rama inferior de la arteria cerebral media izquierda. La hemorragia confinada a la subcorteza de la región temporoparietal o la afección de esta región por un tumor o un absceso, o bien por extensión de una hemorragia pequeña del putamen o el tálamo, puede tener efectos similares, pero pronóstico diferente. La lesión que afecta las estructuras profundas en relación con la corteza temporal posterior causa cuadrantanopsia o hemianopsia homónimas acompañantes. No suele haber debilidad concomitante de extremidades o cara y el paciente afásico puede diagnosticarse en forma errónea como psicótico, en especial si experimenta afasia de jerga. De acuerdo con Kertesz y Benson, la persistencia de la afasia de Wernicke se vincula con una lesión que incluye ambos giros, el supramarginal y el angular.

La región perisilviana posterior parece abarcar diversas funciones del lenguaje y se cree que los cambios menores en el tamaño y la localización de la lesión se acompañan de variaciones notorias de los elementos de la afasia de Wernicke o producen *afasia de conducción* o *sordera verbal pura* (véase más adelante). El problema teórico de interés consiste en saber si todos los déficit observados indican una función unitaria del lenguaje que reside en la región perisilviana posterior o, más bien, si hay una serie de actividades sensitivomotoras separadas cuyas vías anatómicas parecen estar sobrepuestas en una pequeña región del encéfalo. En vista de las múltiples maneras en las que se aprende el lenguaje y se deteriora en caso de enfermedad, esta última hipótesis parece más probable.

Afasia total o global Este síndrome se debe a la destrucción de una extensa parte de la zona del lenguaje: las áreas de Broca y Wernicke, y una gran sección del territorio localizado entre ellas. La lesión suele deberse a oclusión de la arteria carótida interna izquierda o arteria cerebral media de ese mismo lado, pero puede ser consecutiva a hemorragia, tumor u otras lesiones y ocurrir brevemente como efecto posíctico.

Todos los aspectos del habla y el lenguaje están afectados. En el peor de los casos, el sujeto dice sólo unas cuantas palabras, por lo general, alguna frase gastada o habitual, y puede imitar sonidos sencillos. O quizás emita sólo una sílaba, como "ah", o un grito, un alarido o un quejido. Muchos están mudos al principio. Pueden comprender unas cuantas palabras y frases pero, a causa de la fatiga rápida y la perseveración verbal y motora (inducción repetitiva u obligada de una palabra o un acto motor justo después de haberlos empleado), fallan de manera característica para obedecer una serie de órdenes simples o designar una serie de objetos. No pueden leer o escribir o repetir lo que se les dice. Es posible que el paciente participe con gestos frecuentes de bienvenida o manifestar pudor y reacciones de evitación y confinarse en actividades de autoayuda. Con el paso del tiempo puede recuperar cierto grado de comprensión del lenguaje y el cuadro clínico más probable en estos casos es el de afasia grave de Broca.

Casi de manera invariable, la afasia global de origen vascular se acompaña de algún grado de hemiplejía derecha, hemianestesia y hemianopsia homónima. En estos sujetos rara vez se recupera la función del lenguaje en grado relevante. Por otra parte, a menudo se observa mejoría cuando las causas principales son traumatismo cerebral, edema por compresión, parálisis posconvulsiva o un trastorno metabólico transitorio, como hipoglucemia, hiponatremia, etc., que pueden empeorar una lesión vieja que afectó las áreas del lenguaje.

Síndromes disociativos (de desconexión)

(Véase también cap. 22)

Este término se refiere a ciertos trastornos del lenguaje que no se producen por lesiones de las propias áreas corticales del lenguaje, sino por una interrupción supuesta de las vías de asociación que unen las áreas receptoras primarias (sensoriales) con las áreas del lenguaje. También están incluidas en esta categoría las afasias por lesiones que separan las partes más estrictamente receptivas del mismo mecanismo del lenguaje de las meramente motoras (afasia de conducción; véase más adelante) y las lesiones que aíslan las áreas perisilvianas del lenguaje, separándolas de otras regiones de la corteza cerebral (*afasias transcorticales*).

Aunque las bases anatómicas de la mayor parte de estos llamados síndromes de desconexión están mal definidas, el concepto es interesante y destaca la importancia de las conexiones aferentes, intercorticales y eferentes de los mecanismos del lenguaje. La debilidad del concepto consiste en que puede producir aceptación prematura de mecanismos anatómicos y fisiológicos de simpleza franca. Localizar la lesión que produce la pérdida de una función del lenguaje no identifica esta función, una advertencia emitida hace mucho tiempo por Hughlings Jackson. En todo caso los trastornos del lenguaje que se describen a continuación ocurren con regularidad y uniformidad clínica suficientes para ser de tanta utilidad como los tipos más frecuentes de afasia en la revelación de la complejidad de las funciones del lenguaje.

Afasia de conducción Como se indicó antes, Wernicke supuso que ciertos síntomas clínicos podrían ocurrir después de una lesión que separara con eficacia las áreas auditivas y motoras del lenguaje sin dañar en forma directa ninguna de las dos. Desde entonces se describe un gran número de casos bien estudiados que se ajustan al modelo propuesto por Wernicke de *Leitungsaphasie* (afasia de conducción), el nombre que él aplicó. El signo característico incluye la deficiencia grave de la repetición; el defecto se observa con palabras solas y aun con elementos diferentes de ellas. El segundo signo esencial es el deterioro de la comprensión, aunque no se pierde del todo en comparación con lo observado en la afasia de Wernicke.

En otros aspectos, los rasgos de la afasia de conducción son semejantes a los de la afasia de Wernicke. Existen fluidez y parafasia similares en el habla iniciada por el propio individuo para repetir lo que escucha y leer en voz alta; la escritura siempre está trastornada. Suelen faltar disartria y disprosodia. La rapidez del habla es normal o está un poco reducida. Como se mencionó, aunque la comprensión no es perfecta, en comparación con la de la persona con afasia de Wernicke, la que tiene afasia de conducción muestra hasta cierto punto poca dificultad para entender las palabras que escucha o ve y también está consciente de tal deficiencia.

En los pocos casos en que se ha realizado necropsia, la lesión se localiza en la corteza y la sustancia blanca subcortical en el banco superior de la fisura de Silvio izquierda; algunas veces abarca la circunvolución (giro) supramarginal y la parte más posterior de la región temporal superior. La razón para clasificar dicha afasia como síndrome de desconexión es la idea planteada por Damasio y Geschwind (que no es del todo correcta) de que las áreas de Wernicke y Broca quedan indemnes, y que la estructura fundamental afectada es el fascículo arqueado. Este fascículo de fibras sale desde el lóbulo temporal, se dirige un poco hacia atrás alrededor del extremo posterior de la fisura de Silvio, se une a este nivel con el fascículo longitudinal superior, en la profundidad de la región parietal anteroinferior, y prosigue hacia delante por la profundidad del opérculo suprasilviano hasta la corteza de asociación motora, incluidas las áreas de Broca y Exner (fig. 22-7). Sin embargo, en la mayoría de los casos informados, como los de Damasio, estaban también afectados el complejo auditivo, ínsula y circunvolución (giro) supramarginal izquierdos. La causa usual de la afasia de conducción es una oclusión embólica de la rama parietal ascendente o temporal posterior de la arteria cerebral media, pero otras formas de enfermedad vascular, neoplasias o traumatismos en esta región pueden producir el mismo síndrome.

El concepto de la afasia de conducción, como se delineó antes, aún es una base teórica de utilidad, aunque no todos los autores concuerdan con su pureza como síndrome afásico. Mohr, en su análisis de los textos de este tema, encontró que la distinción entre la afasia de conducción y la de Wernicke, sobre todo aquella de grado de comprensión auditiva, era ambigua desde el punto de vista clínico y que las lesiones en ambos síndromes eran en esencia las mismas. El informe del trastorno junto con crisis focales hecho por Anderson y colegas incluye un resumen de los argumentos en contra de la desconexión subcortical y los que se inclinan porque tienen un origen cortical.

Sordera verbal "pura" Es un trastorno poco frecuente, que Lichtheim describió por primera vez en 1885, se distingue por alteración de la comprensión auditiva y la repetición e incapacidad para escribir un dictado. Las pronunciaciones iniciadas por el propio paciente suelen efectuarse de manera correcta, pero en ocasiones son parafásicas; la escritura espontánea y la capacidad para comprender el lenguaje escrito están preservadas, por lo que puede diferenciarse de la afasia típica de Wernicke. Los individuos con sordera verbal pura pueden afirmar que no oyen, pero gritarles no les ayuda, algunas veces para su propia sorpresa. Las pruebas audiométricas y los potenciales auditivos evocados no descubren defectos de la audición y los sonidos no verbales, como el timbre de la puerta, pueden escucharse sin dificultad. El paciente se ve forzado a depender de los indicios visuales y a menudo recurre a ellos lo suficiente para comprender la mayor parte de lo que se dice. Sin embargo, las pruebas que impiden el empleo de los indicios visuales descubren con facilidad el déficit. Si es capaz de describir su experiencia auditiva, el paciente asevera que las palabras le parecen un cúmulo de ruidos. Como sucede en el caso de la agnosia verbal visual (véase enseguida), el síndrome de agnosia verbal auditiva pura no es en realidad puro, en particular durante su inicio, y es posible identificar elementos parafásicos y otros de la afasia de Wernicke (Buchman y col.). En ocasiones este síndrome es el resultado de la resolución de una afasia de Wernicke más típica y se advierte que la sordera verbal es una característica integral de todos los casos de afasia de Wernicke. Desde el punto de vista conceptual se considera una lesión exclusiva del sistema de procesamiento auditivo.

En la mayor parte de los estudios registrados de necropsia, las lesiones son bilaterales, en el tercio medio de los giros temporales superiores, en una posición que interrumpe las conexiones entre la corteza auditiva primaria en los giros transversos de Heschl y las áreas de asociación de la corteza superoposterior del lóbulo temporal. En algunos casos las lesiones unilaterales se ubican en esta parte del lóbulo temporal dominante (véase pág. 397). Los requerimientos de tamaño pequeño y superficialidad de la lesión en la corteza y la sustancia blanca subcortical se satisfacen mejor con la oclusión embólica de una rama pequeña de la división inferior de la arteria cerebral media.

Ceguera verbal "pura" (alexia sin agrafia, agnosia verbal visual) Es un síndrome común en el que la persona letrada pierde su capacidad para leer en voz alta, comprender la escritura y, a menudo, designar los nombres de los colores, es decir, mencionar el nombre del color que observa: *anomia verbal visual de los colores*. Estas personas ya no pueden nombrar o señalar las palabras bajo una orden, aunque a veces son capaces de leer letras o números. La comprensión del lenguaje hablado, la repetición de lo que se escucha, la escritura espontánea y bajo dictado y la conversación se encuentran intactas. La capacidad para copiar las palabras está trastornada, pero mejor preservada que la lectura, y el sujeto inclusive puede ser capaz de deletrear una palabra o identificarla cuando se la deletrea o se lee una letra a la vez (lectura de letra por letra). En algunos casos el individuo puede leer letras únicas, pero no es capaz de articularlas (*asilabia*). El aspecto más sobresaliente de este síndrome es la capacidad retenida para escribir con fluidez, después de lo cual el paciente no puede leer lo que escribió (*alexia sin agrafia*). Además, cuando la persona con alexia o dislexia presenta también dificultades para la comprensión auditiva y repetir las palabras habladas, el síndrome corresponde a la afasia de Wernicke.

Las necropsias de estos casos suelen demostrar una lesión que destruyó la corteza visual izquierda y la sustancia blanca subyacente, en particular el fascículo geniculocalcarino, lo mismo que las conexiones de la corteza visual derecha con las áreas intactas del lenguaje del hemisferio dominante (pág. 409). En el caso original descrito por Déjerine (1892), la desconexión se produjo en la parte posterior (esplenio) del cuerpo calloso, en la cual se encuentran las conexiones entre las áreas de asociación visual de ambos hemisferios (fig. 22-6). Más a menudo están interrumpidas las vías callosas en las pinzas terminales del cuerpo calloso a nivel de la región paraventricular (Damasio y Damasio). En todo caso, el sujeto está ciego en la mitad derecha de cada campo visual en virtud de su lesión occipital izquierda y la información visual llega sólo al lóbulo occipital derecho; empero, la información no puede transferirse por las vías callosas a las áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo.

Una variante rara de este síndrome adopta la forma de *alexia sin agrafia y sin hemianopsia*. Se reconoce una lesión en la profundidad de la sustancia blanca del lóbulo occipital izquierdo, en la zona de su unión con el lóbulo parietal, que interrumpe las proyecciones desde la corteza visual (derecha) intacta hacia las áreas del lenguaje pero que deja incólume al fascículo geniculocalcarino (Greenblatt). Esta anomalía, acompañada de otra del esplenio, impide que toda la información visual llegue a las áreas del lenguaje, entre ellas la circunvolución (giro) angular y el área de Wernicke.

En otros casos más, la lesión está confinada a la circunvolución angular o la sustancia blanca subyacente. También en estos casos no se encuentra hemianopsia homónima derecha, pero la *alexia puede combinarse con agrafia* y otros elementos del síndrome de Gerstmann, es decir, confusión entre derecha e izquierda, acalculia y agnosia digital (pág. 402). Esta constelación de síntomas se conoce como *síndrome de la circunvolución angular*. Puede añadirse afasia anómica (véase más adelante).

Mutismo verbal "puro" (afemia, afasia motora pura de Déjerine) En ocasiones, como resultado de una lesión vascular o de otro tipo localizada en el lóbulo frontal dominante, el paciente pierde toda la capacidad para hablar, a la vez que retiene a la perfección la capacidad para escribir, comprender las palabras habladas, leer en silencio con comprensión y repetir las palabras habladas. Puede ser un acompañante la paresia braquifacial derecha. Desde el momento en que el habla se vuelve audible, el lenguaje puede ser completo desde el punto de vista sintáctico y no mostrar pérdida del vocabulario ni agramatismo; o bien, pueden observarse grados variables de disartria (de ahí el término "disartria cortical"), anomia y sustituciones parafásicas, en especial de las consonantes. El aspecto más notable de este tipo de trastorno del habla es su transitoriedad; el lenguaje suele normalizarse por completo en un plazo de unas cuantas semanas o algunos meses. Bastian, y en fecha más reciente otros investigadores, designan este síndrome *afemia* —término empleado originalmente por Broca en otro contexto— para describir la afasia motora grave que lleva ahora su nombre. Es probable que el síndrome se relacione de manera estrecha con la "miniafasia de Broca", descrita en la página 417.

Aún no se identifica con precisión la base anatómica del mutismo verbal puro. En algunos casos de necropsia se alude a una lesión en el área de Broca. Damasio y Geschwind señalan que la lesión se halla por delante y arriba de esta área. Roch-LeCours y Lhermitte describieron un caso particularmente bien estudiado. Su paciente pronunció sólo unos cuantos sonidos durante cuatro semanas, después de las cuales se recuperó con rapidez y por completo. Desde el inicio del accidente vascular cerebral, el individuo no manifestó trastornos de la comprensión del lenguaje o la escritura. La necropsia descubrió un infarto confinado a la corteza y la sustancia blanca subyacente de la parte más inferior de la circunvolución precentral; el área de Broca, una circunvolución más anterior, estaba totalmente indemne. Otros casos afectan sobre todo el área de Broca.

Afasia anómica (amnésica, nominal) Cierto grado de dificultad para encontrar las palabras tal vez sea parte de cada tipo de trastorno del lenguaje, incluido el que ocurre en los estados confusionales y la demencia. De hecho, sin un elemento de anomia, el diagnóstico de afasia suele ser incorrecto. Sólo cuando esta característica es el aspecto más notable de la dificultad del lenguaje se emplea el término *afasia anómica*. En este último trastorno, que es una forma más o menos rara de afasia, el sujeto pierde sólo su capacidad para indicar los nombres de las personas y los objetos. Se observan pausas típicas en el habla, titubeo al pronunciar las palabras, circunlocución y sustitución por otra palabra u otra frase para transmitir el significado. La perseveración puede ser notable. En otros casos el paciente simplemente no puede decir el nombre de un objeto que se le presenta, en contraste con el paciente afásico habitual, que produce un error parafásico. En casos menos frecuentes utiliza palabras más confusas. Cuando se le ponen enfrente diversos objetos comunes, el enfermo puede decir para qué se emplean pero no sus nombres. La dificultad se aplica no sólo a los objetos observados, sino a los nombres de las cosas escuchadas o sentidas (Geschwind), pero esto es más difícil de demostrar. Los pacientes atendidos por los autores a causa de afasia anómica, además de mostrar fluidez normal en el habla espontánea y conservación de la comprensión y la repetición, cuentan con aptitud suficiente en ortografía o "deletreo".

Beauvois y colaboradores describieron una forma de afasia táctil bilateral secundaria a lesión parietooccipital izquierda en la que los objetos vistos y mencionados verbalmente podrían recibir su nombre, pero no así los que se perciben con cualquiera de las manos. Casi sin excepción está preservado el recuerdo de nombres de letras, dígitos y otro material verbal impreso, e intacta la capacidad para repetir de inmediato un nombre pronunciado. El paciente emplea de modo apropiado el objeto y las más de las veces es capaz de señalar el objeto correcto cuando escucha o ve su nombre escrito y elige el nombre adecuado a partir de una lista; esto demuestra que el déficit reside sobre todo en la aplicación de nombres. La comprensión del individuo de lo que escucha o lee es normal. Los pacientes tienden a atribuir la falla a su mente olvidadiza o aducen alguna otra débil excusa por su incapacidad, lo que sugiere que no se percatan por completo de la naturaleza de su trastorno.

Desde luego, existen personas que fallan no sólo para designar los objetos por su nombre, sino también para reconocer la palabra correcta cuando se la pronuncia. En estos sujetos la comprensión de lo escuchado o leído no es normal, esto es, la dificultad para ofrecer los nombres no es más que un síntoma de otro tipo de trastorno afásico.

La afasia anómica es un acompañante de lesiones de diferentes partes del área del lenguaje, casi siempre en el lóbulo temporal izquierdo. En estos casos el daño se encuentra en la profundidad de la porción basal de la parte posterior del lóbulo temporal, o en la circunvolución temporal media, en una posición que interrumpe las conexiones entre las áreas sensoriales del lenguaje y las regiones del hipocampo relacionadas con el aprendizaje y la memoria. Las causas más frecuentes son las anormalidades que ocupan espacio, como tumores, encefalitis herpética o abscesos; a medida que aumentan de tamaño se desarrolla un defecto del campo visual cuadrántico superior contralateral o una afasia de Wernicke. En ocasiones surge anomia con lesiones causadas por oclusión de las ramas temporales de la arteria cerebral posterior y es justo en estas situaciones que los autores observan las situaciones más impresionantes por lo general vinculadas con hemianopsia y alexia derechas, pero con capacidad normal para la escritura. La anomia puede ser una manifestación notable de afasia motora transcortical (véase adelante) y acompañar al síndrome de Gerstmann, en el que las lesiones aparecen en el lóbulo frontal y el giro angular, respectivamente. Un tipo anómico de afasia suele ser uno de los signos tempranos de las enfermedades de Alzheimer y de Pick (en la ancianidad también son frecuentes pequeños grados del trastorno), y es una manifestación principal de diversas atrofias degenerativas de lóbulos cerebrales (véase cap. 39). Por último la afasia anómica puede ser la única anormalidad residual después de la recuperación parcial de las afasias de Wernicke, de conducción, transcorticosensitiva o (en raras ocasiones) de Broca (Benson).

Aislamiento de las áreas del lenguaje (afasias transcorticales) El signo patognomónico de estas perturbaciones del lenguaje es la conservación de la capacidad de repetir fonemas. La destrucción de las zonas limítrofes entre las arterias cerebrales anterior, media y posterior, en general como resultado de hipotensión prolongada, envenenamiento con monóxido de carbono u otras formas de lesión isquémica-anóxica, puede aislar con precisión las áreas del lenguaje motora y sensitiva intactas, en su totalidad o de modo parcial, del resto de la corteza del mismo hemisferio cerebral. En el caso informado por Assal y colegas, por ejemplo, infartos múltiples aislaron toda el área del lenguaje.

En la *afasia sensorial transcortical*, denominada así por Lichtheim y definida más tarde por Goldstein, el paciente sufre un déficit de la comprensión auditiva y visual de las palabras, que lo imposibilita para escribir y leer. El habla aún es fluida, pero se observa parafasia, anomia y circunlocuciones vacías notables; no obstante, a diferencia del déficit en la afasia de Wernicke y la de conducción, se preserva la capacidad para repetir la palabra hablada. La facilidad de repetición, en grado extremo, adopta la forma de eco, a manera del lenguaje del loro, o de frases y canciones escuchadas (ecolalia). En una serie de 15 pacientes de esta clase, la CT y los estudios con isótopos descubrieron de manera uniforme una lesión en la región parietooccipital posterior (Kertesz y col.). Esta localización explica la frecuente concurrencia de la agnosia visual y la hemianopsia transitorias. Esta afección tiene buen pronóstico en general.

Se presume que, en la afasia transcortical, la información de las áreas del cerebro no relacionadas con el lenguaje no puede transferirse al área de Wernicke para la conversión en una forma verbal. Se cree que la parafasia es resultado del control debilitado de las áreas motoras del lenguaje por las áreas auditiva y visual, aunque está preservada la conexión directa entre ellas, quizá el fascículo arqueado. Se asegura que la preservación de esta conexión directa explica la capacidad de repetir. La comprensión de la lectura y la auditiva se alteran porque la información sensorial no llega a los centros de integración centrales.

En la *afasia motora transcortical* ("síndrome de aislamiento anterior", "afasia dinámica" de Luria) el paciente es incapaz de iniciar una conversación hablada y emite sólo unos cuantos gruñidos o sílabas. La comprensión está hasta cierto punto preservada, pero la *repetición está notablemente intacta*, lo que distingue este síndrome del mutismo verbal puro (véase antes). La afasia motora transcortical ocurre en dos contextos clínicos: 1) en una afasia de Broca leve o recuperada de manera parcial, en la que la repetición tiene un nivel más elevado que la conversación hablada (repetir y leer en voz alta son casi siempre más fáciles que el habla generada por el propio paciente), y 2) en los estados de abulia y mutismo acinético con lesión del lóbulo frontal, por el mismo motivo. Varios de los casos estudiados por los autores son el resultado de infartos en las zonas limítrofes entre las arterias cerebrales anterior y media, secundarios a paro cardiaco o estado de choque.

Estos síndromes transcorticales tienen un gran interés teórico y son tal vez más frecuentes que lo que se percibe en realidad.

Síndrome del acento extranjero El cuadro raro pero peculiar mencionado (y un poco divertido) no puede clasificarse con facilidad, pero cabe hacer algunos comentarios porque puede considerarse de modo erróneo como histeria o psicosis. El lenguaje original de la persona es sustituido por un acento bastante vago por completo extranjero. El síndrome surge después de una lesión del lado izquierdo, muy a menudo después de un accidente cerebrovascular y suele acompañarse de afasia leve de Broca. Aunque el acento puede interpretarse como compatible con idiomas alemán, español, francés, asiático o de otra nación, el análisis autorizado del patrón del habla indica que las alteraciones no son específicas de algún lenguaje genuino y que el escucha simplemente las atribuye a un acento extranjero conocido. La aberración anterior constituye un fenómeno transitorio durante la recuperación posterior a un accidente cerebrovascular. La relación que guarda con trastornos de la prosodia aún no se establece. Kurowski y colaboradores elaboraron un artículo que analiza de manera extensa un caso e incluye referencias.

Agrafias

Escribir es, desde luego, una parte integral de la función del lenguaje, pero un componente menos esencial y universal puesto que un segmento considerable de la población del mundo habla pero no lee ni escribe. Cabría suponer que todas las reglas del lenguaje que se derivan del estudio de la afasia motora serían aplicables a la agrafia. Esto es cierto en gran parte. Debe contarse con la capacidad de formular ideas en palabras y frases con objeto de tener algo que escribir o decir; es por ello que los trastornos de la escritura, como los del habla, reflejan todos los defectos básicos del lenguaje. Empero, existe una diferencia manifiesta entre estos dos modos de expresarse. En el habla sólo se dispone de una vía motora final que coordina los movimientos de labios, lengua, laringe y músculos respiratorios; en cambio, si la mano derecha está paralizada, aún se puede escribir con la izquierda, o con un pie e inclusive con la boca si se sujeta un lápiz entre los dientes.

La escritura de una palabra puede lograrse por el método lexicológico directo de recordar las letras que la componen o pronunciando sus fonemas y transformando estos fenómenos en grafemas aprendidos (imágenes motoras), es decir, el método fonológico. Algunos autores señalan que en caso de agrafia existe una dificultad específica para transformar la información fonológica, adquirida a través del sentido de la audición, en formas ortográficas; otros lo consideran un bloqueo entre la forma visual de los fonemas y los movimientos cursivos de la mano (Basso y col.). En apoyo de esta última idea figura el hecho de que la lectura y la escritura suelen desarrollarse en conjunto y los precede mucho tiempo antes el desarrollo y elaboración de los mecanismos auditivos articulares.

La agrafia pura como trastorno inicial y único de la función del lenguaje es una gran rareza, pero se describen casos de ésta (véase la revisión de Rosati y Bastiani). Desde el punto de vista patológico, los casos verificados son casi inexistentes, pero el examen de CT del caso de Rosati y Bastiani descubrió una lesión en la parte posterior de la región perisilviana. Esto concuerda con la observa-

ción de que una lesión en la circunvolución angular o cerca de ella en ocasiones produce un trastorno desproporcionado de la escritura como parte del síndrome de Gerstmann. Algunos afasiólogos (véase Leischner) ponen en duda la existencia de un centro específico de la escritura en la parte posterior de la segunda circunvolución frontal ("área de la escritura de Exner"). Sin embargo, Croisile y colaboradores citan casos de disgrafía pura en los que se localizó una lesión (en este caso un hematoma) en el centro semioval por debajo de las partes motoras de la corteza frontal.

Sin importar cuáles sean las *agrafias afásicas*, en las cuales los errores del deletreo y gramaticales abundan, existen formas especiales de agrafia inducidas por anomalías de la percepción espacial y de la praxis. Los trastornos de la apreciación de las relaciones espaciales parecen ser subyacentes a la *agrafia construccional*. En estas circunstancias, se forman letras y palabras con prontitud suficiente pero se distribuyen de manera errónea en la página. Las palabras pueden quedar sobrepuestas, invertidas y escritas en diagonal o con distribución aleatoria o de derecha a izquierda; en el caso de las lesiones parietales derechas sólo se emplea la mitad derecha de la página. Por lo general también se encuentran otras dificultades construccionales, como incapacidad para copiar figuras geométricas o realizar dibujos de relojes, flores, mapas, etc.

Un tercer grupo puede denominarse *agrafias aprácticas*. En estos casos, la formulación del lenguaje es correcta y se respetan las distribuciones espaciales de las palabras, pero la mano pierde su capacidad para formar letras y palabras. La escritura manual se convierte en un garabateo carente de carácter personal. Puede haber incertidumbre acerca de la manera en que debe sostenerse la pluma y aplicarse al papel; están presentes apraxias en la mano derecha (ideomotora e ideacional). Como regla otras habilidades manuales aprendidas se alteran de manera simultánea. En el capítulo 3 se describieron las hipótesis de la posible deficiencia básica, bajo el título de "Apraxia y otros trastornos no paralíticos de las funciones motoras", y en el capítulo 22 en relación con las funciones de los lóbulos frontal y parietal.

Además de las formas neurológicas de agrafia descritas con anterioridad, los psicólogos definieron un grupo de *agrafias lingüísticas*, subdivididas en los tipos fonológico, léxico y semántico (Roeltgen). Estos modelos lingüísticos se basan en la pérdida de la capacidad para escribir (y deletrear) clases particulares de palabras. Por ejemplo, el paciente es incapaz de deletrear palabras pronunciables sin sentido, con conservación de la posibilidad para deletrear palabras reales (agrafia fonológica); o bien puede preservarse la capacidad de escribir palabras sin sentido pero no palabras irregulares, como *isla* (agrafia léxica); los pacientes con agrafia semántica tienen dificultad para incorporar el significado en la palabra escrita, por ejemplo, "Yo duermo en caza". Para la mayor parte de estas agrafias lingüísticas no se tiene una localización cerebral bien establecida, sólo nexos tenues con las afasias típicas, por lo que este tema es de mayor interés para los lingüistas y psicólogos que para los neurólogos.

Afasia subcortical (afasias talámicas y estriatocapsulares)

La lesión del tálamo dominante, casi siempre vascular y con afección de los núcleos posteriores, puede producir una afasia cuyos aspectos clínicos no son del todo uniformes. Por lo general hay mutismo al principio y está trastornada la comprensión. Al iniciarse la recuperación se reduce la cantidad de habla espontánea; menos a menudo ésta es fluida y parafásica hasta el punto de convertirse en una jerga. La lectura y la escritura pueden afectarse o no. Se describe anomia con una lesión ventrolateral (Ojemann). De manera característica, la capacidad del individuo para repetir las palabras y las frases dictadas está intacta, como sucede en la afasia sensorial transcortical. La regla es la recuperación completa en cuestión de semanas.

Se describe también afasia con lesiones estriatocapsulares dominantes, en particular si se extienden en sentido lateral hacia la sustancia blanca subcortical del lóbulo temporal y la ínsula. Las estructuras afectadas en diversos enfermos son la cabeza del núcleo caudado, el brazo anterior de la cápsula interna o la porción anterosuperior del putamen. La afasia se distingue por habla parafásica no fluida y disártrica, y por grados variables de dificultad con la comprensión del lenguaje, los nombres y las repeticiones. Como regla, la lesión es vascular y suele acompañarse de hemiparesia derecha. La recuperación suele ser más lenta en la afasia estriatocapsular que en la afasia talámica.

Estas dos afasias subcorticales, talámica y estriatocapsular, se parecen pero no son idénticas a los tipos de afasia de Wernicke y Broca. Se remite al lector a los artículos de Naeser y de Alexander y colaboradores para una descripción más amplia de las afasias subcorticales.

Otros trastornos cerebrales del lenguaje

Sería incorrecto concluir que los síndromes descritos, todos los cuales se relacionan con lesiones perisilvianas del hemisferio cerebral dominante, representan todas las maneras en las que la enfermedad cerebral trastorna el lenguaje. Ya se mencionaron (págs. 364 y 417) los efectos que tienen sobre el habla y el lenguaje los trastornos cerebrales difusos, como el *delirium tremens* y la enfermedad de Alzheimer. Los cambios patológicos en otras partes del cerebro distintas de las regiones perisilvianas pueden afectar de modo secundario la función del lenguaje. Esta categoría incluye las lesiones que se producen en las zonas limítrofes entre las arterias cerebrales mayores y que aíslan las áreas perisilvianas con eficacia de las otras partes del cerebro (afasias transcorticales, véase antes). Otros ejemplos son las lesiones de las partes orbitarias medial o superior y lateral de los lóbulos frontales, que modifican toda la actividad motora al punto de la abulia o el mutismo acinético (pág. 359). El paciente mudo, en contraste con el afásico, no emite ningún sonido. Si la hipocinesia del sujeto es menos grave, su lenguaje tiende a ser lacónico, con pausas prolongadas e incapacidad para sostener un monólogo. Desde luego las lesiones occipitales extensas trastornan la lectura, pero también pueden reducir la utilización de todos los estímulos visuales y lexicológicos. Las anomalías cerebrales profundas, al producir estados fluctuantes de inatención y desorientación, dan lugar a la fragmentación de las palabras y las frases y, en ocasiones, al parloteo prolongado incontrolado (logorrea).

En las enfermedades cerebrales globales o multifocales son frecuentes también los defectos en la prosodia, expresiva y receptiva; aparecen innumerables cuadros que afectan la función cerebral global, como la enfermedad de Alzheimer y lesiones de la región perisilviana del hemisferio no dominante (derecho), como se destacó en el capítulo 22.

A menudo el retraso mental grave tiene como resultado la incapacidad para adquirir aun el lenguaje hablado, como se analiza en los capítulos 28 y 38. Si existe alguna capacidad de lenguaje, ésta consiste sólo en la comprensión de unas cuantas órdenes habladas. El tema de la dislexia del desarrollo se revisa en la página 510.

Atención del paciente con trastornos del lenguaje

En la investigación de la afasia primero debe inquirirse acerca del lenguaje nativo del paciente, su mano dominante y el nivel previo de instrucción y educación. Durante muchos años se ha enseñado que tras el inicio de la afasia los individuos instruidos en más de un lenguaje (políglotas) mejoraron con mayor prontitud en el lenguaje nativo, en comparación con el (los) adquirido(s) de manera subsecuente (una derivación de la ley de Ribot de la memoria distante retenida). La regla parece clara si el sujeto no es del todo fluido en el lenguaje adquirido en fecha más reciente

o que no ha empleado durante un tiempo prolongado. Más a menudo, el lenguaje utilizado en mayor grado antes del inicio de la afasia es el primero en recuperarse (ley de Pitres). Por lo regular, si es posible efectuar pruebas adecuadas, se reconocen las mismas anomalías afásicas tanto en el primer lenguaje como en el adquirido después.

Puesto que se obliga a muchos niños zurdos naturales a emplear la mano derecha para escribir, para identificar la mano dominante primero debe averiguarse cuál es la mano usada para lanzar una pelota, enhebrar una aguja, coser o empuñar una raqueta de tenis o un martillo, o bien qué ojo se elige para ver un objetivo con un rifle u otro instrumento. Antes de iniciar la exploración es importante determinar si la persona se encuentra alerta y puede participar dentro de buenos límites de confianza en las pruebas porque la valoración precisa del lenguaje depende de estos factores.

Se debe valorar con rapidez si el individuo tiene otros signos de lesión cerebral, como hemiplejía, debilidad facial, hemianopsia homónima o pérdida sensorial cortical. Cuando se reconoce una constelación de signos neurológicos importantes de esta clase, el trastorno afásico casi siempre es del tipo total (global). La parálisis braquiofacial derecha se vincula con la afasia de Broca; en contraste, la afasia de Wernicke suele acompañarse de hemianopsia (o cuadrantanopsia) derecha “restringida” y no se detectan hemiparesias. Las más de las veces, la dispraxia de las extremidades y la musculatura del habla, como reacción a las órdenes pronunciadas o las imitaciones visuales, se relaciona con la afasia de Broca y algunas veces con la de Wernicke. La hemianopsia homónima bilateral o unilateral sin debilidad motora tiende a vincularse con ceguera verbal pura, alexia (con agrafia o sin ella) y afasia anómica.

El análisis a la cabecera de los trastornos afásicos incluye pruebas sistemáticas de seis aspectos de la función del lenguaje: *habla conversacional (fluidez), comprensión, repetición, lectura, escritura y expresión de nombres*. Basta con introducir al paciente en una conversación para valorar con rapidez los aspectos motores del habla (praxis y prosodia), fluidez y formulación del lenguaje. Si la incapacidad se refleja sobre todo en la forma de habla escasa y laboriosa, debe considerarse, desde luego, la afasia de Broca, posibilidad que debe investigarse a fondo mediante pruebas de repetición de dictado y pruebas especiales de la praxis de los músculos bucofaríngeos. El habla fluida pero vacía y parafásica con trastorno de la comprensión indica afasia de Wernicke. La comprensión alterada pero con habla formulada de manera perfecta y capacidad intacta para leer sugiere el raro síndrome de sordera verbal pura.

Cuando la conversación no descubre anomalías, otras pruebas pueden ser reveladoras. Las más importantes son las de lectura, escritura, repetición y aplicación de nombres. Leer en voz alta letras, palabras y textos puede exhibir el síndrome disociativo de ceguera verbal pura. Salvo en el caso de este síndrome y del mutismo verbal puro (véase arriba), la escritura está trastornada en todas las formas de afasia. Pueden aparecer errores parafásicos literales y verbales en los casos más leves de afasia de Wernicke conforme el paciente lee en voz alta un texto o palabras escritas a mano por el examinador. Se identifican errores similares aún con mayor frecuencia cuando se le solicita al individuo que explique un texto, lea en voz alta u ofrezca una explicación del material escrito.

La prueba de la capacidad del paciente para repetir el lenguaje hablado es una maniobra sencilla e importante para valorar los trastornos afásicos. Como sucede con otras pruebas de la afasia, puede ser necesario incrementar la complejidad de la prueba, desde dígitos y palabras simples hasta palabras, frases y oraciones complejas, con objeto de descubrir la incapacidad global. Es posible la repetición defectuosa en todas las formas de afasia (de Broca, de Wernicke y global) por lesiones de las áreas perisilvianas del lenguaje. El enfermo puede ser incapaz de repetir lo que se le pide a pesar de su comprensión relativamente adecuada, lo que constituye la piedra angular de la afasia de conducción. Por el contrario, la repetición normal en un sujeto afásico (una forma conocida como afasia transcortical) hace pensar que el área perisilviana está intacta. De hecho, la tendencia a repetir puede ser excesiva (ecolalia). La repetición preservada es también característica de la afasia anómica y la que se produce algunas veces en caso de lesiones subcorticales. Por lo regular se agrupan como lesiones de la parte baja del lóbulo temporal los trastornos limitados a la aplicación de nombres con preservación adecuada de las otras funciones del lenguaje (leer, escribir, deletrear, etc.) y son aspectos diagnósticos de afasia amnésica o anómica.

Estos déficit pueden cuantificarse mediante el empleo de cualquiera de los diversos procedimientos de exploración. Los de Goodglass y Kaplan (Examen de Boston para el diagnóstico de la afasia, EBDA) y Kertesz (Batería de afasia Western, BAW) se aplican más a menudo en Estados Unidos. La institución de estos métodos de estudio permite predecir el tipo y la localización de la lesión en cerca de dos terceras partes de los pacientes, lo que resulta no mucho mejor que la exploración detallada a la cabecera. Mediante estas pruebas, las afasias de Broca, Wernicke, de conducción, global y anómica constituyeron 392 de los 444 casos no seleccionados estudiados por Benson y su grupo.

Tratamiento Cabría esperar que el inicio repentino de la afasia produjera gran aprensión; empero, con excepción de los casos de trastornos motores puros o casi puros del habla, la mayoría de los pacientes expresa de manera notable muy poca preocupación. Al parecer la propia lesión que los priva del habla también produce, por lo menos, pérdida parcial de la introspección en su propia incapacidad. Esto llega a un extremo casi absurdo en algunos casos de afasia de Wernicke, en los que el individuo se indigna cuando otros no pueden comprender la jerga que expresa. En cualquier caso, conforme se experimenta mejoría, muchas personas se desalientan. La tranquilización y un programa de rehabilitación del habla son las mejores maneras de ayudar al enfermo durante esta etapa.

Aún no está claro si los métodos contemporáneos de tratamiento del habla logran más de lo esperable de la recuperación espontánea. La mayor parte de las anormalidades afásicas se debe a enfermedad vascular y traumatismos, y casi siempre se acompaña de cierto grado de mejoría espontánea durante los días, semanas y meses que siguen al accidente vascular cerebral o el traumatismo. El *Veterans Administration Cooperative Study* (Wertz y col.) sugiere que la terapéutica intensiva de un patólogo del lenguaje acelera la mejoría. Además, Howard y colaboradores demostraron aumento de la eficacia para recuperar palabras en un grupo de afásicos crónicos estables tratados por dos técnicas diferentes. Se requieren más estudios de este tipo en los que se establezca el control de los efectos de la motivación del paciente y el interés de la familia y el terapeuta. En un experimento personal interesante efectuado por Wender, en una mujer que se había vuelto afásica, la práctica del vocabulario y la gramática griegos dio por resultado recuperación de dicho lenguaje, pero poco pudo recuperar de su capacidad con el latín, que no se ejercitó de manera semejante.

Hay que decidir para cada paciente cuándo debe comenzar la capacitación del habla. Como regla no es aconsejable el tratamiento durante los primeros días de una enfermedad afásica porque no se sabe cuál será su duración. Además, si el sujeto sufre una afasia global grave y no puede hablar ni comprender las palabras habladas y escritas, el terapeuta del lenguaje es casi impotente. Bajo dichas circunstancias, es bueno esperar unas cuantas semanas hasta que empiece a recuperarse una de las funciones del lenguaje. A continuación, médico y terapeuta pueden ayudar al individuo para que emplee esa función al grado máximo. En los trastornos afásicos más leves la persona puede enviarse al terapeuta del lenguaje tan pronto como su enfermedad se estabilice.

Los métodos de la rehabilitación del habla son especializados y es aconsejable hacer participar a una persona muy bien preparada

en este campo. Sin embargo, como el beneficio es sobre todo psicológico, pueden ser de utilidad un miembro de la familia o profesor de escuela cuando no se dispone de un terapeuta del lenguaje en la comunidad.

La frustración, la depresión y la paranoia, que complican ciertas afasias, pueden requerir valoración y tratamientos psiquiátricos. Los trastornos del desarrollo del lenguaje de los niños representan problemas especiales y se consideran en el capítulo 28.

Pronóstico y patrones de recuperación Algunos aspectos del pronóstico se trataron antes. En general, la recuperación de la afasia causada por traumatismo craneoencefálico puede ser más rápida y completa que la de la afasia por accidente vascular cerebral. El tipo de afasia y en particular su gravedad inicial (extensión de la lesión) influyen de manera notoria en la recuperación: la afasia global suele mejorar muy poco y sucede lo mismo con las afasias graves de Broca y de Wernicke (Kertesz y McCabe). Los diversos síndromes disociativos del habla y el mutismo verbal puro tienden a mejorar con rapidez y, a menudo, por completo. Además, el pronóstico para la recuperación de cualquier afasia particular suele ser más favorable en las personas zurdas que en las diestras. De manera característica, durante el curso de la recuperación evoluciona un tipo de afasia hasta convertirse en otro (la afasia global en la de Broca; las afasias de Wernicke, transcortical y de conducción en la anómica), un patrón de recuperación que puede atribuirse por error a los efectos del tratamiento. Esto se debe a tantos factores que pueden influir en el modo de recuperación de la afasia que la eficacia del tratamiento formal del habla nunca se ha podido valorar a fondo.

TRASTORNOS DE LA ARTICULACIÓN Y LA FONACIÓN

El acto de hablar comprende una secuencia muy coordinada de acciones de la musculatura respiratoria, laringe, faringe, paladar, lengua y labios. Todos estos elementos anatómicos reciben su inervación de los nervios vago, hipogloso, facial y frénico, cuyos núcleos se hallan bajo control de ambas cortezas motoras a través de los fascículos corticobulbares. Como sucede con todos los movimientos, los que participan en el habla están sometidos a influencias extrapiramidales del cerebelo y los núcleos basales. La acción de hablar requiere que el aire se exhale en descargas reguladas y cada espiración debe conservarse lo suficiente (mediante presión, sobre todo de los músculos intercostales) para permitir la pronunciación de las frases y las oraciones. La actividad de los diversos músculos que intervienen en el habla regula a continuación finamente la corriente de aire espirada.

La *fonación*, o emisión de sonidos vocales, es una función de la laringe y, de manera más específica, de las cuerdas vocales. El tono de la voz, sea en el habla o el canto, depende de la longitud y el volumen de la parte membranosa de las cuerdas vocales y puede modificarse al cambiar su tensión; esto se logra por medio de los músculos intrínsecos de la laringe, antes de que surja cualquier sonido audible. La presión intratraqueal controlada impele el aire más allá de la glotis y separa los bordes de las cuerdas, lo que establece una serie de vibraciones y rebotes. Los sonidos formados de esta manera se modulan conforme pasan a través de la nasofaringe y la boca, que actúan como cajas de resonancia. La *articulación* consiste en contracciones de faringe, paladar, lengua y labios que interrumpen o alteran los sonidos vocales. Los sonidos de las letras vocales son de origen laríngeo, como algunas consonantes, pero estas últimas se forman en su mayor parte durante la articulación; las consonantes *m, b* y *p* son bilabiales, la *l* y *t* son linguales y los sonidos *nc* y *ng* son guturales (garganta y paladar blando).

Los defectos de articulación (disartria) y fonación (disfonía) se reconocen al escuchar al paciente durante la conversación ordinaria o leer en voz alta un periódico. Las frases de prueba o los intentos de repetición rápida de consonantes linguales, labiales y guturales (p. ej., *la-la-la-la, me-me-me-me,* o *k-k-k-k*) evidencian la anomalía particular. Los trastornos de la fonación requieren un análisis preciso de la voz y su aparato durante el habla y el canto. De ser necesario, se inspeccionan los movimientos de las cuerdas vocales con un laringoscopio y los de la lengua, paladar y faringe mediante observación directa.

Disartria y anartria

En la disartria o la anartria puras no se observan anomalías de los mecanismos corticales del lenguaje. El paciente disártrico es capaz de comprender a la perfección lo que escucha y, si es letrado, no tiene dificultad para leer y escribir, aunque quizá sea incapaz de pronunciar una sola palabra inteligible. Éste es el significado estricto de ser disártrico. Los defectos de la articulación (disartria, anartria) pueden subclasificarse en diversos tipos: de la motoneurona inferior (neuromusculares), espásticos (seudobulbares), rígidos (extrapiramidales), cerebelosos-atáxicos, hipocinéticos e hipercinéticos.

Disartria de la motoneurona inferior (neuromuscular), parálisis bulbar atrófica Este trastorno se debe a debilidad o parálisis de los músculos articulatorios, como resultado de enfermedad de los núcleos motores del bulbo raquídeo y la parte baja del puente o sus extensiones intrabulbares o periféricas (*parálisis de la motoneurona* o *neurona motora inferior*). En las formas avanzadas de este trastorno, la lengua atrófica se encuentra inerte y haciendo fasciculaciones en el piso de la boca; los labios son laxos y trémulos. Se acumula de manera constante saliva en la boca a causa de disfagia y el babeo del paciente es un problema. A menudo se añade disfonía, que es la alteración de la voz hasta una aspereza monótona causada por parálisis de las cuerdas vocales. A medida que este trastorno evoluciona, el habla se vuelve arrastrada y cada vez menos definida. Aparecen dificultades especiales para enunciar los fonemas vibratorios, como la *r*, y conforme la parálisis se torna completa dejan de pronunciarse las consonantes linguales y labiales. Antes, la parálisis bilateral del paladar, que producía nasalidad del habla, era frecuente en caso de difteria y poliomielitis, pero en la actualidad ocurre con mayor frecuencia en caso de parálisis bulbar progresiva, que es una forma de enfermedad de la motoneurona (pág. 940) y de ciertos padecimientos neuromusculares, en particular miastenia grave. La parálisis bilateral de los labios —como sucede en la diplejía facial del síndrome de Guillain-Barré o en la enfermedad de Lyme— interfiere con la enunciación de las consonantes bilabiales; *p* y *b* se arrastran y suenan más como *f* y *v*. Se observan también diversos grados de estas anomalías en caso de miastenia grave.

Disartria espástica (seudobulbar) Las enfermedades que afectan las vías corticobulbares, por lo general vasculares, desmielinizantes o del sistema motor (esclerosis lateral amiotrófica), tienen como consecuencia el síndrome llamado parálisis bulbar espástica (seudobulbar). El paciente pudo sufrir una lesión vascular sin expresión clínica en el pasado, que dañó las fibras corticobulbares en un lado; sin embargo, puesto que los músculos bulbares de los dos lados están inervados por ambas cortezas motoras, puede ocurrir un discreto o nulo trastorno del habla o la deglución a causa de una lesión corticobulbar unilateral. Si luego sobreviene otro accidente vascular que afecta la vía corticobulbar contraria en los niveles pontino, mesencefálico o capsular, el sujeto de inmediato se vuelve disfágico, disfónico y anártrico o disártrico, a menudo con paresias de la lengua y los músculos faciales. Esta anomalía, a diferencia de la parálisis bulbar causada por afección de la motoneurona inferior, no supone atrofia o fasciculaciones de los músculos paralizados; el reflejo maxilar inferior y los otros reflejos faciales se vuelven exagerados; los reflejos palatinos se conservan

o incrementan; el control emocional (llanto y risa espasmódicos, el estado afectivo seudobulbar que se describe en la pág. 445) se altera y en ocasiones la respiración se torna periódica (Cheyne-Stokes). La esclerosis lateral amiotrófica es el trastorno principal en el cual se combinan los signos de las parálisis bulbar espástica y atrófica.

Cuando el opérculo frontal dominante está afectado, el habla puede ser disártrica, por lo general sin que el control emocional se trastorne. Al principio, en caso de lesiones vasculares, el enfermo suele quedar enmudecido; empero, al recuperarse o en los grados leves del mismo trastorno el habla es muy lenta, burda e indistinta, muy similar a la observada en caso de parálisis bulbar parcial. En estos casos la estimulación magnética de la corteza puede indicar retraso de conducción corticobulbar. Se aplican a esta alteración, entre muchos otros, los términos *disartria cortical* y *anartria cortical*, fenómenos que se relacionan de modo más estrecho con las formas leves de la afasia de Broca y menos con las disartrias consideradas en esta sección (véase "Sordera verbal pura", pág. 422). Además, en muchos casos de afasia de Broca parcialmente recuperados, y en el síndrome de "miniafasia de Broca", el individuo conserva una disartria que puede ser difícil de distinguir de un defecto articulatorio puro. Las pruebas cuidadosas de otras funciones del lenguaje, en especial la escritura, revelan en este caso la naturaleza afásica del defecto.

Puede surgir disartria grave difícil de clasificar, aunque semeja la de la enfermedad cerebelosa, con hemiplejía izquierda resultante de infarto capsular u opercular derecho. Tiende a mejorar con el paso de varias semanas, pero al principio puede ser tan intensa que hace incomprensible el habla (Ropper).

Disartria rígida (extrapiramidal) En la enfermedad de Parkinson y otros tipos de afección extrapiramidal relacionadas con rigidez muscular se observa un trastorno bastante distinto del articular que se caracteriza por pronunciación rápida, arrastre de las palabras y las sílabas, y apagamiento del tono al final de las oraciones. La voz es baja y monótona, y carece de inflexión y fuerza (hipofonía). Las palabras se pronuncian con rapidez y casi sin separación en un patrón distinto al de la disartria espástica. En los casos avanzados el habla es casi ininteligible; sólo los susurros son posibles. No es infrecuente que la persona sea incapaz de hablar mientras camina, pero que pueda hacerlo mejor si se detiene, sienta o recuesta. Los términos *hipocinético* y *festinante* se aplican con propiedad a estos aspectos del habla parkinsoniana. Es curioso que, en el trastorno extrapiramidal de parálisis supranuclear progresiva, la disartria y la disfonía tienden a ser de naturaleza espástica.

En caso de corea y mioclono el habla puede verse afectada también de una manera muy característica. Es aguda, áspera, con inflexiones impropias y mal coordinada con la respiración (*disartria hipercinética*). A diferencia del defecto de la parálisis seudobulbar o de la enfermedad de Parkinson, la corea y el mioclono producen interrupciones repentinas de las palabras por sobreposición de movimientos involuntarios de los músculos bulbares. Esta última anomalía se describe mejor como "habla hiposa" porque las interrupciones son inesperadas, como sucede en la singultación. Las gesticulaciones y otras anomalías típicas de los movimientos dependen del diagnóstico. El síndrome de Tourette de tics motores y vocales múltiples se distingue por vocalizaciones sobresaltantes (ruidos como ladridos, gritos, chillidos, gruñidos, olfateos o ronquidos) y alteraciones del habla, de manera notable tartamudez y pronunciación involuntaria de obscenidades (coprolalia).

Se pueden combinar elementos de anormalidades del habla corticobulbares (espástica) y extrapiramidales con la enfermedad de Wilson, enfermedad de Hallervorden-Spatz y la forma de parálisis cerebral llamada *atetosis doble*. El habla es aguda, lenta y laboriosa; está mal coordinada con la respiración y se acompaña de contorsiones faciales y accesos atetósicos del tono en otros músculos. Uno de los signos cardinales de las afecciones cerebrales difusas, como la paresia general, es el habla trémula arrastrada.

Disartria atáxica Es característica de las lesiones cerebelosas agudas y crónicas. Puede observarse en caso de esclerosis múltiple y en diversos padecimientos degenerativos que afectan el cerebelo o sus pedúnculos, o bien como secuela de la encefalopatía anóxica o del golpe de calor. Las principales anomalías son lentitud del habla, habla arrastrada, monotonía y separación afectada de las sílabas de las palabras. También en estos casos está trastornada la coordinación entre el habla y la respiración. Quizá no haya aliento suficiente para pronunciar ciertas palabras o sílabas y otras se expresan con una fuerza excesiva (habla explosiva). La *disartria de búsqueda* (pág. 77) es distintiva y se debe más a menudo a lesiones mesencefálicas que afectan el brazo conjuntivo. No obstante, en algunos casos de enfermedad cerebelosa, en especial si hay un elemento de debilidad espástica de la lengua a causa de afección del fascículo corticobulbar, puede identificarse sólo disartria arrastrada y el análisis del habla aislado no permite predecir la anatomía de las lesiones. Sacudidas mioclónicas que abarcan la musculatura del habla pueden sobreponerse a la ataxia cerebelosa en diversas enfermedades.

Tartamudez adquirida Esta anomalía, reconocible por interrupciones del ritmo normal del habla a causa de repetición involuntaria y prolongación o detención de las letras y las sílabas pronunciadas, es una alteración frecuente del desarrollo y se describe en el capítulo 38. Sin embargo, como señalaron Rosenbek y colaboradores y Helm y colegas, se manifiesta en personas que se recuperan de los trastornos afásicos y que nunca tartamudearon durante su infancia. Este tartamudeo adquirido en los adultos se asemeja al del desarrollo en el que las repeticiones, prolongaciones y bloqueos se restringen a las sílabas iniciales de las palabras y no hay adaptación. No obstante, incluye palabras gramaticalizadas y no suele acompañarse de gesticulaciones ni movimientos relacionados. En muchos casos la tartamudez adquirida es transitoria; si es permanente, según Helm y colaboradores, existen lesiones cerebrales bilaterales. En todo caso, los autores observaron algunos casos en los que una afasia predominantemente motora del lado izquierdo suministró el sustrato para la tartamudez y otros en los que ésta era un signo temprano de glioma cerebral originado en la región parietal. Benson notifica también el caso de individuos en los que la tartamudez se acompañaba de afasia fluida. Es notable el hecho de que el tartamudeo difiere de la palilalia, en la que se observa la repetición de una palabra o frase con rapidez creciente, y de la ecolalia, en la cual existe una repetición obligada de palabras o frases. La lesión causal en el tartamudeo adquirido puede ser subcortical y aun, como en el caso excepcional descrito por Ciabarra y colaboradores, situada en el puente de Varolio. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-dopa y, a veces, alguna lesión cerebral adquirida pueden reactivar el tartamudeo impropio del desarrollo. Es posible que esto último explique la aparición de dicho signo en las lesiones situadas irregularmente, como el infarto del puente mencionado.

Afonía y disfonía

Por último debe mencionarse un cuarto grupo de problemas del habla secundarios a alteraciones de la fonación. En la adolescencia puede ocurrir persistencia del "cambio de voz" inestable que se observa de manera normal en los varones durante la pubertad. Como si fuera un hábito, el sujeto habla parte del tiempo con falsetes y el trastorno puede persistir hasta la edad adulta. Aún no se identifica su base. Tal vez la laringe no se masculiniza, es decir, falta la fase rápida del crecimiento (longitudinal) de las cuerdas vocales que

casi siempre tiene lugar en los varones púberes. El adiestramiento de la voz es útil.

La paresia de los movimientos respiratorios, como sucede en la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré y la enfermedad pulmonar grave, puede afectar la voz porque no se dispone de aire suficiente para la fonación. Además los trastornos del ritmo respiratorio pueden interferir con la fluidez del habla. Esto se observa en particular durante las enfermedades extrapiramidales, en las que es posible advertir que el paciente trata de hablar durante parte de la inspiración. Otro aspecto frecuente de tales afecciones es la reducción de la fuerza de la voz (hipofonía) a causa de excursión limitada de los músculos respiratorios; el sujeto es incapaz de gritar o hablar con más intensidad que un susurro. El habla susurrante es también un signo de enfermedad de Parkinson avanzada, estupor y, algunas veces, lesión por conmoción cerebral y lesión de los lóbulos frontales, pero la estimulación intensa puede volver audible la voz.

En caso de paresia de ambas cuerdas vocales el individuo sólo puede hablar con susurros. Como las cuerdas vocales se separan durante la inspiración, su incapacidad para hacerlo cuando se encuentran paralizadas puede tener como efecto estridor inspiratorio. Si una cuerda vocal está paralizada, como resultado de afección del décimo nervio craneal por un tumor, la voz se torna ronca, de tono bajo, rasposa y un tanto nasal. La pronunciación de ciertas consonantes, como *b, p, n* y *k*, va seguida por escape de aire hacia las vías nasales. A veces la anomalía es menos intensa en la posición de decúbito y se incrementa cuando la cabeza se inclina hacia delante. Una causa yatrógena cada vez más frecuente es la intubación traqueal prolongada que causa necrosis por presión del cartílago cricoaritenoideo posterior y la rama posterior subyacente del nervio laríngeo.

Disfonía espasmódica (espástica) Es una afección más o menos común de la que se sabe muy poco. *Disfonía espasmódica* es un término mejor que disfonía espástica porque el adjetivo *espástica* sugiere alteración corticoespinal, en tanto que quizás el trastorno sea de origen extrapiramidal. Los autores han atendido a muchos pacientes, varones y mujeres de edad madura o ancianos por lo demás sanos que pierden la capacidad de hablar con tranquilidad y fluidez. Cualquier intento de hablar tiene como consecuencia la contracción de toda la musculatura del habla, de modo que la voz de la persona es laboriosa y habla con un gran esfuerzo. Los sonidos que emite dan la impresión de que hablara como si lo estrangularan. Le es más fácil gritar que hablar con tranquilidad y el habla susurrada no se altera. Otras acciones en las que se utilizan casi los mismos músculos (deglución y canto) no suele enfrentar obstáculos.

Por lo regular, la disfonía espasmódica no es progresiva y se produce como fenómeno aislado, pero los autores observan excepciones en las que ocurre en diversas combinaciones con blefaroespasmo, tortícolis espasmódica, calambre de los escritores o algún otro tipo de distonía segmentaria. La naturaleza de la disfonía espasmódica no está clara. Como anormalidad neurológica es similar a los calambres de los escritores, es decir, distonía restringida (cap. 6). En alguno casos los autores enfrentar enorme dificultad para diferenciar entre un temblor esencial e intenso de la voz, y la disfonía espasmódica (por fortuna, los tratamientos son semejantes).

Tratamiento Los terapeutas del lenguaje que observan el esfuerzo del paciente para lograr la vocalización asumen a menudo que puede lograrse alivio mediante la relajación; por su parte, los psicoterapeutas creyeron al principio que identificar las circunstancias biográficas en las que la disfonía inició permitiría comprender el problema y recuperar el modo normal de hablar del enfermo. Empero, ambos métodos han fracasado sin excepción. Los fármacos que tienen utilidad para tratar la enfermedad de Parkinson y otros padecimientos extrapiramidales casi nunca son eficaces. La trituración de un nervio laríngeo recurrente puede ser benéfica, pero cabe esperar recaída. El tratamiento más eficaz consiste en inyectar, bajo orientación laringoscópica, 5 a 20 unidades de toxina botulínica en cada músculo tiroaritenoideo o cricotiroideo. El alivio dura varios meses. Aún no se demuestra una anomalía anatómica, pero no se han efectuado estudios neuropatológicos cuidadosos.

El espasmo de la glotis, como en el caso del tétanos, la tetania y ciertas enfermedades metabólicas hereditarias, ocasiona fonación estentórea y estridulosa. La ronquera y voz rasposa pueden deberse también a cambios estructurales de las cuerdas vocales resultantes de tabaquismo, laringitis aguda o crónica, pólipos, edema después de la extubación y otros.

BIBLIOGRAFÍA

ALEXANDER MP, BENSON DF: The aphasias and related disturbances, in Joynt RJ (ed): *Clinical Neurology*. Vol 1. New York, Lippincott, 1991, chap 10.

ALEXANDER MP, NAESER MA, PALUMBO CL: Correlation of subcortical CT lesion sites and aphasia profiles. *Brain* 110:961, 1987.

ANDERSON JM, GILMORE R, ROPER S, et al: Conduction aphasia and the arcuate fasciculus: A reexamination of the Wernicke-Geschwind model. *Brain Lang* 70:1, 1999.

ASSAL G, REGLI F, THUILLARD A, et al: Syndrome de l'isolement de la zone du language. *Rev Neurol* 139:417, 1983.

BALTER M: "Speech gene" tied to modern humans. *Science* 297:1105, 2002.

BASSO A, TABORELLI A, VIGNOLO LA: Dissociated disorders of reading and writing in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41:556, 1978.

BEAUVOIS MF, SAILLANT B , MEININGER V, LHERMITTE F: Bilateral tactile aphasia: A tacto-verbal dysfunction. *Brain* 101:381, 1978.

BENSON DF: *Aphasia, Alexia, and Agraphia*. New York, Churchill Livingstone, 1979.

BRAIN R: *Speech Disorders. Aphasia, Apraxia and Agnosia*. Washington, DC, Butterworth, 1961.

BROCA P: Portée de la parole: Ramollisement chronique et destruction partielle du lobe anterieur gauche du cerveau. *Paris Bull Soc Anthropol* 2:219, 1861.

BUCHMAN AS, GARRON DC, TROST-CARDOMONE JE, et al: Word deafness: One hundred years later. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:489, 1986.

CIABARRA AM, ELKIND MS, ROBERTS JK, MARSHALL RS: Subcortical infarction resulting in acquired stuttering. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:546, 2000.

CRITCHLEY M: Aphasiological nomenclature and definitions. *Cortex* 3:3, 1967.

CROISILE B , LAURENT B, MICHEL D, et al: Pure agraphia after a deep hemisphere haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:263, 1990.

DAMASIO AR: Aphasia. *N Engl J Med* 326:531, 1992.

DAMASIO AR, DAMASIO H: The anatomic basis of pure alexia. *Neurology* 33:1573, 1983.

DAMASIO AR, GESCHWIND N: Anatomical localization in clinical neuropsychology, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 45. Amsterdam, Elsevier, 1985, chap 2, pp 7–22.

DAMASIO H, DAMASIO AR: The anatomical basis of conduction aphasia. *Brain* 103:337, 1980.

DAMASIO H, DAMASIO AR: *Lesion Analysis in Neuropsychology*. New York, Oxford University Press, 1989.

DARBY DG: Sensory aprosodia: A clinical clue to lesions of the inferior division of the right middle cerebral artery? *Neurology* 43:567, 1993.

DÉJERINE J: Contribution a l'étude anatomo-pathologique et clinique des differentes varietés de cécité verbale. *Mem Soc Biol* 4:61, 1892.
DRONKERS NF: A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature* 384:159, 1996.
GARDINER AH: *The Theory of Speech and Language*. Westport, CT, Greenwood Press, 1979.
GESCHWIND N: Disconnection syndromes in animals and man. *Brain* 88: 237, 585, 1965.
GESCHWIND N: Wernicke's contribution to the study of aphasia. *Cortex* 3: 449, 1967.
GESCHWIND N: The varieties of naming errors. *Cortex* 3:97, 1967.
GESCHWIND N, GALABURDA AM: *Cerebral Dominance: Biological Foundations*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1984.
GESCHWIND N, LEVITSKY W: Human brain: Left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 161:186, 1968.
GLONING K: Handedness and aphasia. *Neuropsychologia* 15:355, 1977.
GOLDSTEIN K: *Language and Language Disturbances*. New York, Grune & Stratton, 1948, pp 190–216.
GOODGLASS H, KAPLAN E: *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1972.
GOODGLASS H, QUADFASEL FA: Language laterality in left-handed aphasics. *Brain* 77:521, 1954.
GREENBLATT SH: Alexia without agraphia or hemianopsia. *Brain* 96:307, 1973.
HEAD H: *Aphasias and Kindred Disorders*. London, Cambridge University Press, 1926.
HELM NA, BUTLER RB, BENSON DF: Acquired stuttering. *Neurology* 28: 1159, 1978.
HOWARD D, PATTERSON K, FRANKLIN S: Treatment of word retrieval deficits in aphasia: A comparison of two therapy methods. *Brain* 108: 817, 1985.
JOANETTE Y, PUEL JL, NESPOULOSIS A, et al: Aphasie croisee chez les droities. *Rev Neurol* 138:375, 1982.
KERTESZ A: *Aphasia and Associated Disorders*. Needham Heights, MA, Allyn & Bacon, 1989.
KERTESZ A: *The Western Aphasia Battery*. New York, Grune & Stratton, 1982.
KERTESZ A: Clinical forms of aphasia. *Acta Neurochir* 56(Suppl):52, 1993.
KERTESZ A, BENSON F: Neologistic jargon: A clinicopathologic study. *Cortex* 6:362, 1970.
KERTESZ A, MCCABE P: Recovery patterns and prognosis in aphasia. *Brain* 100:1, 1977.
KERTESZ A, SHEPPARD A, MACKENZIE R: Localization in transcortical sensory aphasia. *Arch Neurol* 39:475, 1982.
KINSBOURNE M: *Hemispheric Disconnection and Cerebral Function*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1974.
KUROWSKI KM, BLUMSTEIN SE, ALEXANDER M: The foreign accent syndrome: A reconsideration. *Brain Lang* 54:1, 1996.
LEINER HC, LEINER SL, DOW RS: Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends Neurosci* 16:444, 1993.
LEISCHNER A: The agraphias, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 4: *Disorders of Speech, Perception and Symbolic Behavior*. Amsterdam, North-Holland, 1969, pp 141–180.
LEMAY M, CULEBRAS A: Human brain morphologic differences in the hemispheres demonstrable by carotid angiography. *N Engl J Med* 287: 168, 1972.
LESSER RP, LUEDERS H, DINNER DS, et al: The location of speech and writing functions in the frontal language area. *Brain* 107:275, 1984.
LEVINE DN, MOHR JP: Language after bilateral cerebral infarctions: Role of the minor hemisphere in speech. *Neurology* 29:927, 1979.
MARGOLIN DI: Cognitive neuropsychology: Resolving enigmas about Wernicke's aphasia and other higher cortical disorders. *Arch Neurol* 48: 751, 1991.
MARTIN N, SAFFRAN EM: A computational account of deep dysphasia: Evidence from a single case study. *Brain Lang* 43:240, 1992.
MILNER B, BRANCH C, RASMUSSEN T: Evidence for bilateral speech representation in some non-right-handers. *Trans Am Neurol Assoc* 91:306, 1966.
MOHR JP: Broca's area and Broca's aphasia, in Whitaker H, Whitaker H (eds): *Studies in Neurolinguistics*. Vol 1. New York, Academic Press, 1976, pp 201–235.
MOHR JP: The vascular basis of Wernicke aphasia. *Trans Am Neurol Assoc* 105:133, 1980.
MOHR JP, PESSIN MS, FINKELSTEIN S, et al: Broca aphasia: Pathologic and clinical. *Neurology* 28:311, 1978.
NAESER MA, ALEXANDER MP, HELM-ESTABROOK N, et al: Aphasia with predominantly subcortical lesion sites. *Arch Neurol* 39:2, 1982.
OJEMANN G: Cortical organization of language. *J Neurosci* 11:2281, 1991.
PRICE CJ: Functional-imaging studies of the 19th century neurological model of language. *Rev Neurol* 157:833, 2001.
ROCH-LECOURS H, LHERMITTE F: The pure form of the phonetic disintegration syndrome (pure anarthria). *Brain Lang* 3:88, 1976.
ROCH-LECOURS H, LHERMITTE F: *Aphasiology*. Eastbourne, England, Ballière-Tindall, 1989.
ROELTGEN DP: Agraphia, in Feinberg TE, Farah MJ (eds): *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. New York, McGraw-Hill, 1997, pp 219–226.
ROPPER AH: Severe dysarthria with right hemisphere stroke. *Neurology* 37:1061, 1987.
ROSATI G, DE BASTIANI P: Pure agraphia: A discrete form of aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:266, 1979.
ROSENBEK J, MESSERT B, COLLINS M, et al: Stuttering following brain damage. *Brain Lang* 6:82, 1975.
ROSS ED: The Aprosodias, in Feinberg TE, Farah MJ (eds): *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. New York, McGraw-Hill, 1997, pp 699–717.
SUBIRANA A: Handedness and cerebral dominance, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 4: *Disorders of Speech, Perception and Symbolic Behavior*. Amsterdam, North-Holland, 1969, pp 284–292.
SYMONDS C: Aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 16:1, 1953.
WENDER D: Aphasic victim as investigatior. *Arch Neurol* 46:91, 1989.
WERNICKE C: *Der Aphasische Symptomkomplex*. Breslau, Germany, Kohn & Weigert, 1874. English translation by Eggert GH: *Wernicke Works on Aphasia: A Source Book and Review*. The Hague, Mouton, 1977.
WERTZ RT, WEISS DG, ATEN JL, et al: Comparison of clinic, home, and deferred language treatment for aphasia: A Veterans Administration Cooperative study. *Arch Neurol* 43:653, 1986.
WILLMES K, POECK K: To what extent can aphasic syndromes be localized? *Brain* 116:1527, 1993.
WILSON SAK: *Aphasia*. London, Kegan Paul, 1926.
WISE RJ, GREENE J, BÜCHEL C, SCOTT SK: Brain regions involved in articulation. *Lancet* 353:1057, 1999.
YAKOVLEV PI, RAKIC P: Patterns of decussation of bulbar pyramids and distribution of pyramidal tracts on the two sides of the spinal cord. *Trans Am Neurol Assoc* 91:366, 1966.

SECCIÓN 6

TRASTORNOS DE ENERGÍA, HUMOR Y FUNCIONES AUTÓNOMA Y ENDOCRINA

CAPÍTULO 24

FATIGA, ASTENIA, ANSIEDAD Y REACCIONES DEPRESIVAS

En este capítulo se consideran los fenómenos clínicos llamados laxitud, fatiga, nerviosismo, irritabilidad, ansiedad y depresión. Estos fenómenos, aunque más difíciles de comprender que la parálisis, la pérdida sensorial, las convulsiones o la afasia, no son menos importantes en el ejercicio neurológico y general, aunque sea por su frecuencia. En una auditoría efectuada en un departamento neurológico de consulta externa, el diagnóstico preliminar principal en 20% de los pacientes fue el de ansiedad y depresión, sólo después de la queja de cefalea (Digon y col.). Y en dos clínicas de cuidados primarios, una en Boston y otra en Houston, la fatiga crónica fue la queja principal en 21 y 24% de los casos, respectivamente. Algunos de estos síntomas, que actúan a través del sistema nervioso vegetativo, apenas constituyen aberraciones ligeras de la función o incremento o exageración de las reacciones normales a todos los tipos de enfermedades médicas y neurológicas; otros son aspectos integrales de las propias enfermedades; algunos más representan trastornos sutiles e incipientes de la función psiquiátrica que aún no avanzan lo suficiente para identificarse con facilidad como una de las enfermedades que se describen en la sección de psiquiatría. Los autores les dedican un capítulo completo a las manifestaciones cardinales de la enfermedad neurológica a causa de su frecuencia e importancia clínica.

FATIGA Y ASTENIA

La laxitud y la fatiga son los más frecuentes y a menudo los más vagos de todos los síntomas que se consideran en este capítulo. El término *fatiga* se refiere al estado universalmente familiar de agotamiento resultante de esfuerzos físicos o mentales. El término *laxitud* tiene casi el mismo significado, aunque de manera más estricta indica incapacidad o falta de inclinación para la actividad física o mental. Más de la mitad de los pacientes que ingresan en un hospital general registra una queja de fatiga o la admite cuando se le interroga al respecto. Durante la Primera Guerra Mundial la fatiga era un síntoma tan dominante entre el personal de combate que se le otorgó un sitio separado en la nosología médica, es decir, *fatiga de combate*, término que empezó a aplicarse casi a todos los trastornos psiquiátricos agudos que ocurrían en el campo de batalla. En las guerras posteriores fue un elemento determinante en los síndromes de estrés postraumático y de la guerra del Golfo. En la vida civil la fatiga es desde luego una característica sobresaliente del síndrome de fatiga crónica. Por tanto, los antecedentes clínicos y los acompañantes comunes de la fatiga, su importancia y sus bases psicológicas y fisiológicas deben ser asuntos de interés para todos los médicos. Estos aspectos del tema se comprenden mejor si se consideran los efectos de la fatiga sobre el individuo normal.

Efectos de la fatiga sobre la persona normal

La fatiga tiene efectos tanto explícitos como implícitos que se agrupan bajo: 1) una serie de cambios bioquímicos y fisiológicos en los músculos y capacidad reducida para generar fuerza, que se manifiesta como debilidad o astenia; 2) un trastorno manifiesto de la conducta, que adopta la forma de reducción del trabajo (*disminución del trabajo*) o falta de resistencia, y 3) una sensación subjetiva de cansancio y malestar.

En cuanto a los *cambios bioquímicos y fisiológicos*, el trabajo muscular sostenido produce agotamiento del trifosfato de adenosina (ATP) muscular, cuya provisión se deriva del fosfato de creatina por la vía de la fosforilación del difosfato de adenosina (ADP). Con el ejercicio sostenido y más intenso queda disponible una reserva adicional de ATP como resultado del desdoblamiento anaerobio del glucógeno. El ejercicio no puede proseguirse a su grado máximo cuando se consume todo el glucógeno muscular. Sin embargo, aún es posible el ejercicio ligero o moderado porque los ácidos grasos brindan una parte creciente del combustible muscular. De manera gradual se acumulan ácido láctico y otros metabolitos, que por sí mismos reducen la fuerza de la contracción y retrasan la recuperación de la fuerza del músculo. Incluso en personas normales, los grados extremos de esfuerzo muscular, en los que la actividad excede la provisión de sustratos, pueden ocasionar necrosis de las fibras e incremento de las concentraciones séricas de cinasa de creatina (CK) (este efecto es mucho más evidente en los individuos con una de las enfermedades metabólicas hereditarias del músculo que se describen en el cap. 51).

Los psicólogos industriales estudiaron a fondo la *disminución de la productividad y la capacidad para trabajar*, una consecuencia directa de la fatiga. Sus descubrimientos demuestran con claridad la importancia de los factores motivacionales sobre la capacidad de trabajo, ya sea de tipo físico o mental. Un aspecto más notable son las diferencias individuales de índole constitutiva en la energía, que varían en grado sumo al igual que lo hacen otras facultades como la psiquis, la inteligencia y el temperamento. Hay que destacar que en la *mayoría de personas que se quejan de fatiga realmente no se detecta debilidad muscular verdadera*. Ello puede ser difícil de probar, porque muchos de los sujetos en cuestión no intentan realizar el esfuerzo pleno en estudios que valoran la fuerza máxima de la contracción muscular o la resistencia o fortaleza de la actividad muscular. Una característica esencial del sujeto fatigado es su poca disposición a realizar algún esfuerzo.

Importancia clínica de la laxitud y la fatiga

Los pacientes que presentan laxitud y fatiga tienen un modo más o menos característico de expresar sus síntomas. Dicen que están “agotados”, “cansados todo el tiempo”, “desgastados”, “exhaustos”, “apagados”, “hartos” o “reventados”, o bien que “no tienen motivación”, “carecen de ambición” o “no tienen interés”. Manifiestan su trastorno al demostrar indiferencia por las tareas que están frente a ellos, al hablar mucho acerca de la dureza de su trabajo y de lo tenso que se encuentran a causa de las circunstancias; se inclinan a sentarse o recostarse, o a efectuar tareas triviales. En el análisis más cercano se observa que tienen dificultades para iniciar la actividad y también para mantenerla, o sea, su resistencia se reduce. Desde luego, este trastorno es la desastrosa consecuencia familiar del insomnio o del esfuerzo mental o físico prolongados y, bajo estas circunstancias, se acepta como reacción fisiológica

normal. Empero, cuando aparecen síntomas similares sin relación con estos antecedentes debe sospecharse que son manifestaciones de enfermedad.

Por tanto la tarea del médico inicia con un intento para identificar si el paciente sólo sufre los efectos físicos y mentales del trabajo excesivo sin percatarse de ello. Por todas partes se encuentran en la sociedad personas agotadas por el trabajo. Sus acciones son tanto instructivas como lastimosas. Se dice que esta conducta es irracional y que no escucharán razones; parecen verse impelidos por ciertos criterios del deber y se rehúsan a pensar en sí mismos. Además de la fatiga, estas personas a menudo manifiestan otros síntomas como irritabilidad, inquietud, insomnio y ansiedad, a veces hasta el punto de los ataques de pánico y una variedad de síntomas somáticos, en particular molestias abdominales, torácicas y craneales. Antes la sociedad aceptaba tal estado en las personas responsables y prescribía la curación obvia: unas vacaciones. Incluso Charcot se tomaba tiempo para las "curas" regulares durante el año, en las que se retiraba a un centro de vacaciones sin su familia, sin colaboradores y alejado del esfuerzo del trabajo. En la actualidad la necesidad de frenar este tipo de estrés, al que algunos individuos son más proclives que otros, ha hecho crecer la pequeña industria de la meditación, el yoga y "terapias" similares. Los individuos con aficiones e intereses deportivos importantes parecen ser menos víctimas de este problema.

No obstante, un error frecuente del diagnóstico es atribuir la fatiga al trabajo excesivo cuando en realidad es una manifestación de neurosis o depresión, como se explica después.

Laxitud y fatiga como síntomas de enfermedad psiquiátrica

La gran mayoría de los pacientes que solicitan asistencia médica debido a fatiga y laxitud crónicas inexplicables resulta tener algún tipo de enfermedad psiquiátrica. Antes dicho estado se denominaba "neurastenia", pero la práctica actual consiste en considerar estos casos según el cuadro clínico total puesto que la laxitud y la fatiga rara vez existen como fenómenos aislados. Los síntomas relacionados usuales son nerviosismo, irritabilidad, ansiedad, depresión, insomnio, cefaleas, mareos, dificultad para concentrarse, disminución del impulso sexual y pérdida del apetito. En una serie, 85% de las personas que ingresaron a un hospital general y que fueron vistas en consulta por un psiquiatra a causa de la fatiga crónica como queja principal recibió por último el diagnóstico de depresión ansiosa o neurosis de ansiedad. En un estudio subsecuente Wessely y Powell encontraron de manera semejante que 72% de los pacientes que llegaron a un centro neurológico con fatiga crónica inexplicable resultó tener un trastorno psiquiátrico, más a menudo una enfermedad depresiva.

Diversas características son comunes al grupo psiquiátrico. Las pruebas de la fuerza muscular máxima bajo instrucciones, con el paciente ejerciendo todo su esfuerzo, no revelan debilidad. Los músculos conservan su tamaño y su actividad tendinosa refleja normalidad. La fatiga puede ser peor por la mañana. Hay una inclinación a recostarse y a descansar, pero el sueño no sobreviene. La fatiga empeora con los esfuerzos leves y se relaciona más con ciertas actividades que con otras. La investigación concisa puede descubrir que la fatiga se experimentó por primera vez en relación temporal con una reacción de pesar, una operación quirúrgica, un trauma físico (como un accidente automovilístico) o una enfermedad médica como infarto del miocardio. La sensación de fatiga interfiere con las actividades tanto mentales como físicas; el paciente se preocupa con facilidad, está mentalmente inactivo, "lleno de quejas" y encuentra difícil concentrarse cuando intenta resolver un problema, leer un libro o participar en una conversación complicada. Además, está trastornado el sueño, con tendencia a despertar temprano, de modo que estas personas se encuentran peor por la mañana, tanto en el estado de su espíritu como en la energía de sus actos. Tienden a mejorar conforme pasa el día e incluso pueden sentirse bastante normales por la tarde. Puede ser difícil decidir si la fatiga es una manifestación primaria de la enfermedad o secundaria a la falta de interés.

No todos los individuos con fatiga crónica sin una enfermedad médica se desvían lo suficiente de lo normal para justificar el diagnóstico de neurosis o depresión. Muchas personas, por circunstancias que están fuera de su control, tienen muy pocos objetivos en la vida y pasan mucho tiempo en ocio. Están aburridos con la monotonía de su vida rutinaria. Estas circunstancias conducen a fatiga, del mismo modo que lo contrario: una emoción intensa o una nueva empresa que excita el optimismo y el entusiasmo la disipa. Además, como ya se mencionó, debe estarse al tanto de las diferencias individuales notables en el potencial energético. Algunas personas nacen con impulsos y energía bajos que adquieren importancia en los momentos de tensión; durante toda su vida son incapaces de participar en deportes que requieren mucho vigor, de competir con buenos resultados, de trabajar duro sin agotarse, de soportar o reponerse con prontitud de una enfermedad, o de adoptar una función dominante en un grupo social: una "astenia constitucional" (Kahn).

Fatiga en caso de enfermedad médica

Fatiga miopática No resulta inesperado que la fatiga y la intolerancia al ejercicio (es decir, fatiga con los esfuerzos leves) sean manifestaciones características de enfermedad miopática, en que los músculos son débiles desde el inicio. Incluso en enfermedades como la miastenia grave los músculos que muestran fatiga suelen estar débiles a pesar de hallarse en estado de reposo. Las clases de enfermedades miopáticas en las que la debilidad, la incapacidad para sostener los esfuerzos y la fatiga excesiva son aspectos notables incluyen las siguientes: distrofias musculares, miopatías congénitas, trastornos de la transmisión neuromuscular (miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton), algunas de las miopatías del almacenamiento del glucógeno y miopatías mitocondriásicas. Un tipo de enfermedad del almacenamiento del glucógeno —la deficiencia de fosforilasa de McArdle— es excepcional porque la fatiga y la debilidad se acompañan de dolor y en ocasiones calambres y contracturas. Las primeras contracciones después del reposo son de potencia casi normal, pero después de 20 a 30 contracciones sobrevienen dolor sordo profundo y aumento de la firmeza y del acortamiento de los músculos que se contraen. Las características de estos trastornos se presentan en los capítulos referentes a enfermedades musculares. En ocasiones, cualquier otro cuadro, como sería la deficiencia de maltasa ácida, se acompaña de debilidad y fatiga de músculos de la respiración desproporcionadas, que culminan en disnea y retención de dióxido de carbono.

Fatiga en enfermedades neurológicas La fatiga de diversos grados es una característica regular de todas las enfermedades que están marcadas por desnervación del músculo y pérdida de fibras musculares. La fatiga en estos casos se debe al trabajo excesivo impuesto a las fibras musculares intactas (fatiga por exceso de trabajo). Ésta es la característica principal de la esclerosis lateral amiotrófica y del síndrome pospolio, pero también ocurre en pacientes que se recuperan del síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía crónica.

No es de sorprender que muchas enfermedades neurológicas que se distinguen por una actividad muscular incesante (enfermedad de Parkinson, atetosis doble, enfermedad de Huntington, hemibalismo) induzcan fatiga. Asimismo, el sujeto con parálisis muscular parcial por un accidente cerebrovascular se puede sentir cansado y señalar un estado de fatiga global (el distinguido neuroanatomista A. Brodal hizo una descripción interesante de su propio accidente de ese tipo y los efectos que percibió en la potencia muscular). A menudo la fatiga es una queja sobresaliente de los

pacientes con esclerosis múltiple; su causa se desconoce, aunque se propone el efecto de las interleucinas que circulan en el líquido cerebroespinal (CSF). Además, la depresión que sigue a apoplejía o infarto del miocardio con frecuencia se presenta con la queja de fatiga más que de otros signos de un trastorno del estado de ánimo. La fatiga excesiva es una queja común entre los pacientes con inestabilidad nerviosa postraumática (pág. 764). Los diferentes grados de fatiga que impulsan al paciente a retirarse a dormir después de comer y determinan que toda la actividad mental ocurra de manera forzada sugieren una depresión relacionada. Chaudhuri y Behan exponen lo referente a estos estados de fatiga central y sus posibles mecanismos, casi todos de índole teórica.

Asimismo, muchos cuadros disautónomos que incluyen signos como hipotensión estática u ortostática suelen acompañarse de un estado de fatiga. No se ha dilucidado si se agrega alguna fatiga de tipo autónomo central (hipotalámica), además de los cambios endocrinos que luego se exponen, pero la entidad en cuestión ha sido calificada de factible y figura en modelos de trastornos de fatiga crónica.

Enfermedades sistémicas Una amplia variedad de *medicamentos* y otros agentes terapéuticos, sobre todo cuando se administran por primera vez, suelen inducir fatiga. Los más usuales en este sentido son los antihipertensivos, en especial los agentes bloqueadores adrenérgicos beta, los anticonvulsivos, los relajantes musculares, los ansiolíticos, la quimioterapia y la radioterapia, y de manera paradójica, muchos fármacos antidepresivos y antipsicóticos. La administración de estos medicamentos en dosis graduales puede obviar el problema, pero a menudo se elige la medicina alternativa. La administración de interferón beta para el tratamiento de la esclerosis múltiple (y del interferón alfa para otras enfermedades) induce fatiga de diferentes grados. El recambio plasmático para el tratamiento de las neuropatías inmunitarias de la miastenia grave puede ir seguido de fatiga durante un día más o menos; dicho estado no debe confundirse con el empeoramiento de la enfermedad subyacente. Los cirujanos y las enfermeras son testigos de que la fatiga llega con la exposición a los anestésicos en quirófanos con ventilación insuficiente. En forma similar, pueden surgir fatiga y cefalea por exposición al monóxido de carbono o al gas natural (butano) en casas con chimeneas dañadas o por cañería rota de gas (aunque también suele ser un delirio frecuente en individuos ansiosos, deprimidos o con demencia senil).

El síndrome de *apnea del sueño* es una causa importante de fatiga y somnolencia diurna. En hombres con sobrepeso que roncan de manera estrepitosa y que con frecuencia necesitan tomar una siesta está indicado realizar una prueba para apnea del sueño (pág. 344). La corrección de la apnea obstructiva que constituye el origen del problema determina una disminución radical de la fatiga.

La *infección aguda o crónica* es una causa importante de fatiga. Desde luego, todo el mundo ha experimentado en un momento u otro el inicio repentino de agotamiento, dolor y fatiga muscular o falta de atención inexplicable, sólo para descubrir más tarde que estos fenómenos "llegaron con la influenza". Las infecciones crónicas como hepatitis, tuberculosis, brucelosis, mononucleosis infecciosa (infección por el virus de Epstein-Barr [EBV]), endocarditis bacteriana subaguda y enfermedad de Lyme quizá no se evidencien de inmediato, pero siempre deben sospecharse cuando la fatiga es un nuevo síntoma y no guarda proporción con otros síntomas como cambios de humor, nerviosismo y ansiedad. Más a menudo la fatiga comienza con una infección (como influenza, hepatitis o mononucleosis infecciosa), pero persiste durante varias semanas después que las manifestaciones francas de la infección cedieron; luego puede ser difícil decidir si la fatiga representa los efectos de una infección o si ésta se complicó por síntomas psicológicos durante la convalecencia. Este problema se trata más adelante. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren o polimialgia reumática pueden quejarse de fatiga intensa; es posible que la fatiga sea el síntoma inicial en estos últimos.

Las *enfermedades metabólicas y endocrinas* de diversos tipos pueden producir grados extraordinarios de laxitud y fatiga. A veces hay además debilidad muscular verdadera. La fatiga puede dominar el cuadro clínico en las enfermedades de Addison y de Simmonds. Otra causa establecida de fatiga crónica es la deficiencia de aldosterona. La laxitud y la fatiga son quejas frecuentes en las personas con hipotiroidismo, con o sin mixedema franco, lo mismo que las mialgias y las artralgias. La fatiga puede manifestarse también en pacientes con hipertiroidismo, pero suele plantear menos problemas que el nerviosismo. La diabetes mellitus descontrolada se acompaña de fatigabilidad excesiva y lo mismo sucede con el hiperparatiroidismo, el hipogonadismo y la enfermedad de Cushing.

La reducción del gasto cardiaco y la disminución de la reserva pulmonar son causas importantes de falta de aliento y fatiga producidas por esfuerzos leves. La anemia, cuando es grave, es otra causa y quizá la explicación sea la provisión insuficiente de oxígeno a los tejidos. Los grados leves de anemia suelen ser asintomáticos; la laxitud se les atribuye con demasiada frecuencia. Un tumor maligno oculto, por ejemplo, carcinoma pancreático, puede anunciarse por sí mismo mediante fatiga extraordinaria. La fatiga es un síntoma sobresaliente en los pacientes con carcinoma metastásico, leucemia y mieloma múltiple. La uremia se acompaña también de fatiga; la anemia acompañante tal vez desempeñe una función. Cualquier tipo de *deficiencia nutricional* puede, cuando es grave, producir laxitud y en sus etapas incipientes puede ser la queja principal. Pérdida de peso y antecedentes de alcoholismo y carencias dietéticas brindan los indicios respecto a la naturaleza de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes que experimentaron *infarto del miocardio* se queja durante varias semanas o algunos meses de fatiga fuera de proporción con sus esfuerzos. En muchos de estos individuos hay ansiedad o depresión acompañantes. La queja de fatiga que algunas veces precede al infarto del miocardio es mucho más difícil de comprender.

El *embarazo* produce fatiga que puede ser profunda durante los últimos meses. En cierto grado las causas subyacentes, entre ellas soportar un peso excesivo y la anemia, son evidentes, pero si se acompaña de aumento de peso e hipertensión debe sospecharse preeclampsia.

Síndromes de fatiga posvírica y crónica Un problema de particular dificultad es el del individuo que se queja de fatiga grave durante muchos meses o incluso años después de haber sufrido mononucleosis infecciosa o alguna otra enfermedad vírica; esto es lo que se denomina *síndrome de fatiga posvírica*. La mayoría de los pacientes corresponde a mujeres de 20 a 40 años de edad, pero sin duda hay varones jóvenes con la misma enfermedad. En algunos de estos casos se encontraron títulos por demás elevados de anticuerpos contra el EBV, lo que sugirió una relación causal y originó términos como *síndrome de mononucleosis infecciosa crónica* o *síndrome EBV crónico* (Strauss y col.). Sin embargo, estudios subsecuentes aclararon que la gran mayoría de las personas que se quejan de fatiga crónica no tiene antecedentes francos de mononucleosis infecciosa ni pruebas serológicas de una infección de esta clase (Strauss; Holmes y col.). En algunos de estos pacientes el estado de fatiga al parecer se relaciona con anormalidades inmunitarias vagas como las que se atribuyen (falsamente) a los implantes mamarios de silicón o traumas menores. La designación actual para definir estos y otros estados vagos de fatiga persistente es *síndrome de fatiga crónica*. Se logra tener alguna perspectiva si se acepta que un trastorno de esta naturaleza y que tiene nombres diferentes invadió las sociedades occidentales posindustriales, como describió Shorter en un relato informativo sobre el síndrome de

fatiga crónica. Atribuir la fatiga a infección vírica o alguna infección inmunitaria imprecisa ocupa el último lugar en una larga fila de supuestas explicaciones. En diversos momentos, incluso hasta donde cabe recordar, se han mencionado como causas de la fatiga cuadros tan disímbolos como colitis y otras forma de disfunción intestinal, irritación medular, hipoglucemia, brucelosis y candidiasis crónica, "sensibilidad a múltiples productos químicos" o alergias a elementos ambientales, entre otros.

Los criterios actuales para el diagnóstico del síndrome de fatiga crónica son presencia de fatiga persistente e incapacitante de seis meses de duración, por lo menos, acompañada de un número arbitrario (seis a ocho) de síntomas somáticos y neuropsicológicos recurrentes, entre ellos fiebre de grado bajo, linfadenopatía cervical o axilar, mialgias, artralgias migratorias, malestar de garganta, mente olvidadiza, cefaleas, dificultades para concentrarse y pensar, irritabilidad y trastornos del sueño (Holmes y col.).

Un cuadro con el cual se acompaña a menudo es la entidad bastante imprecisa y dolorosa llamada *fibromialgia*, que consiste en dolor de cuello, hombro y masa paraespinal y dolor a la palpación en un punto (págs. 190 y 1281). A pesar de las molestias, parece que la persona reposa el tiempo suficiente, su estado es robusto y los datos de la exploración neurológica son normales. El término *encefalomielitis miálgica*, preferido en Gran Bretaña, permite captar esta "asociación".

En la experiencia de los autores, varios de los pacientes mencionados se quejan de *parestesias de manos o pies*. Cuando se les interroga con mayor minuciosidad resultó que tales sensaciones eran más bien raras e irregulares, en particular la insensibilidad de huesos o músculos, o zonas fluctuantes de insensibilidad o parestesias en el tórax, la cara o la nariz. El sujeto, si se le permite contar con tiempo suficiente para que describa sus síntomas, lo hace con adjetivos poco comunes. Unos cuantos pacientes señalan visión "borrosa" o muy similar a la diplopía. En ninguno de los casos los signos físicos corroboraron las experiencias sensitivas.

Las quejas de debilidad muscular son frecuentes entre estos individuos, pero Lloyd y colaboradores, quienes estudiaron su rendimiento neuromuscular y lo compararon con los de sujetos testigos, no encontraron diferencias en la fuerza isométrica máxima o en el rendimiento durante el ejercicio submáximo repetitivo y ningún cambio en la acidosis intramuscular o valores séricos de CK, o en el agotamiento de los sustratos energéticos. Estos individuos, igual que los pacientes deprimidos, presentan una respuesta por debajo de lo normal a la estimulación motora magnética cortical después del ejercicio (Samii y col.) que permite decir si sus síntomas de disminución de la resistencia coinciden, pero es difícil de interpretar. En un número pequeño de personas se propone como causa de la fatiga crónica una hipotensión crónica ligera, que se desencadena sobre todo mediante la prueba de la mesa inclinada (Rowe y col.). La electromiografía y los estudios de la conducción nerviosa siempre son normales, lo mismo que los resultados del estudio del líquido cerebroespinal, pero el electroencefalograma (EEG) puede volverse lento en grado leve e inespecífico. La serie de pruebas psicológicas descubren trastornos variables de la función cognitiva, que se interpretan de manera equivocada según los partidarios de la naturaleza "orgánica" del síndrome como pruebas de algún tipo de encefalopatía.

En un gran grupo de pacientes que se estudiaron seis meses después de experimentar infecciones víricas, Cope y colaboradores no encontraron que alguna de las características de la enfermedad original fuera predictiva del desarrollo de fatiga crónica; no obstante, antecedentes de fatiga o morbilidad psiquiátrica, y diagnóstico indefinido a menudo se relacionaron con incapacidad persistente. En un estudio que incluyó más de 1 000 pacientes observados durante seis meses después de una enfermedad infecciosa, el síndrome de fatiga crónica tuvo una frecuencia igual a la de la población general (Wessely y col.). Una cosa es clara para los autores: la aplicación de la etiqueta *síndrome de fatiga crónica* en individuos susceptibles casi siempre perpetúa dicho estado.

Después de encauzar los comentarios anteriores de modo que señalen que en muchos casos la fatiga crónica tiene un origen psicológico, se debe admitir que algunas personas que habían estado sanas y sin neurosis pueden mostrar discapacidad intensa durante meses o más después de una infección vírica febril intensa, y de ellas la mejor definida es la mononucleosis, pero sin duda también se ha dicho que pueden causarlas otras enfermedades febriles. Los casos en cuestión, en la experiencia de los autores, muestran un comienzo repentino en la adolescencia y comienzos de la juventud, y las personas han padecido fatiga abrumadora durante una infección vírica corroborada y duradera. Siguen obteniendo satisfacción de actividades en que pueden participar, no muestran ansiedad ni síntomas profundos de depresión y conllevan el mejor pronóstico, aunque la recuperación completa puede durar tres a cinco años. A menudo los pacientes mencionados pueden definir la fecha en que comenzó su enfermedad. El término *estado de fatiga posvírico* es más adecuado para el grupo comentado. En algunos de los pacientes de los autores un signo impresionante han sido las cefaleas intensas y la hipotensión ortostática con oscilaciones amplias de la tensión arterial, que culminan en síncope e hipertensión intermitente. Puede surgir intolerancia al alcohol. Podría parecer que los casos más ambiguos y menos graves de fatiga crónica que aparecen en mujeres, en particular los que se acompañan de fibromialgia, responden a un origen diferente, aunque es imposible afirmar con certeza dicha posibilidad.

La naturaleza del síndrome de fatiga crónica permanece sin definición. No puede descartarse la posibilidad de un trastorno metabólico o inmunológico indefinido secundario a una infección vírica (Swartz), pero esto al parecer es improbable en la mayor parte de los casos que carecen de dichos antecedentes. Sin duda, pueden causar fatiga y letargia los valores altos de citocinas, como se observa después de muchos tipos de enfermedades y el cáncer, y con algunas de las innumerables aberraciones endocrinas. En párrafos siguientes se describe el tratamiento.

Diagnóstico diferencial de fatiga

Cuando se observa a pacientes graves que solicitan ayuda médica por agotamiento, laxitud y fatigabilidad incapacitantes (que en ocasiones se denominan de manera incorrecta "debilidad"), es evidente que los diagnósticos que a menudo pasan inadvertidos son ansiedad y depresión. Por lo general puede llegarse a la conclusión correcta si estas enfermedades se tienen en mente conforme se elabora la historia clínica a partir del paciente y sus familiares. Las dificultades se plantean cuando los síntomas de enfermedad psiquiátrica son tan leves que no se perciben; en estas condiciones el diagnóstico se sospecha sólo después de eliminar las causas médicas ordinarias. La observación repetida puede poner de manifiesto la existencia de un estado de ansiedad o de un humor deprimido puesto que el paciente se resiste a la rehabilitación. La tranquilización firme en combinación con una prueba terapéutica de fármacos contra la ansiedad o antidepresivos puede suprimir los síntomas de los que el paciente apenas se percata y por tanto aclarar el diagnóstico. El individuo constitucionalmente asténico, que se describió antes, se reconoce por su patrón de conducta característico durante toda la vida, que se descubre al elaborar su biografía. Lo mejor que puede hacerse en estos casos es ayudar al paciente a adaptarse a las circunstancias adversas que lo colocaron bajo vigilancia médica.

Tuberculosis, brucelosis, enfermedad de Lyme, hepatitis, endocarditis bacteriana subaguda, neumonía micoplásmica, EBV, citomegalovirus (CMV), virus coxsackie B y otras infecciones víricas, así como paludismo, uncinariosis, giardiosis y otras infecciones parasitarias deben incluirse en el diagnóstico diferencial y buscar sus síntomas, signos y, cuando sea adecuado, datos de laboratorio; rara vez se detecta algo. También debe investigarse la presencia de anemia, hiperazoemia, enfermedad inflamatoria crónica como arteritis-polimialgia reumática temporal (velocidad de sedimentación) y tumores ocultos; asimismo procede efectuar una

investigación endocrina (tiroides, calcio y niveles de cortisol) y una valoración para la presencia de cáncer en los casos difíciles. Debe recordarse que la intoxicación crónica con alcohol, barbitúricos u otros agentes sedantes, algunos de los cuales se administran para suprimir el nerviosismo o el insomnio, puede contribuir a la sensación de fatiga. El inicio rápido y reciente de fatiga debe sugerir siempre la presencia de una infección, un trastorno en el equilibrio de líquidos, hemorragia gastrointestinal o insuficiencia circulatoria de desarrollo rápido de origen periférico o cardiaco. Las características que sugieren la apnea del sueño se mencionaron antes y se revisan con más detalle en la página 344.

Por último cabe repetir que laxitud y fatiga deben distinguirse siempre de la debilidad muscular genuina. La demostración de fuerza muscular reducida, cambios reflejos, fasciculaciones y atrofia abre el camino al análisis por líneas diferentes y pone a consideración enfermedades del sistema nervioso periférico o de la musculatura. Enfermedades raras y difíciles de diagnosticar que producen debilidad muscular inexplicable e intolerancia al ejercicio son hipertiroidismo enmascarado, hiperparatiroidismo, hemangiomas osificantes con hipofosfatemia, algunas de las parálisis periódicas causadas por potasio, hiperinsulinismo, trastornos del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos, miopatías mitocondriásicas y tal vez deficiencia de desaminasa de adenilato.

Tratamiento Los autores tienen la impresión de que muchos de los pacientes de este tipo que no presentan una clara infección vírica febril como antecedente o alguna de las enfermedades de tipo médico que se acompañan de fatiga desde el comienzo tienen depresión. Se los trata mejor con ejercicios que se incrementan poco a poco y fármacos antidepresivos, aunque no siempre se obtienen buenos resultados con ese régimen. Ha habido señalamientos de buenos resultados para tratar a dichos pacientes a base de mineralocorticoides (recomendados en el tratamiento de la intolerancia ortostática antes señalada), parches con estradiol, hipnosis y otros tratamientos médicos y no médicos. Las terapias cognitiva y conductual tienen el índice más constante de buenos resultados. Los innumerables estudios que vinculan el tratamiento del síndrome de fatiga crónica han sido resumidos cuidadosamente por el *Effective Health Care Report* del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination* y no han llegado a conclusiones firmes. Unos cuantos enfermos muestran el trastorno psicológico especial vinculado con litigios (neurosis de compensación). Un aspecto notable es la frecuencia con la que un síndrome similar se convierte en el elemento inicial de una demanda legal contra los patrones, como ocurre en el "síndrome de edificio patológico" o alegatos contra el gobierno. Hay que resistir la tentación de achacar el cuadro a la enfermedad de Lyme, si no se cuenta con pruebas firmes de una infección clínica.

NERVIOSISMO, ANSIEDAD, TENSIÓN E IRRITABILIDAD

El mundo está lleno de personas nerviosas, tensas, aprensivas y preocupadas. A menudo culpan de sus problemas a las tensiones de la sociedad contemporánea. El poeta W. H. Auden se refirió a la época actual como "la era de la ansiedad", y poco ha cambiado desde entonces. Los historiadores médicos identificaron periodos equivalentes de ansiedad penetrante que datan de las épocas de Marco Aurelio y Constantino, durante las cuales las sociedades experimentaban cambios rápidos y profundos, y los individuos se veían asaltados por una sensación abrumadora de inseguridad, insignificancia personal y miedo al futuro (Rosen).

Como la laxitud y la fatiga, el nerviosismo, la irritabilidad y la ansiedad se hallan entre los síntomas más frecuentes que se observan en la práctica de consultorio y del hospital. Una encuesta efectuada en Inglaterra encontró que más de 40% de la población experimentó síntomas de ansiedad en un momento u otro, y que cerca de 5% de estas personas sufría estados de ansiedad durante toda su vida (Lader). Las grandes cantidades de fármacos contra la ansiedad y el alcohol que se consumen en la sociedad actual tienden a corroborar estas cifras. Desde luego, todas las personas experimentan cierto grado de nerviosismo y ansiedad cuando afrontan tareas desafiantes o amenazadoras para las que podrían sentirse faltas de preparación e inadecuadas. En estos casos la ansiedad no es anormal y de hecho el estado de alerta y de tensión que la acompañan puede mejorar hasta cierto punto el rendimiento. Del mismo modo, el síntoma suele aceptarse como normal si la preocupación y la depresión guardan relaciones claras con reveses económicos graves o pérdidas de seres amados. La ansiedad y la depresión se convierten en una preocupación médica sólo cuando los trastornos viscerales acompañantes son serios. Desde luego, la línea que separa las reacciones emocionales normales de las patológicas (neuróticas) no es precisa. En el capítulo 56 se discuten de manera más completa estos aspectos.

En este capítulo se habla de *nerviosismo, irritabilidad, estrés, ansiedad y depresión como síntomas*, junto con los criterios actuales aceptados de sus orígenes y su importancia biológica.

Ataques de pánico y reacciones de ansiedad

No hay unanimidad entre los psiquiatras de que síntomas como nerviosismo, irritabilidad, ansiedad y miedo constituyan una reacción emocional única, que varía sólo en su gravedad o duración, o un grupo de reacciones definidas, cada una con características clínicas distintivas. Algunas publicaciones clasifican la ansiedad como una forma de miedo subagudo o crónico; pese a ello, hay razones para dudar de esta suposición. Los pacientes ansiosos, cuando se asustan bajo condiciones experimentales, señalan que su reacción de miedo difiere en que es más abrumadora. La persona que se acaba de asustar se encuentra "congelada", incapaz de actuar o pensar con claridad y sus reacciones son automáticas y en ocasiones irracionales. La reacción de miedo se caracteriza por hiperactividad de los sistemas nerviosos tanto simpático como parasimpático, y es posible que los efectos parasimpáticos (bradicardia, relajación de esfínteres) predominen, a diferencia de la ansiedad, en la que los más marcados son los efectos simpáticos. Hace mucho tiempo, Cicero distinguió entre los ataques agudos y transitorios de miedo ocasionados por un estímulo específico (*angustia*) y el estado prolongado de miedo (*ansiedad*). Esta distinción fue muy comentada por Freud, quien consideró el miedo como una reacción apropiada a una amenaza externa repentina inesperada y la ansiedad como una mala adaptación neurótica (véase adelante).

La queja de *nerviosismo* es un poco más difícil de distinguir de la ansiedad. Con este término vago la gente común suele referirse a un estado de inquietud, tensión, intranquilidad, aprensión, irritabilidad o hiperexcitabilidad. Por desgracia, el término también puede tener una gran variedad de connotaciones diferentes, como los pensamientos de suicidio, el miedo a matar a un hijo o cónyuge, alucinaciones angustiantes o ideas paranoides, una descarga histérica franca o incluso tics o temblores. Es obvio que una investigación cuidadosa acerca de lo que el paciente quiere decir con nerviosismo se necesita siempre como primer paso para el análisis de esta molestia.

Con más frecuencia el nerviosismo representa no más que un estado psíquico y conductual transitorio en el que la persona enfrenta un desafío o amenaza por problemas personales difíciles. Algunos individuos se quejan de que toda su vida experimentan nerviosismo o que son nerviosos en forma periódica por alguna razón que no es aparente. En algunos de estos casos los síntomas son casi indistinguibles de los de la ansiedad o la depresión, descritos más adelante.

Los autores acostumbran usar el término *ansiedad* para denotar un *estado emocional intermitente o sostenido que se caracteriza por sensaciones objetivas de nerviosismo, irritabilidad, preocupación anticipada y aprensión*, a menudo pero no siempre con un

contenido temático definido y los acompañantes fisiológicos de la emoción intensa, es decir, uno o más de los síntomas de jadeos, rigidez torácica, sensación de ahogamiento, palpitaciones, incremento de la tensión muscular, mareo, temblor, transpiración y rubor. *Contenido temático* se refiere a la idea, persona u objeto acerca del cual la persona se siente ansiosa. Las respuestas acompañantes vasomotoras y viscerales están mediadas a través del sistema nervioso autónomo, en particular su porción simpática, y comprende también las glándulas tiroides y suprarrenales.

Ataques de pánico Los síntomas de ansiedad pueden manifestarse como episodios agudos, que duran varios minutos o hasta 1 h, o un estado prolongado que persiste por semanas, meses o años. En el *ataque de pánico* o *temores*, como se les llama, el paciente se siente abrumado de manera repentina por sentimientos de apren-sión o miedo de perder la conciencia y morir, tener un ataque cardiaco o apoplejía, perder la razón o el autocontrol, enfermarse o cometer algún crimen horrible. Estas experiencias se acompañan de una serie de reacciones fisiológicas, en especial hiperactividad simpatosuprarrenal similar a la reacción de "lucha o fuga". Los acompañantes físicos característicos, pero no invariables, son sensaciones de sofocación, mareos, transpiración, temblor, palpitaciones y malestar precordial o gástrico. Como estado persistente y menos grave el paciente experimenta grados fluctuantes de nerviosismo, aprensión, palpitaciones o impulso cardiaco excesivo, falta de aliento, sensación de cabeza hueca, desmayo, fatiga fácil e intolerancia al esfuerzo físico.

Los ataques tienden a producirse durante periodos de relativa calma y en circunstancias no amenazadoras. Por lo general la aprensión y los síntomas físicos se incrementan durante un periodo de minutos o hasta de 1 h, a continuación se abaten en un plazo de 20 a 30 min y dejan al paciente cansado y débil. Los efectos dramáticos del ataque de pánico casi siempre desaparecen para el momento en que el paciente llega al consultorio del doctor o un departamento de urgencias, pero la presión arterial aún puede estar elevada y es posible que haya taquicardia. Por lo demás el paciente se ve notablemente sereno. A menudo se sobreponen ataques definidos de ansiedad y estados persistentes de ansiedad. El miedo a sufrir ataques ulteriores hace que muchos pacientes, en particular las mujeres, se vuelvan agorafóbicos y enclaustrados, o sean temerosos a los sitios públicos, en especial si se encuentran solos.

Como el pánico es un trastorno frecuente que afecta a una proporción de 1 a 2% de las personas en algún momento de sus vidas y los síntomas dan la impresión de enfermedad neurológica, con frecuencia el neurólogo debe distinguir entre los ataques de pánico y las convulsiones del lóbulo temporal o las enfermedades vertiginosas. Salvo por la incapacidad ocasional del paciente para pensar o articular con claridad durante una crisis de pánico, las manifestaciones de epilepsia son muy diferentes. Casi nunca se pierde la conciencia durante un ataque de pánico. Si los mareos predominan en los ataques puede haber preocupación por isquemia vertebrobasilar o disfunción laberíntica (véase cap. 15). El vértigo de diferentes causas se acompaña de muchos de los síntomas vegetativos que se manifiestan durante los ataques de pánico, pero en el último caso el interrogatorio cuidadoso descubre las manifestaciones características consistentes en aprensión, falta de aliento y palpitaciones, y la ausencia de ataxia o de otros signos neurológicos. Debe reconocerse que los ataques de pánico recurrente y la ansiedad crónica tienen un aspecto familiar, que una quinta parte de los parientes de primer grado se ven afectados por ellos y que el grado de concordancia en gemelos monocigóticos es elevado. Los síntomas tienden a ser periódicos, principian en el tercer decenio de la vida del paciente; su inicio ulterior suele acompañarse de depresión. El tratamiento de la depresión con cualquier número de medicamentos y el empleo discreto de ansiolíticos tienen resultados hasta cierto punto buenos para controlar los trastornos de pánico.

Ansiedad persistente y depresión por ansiedad La ansiedad en crisis o sostenida sin un trastorno del humor (es decir, sin depresión) se clasifica con propiedad como *neurosis de ansiedad*. El término *astenia neurocirculatoria* (entre muchos otros) se aplica a la forma crónica con intolerancia acentuada al ejercicio (véase cap. 56). Sin embargo, los síntomas de ansiedad pueden ser parte de otros trastornos psiquiátricos diversos. La ansiedad puede combinarse con otros síntomas somáticos en la histeria y es el aspecto más sobresaliente de la *neurosis fóbica*. Los síntomas de ansiedad persistente con insomnio, laxitud y fatiga siempre deben despertar la sospecha de una enfermedad *depresiva*, en especial cuando se inician durante la madurez o más tarde. Asimismo, la ansiedad inexplicable o los ataques de pánico algunas veces anuncian el inicio de una enfermedad esquizofrénica. Como sucede con la fatiga, los síntomas tanto de ansiedad como de depresión son aspectos sobresalientes del *síndrome de inestabilidad nerviosa postraumática*, también llamado *síndrome de estrés postraumático* (véase pág. 764). Además, debe sospecharse la presencia de tirotoxicosis, enfermedad de Cushing, feocromocitoma, hipoglucemia y síntomas de la menopausia cuando los síntomas viscerales predominan o las contrapartes psíquicas como miedo o aprensión están ausentes.

Causas, mecanismo y significado biológico del nerviosismo y la ansiedad

Estos aspectos son motivo de numerosas especulaciones y aún no se cuenta con explicaciones del todo satisfactorias. Como se señaló antes, algunos individuos pasan por la vida en un estado crónico de ansiedad de bajo grado cuyas causas pueden o no ser aparentes. Son por naturaleza, o constitucionalmente, nerviosos y sujetos a este rasgo del carácter. Los episodios espontáneos de ansiedad demandan otra explicación. Algunos psicólogos consideran la ansiedad como conducta anticipatoria, es decir, estado de incomodidad respecto a algo que puede ocurrir en el futuro. William McDougall habló de este fenómeno como "estado emocional que se origina cuando un deseo poderoso y sostenido parece fracasar en la finalidad que persigue". La emoción primaria, quizá no expresada, puede ser de miedo y su evocación bajo condiciones que no son francamente amenazadoras puede explicarse como una reacción condicionada a algún componente recóndito de un estímulo amenazador previo.

Los médicos investigaron la presencia de pruebas de trastorno visceral sin buenos resultados. El paciente con neurosis por ansiedad a menudo se encuentra en malas condiciones físicas y su concentración sanguínea de lactato está incrementada tanto en estado de reposo como después del ejercicio; se dice que la administración de ácido láctico empeora los síntomas de ansiedad y desencadena un ataque de pánico en los individuos susceptibles. El paciente parece no tolerar el trabajo o el ejercicio necesarios para renovar su vigor. La excreción urinaria de adrenalina está elevada en algunos pacientes; en otros la excreción urinaria de noradrenalina y sus metabolitos aumenta. Durante los periodos de ansiedad intensa se eleva la excreción de aldosterona a dos o tres veces lo normal.

Se cuenta también con evidencias que sugieren que los corticoesteroides y la hormona liberadora de corticotropina (CRH) intervienen en la génesis de la ansiedad. La liberación sistémica de corticoesteroides acompaña todos los estados de estrés y la administración de los mismos puede originar ansiedad y pánico en algunos pacientes y depresión en otros, lo que sugiere un vínculo entre la estimulación por esteroides del encéfalo y las actividades del sistema límbico que generan estos estados. En modelos animales el estrés ocasionado mediante predadores o choques eléctricos así como la abstención al alcohol y otras drogas precipitan la actividad en las vías CRH (amígdala a hipotálamo, núcleos del rafe, locus

ceruleus y otras regiones del tallo cerebral); el bloqueo de dicha actividad por fármacos o mediante la destrucción de la amígdala elimina la ansiedad y la conducta de pánico. Debe admitirse que en dichos modelos se usan de manera indistinta los conceptos de miedo, estrés y ansiedad, pero los estímulos repetidos que producen miedo y estrés al final inducen un estado similar al de ansiedad, y la amígdala parece participar en la perpetuación de tal estado. El significado de estos efectos, es decir, si son primarios o son secundarios, no está claro, pero es evidente que la ansiedad prolongada y difusa se acompaña de ciertas anomalías bioquímicas de la sangre y tal vez del encéfalo.

Además de la función de la amígdala, en estudios en animales la ansiedad aguda se relaciona con un trastorno de la función del locus ceruleus y de las áreas septal e hipocámpica, los principales núcleos que contienen noradrenalina. Es notable que el locus ceruleus participe en el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y que los fármacos como los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa, que suprimen el sueño MOR, también disminuyen la ansiedad. Ciertos receptores de serotonina del encéfalo, diferentes a los que parecen participar en la depresión, se relacionan con ansiedad. También otras partes del encéfalo deben estar afectadas; la leucotomía bifrontal orbitaria disminuye la ansiedad, tal vez al interrumpir las conexiones del prosencéfalo medial con las estructuras límbicas del encéfalo. Los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) en sujetos que esperan un choque eléctrico muestran actividad incrementada en los lóbulos temporales y en la ínsula, lo que implica estas regiones en la experiencia de la ansiedad aguda (véase también pág. 444). Otros estudios dignos de crédito demuestran la participación del giro del cíngulo anterior en el desencadenamiento de muchos de los signos del sistema autónomo (en particular la taquicardia), de despertamiento y ansiedad excesivos.

Varias otras alteraciones en la función de los neurotransmisores están implicadas en el estado de ansiedad. Un hallazgo sugerente pero que requiere mayor estudio es que una proporción pequeña del rasgo heredado de la personalidad de ansiedad puede explicarse por un polimorfismo del gen transportador de la serotonina (Lesch y col.).

Es probable que la ansiedad, por ser tan generalizada, no carezca de importancia biológica. Refuerza los enlaces sociales en ciertos momentos de la vida, durante el combate entre los varones, por ejemplo, o cuando hay amenaza de separación entre madre e hijo (ansiedad de separación); en el periodo de la vida adulta la ansiedad puede ayudar a estabilizar el matrimonio, el compañerismo y el trabajo. Además la ansiedad controlada puede facilitar la actividad intelectual intensa. Barratt y White encontraron que los estudiantes de medicina ligeramente ansiosos obtenían mejores resultados en los exámenes que los que carecían de ansiedad. Conforme la ansiedad se incrementa sucede lo mismo con el estándar de rendimiento, pero sólo hasta cierto punto, después del cual la ansiedad creciente causa una declinación rápida del rendimiento (ley de Yerkes-Dodson).

Estrés y síndromes de estrés

El fenómeno psicológico denominado *estrés* (también llamado tensión) se relaciona de manera estrecha con nerviosismo y ansiedad, y todos estos fenómenos son aspectos penetrantes de la vida moderna. En términos generales el estrés se define como la sensación de duda de sí mismo acerca de ser capaz de enfrentar ciertas situaciones durante un periodo determinado. El término *síndrome de estrés* se refiere a las perturbaciones de la conducta y los cambios fisiológicos acompañantes que pueden atribuirse a los desafíos ambientales de intensidad y duración suficientes para abrumar la capacidad de adaptación del individuo. Los efectos biológicos de este fenómeno se pueden reconocer en muchas especies: gallinas que ponen menos huevos cuando se mudan a un nuevo gallinero, vacas que producen menos leche cuando se ponen en un nuevo pesebre o macacos que se tornan frenéticos cuando se frustran en repetidas ocasiones a causa de amenazas que no pueden controlar. Los seres humanos que se ven forzados a trabajar bajo condiciones de confinamiento y en peligro constante, y los que se ven privados de sus lazos culturales, su hogar y su vida tradicional pierden sus capacidades para afrontar los problemas y sufren ansiedad y reacciones depresivas. Quizás experimentan aumento de la descarga de "hormonas del estrés" (cortisol y adrenalina). Estos trastornos psicológicos, que guardan una relación directa con los agentes ambientales productores de tensión, se encuentran entre los problemas más frecuentes de salud ocupacional. Uno de dichos síndromes de estrés, en el que un individuo desarrolla síntomas tardíos o recurrentes de ansiedad después de la exposición a un trauma psicológico extremo, recibe su propio nombre: *trastorno postraumático de estrés* (PTSD). Los síndromes de estrés se distinguen de la neurosis de ansiedad, en la que el trastorno psicológico se origina desde el interior del individuo y no guarda una relación definida con los estímulos ambientales. No se sabe si ciertos individuos reaccionan en exceso por naturaleza a los estímulos. El único abordaje terapéutico consiste en intentar alterar la percepción del paciente del estrés —por ejemplo, con psicoterapia y ejercicios de meditación— y en apartarlo en todo lo posible de los agentes ambientales productores de tensión que pueden reconocerse. (Véase "Editorial" en la bibliografía.)

Irritabilidad o humor irritable y conducta agresiva

El fenómeno de irritabilidad, o humor irritable, debe ser familiar casi para cualquier persona pues todas están expuestas a los abundantes ruidos, los aspectos meticulosos y los problemas abrumadores de la vida diaria. De todas maneras es un síntoma difícil de interpretar en el contexto de la psicopatología. Freud empleó el término *Reisbarkeit* en un sentido restringido para indicar sensibilidad exagerada al ruido y lo consideró una manifestación de ansiedad, pero desde luego este síntoma tiene una connotación y una importancia mucho más amplias. Algunas personas son irritables por naturaleza durante toda su vida ante ciertos aspectos. Además la irritabilidad es una reacción casi esperada en los individuos fatigados y sobreexcitados, quienes se vuelven irritables forzados por las circunstancias. Es posible que el humor irritado o los sentimientos de irritación existan sin manifestaciones observables (irritabilidad hacia dentro) o puede haber una pérdida manifiesta del control del carácter, con explosiones verbales y de conducta irascibles ocasionadas por sucesos triviales pero frustrantes.

En las circunstancias señaladas la irritabilidad difícilmente podría considerarse un apartamiento de lo normal. Empero, adquiere importancia cuando se convierte en un suceso recurrente en una persona de temperamento plácido porque podría significar un estado sostenido de ansiedad o de depresión. La irritabilidad también es un síntoma frecuente de la neurosis obsesiva. En estos casos la irritabilidad tiende a dirigirse hacia el interior y quizás indique una sensación de frustración con incapacidad personal (Snaith y Taylor). Los pacientes deprimidos a menudo son irritables; como corolario, este síntoma debe buscarse siempre en los pacientes en los que se sospecha depresión, ya que lo reconocen con mucha facilidad tanto los pacientes como sus familiares. Los días precedentes a la menstruación y el trastorno materno posnatal común del estado de ánimo se caracterizan por grados altos de irritabilidad dirigida al exterior. La poca tolerancia y la irritabilidad también son características comunes del estado maniático. Los grados más extremos de irritabilidad, ejemplificados por la conducta quejumbrosa repetida y agresiva (agresión irritable), son raros en la neurosis de ansiedad y en la depresión endógena, pero suelen ser la característica de la sociopatía y la enfermedad encefálica. Asimismo esta agresividad irritable se observa en algunos pacientes con enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia, y después de contusión traumática de los lóbulos frontal y temporal.

REACCIONES DEPRESIVAS

Son pocas las personas que no experimentan periodos de desánimo y desesperación. Como con el nerviosismo, la irritabilidad y la ansiedad, la depresión del humor que es apropiada para una situación determinada de la vida (p. ej., pesar por la muerte de un ser querido) rara vez es un motivo de preocupación médica. En estas situaciones las personas tienden a buscar ayuda sólo cuando su pesar o su infelicidad son persistentes y salen de su control. No obstante, en numerosos casos los síntomas de depresión se afirman por sí mismos por motivos que no son evidentes. Con frecuencia los síntomas se interpretan como enfermedad médica y hacen llegar al paciente primero con un internista o un neurólogo. A veces se encuentra otra enfermedad (como hepatitis crónica u otra infección o astenia posinfecciosa) en que la fatiga crónica se confunde con depresión; más a menudo ocurre lo contrario, es decir, el problema esencial es una depresión endógena incluso cuando se encontraron antes pruebas de una infección vírica o bacteriana. Como el riesgo de suicidio no es menospreciable en el paciente deprimido, un error en el diagnóstico podría poner en peligro su vida.

Del paciente y sus familiares se averigua si éste "se ha sentido mal", "tiene bajo el espíritu", "está triste", "se ve melancólico", "es infeliz" o "se encuentra mórbido". Ocurrió un cambio en sus reacciones emocionales del cual quizá el paciente no se percata por completo. Las actividades que antes eran placenteras dejan de serlo. Sin embargo, con frecuencia, los cambios en el humor son menos claros que la reducción de la energía psíquica y física, y es este tipo de caso el que a menudo diagnostican de manera errónea los internistas y los neurólogos. La queja de fatiga es casi invariable; no es raro que sea peor por la mañana, después de una noche de sueño inquieto. El paciente se queja de "pérdida del vigor", "debilidad", "fatiga" y "carencia de energía", y dice que "su trabajo le parece más difícil". El panorama futuro es pesimista. El individuo se encuentra irritable y preocupado de modo incontrolable por aspectos triviales. La capacidad para pensar con la eficiencia ordinaria se reduce en caso de preocupación excesiva; el paciente se queja de que su mente no funciona bien y que se ha vuelto olvidadizo e incapaz de concentrarse. Si el paciente es desconfiado por naturaleza tienden a ponerse de manifiesto sus tendencias paranoides.

La tendencia del individuo a la *hipocondriasis* preocupa en particular; de hecho, la mayor parte de los casos que antes se diagnosticaban como hipocondriasis ahora se consideran depresión. El dolor de cualquier origen —articular, dental, torácico o abdominal lancinante, calambres musculares u otros trastornos como estreñimiento, micción frecuente, insomnio, prurito, ardor de lengua y pérdida de peso— puede producir quejas obsesivas. El paciente pasa de un médico a otro en busca de alivio de síntomas que no serían problemas para la persona normal, y ningún grado de tranquilización alivia su estado de ánimo. La ansiedad y el humor deprimido de estas personas pueden quedar ocultos por la preocupación respecto a sus funciones viscerales.

Cuando se le examina su expresión facial a menudo es desencajada, agobiada, de dolor o de angustia. Su actitud y sus maneras evidencian un estado de humor en el que predominan la depresión, la desesperanza y el desaliento. En otras palabras, el afecto, que es la expresión exterior de los sentimientos, es compatible con el humor deprimido. Durante la entrevista, el paciente suspira a menudo o está lloroso o rompe en lágrimas abiertamente. En algunos se observa cierta clase de inmovilidad de la cara que imita al parkinsonismo, en tanto que otros están inquietos o agitados (caminan sin cesar, empuñan las manos, etc.). En ocasiones el paciente sonríe, pero la sonrisa es más un gesto social que una expresión genuina de los sentimientos.

La corriente del habla es lenta. Hay suspiros frecuentes. Puede haber pausas prolongadas entre las preguntas y las respuestas. Estas últimas son breves y pueden ser monosilábicas. Hay escasez de ideas. El retraso se extiende a todos los tópicos de conversación y afecta también los movimientos de las extremidades (depresión anérgica). Las formas más extremas de actividad motora disminuida, que se observan rara vez en el consultorio o en la clínica, rayan en la mudez y el estupor ("depresión anérgica"). La conversación está repleta de pensamientos pesimistas, temores y expresiones de infelicidad, insuficiencia, inferioridad, desesperanza y en ocasiones remordimientos. En las depresiones graves pueden expresarse ideas extrañas y delirios corporales ("se me está secando la sangre", "tengo el intestino como si estuviera tapado por cemento", "estoy medio muerto").

Son tres las teorías que se han propuesto en cuanto a la causa del estado depresivo patológico: 1) que la forma endógena es hereditaria; 2) que una anomalía bioquímica da por resultado agotamiento periódico de la serotonina y la noradrenalina del encéfalo, y 3) que existe una falla básica del desarrollo del carácter. Estas teorías se estudian a fondo en el capítulo 57.

Los autores están convencidos de que los estados depresivos se encuentran entre los diagnósticos que pasan más a menudo inadvertidos en medicina clínica. Parte del problema es la propia palabra, que implica ser infeliz por algo. *Debe sospecharse depresión endógena en todos los estados de mala salud crónica, hipocondriasis, incapacidad que excede los signos manifiestos de enfermedad médica, neurastenia y fatiga en curso, síndromes de dolor crónico, todos los cuales pueden denominarse "depresiones enmascaradas"*. Dado que la recuperación es la regla, el suicidio es una tragedia cuya responsabilidad debe compartir la profesión médica.

En el capítulo 57 se consideran las enfermedades depresivas y las teorías de su origen y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

Barratt ES, White R: Impulsiveness and anxiety related to medical students' performance and attitudes. *J Med Ed* 44:604, 1969.

Brodal A: Self-observations and neuro-anatomical considerations after a stroke. *Brain* 96:675, 1973.

Cassidy WL, Flanagan NB, Spellman M, Cohen ME: Clinical observations in manic depressive disease. *JAMA* 164:1535, 1953.

Chaudhuri A, Behan PO: Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 363:978, 2004.

Cope H, David A, Pelosi A, et al: Predictors of chronic "postviral" fatigue. *Lancet* 344:864, 1994.

Dawson DM, Sabin TD: *Chronic Fatigue Syndrome*. Boston, Little, Brown, 1993.

Digon A, Goicoechea A, Moraza MJ: A neurological audit in Vitoria, Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:507, 1992.

Editorial: The essence of stress. *Lancet* 344:1713, 1994.

Effective Health Care, NHS Centre for Reviews and Dissemination. Vol 7: 1–12, 2002.

Freud S: On the grounds for detaching a particular syndrome from neurasthenia under the description "anxiety neurosis," in *The Complete Psychological Works of Sigmund Freud*, standard edition. Vol 3. London, Hogarth Press, 1962, p 90.

Holmes GP, Kaplan JE, Glantz NM, et al: Chronic fatigue syndrome: A working case definition. *Ann Intern Med* 108:387, 1988.

Kahn E: *Psychopathic Personalities*. New Haven, CT, Yale University Press, 1931.

LADER M: The nature of clinical anxiety in modern society, in Spielberger CD, Sarason IG (eds): *Stress and Anxiety*. Vol 1. New York, Halsted, 1975, pp 3–26.

LESCH KP, BENGEL D, JEILS A, et al: Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory system. *Science* 274:1527, 1996.

LLOYD AR, GANDEVIA SC, HALES JP: Muscle performance: Voluntary activation, twitch properties, and perceived effort in normal subjects and patients with chronic fatigue syndrome. *Brain* 114:85, 1991.

MCDOUGALL W: *Outlines of Abnormal Psychology*. New York, Scribner's, 1926.

ROSEN G: Emotions and sensibility in ages of anxiety: A comparative historical review. *Am J Psychiatry* 124:771, 1967.

ROWE PC, BOU-HOLAIGAH I, KAN JS, et al: Is neurally mediated hypotension an unrecognized cause of chronic fatigue? *Lancet* 345:623, 1995.

ROWLAND LP, LAYZER RB, DIMAURO S: Pathophysiology of metabolic myopathies, in Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, chap 12, pp 135–145.

SAMII A, WASSERMANN EM, IKOMA K, et al: Decreased postexercise facilitation of motor evoked potentials in patients with chronic fatigue or depression. *Neurology* 47:1410, 1996.

SHORTER E: *From Paralysis to Fatigue: A History of Psychosomatic Illness in the Modern Era*. New York, Free Press, 1992.

SNAITH RP, TAYLOR CM: Irritability: Definition, assessment, and associated factors. *Br J Psychiatry* 147:127, 1985.

STRAUSS SE: The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis* 157:405, 1988.

STRAUSS SE, DALE JK, TOBI M, et al: Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. *N Engl J Med* 319:1692, 1988.

SWARTZ MN: The chronic fatigue syndrome—One entity or many? *N Engl J Med* 319:1726, 1988.

WESSELY S, POWELL R: Fatigue syndromes: A comparison of chronic "postviral" fatigue with neuromuscular and affective disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:940, 1989.

WESSELY S, CHALDER T, HIRSCH S, et al: Postinfectious fatigue: Prospective cohort study in primary care. *Lancet* 345:1333, 1995.

WHEELER EO, WHITE PD, REED EW, COHEN ME: Neurocirculatory asthenia (anxiety neurosis, effort syndrome, neurasthenia). *JAMA* 142:878, 1950.

CAPÍTULO 25

LÓBULOS LÍMBICOS Y NEUROLOGÍA DE LAS EMOCIONES

La bibliografía médica está repleta de referencias a enfermedades que se consideran trastornos emocionales. La revisión cuidadosa de los expedientes clínicos describe que gran diversidad de fenómenos se clasifica de esta manera: estados de ansiedad, ciclos de depresión y manía, reacciones a las situaciones tensas de la vida, las llamadas enfermedades psicosomáticas y enfermedades de naturaleza oscura. Desde luego, se ha tomado una gran libertad con el empleo del término *emocional*, que resulta sin duda una consecuencia de su uso indiscriminado, no médico. Esta ambigüedad desalienta el análisis neurológico. De todas maneras, en ciertos estados clínicos, los pacientes parecen estar excesivamente apáticos o exaltados bajo situaciones que en condiciones normales no conducen a estas manifestaciones de la emoción. Es a estos trastornos a los que se aplican las siguientes observaciones. Sin embargo, en primer lugar debe quedar claro lo que quiere decirse con "emoción".

Puede definirse como emoción cualquier estado intenso de los sentimientos —como miedo, ira, excitación, amor u odio— acompañado de ciertos tipos de cambios corporales (sobre todo viscerales y bajo el control del sistema nervioso vegetativo) que resulta en un impulso para actuar o en cierto tipo de conducta. Si la emoción es intensa puede sobrevenir un trastorno de las funciones intelectuales, esto es, desorganización del pensamiento racional y tendencia hacia una conducta más automática o no modulada, de carácter estereotipado.

En la forma humana que se reconoce con mayor facilidad, la emoción inicia con un estímulo (real o imaginario), cuya percepción abarca reconocimiento, memoria y asociaciones específicas. El estado emocional que se engendra se refleja en una experiencia psíquica, por ejemplo, un *sentimiento*, o afecto, que es puramente subjetivo y que los demás identifican sólo por las expresiones verbales del individuo o por el juicio de sus reacciones de conducta. Este aspecto conductual que en parte proviene del sistema autónomo (hormonal-visceral) y en parte, del somático, se manifiesta por sí mismo en la expresión facial, la actitud corporal, las vocalizaciones o la actividad voluntaria dirigida del enfermo, un cuadro externo observable respecto al cual se utiliza el término *afectividad*. Los componentes de la emoción, una vez subdivididos, al parecer comprenden: 1) la percepción de un estímulo que puede ser interno (idea) o externo; 2) la "sensación"(o sentimiento); 3) los cambios de tipo autónomo-viscerales; 4) una demostración externa de la afectividad, y 5) el impulso a emprender algún tipo de actividad. No obstante, en muchos casos de enfermedad neurológica no es posible separar unos de otros de estos componentes e insistir sobre ellos no hace más que indicar una tendencia particular del examinador. Es obvio que participan redes nerviosas de reacción afectiva y de cognición.

Relaciones anatómicas

La ocurrencia de reacciones emocionales desviadas durante la evolución de una enfermedad se acompaña de lesiones que afectan de manera preferente ciertas partes del sistema nervioso central. Estas estructuras se agrupan bajo el término *límbicas* y se hallan entre las partes más complejas y menos comprendidas del sistema nervioso. La palabra latina *limbus* significa "borde" o "límite". La introducción del término *límbico(a)* en neurología suele atribuirse a Broca; este investigador lo empleó para describir el anillo de sustancia gris (formado sobre todo por las circunvoluciones del cíngulo y parahipocámpica) que rodea el cuerpo calloso y la parte alta subyacente del tallo cerebral. En realidad, Thomas Willis dibujó esta región del encéfalo y se refirió a ella como *limbo* en 1664. Broca prefirió su designación, *le grand lobe limbique* (el gran lóbulo límbico), al término *rinencéfalo*, que era el que entonces estaba en boga y se refiere de modo más específico a las estructuras que tienen función olfatoria. Los neuroanatomistas seguidores de Broca afirmaron su posición y extendieron los límites del *lóbulo límbico* para incluir no sólo las circunvoluciones del cíngulo y parahipocámpica, sino también la formación subyacente del hipocampo, la circunvolución subcallosa y el área paraolfatoria. Los términos *encéfalo visceral* y *sistema límbico*, creados por MacLean, tienen incluso una designación más amplia; además de todas las partes del lóbulo límbico comprenden diversos núcleos subcorticales relacionados como los del complejo amigdaloide, la región septal, el área preóptica, el hipotálamo, la parte anterior del tálamo, la habénula y el tegmento mesencefálico central, incluso los núcleos del rafe y el núcleo interpeduncular. Las principales estructuras que constituyen el sistema límbico y sus relaciones se ilustran en las figuras 25-1 y 25-2.

Las distribuciones citoestructurales de la corteza límbica la diferencian con claridad de la neocorteza circundante (isocorteza). Esta última, como se señaló en el capítulo 22, se distingue por una estructura característica de seis capas. En contraste, la porción interior de la corteza límbica (hipocampo) está compuesta por agregados de distribución irregular de células nerviosas que tienden a formar tres láminas (arquicorteza o alocorteza). La corteza de la circunvolución del cíngulo, que forma el anillo más externo del lóbulo límbico, es transicional entre la neocorteza y la alocorteza; de aquí los términos mesocorteza o yuxtacorteza. La información de una gran variedad de organizaciones de neuronas corticales se dirige al giro dentado y después a las neuronas del CA (cuerno de Ammon) del hipocampo; las eferencias de la formación hipocámpica son sobre todo las células piramidales del segmento del CA1 y del subículo. El complejo amigdaloide, un componente nuclear subcortical del lóbulo límbico, también tiene una composición única que consiste en varios núcleos separables, cada uno con conexiones especiales a otras estructuras límbicas.

Las conexiones entre la neocorteza orbitofrontal y los lóbulos límbicos, entre los componentes individuales de los lóbulos límbicos, y entre los lóbulos límbicos y el hipotálamo y el mesencéfalo reflejan sus diversas relaciones funcionales en cuanto a la emoción. En la parte central de este sistema se encuentra el fascículo prosencefálico medial, grupo complejo de fibras ascendentes y descendentes que conectan la corteza orbitomesiofrontal, los núcleos septales, la amígdala y el hipocampo en sentido rostral, y ciertos núcleos del mesencéfalo y el puente en sentido caudal. Nauta designó este sistema como *continuidad septohipotalamomesencefálica*, del que el hipotálamo constituye la parte central.

Hay otras muchas interrelaciones entre las diversas partes del sistema límbico y aquí sólo se indican unas cuantas de ellas. La más conocida es el llamado *circuito de Papez*. Sale del hipocampo, por el trígono cerebral, hasta el cuerpo mamilar y las regiones septal y preóptica (fig. 25-1). El haz de Vicq d'Azyr (fascículo mamilotalámico) conecta los núcleos mamilares con los núcleos anteriores del tálamo, que a su vez se proyectan hacia la circunvolución del cíngulo y luego, a través de éste, al hipocampo. El cíngulo corre de manera concéntrica en relación con la curvatura del cuerpo callo-

so; conecta diversas partes del lóbulo límbico entre sí y se proyecta también hacia el cuerpo estriado y ciertos núcleos del tallo cerebral. Además recibe fibras del giro parietal inferior y del lóbulo temporal, que son centros suprasensitivos multimodales para la integración de las percepciones visuales, auditivas y táctiles. Está conectado con el cíngulo opuesto a través del cuerpo calloso.

Fisiología del sistema límbico

Las propiedades funcionales de las estructuras límbicas se conocieron por primera vez durante el tercer y el cuarto decenios del siglo XX. A partir de estudios de supresión quirúrgica y estimulación, Cannon, Bard y otros establecieron el hecho de que el hipotálamo contiene las integraciones suprasegmentarias del sistema nervioso autónomo o vegetativo, tanto las partes simpáticas como las parasimpáticas. Poco después los anatomistas encontraron vías eferentes desde el hipotálamo hacia las estructuras nerviosas encargadas de los reflejos parasimpáticos y simpáticos segmentarios. Uno de dichos reflejos segmentarios, que comprende la inervación simpática de la glándula suprarrenal, sirvió como base de la teoría de la urgencia de Cannon de la acción *simpatosuprarrenal*, que durante mucho tiempo dominó el pensamiento de la neurofisiología de la emoción aguda (pág. 458).

Después de Cannon, Bard localizó el aparato regulador central para la respiración, el estado de vigilia y la actividad sexual en el hipotálamo. Más tarde se encontró que éste contenía células neurosecretorias que controlan la secreción de las hormonas hipofisarias; en su interior se encuentran también receptores sensitivos especiales para la regulación del hambre, la sed, la temperatura corporal y las concentraciones de electrólitos circulantes. Poco a poco se puso de manifiesto la idea de un sistema hipotalamohipofisario vegetativo que es esencial para las reacciones tanto homeostáticas básicas como de urgencia del organismo. La anatomía funcional de estos sistemas vegetativos y neuroendocrinos se discute en los capítulos 26 y 27.

Las impresiones de los grandes psicólogos del siglo XIX —que las reacciones vegetativas eran el componente motor esencial de los sentimientos instintivos— se corroboraron. De hecho, durante cierto tiempo se propuso que la experiencia emocional era sólo la autopercepción de estas actividades viscerales (teoría de James-Lange de la emoción). La falacia de esta teoría se hizo evidente cuando Cannon demostró que la capacidad para expresar los cambios emocionales se conservaba después de interrumpir todas las fibras viscerales aferentes.

Aunque los estímulos naturales para las emociones abarcan los mismos mecanismos neocorticales perceptivos y cognitivos así como la experiencia sensitiva no emocional, existen diferencias importantes que relacionan los efectos viscerales acentuados y las reacciones de la conducta particulares evocadas por la emoción. Está claro que deben emplearse partes específicas del sistema nervioso. En 1928, Bard produjo por primera vez la "furia incontenible" en el gato al resecar los hemisferios cerebrales y dejar el hipotálamo y el tallo cerebral intactos. Se trata de un estado en que el animal reacciona a todos los estímulos con expresiones de ira intensa y signos de hiperactividad vegetativa. En estudios subsecuentes Bard y Mountcastle encontraron que la furia desenfrenada sólo se producía si los cortes incluían los núcleos amigdaloides en ambos lados; la remoción de toda la neocorteza dejando intactas las estructuras límbicas dio por resultado placidez. Resulta de interés que en el macaco, un animal agresivo y reacio en condiciones normales, la remoción de los núcleos amigdaloides de ambos lados redujo de forma notable las reacciones de ira y furia (véase más adelante). Ha resultado ser mucho más compleja la participación del hipotálamo y de la amígdala en la generación de la ira dirigida y no dirigida y las expresiones de furia. En cualquier caso, con base en estas

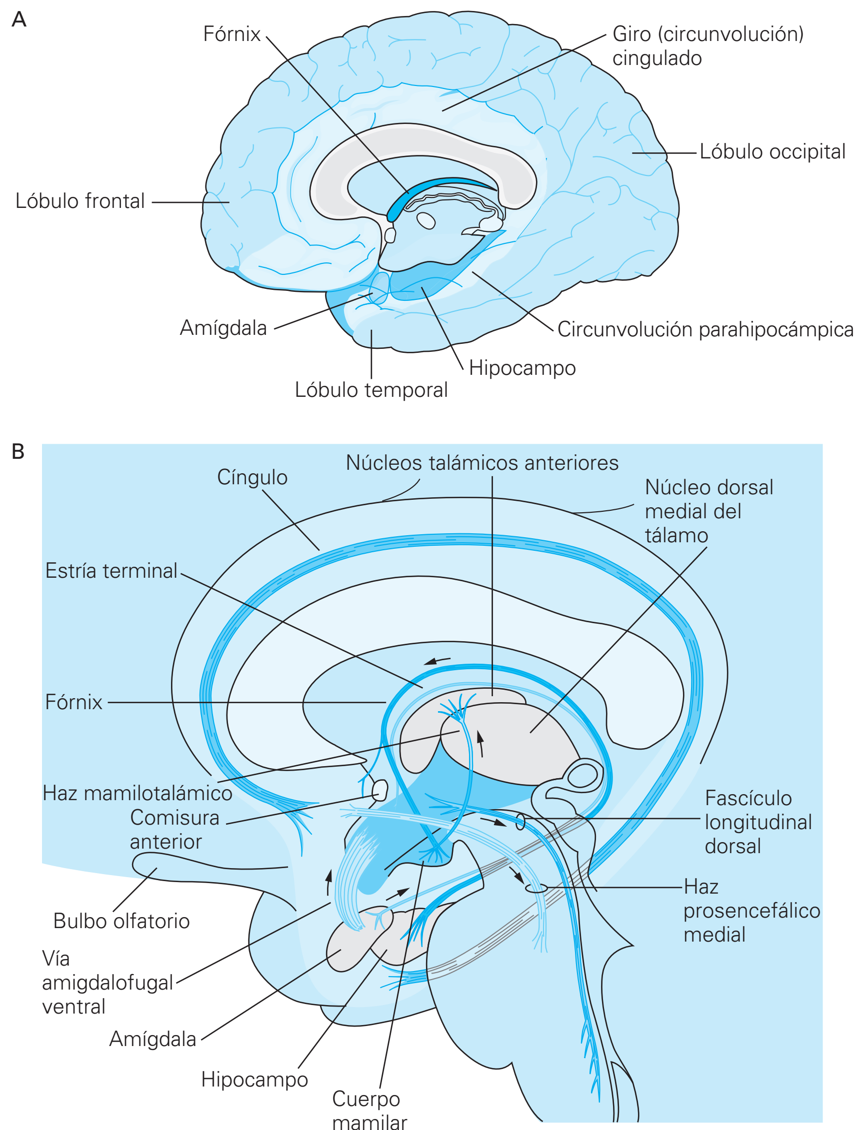


Figura 25-1. Esquema sagital del sistema límbico. *Esquema superior:* zonas topográficas superficiales del sistema límbico y la corteza prefrontal "asociada". *Esquema inferior:* conexiones de estructuras límbicas y su relación con el tálamo, el hipotálamo y el techo mesencefálico. Las porciones corticales del sistema límbico o lóbulo límbico se interconectan por haces septo-hipotalámicos-mesencefálicos que terminan en el hipocampo, y el fórnix, que va desde el hipocampo para regresar a los cuerpos mamilares, y por fascículos que se desprenden desde los cuerpos mamilares al tálamo y desde el tálamo se proyectan al giro cingulado. El circuito de Papez es el componente interno del sistema. Consúltese la figura 25-2 y el texto. (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York McGraw-Hill, 2000.)

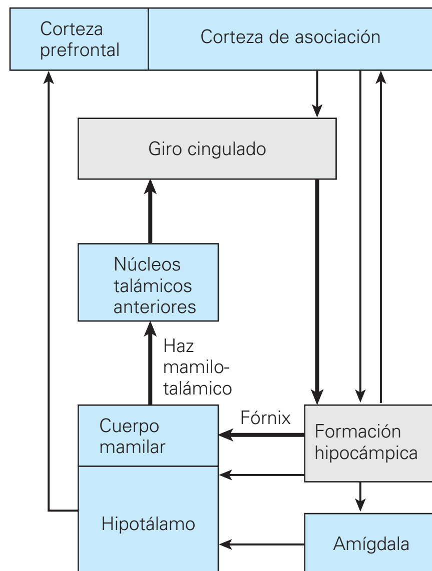


Figura 25-2. Esquema en bloques de las conexiones límbicas. Las conexiones internas (líneas gruesas) representan el circuito de Papez. Las externas (líneas finas) han sido las vías descritas más recientemente. El esquema también indica las conexiones con la amígdala y las cortezas prefrontal y de asociación. (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York McGraw-Hill, 2000.)

observaciones anatómicas y en las propias, Papez postuló que las estructuras límbicas del encéfalo se encargan de las funciones de la emoción central y participan también en la expresión emocional. La posición intermedia de las estructuras límbicas les permite transmitir los efectos neocorticales desde su lado más exterior hacia el hipotálamo y desde su lado interior hacia el mesencéfalo.

La función de la *circunvolución del cíngulo* en la conducta de los animales y los seres humanos es objeto de grandes discusiones. Se dice que su estimulación produce efectos vegetativos semejantes a los correlativos de las emociones (incremento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial, dilatación pupilar, piloerección, paro respiratorio y contención del aliento). Se informan respuestas más complejas como miedo, ansiedad o placer durante la estimulación neuroquirúrgica y los procedimientos de ablación, aunque estos resultados son inconstantes. Se efectuaron cingulectomías bilaterales en pacientes psicóticos y neuróticos, y resultaron en una disminución de las reacciones emocionales (Ballantine y col.; Brown). Algunos investigadores creen que las circunvoluciones del cíngulo participan en el procesamiento de la memoria (al parecer funcionan en conexión con los núcleos talámicos mediodorsales y los lóbulos temporales mediales) y en la conducta exploradora y la atención hacia los estímulos visuales. Según Bear, en el ser humano, este sistema parece ser más eficiente en el hemisferio no dominante. Baleydier y Mauguiere insisten en la función doble de la circunvolución del cíngulo: en la cognición y en las reacciones emocionales.

Otro aspecto de la función límbica se identificó al adquirir información acerca de los neurotransmisores. La concentración de noradrenalina es máxima en el hipotálamo y después en las porciones mediales del sistema límbico; por lo menos 70% de este transmisor se concentra en las terminaciones axónicas de los cuerpos celulares que se originan en el bulbo raquídeo y el locus ceruleus de la porción rostral del puente. Los axones de otras fibras ascendentes, en especial las que se originan en la formación reticular del mesencéfalo y terminan en la amígdala y los núcleos septales, así como en las porciones laterales del lóbulo límbico, son ricos en serotonina. Los axones de las neuronas de las partes tegmentarias ventrales del mesencéfalo, que ascienden por el fascículo prosencefálico medial y la vía nigroestriatal, contienen grandes cantidades de dopamina. Es posible que ello explique la observación de que puede producirse una reacción depresiva profunda por la estimulación eléctrica en la sustancia negra por medio de un electrodo colocado en forma aberrante, para tratar la enfermedad de Parkinson (cap. 39). Se desconoce la importancia del hecho de que el contenido de cinc del sistema límbico es el más elevado de todas las partes del sistema nervioso.

Una vez dicho todo lo anterior, sería un error asumir que las múltiples estructuras que se mencionaron y sus conexiones constituyen un sistema funcional unificado. El término *sistema límbico* es incorrecto. Las diversas partes difieren con respecto a sus conexiones con la neocorteza y los núcleos centrales, sus transmisores y sus efectos cuando se lesionan. Sin embargo, se puede afirmar que las lesiones en dicho sistema alteran de manera más constante y específica las emociones; por ello el concepto conserva su utilidad.

TRASTORNOS EMOCIONALES CAUSADOS POR ENFERMEDADES QUE AFECTAN LAS ESTRUCTURAS LÍMBICAS

Muchas de las ideas citadas acerca de la función de los lóbulos límbicos se obtuvieron mediante experimentación en animales de laboratorio. Sólo en los últimos años los neurólogos, estimulados por los conocimientos de estos estudios, empezaron a relacionar los trastornos emocionales en los pacientes con enfermedad de las estructuras límbicas. Estas observaciones clínicas, resumidas en las páginas que siguen, empiezan a formar un capítulo interesante en neurología. En el cuadro 25-1 se señalan los trastornos de la emoción que se reconocen con más facilidad. Esta lista es tentativa ya que los conocimientos de muchos de estos estados, en particular sus bases patológicas, es incompleto. Sólo un número pequeño de estos trastornos puede usarse como indicadores patognomónicos de lesiones y enfermedades de sitios particulares del encéfalo humano. Panksepp piensa que los trastornos emocionales y su expresión sólo reflejan “esferas de influencia” de ciertos mecanismos encefálicos. Los autores han observado que, tomados en contexto, tales trastornos son de utilidad desde el punto de vista diagnóstico. Además, es indudable que grandes segmentos de la psiquiatría y la neurología se unirán entre sí conforme los conocimientos de los trastornos emocionales aumenten.

Trastornos emocionales en los pacientes con alucinaciones y desorientados

Estos trastornos tienen su mejor ejemplo en el individuo que experimenta delirio florido. Amenazado por figuras y voces imaginarias

Cuadro 25-1
Neurología de los trastornos emocionales

I. Trastornos de la emocionalidad causados por:
  A. Anomalías perceptuales (ilusiones y alucinaciones)
  B. Trastornos cognitivos (delirios)
II. Desinhibición de la expresión emocional
  A. Labilidad emocional
  B. Risa y llanto patológicos
III. Reacciones de ira y agresividad
IV. Apatía y placidez
  A. Síndrome de Klüver-Bucy
  B. Otros síndromes (frontales y talámicos)
V. Trastornos de la sexualidad
VI. Miedo endógeno, ansiedad, depresión y euforia

que parecen reales e ineludibles, el paciente tiembla, lucha por escapar y manifiesta todo el cuadro del terror. El afecto, la reacción emocional y las reacciones motoras viscerales y somáticas del paciente son apropiados para el contenido de las alucinaciones. Los autores vieron a un paciente que se cortó las venas de las muñecas y otro que trató de ahorcarse como reacción a las voces alucinatorias que les advertían su incapacidad y la vergüenza que habían arrojado sobre sus familias. Pero en estas circunstancias la anormalidad es un trastorno de la percepción y del pensamiento, y no existen motivos para creer que hay una alteración de los mecanismos de la expresión emocional.

También se produce un estado —difícil de clasificar— de emocionalidad abrumadora en los pacientes que sufren un dolor agudo extremo. La atención del paciente sólo se capta en forma, porque el estado de ansiedad extrema, gemidos e ira retorna en pocos instantes. Los autores encontraron esto con hemorragia subdural raquídea, hemorragia subaracnoidea, migraña explosiva, trauma con fracturas múltiples y dolor pélvico, renal o abdominal intenso, todo ello comprensible como respuestas a los estímulos extralímbicos.

Desinhibición de la expresión emocional

Labilidad emocional Es frecuente la experiencia clínica de que las enfermedades cerebrales de muchos tipos, al parecer sin relación con su localización, debilitan el mecanismo de control de la expresión emocional, un mecanismo que se adquirió durante años de maduración. El grado al que esta relación varía con el género y el tipo étnico está más en relación con las normas sociales que con la biología. En ciertas culturas se permite a las mujeres llorar en público, pero no a los varones.

En el terreno de las enfermedades del sistema nervioso, la persona con daño del encéfalo (p. ej., por una serie de lesiones de origen vascular), puede sufrir la humillación de llorar en público al reunirse con un antiguo amigo o escuchar el himno nacional, o presentar risa incontrolable en reacción a un señalamiento apenas divertido o un intento de señalar un cuento chistoso. También puede haber oscilación fácil de un estado hacia el otro, lo que se llama *labilidad emocional* y se acepta desde hace más de un siglo como signo de "enfermedad encefálica orgánica". En este tipo de trastorno emocional la reacción es excesiva pero apropiada al estímulo y el afecto es congruente con los componentes visceral y motor de la expresión. El sustrato anatómico es oscuro. Quizá las lesiones de los lóbulos frontales más que las de otras partes del cerebro sean las que conducen a este estado, pero los autores no conocen ningún estudio anatomoclínico crítico que confirme esta impresión. Es cierto que la labilidad emocional es un acompañante frecuente de las enfermedades cerebrales difusas como la enfermedad de Alzheimer, pero desde luego estas enfermedades abarcan también la corteza límbica. En esta categoría habría que incluir la facilidad para llorar y los cambios del ánimo que a menudo acompañan a las enfermedades crónicas del sistema nervioso y la hilaridad superficial (*Witzelsucht*) y la desinhibición conductual de la persona con una enfermedad del lóbulo frontal.

Risa y llanto patológicos (seudobulbares forzados, espasmódicos) Desde finales del siglo XIX se reconoció esta forma de expresión emocional trastornada que se caracteriza por explosiones de risa o llanto involuntarias e incontrolables. En los textos de Oppenheim, von Monakow y Wilson (consúltese a Wilson para encontrar las referencias históricas) se encuentran numerosas referencias a estos trastornos (llamados *Zwangslachen* y *Zwangsweinen* por los neurólogos alemanes y *rire et pleurer spasmodiques* por los franceses). El término *incontinencia emocional*, aplicado por los psiquiatras, es quizá apropiado pero un tanto peyorativo. La risa y el llanto forzados siempre tienen una base patológica en el encéfalo, ya sea difusa o focal; de aquí que se considere un síndrome de múltiples causas. Puede ocurrir en caso de enfermedades degenerativas y vasculares del encéfalo (cuadro 25-2), y sin duda es el resultado directo de ellas, pero a menudo la naturaleza difusa de la enfermedad subyacente impide el análisis topográfico y la correlación anatomoclínica de utilidad.

Cuadro 25-2
Causas de exteriorización de la afectividad de origen seudobulbar

- Accidentes cerebrovasculares bilaterales ("lagunas" en los hemisferios cerebrales o puente, con más frecuencia, o después de la sucesión de varios accidentes de ese tipo)
- Leucoencefalopatía difusa de Binswanger (cap. 34)
- Esclerosis lateral amiotrófica con parálisis seudobulbar
- Parálisis supranuclear progresiva
- Esclerosis múltiple con lesiones desmielinizantes corticobulbares en ambos lados
- Lesiones traumáticas bilaterales de los hemisferios
- Encefalopatía hipóxico-isquémica
- Mielinólisis pontina
- Enfermedad de Wilson

Los mejores ejemplos de risa y llanto patológicos son los que se observan en la enfermedad vascular "lacunar", pero también surgen en otras como la esclerosis lateral amiotrófica o de tipo múltiple y la parálisis supranuclear progresiva, situaciones en las cuales las lesiones se distribuyen en ambos hemisferios y por lo común afectan los fascículos motores, de manera más específica el sistema motor corticobulbar, como se comenta después. También pueden ser parte de los remanentes de lesiones más amplias propias de la encefalopatía hipóxica-hipotensora, la encefalopatía isquémica de Binswanger, traumatismo craneoencefálico o la encefalitis. Una situación típica, en la experiencia de los autores, es la hemiplejía repentina por un accidente cerebrovascular que se sobreañade a una lesión preexistente (y a menudo asintomática) en el hemisferio contrario; ello prepara el terreno para la "emocionalidad" patológica.

En tal situación suele haber una incongruencia notable entre la pérdida de movimientos voluntarios de los músculos inervados por núcleos motores de la porción inferior del puente y el bulbo raquídeo (incapacidad de cerrar con fuerza los párpados, elevar y retraer los ángulos de la boca, abrir y cerrar la boca, masticar, deglutir, emitir fonemas, articular sonidos y movimientos y mover la lengua) y la conservación del movimiento de los mismos músculos en el bostezo, la tos, el "aclaramiento" de la garganta y la risa o el llanto espasmódicos (es decir, en actividades pontobulbares reflejas); todo lo anterior constituye el síndrome motor de *parálisis seudobulbar* (pág. 427), razón por la cual se aplica el término *estado afectivo seudobulbar* a dicho trastorno emocional.

En tales casos el paciente, a la menor provocación y a veces sin motivo aparente, cae en un espasmo estereotipado de risa que puede durar muchos minutos, al punto del agotamiento. O, mucho más a menudo, ocurre lo contrario: la simple mención de los familiares del paciente o ver a un médico causa un espasmo incontrolable de llanto o, descrito con más veracidad, una caricatura de llanto. La gravedad de la incontinencia emocional o la facilidad con la que se produce no siempre corresponde a la gravedad de la parálisis faciobulbar o a la exageración de los reflejos tendinosos facial y masetero ("sacudida del maxilar inferior"). En algunos pacientes con llanto y risa forzados se percibe poca debilidad o ninguna de los músculos de la cara y bulbares; en otros casos no hay risa y llanto forzados a pesar de una marcada debilidad de neurona motora superior de estos músculos. En ciertas enfermedades, como la pará-

lisis supranuclear progresiva y la mielinólisis pontina central, de la que la parálisis seudobulbar es una manifestación frecuente, la risa y el llanto forzados son menos dramáticos o, en la mayor parte de los casos, están ausentes. Por tanto, el estado emocional patológico no puede equipararse con la parálisis seudobulbar, aunque incluso suelen ocurrir en conjunto.

¿Este estado patológico, de risa o llanto involuntarios, es activado por un estímulo apropiado? En otras palabras, ¿esta reacción emocional refleja de manera precisa el afecto o los sentimientos del paciente? No se cuenta con respuestas sencillas a estas preguntas. Desde luego, un problema es identificar lo que constituye un estímulo apropiado para el paciente en cuestión. La reacción emocional casi siempre se desencadena como consecuencia de algún estímulo o algún pensamiento; pero en la mayor parte de los casos carece de importancia, o al menos así le parece al médico. Puede bastar con establecer comunicación con el paciente o expresar alguna observación casual en su presencia. En estos casos la reacción emocional no guarda proporción con el estímulo. Oppenheim y otros investigadores señalaron que estos pacientes no necesitan sentirse tristes cuando lloran o felices cuando ríen y esto concuerda con la experiencia de los autores de esta obra, por lo menos en algunos casos. Pese a ello, otros pacientes informan una congruencia del afecto y la experiencia emocional.

La invariabilidad de la reacción motora inicial y la naturaleza hasta cierto punto indiferenciada de la reacción emocional también son notables. La risa o el llanto, conforme ocurren, pueden fusionarse. Poeck insiste mucho sobre este último punto, pero no parece sorprenderse cuando se considera la cercanía de estas dos formas de expresión emocional, aspecto en particular manifiesto en los niños pequeños. De manera habitual, las personas normales lloran cuando su regocijo es grande y sonríen cuando están tristes. Impresiona más aún que en algunos pacientes con parálisis seudobulbar, la risa y el llanto, o las caricaturas de estas dos manifestaciones, son las dos únicas formas con que cuentan para la expresión emocional; los fenómenos intermedios, como sonreír o poner cara triste, se pierden. Según los autores, en otros pacientes con parálisis seudobulbar existen grados menores de risa y llanto forzados, lo que salva la brecha entre este fenómeno y el tipo de labilidad emocional antes mencionado.

Wilson, en su descripción de las bases anatómicas y el mecanismo de la risa y el llanto forzados, señaló que ambos fenómenos comprenden los mismos músculos faciales, vocales y respiratorios, y que tienen acompañantes viscerales semejantes (dilatación de los vasos de la cara, secreción de lágrimas, etc.). Dos vías supranucleares mayores controlan los mecanismos pontobulbares de los movimientos faciales y de otros tipos que se requieren para reír o llorar. Una es la vía corticobulbar familiar, que corre desde la corteza motora a través del brazo posterior de la cápsula interna y controla los movimientos voluntarios; la otra es una vía más anterior, que desciende por un sitio justo rostral en relación con la rodilla de la cápsula interna y que contiene fibras facilitadoras e inhibidoras. La afección unilateral de la vía anterior deja el lado opuesto de la cara bajo control voluntario pero parética durante la risa, las sonrisas y el llanto (parálisis facial emocional); lo contrario se observa en caso de lesión de la vía posterior. El argumento de Wilson, basado en cierto grado en las pruebas clinicopatológicas, consistió en que en caso de parálisis seudobulbar se interrumpían las vías motoras descendentes que inhiben de manera natural la expresión de las emociones, aunque nunca estuvo seguro del nivel exacto. Casi 40 años después Poeck, tras revisar toda la anatomía patológica publicada de 30 casos verificados, no pudo más que concluir que siempre están afectadas las vías motoras supranucleares con pérdida del mecanismo de control en algún sitio del tallo cerebral, entre el tálamo y el bulbo raquídeo. Sin embargo, tal estado clínico se observa en caso de esclerosis lateral amiotrófica, en la que pueden estar afectados los fascículos corticobulbares a niveles cortical y subcortical. Como ya se mencionó, las lesiones son bilaterales en casi todos los casos (consúltese a Poeck en la Bibliografía). No obstante, se han publicado señalamientos de risa espasmódica que dura uno a dos meses, por lo común después de un infarto unilateral del estriado (Ceccaldi y col.), y casos ocasionales después de infarto pontino unilateral o malformación arteriovenosa, pero dichos casos no han sido corroborados en estudios histopatológicos.

Un aspecto de interés es el beneficio que muestran los sujetos con parálisis seudobulbar agobiante a fármacos como imipramina o fluoxetina (Schiffer y col.). Una investigación también señala beneficio del dextrometorfano en combinación con quinidina en el estado seudobulbar de esclerosis lateral amiotrófica (Brooks y col.). En diversos pacientes observados por los autores, los fármacos suprimieron en parte la risa y el llanto patológicos y la labilidad emocional, pero en otros no se obtuvo tal efecto. Con el uso de antidepresivos, algunas series pequeñas demuestran aplacamiento de la intensidad de la risa y el llanto forzados en la mayor parte de los enfermos.

Un síndrome raro pero tal vez con relación es el *le fou rire prodromique* (tristeza carcajeante prodrómica) de Féré, en el que la risa incontrolable se inicia de manera repentina y después de varias horas va seguida por hemiplejía. Martin cita ejemplos de pacientes que rieron sin cesar hasta morir. En estos casos tampoco pudo dilucidarse la anatomía patológica. La risa prolongada y (menos a menudo) el llanto pueden ocurrir también como manifestaciones de convulsiones epilépticas, por lo general del tipo psicomotor. La risa íctica suele carecer de afecto. Daly y Mulder las denominaron convulsiones "gelásticas". La concurrencia de convulsiones gelásticas y pubertad precoz deben sugerir un hamartoma subyacente (u otra lesión) del hipotálamo (véanse caps. 16 y 27).

Agresividad, ira, furia y violencia

La agresividad es una parte integral de la conducta social. La aparición de este rasgo al principio de la vida permite al individuo asegurarse una posición en la familia y más tarde en un círculo social que siempre se encuentra en ampliación. Las diferencias individuales, quizás hereditarias, son notables. Por ejemplo, la timidez es un rasgo persistente que se reconoce durante la lactancia (Kagan). Los varones tienden a ser más agresivos que las mujeres. El grado al que se tolera la conducta excesivamente agresiva varía en las diferentes culturas. Los berrinches, las reacciones de furia y los brotes de violencia y destructividad no se perdonan en las sociedades más civilizadas y una de las principales finalidades de la capacitación y la educación es la supresión y la sublimación de una conducta de este tipo. El ritmo al que este proceso del desarrollo procede varía de un individuo a otro. En algunos, en especial los varones y los que tienen retraso mental, el proceso no es completo hasta que se cumplen 25 a 30 años de edad; hasta ese momento la conducta desviada se llama *sociopatía* (cap. 28). Sin duda, de las observaciones casuales y sistemáticas de otros, se trata más bien de una tendencia heredada (cuando menos en parte).

No se aprecia en su extensión plena el hecho de que estos brotes, al parecer sin fundamento, de furia desenfrenada pero desorganizada rara vez representen la manifestación inicial o principal de la enfermedad. La persona con dichos síntomas, ante la menor provocación, puede cambiar de un estado razonable a otro sumamente descontrolado, con un impulso ciego y furioso, de violencia y destrucción. En estas situaciones, el paciente parece fuera de contacto con la realidad y es reacio a todos los argumentos o los ruegos. Hasta donde puede decirse, este patrón de conducta se acompaña de una sensación de ira. Lo que es del todo anormal es el desencadenamiento del ataque por cualquier suceso trivial y el grado de violencia que se sale de proporción con el estímulo. Hay ejemplos también de disociación del afecto y la conducta, casos en los que el paciente puede escupir, gritar, atacar o morder sin parecer iracundo. Esto sucede en especial con los retrasados mentales.

No se ha definido en detalle la anatomía funcional de los estados mencionados de ira, furia y agresividad, pero los datos obtenidos de humanos y animales al parecer señalan que provienen de los lóbulos temporales y en particular de la amígdala. En el ser humano, la estimulación a través de electrodos profundos de los núcleos amigdaloides corticomediales precipita una manifestación de ira, en tanto que esto no ocurre cuando se estimulan los núcleos basolaterales; la destrucción del complejo amigdaloide en ambos lados reduce la agresividad (Kiloh; Narabayashi y col.). Las lesiones en los núcleos talámicos dorsomediales, que reciben proyecciones de los núcleos amigdaloides, vuelven al ser humano más plácido y dócil. En un experimento sin intención efectuado en una persona con enfermedad de Parkinson, Bejjani y colaboradores observaron que se podía inducir el comportamiento agresivo al estimular la porción posteromedial del hipotálamo. Al igual que ocurrió con el desencadenamiento similar de depresión, por la colocación de un electrodo aberrante en la sustancia negra, hecho señalado por el mismo grupo, no se sabe si el efecto en cuestión provino de cambios en las vías neuronales vecinas o si la respuesta fisiológica fue excitatoria o resultado de inhibición de la actividad neuronal.

Las hormonas sexuales influyen en la actividad de estos circuitos del lóbulo temporal; la testosterona promueve la agresividad y el estradiol la suprime, lo que sugiere una explicación para las diferencias sexuales en la disposición a reaccionar con ira. Es sorprendente que el propranolol y el litio beneficien a los pacientes de esta clase mucho más que el haloperidol, los fármacos del grupo de la fenotiacina o los sedantes.

Observaciones en animales de experimentación corroboraron lo apreciado en humanos. Como ya se mencionó, la extirpación bilateral de los núcleos amigdalinos en el macaco reduce en forma importante las reacciones de miedo y cólera. La estimulación eléctrica en la amígdala o cerca de ella en gatos sin anestesiar causa una diversidad de respuestas motoras y vegetativas. Una de éstas se refiere como la respuesta de *miedo* o *escape*, en la que el animal parece asustado y corre a esconderse; otra es la reacción de *cólera* o *defensa*, caracterizada por gruñidos, siseo y piloerección. No obstante, otras estructuras distintas de los núcleos amigdalinos también participan en estas reacciones. Las lesiones en los núcleos ventromediales del hipotálamo (que recibe una abundante proyección de fibras de los núcleos amigdalinos a través de la estría medular y tal vez de la vía amigdalofugal ventral) demostraron causar conducta agresiva y la ablación bilateral del área 24 de Brodmann (la porción rostral del giro de cíngulo) produjo el estado opuesto: docilidad y reducción de la agresividad, al menos en algunas especies.

Las reacciones de furia de la intensidad descrita pueden observarse en los siguientes cuadros médicos: 1) rara vez como parte de una convulsión del lóbulo temporal; 2) como una reacción en ataques sin convulsiones u otras anomalías neurológicas reconocibles, como en ciertos sociópatas; 3) durante la evolución de una enfermedad neurológica aguda reconocible, o 4) con la obnubilación del conocimiento que acompaña a la encefalopatía metabólica o tóxica. A continuación se considera cada una de estas circunstancias.

Furia en caso de crisis del lóbulo temporal (Véase también pág. 277) Según Gastaut y colaboradores un ataque dirigido de furia incontrolable puede ocurrir como parte de una crisis convulsiva o como fenómeno interíctico. Algunos pacientes describen un incremento gradual de la excitabilidad durante dos a tres días, previos a la crisis convulsiva o después de ésta, antes de caer en una explosión de furia. Desde luego, estos ataques se observan, pero son muy raros. Sin embargo, un grado menor de conducta agresiva como parte de las convulsiones del lóbulo temporal no es raro; suele ser parte del automatismo de la conducta íctica o posíctica y tiende a ser de duración breve y mal dirigido. Casi siempre la lesión se reconoce en el lóbulo temporal del hemisferio dominante. De manera similar, es hasta cierto punto raro el sentimiento de furia o de ira intensa como emoción íctica, mucho menos común que los sentimientos de miedo, tristeza o placer (Williams informó sólo 17 casos de ira entre 165 pacientes con emoción íctica). Geschwind insistió en la frecuencia de la profundización de las experiencias emocionales del paciente en la epilepsia del lóbulo temporal.

Ataques de furia sin actividad convulsiva manifiesta En algunos casos de este tipo el paciente fue belicoso, intolerante a la frustración e impulsivo desde su infancia, y manifiesta una conducta que se clasificaría como sociopática (cap. 56). Empero, existen otros individuos que en ciertos periodos de su vida, por lo general la adolescencia o el principio de la edad adulta, empiezan a mostrar crisis de conducta agresiva descontrolada. El alcohol o algún otro fármaco puede calmarlos. Se sospecha epilepsia, pero no hay antecedentes de convulsiones reconocibles ni interrupción del conocimiento, tan típica de la epilepsia parcial compleja. En ocasiones los autores fueron consultados por pacientes (varones y como dato sorprendente también mujeres) que señalan una propensión a mostrar ira, insultar o que en forma momentánea pierden la racionalidad en su conducta, situaciones que se adquirieron en la vida adulta; se tenía la duda de que provinieran de convulsiones. Por lo común, las personas mencionadas sienten remordimiento después, y su función psíquica es de un alto nivel cognitivo, pero otros también han sido sociópatas. Los trazos electroencefalográficos (EEG) son normales o con anormalidades inespecíficas. Lo anterior al parecer corresponde a un rasgo hereditario. En unos cuantos pacientes de ese tipo, en que la agresión origina lesión grave a otras personas (u homicidio), los electrodos colocados en el complejo del núcleo amigdaloide registraron lo que podría considerarse como “descargas convulsivas”. Los ataques de excitación y diversos acompañamientos del sistema autónomo se pueden activar mediante estimulación de la misma región, y en algunos casos el comportamiento anormal disminuye al destruir por ablación las estructuras que emiten descargas anormales. Mark y Ervin corroboraron diversos ejemplos de este “síndrome de descontrol o control anormal”, pero en la opinión de los autores no hay certeza de que sea realmente epiléptico.

Conducta violenta en caso de enfermedad neurológica aguda o crónica De cuando en cuando se encuentran pacientes en los que la excitación intensa, la furia y la agresividad se inician de manera repentina en relación con una enfermedad neurológica aguda o durante una etapa de la recuperación parcial. En la mayor parte de los casos está implicada la porción medial y anterior de los lóbulos temporales. Los traumas craneoencefálicos son la causa más frecuente de lo que se denomina “trastorno orgánico de la personalidad de tipo explosivo”. Es posible que los traumas craneoencefálicos graves con coma prolongado vayan seguidos por cambios de la personalidad consistentes en explosiones agresivas, desconfianza, juicio superficial, indiferencia a los sentimientos de los familiares y grados variables de trastorno cognitivo. La leucoencefalitis hemorrágica, la hemorragia lobar, el infarto cerebral y la encefalitis del herpes simple que afecta las porciones orbitarias mediales de los lóbulos frontales y las inferomediales de los temporales pueden causar el mismo efecto (fig. 25-3). Fisher notó la ocurrencia de reacciones intensas de ira como una consecuencia de la lesión del lóbulo temporal dominante que había causado una afasia del tipo de Wernicke. Casos de ese tipo también se informan con la rotura de un aneurisma del círculo arterial de Willis y la extensión de un adenoma hipofisario; las referencias de estos informes pueden encontrarse en los artículos de Poeck (1969) y de Pillieri.

También los efectos de los tumores del lóbulo temporal de crecimiento lento son de interés a este respecto. Malamud describió explosiones de furia relacionadas con gliomas del lóbulo temporal. Otros pacientes que albergan estos tumores no manifiestan reacciones de furia, pero sí un cuadro clínico semejante a la esquizofrenia. Es notable que ocho de los nueve pacientes con glioma del lóbulo temporal descritos por Malamud tuvieron también convulsiones. Se informan muchos ejemplos similares (véase Poeck para encontrar referencias bibliográficas). La parte anteromedial del lóbulo tem-

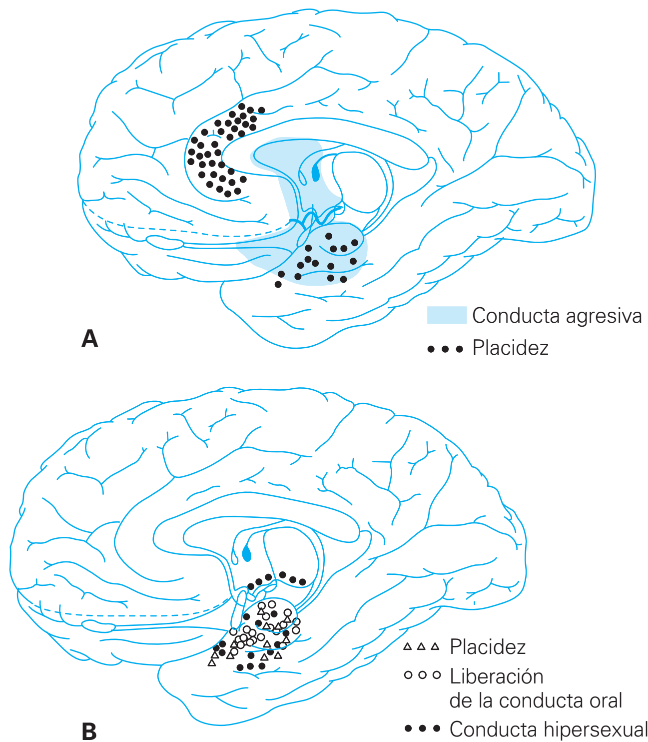


Figura 25-3. *A,* localización de las lesiones que pueden producir conducta agresiva y placidez en el ser humano. *B,* localización de las lesiones que pueden producir placidez, liberación de la conducta oral e hipersexualidad en el ser humano. (Tomada con autorización de Poeck, 1969.)

poral izquierdo es el sitio del tumor en la mayor parte de los casos. Falconer y Serafetinides describieron a pacientes con reacciones de furia en quienes había un hamartoma o un foco esclerótico en esta región; empero, la anatomía precisa aún no se dilucida.

Conducta agresiva en las encefalopatías tóxicas y metabólicas agudas En estos casos el paciente no tiene la mente clara y la furia y la agresión se sobreponen a una encefalopatía de origen tóxico o metabólico. Los ejemplos más impresionantes en la experiencia de los autores se relacionan con reacciones hipoglucémicas. Cuando el individuo está solo, su conducta agresiva no se dirige hacia ningún sitio y se encuentra desorganizada; pero cualquier persona que se halle en la vecindad inmediata puede resultar golpeada a puñetazos y patadas por el paciente. Los escritos médicos describen este tipo de actividad como "conducta extraña", pero rara vez la caracterizan más a fondo. Tales pacientes están claramente fuera de contacto con la realidad. No puede obtenerse su atención por un momento y los intentos de sujetarlos por medios físicos desencadenan una reacción aún más violenta.

Un estado semejante puede ocurrir en caso de intoxicación con fenciclidina y cocaína, y a veces con otros alucinógenos, siempre con agitación y por lo general alucinosis. Las explosiones de furia y violencia en caso de intoxicación con alcohol tienen una naturaleza un tanto distinta: a veces representan una reacción paradójica rara o idiosincrática al alcohol ("intoxicación patológica", pág. 1006); en otros el alcohol parece desinhibir un patrón de conducta sociopática subyacente.

Placidez y apatía

En condiciones normales el organismo animal manifiesta y efectúa una actividad exploratoria de su ambiente con gran energía. Parte de esta actividad se debe al impulso para la satisfacción sexual y la procuración de alimentos; en el ser humano puede ser un asunto de curiosidad. Según Panksepp estas actividades se encuentran bajo el control de "circuitos de expectativa", que abarcan grupos nucleares en los circuitos mesolímbicos y mesocorticales dopaminérgicos conectados con el diencéfalo y el mesencéfalo por la vía de fascículos mediales del prosencéfalo; las lesiones que interrumpen estas conexiones hacen desaparecer las reacciones de expectativa. Los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) correlacionan las dificultades funcionales para iniciar los movimientos con activación trastornada de la parte anterior del cíngulo, el putamen, la corteza del polo frontal y el área motora complementaria (Playford y col.).

Para reiterar: *en la experiencia de los autores, una reducción cuantitativa de toda la actividad es la más frecuente de todas las alteraciones psicoconductuales en los pacientes con enfermedad cerebral*, en particular en aquellos con afección de las porciones anteriores de los lóbulos frontales. Los pensamientos, las palabras pronunciadas y los movimientos por unidad de tiempo se reducen en número. Que éste no es un fenómeno puramente motor se descubre en la conversación con el paciente, quien parece percibir las cosas y pensar con mayor lentitud, establecer menores relaciones con una idea determinada, iniciar el habla con menor frecuencia y manifestar menos curiosidad e interés. Los familiares reconocen esta reducción de la actividad psicomotora como un cambio de personalidad del paciente.

Según el punto de vista con que se considere dicho estado, podría interpretarse como aumento del umbral a la estimulación, falta de atención e incapacidad para conservar una actitud atenta, pensamiento trastornado, apatía o falta de impulso (*abulia*). Todo es correcto en cierto sentido, puesto que cada fenómeno representa un aspecto diferente de la actividad mental reducida. Las correlaciones anatomoclínicas son imprecisas, pero las lesiones bilaterales en la parte profunda de la región septal (como a veces sucede en caso de hemorragia de un aneurisma comunicante anterior) ocasionan la falta más impresionante de impulsos, espontaneidad y conación (fig. 25-3). Puede agregarse una alteración de las funciones de aprendizaje y memoria. Es característico que el paciente tenga plena conciencia, esté muy despierto y observe su alrededor, es decir, que presente atención visual. Tras la recuperación retiene la memoria de todo lo ocurrido. A este respecto la abulia difiere del estupor y de la hipersomnolencia.

Los pacientes que manifiestan abulia son difíciles de estudiar porque sus respuestas a cada tipo de prueba son lentas o quizá estén ausentes. Aun así, en ocasiones raras, cuando se les estimula con intensidad, pueden hablar y actuar en forma normal. Parecería como si estuviera trastornado algún mecanismo emisor de energía (tal vez el estriatocortical) distinto al sistema reticular activador.

Además de este síndrome abúlico, que se describió en relación con coma y las lesiones extensas de los lóbulos frontales (caps. 17 y 22), hay grados menores de esta clase de trastorno en los que la persona muy vivaz y a veces volátil se torna plácida (hipobúlica) a causa de una enfermedad del sistema nervioso. Ello corresponde a grados menores de daño del lóbulo frontal que se describen en párrafos anteriores al señalar las lesiones septales; muy a menudo el daño es bilateral, pero a veces se produce sólo en el lado izquierdo, como se expone en el capítulo 22. Pueden causarlo enfermedades tan heterogéneas como la hidrocefalia, el glioma, los accidentes cerebrovasculares, traumatismos y encefalitis. En épocas pasadas, los cambios más constantes de ese tipo se observaban después de la leucotomía prefrontal en ambos lados. Barris y Schuman y muchos otros comprobaron estados de placidez extrema en caso de lesiones de las circunvoluciones anteriores del cíngulo. A diferencia de la depresión retrasada, el humor es neutro; el paciente es apático más que deprimido.

La alteración de la conducta emocional descrita difiere de la que se observa en el *síndrome de Klüver-Bucy*, que es resultado de

lobectomía temporal bilateral total en el mono rhesus adulto (véase también pág. 397). Aunque estos animales eran bastante plácidos y carecían de la capacidad para reconocer los objetos por medio de la vista (no podían distinguir los objetos comestibles de los que no lo eran), manifestaron una tendencia franca a examinar todo con la boca, estuvieron extremadamente alertas y reactivos a los estímulos visuales (tocaban o se metían a la boca cada objeto que tenían en los campos visuales), se volvieron hipersexuales e incrementaron su ingesta de alimentos. Esta constelación de cambios de la conducta se busca en el ser humano, pero el síndrome completo se describe con poca frecuencia (Marlowe y col.; Terzian y Dalle). Pillieri y Poeck recopilaron casos que se parecen más al síndrome (fig. 25-3). Por desgracia, muchos ejemplos humanos ocurrieron en conjunción con enfermedades difusas (atrofias cerebrales de Alzheimer y Pick, meningoencefalitis por toxoplasmosis, herpes simple o sida), que por tanto tienen poca utilidad para el análisis anatómico. Las consecuencias más frecuentes de las supresiones quirúrgicas bitemporales fueron placidez y aumento de la conducta oral; la alteración de la conducta sexual y la agnosia visual fueron menos comunes. En todos los pacientes que manifestaron placidez y estado amnésico estaban destruidos los hipocampos y partes mediales del lóbulo temporal, pero no los núcleos amigdaloides.

Tal vez el tipo más consistente de emocionalidad reducida en el ser humano es el que se relaciona con las lesiones agudas (por lo general infartos o hemorragias) en el lóbulo parietal derecho o no dominante. El paciente no sólo es indiferente a la parálisis sino, como señala Bear, no se preocupa por sus otras enfermedades ni por los problemas personales y familiares, es menos capaz de interpretar las expresiones faciales emocionales de otros o muestra falta de atención en general. Dimond y colaboradores interpretan que esto significa que el hemisferio derecho participa más en la experiencia emocional afectiva que el izquierdo, que se dedica al lenguaje. Las observaciones derivadas del estudio de pacientes con cerebro dividido y de la anestesia selectiva de los hemisferios cerebrales mediante inyección intracarotídea de amobarbital (prueba de Wada) proporcionan cierto apoyo a este enfoque demasiado simplista. Las lesiones del hemisferio izquierdo (dominante) rara vez inducen el efecto opuesto: excitación frenética que dura días o semanas.

La totalidad de las reacciones de placidez en neurología aún no se catalogan. Por desgracia, neurólogos y psiquiatras tienden a ignorar este aspecto de la conducta.

Sexualidad alterada

El patrón normal de conducta sexual tanto en varones como en mujeres puede alterarse a causa de enfermedad cerebral en forma independiente del trastorno que se debe a la incapacidad física manifiesta o por enfermedades que destruyen o aíslan los mecanismos reflejos segmentarios (véase cap. 26).

La *hipersexualidad* en varones o mujeres es una complicación rara pero bien comprobada de enfermedad neurológica. Desde hace mucho se cree que las lesiones de los lóbulos frontales orbitarios pueden "anular" las restricciones morales y éticas, y conducir a conducta sexual desordenada, y que las lesiones frontales pueden acompañarse de pérdida general de la iniciativa que reduce toda la impulsividad, incluso la sexual. En casos raros la hipersexualidad extrema caracteriza el inicio de la encefalitis o se desarrolla de modo gradual con tumores de la región temporal. Al parecer están afectadas las porciones límbicas del encéfalo, a partir de las cuales MacLean y Ploog pudieron provocar erección del pene y orgasmo por medio de estimulación eléctrica (porción medial dorsal del tálamo, fascículo prosencefálico medial y región preóptica septal). Heath observó que la estimulación del área ventroseptal (mediante electrodos profundos) despierta sentimientos de placer y lujuria en el ser humano. Además, Gorman y Cummings describieron a dos pacientes que se desinhibieron sexualmente después que un catéter para derivación perforó la región septal dorsal. Esto concuerda tanto con la experiencia de Heath y Fitzjarrell, quienes encontraron que la administración de acetilcolina en la región septal (tratamiento experimental para la enfermedad de Parkinson) producía euforia y orgasmo, como con los registros de Heath provenientes del tabique de pacientes durante el coito, que mostraron actividad muy incrementada con espigas y ondas lentas. Quizás constituyan ejemplos de verdadera "hiperestimulación" de la libido, a diferencia de la simple desinhibición del comportamiento sexual. Sin embargo, los autores no conocen ningún caso en el que una lesión estable que causó conducta sexual anormal se haya estudiado con cuidado mediante cortes seriados de partes críticas del encéfalo. En el ejercicio clínico la causa más frecuente de conducta sexual desinhibida, después de las consecuencias del trauma craneoencefálico y de hemorragia cerebral, es el empleo de fármacos dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson. La manía puede tener una consecuencia igual.

La *hiposexualidad,* que denota disminución o pérdida de la libido, muy a menudo proviene de un cuadro depresivo. Sin embargo, también la pueden producir algunos fármacos (en particular antihipertensivos, anticonvulsivos, antidepresivos serotoninérgicos y fármacos neurolépticos) en casos individuales. Pueden tener tal efecto diversas enfermedades cerebrales, en forma "paralela" a la pérdida de interés y el "impulso" en diversas esferas.

Se sabe que las lesiones que afectan la región tuberoinfundibular del hipotálamo producen trastornos de la función sexual. La ocurrencia de los cambios puberales se previene si estas lesiones se adquieren al principio de la vida; los hamartomas del hipotálamo, como en caso de neurofibromatosis de von Recklinghausen y de esclerosis tuberosa, pueden producir precocidad sexual. Las neuropatías autónomas y las lesiones que afectan las porciones sacras del sistema parasimpático, la más común de las cuales es la prostatectomía, eliminan el desempeño sexual normal, pero no alteran la libido o el orgasmo.

Blumer y Walker revisaron la bibliografía referente a la relación de la epilepsia con la conducta sexual anormal. Observaron que la excitación sexual, como fenómeno íctico, tiende a ocurrir en relación con las convulsiones del lóbulo temporal, en particular cuando el foco que descarga se encuentra en la región temporal medial. Estos autores citan también la gran incidencia de hiposexualidad global en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. La lobectomía temporal en estos individuos en ocasiones va seguida por un periodo de hipersexualidad.

Miedo agudo, ansiedad, elación y euforia

Todos los médicos están familiarizados con el fenómeno de miedo y ansiedad agudos que ocurren como preludio de una crisis convulsiva o como parte de ésta. El estudio de Williams, al que se aludió antes, tiene interés particular a este respecto; de una serie de alrededor de 2 000 epilépticos pudo identificar a 100 en los que una experiencia emocional formaba parte de las crisis convulsivas. Sesenta y uno de estos últimos experimentaban sensaciones de miedo y ansiedad y 21 depresión. Daly efectuó observaciones similares. Estos datos clínicos recuerdan los efectos que Penfield y Jasper notaron al estimular las partes superior, anterior e inferior del lóbulo temporal y la circunvolución del cíngulo durante los procedimientos quirúrgicos; a menudo el paciente describía sensaciones de extrañeza, inquietud y miedo. En la mayor parte de los casos el conocimiento estaba trastornado de manera variable al mismo tiempo y algunos pacientes tuvieron también experiencias alucinatorias.

En estas estimulaciones corticales los circuitos neuronales que sirven a la función de miedo son coextensivos con los de la ira; se considera que ambos se localizan en la parte medial del lóbulo temporal y la amígdala, como ya se revisó. La estimulación eléctrica de

esta región puede excitar cada una de las emociones tanto en animales como en seres humanos, pero el circuito que se encarga del dolor al parecer se localiza en un sitio lateral en relación con el de ira y furia. La destrucción de la parte central del complejo amigdaloide nuclear suprime las reacciones de miedo. Estos núcleos están conectados con el hipotálamo lateral y el tegmento mesencefálico, sitios desde los que tanto Monroe y Heath como Nashold y colaboradores pudieron precipitar sentimientos de miedo y ansiedad mediante estimulación eléctrica.

La *depresión* es menos frecuente como emoción íctica, aunque se produce con frecuencia suficiente como fenómeno interíctico (Benson y col.). Tiene interés la observación de que es más probable que las lesiones del hemisferio dominante, más que las del hemisferio no dominante, se acompañen de depresión penetrante e inmediata del humor, desproporcionada con la gravedad de la incapacidad física (Robinson y col.). Los autores de esta obra se inclinan a considerar que el inicio de la depresión después de un accidente vascular cerebral es una reacción a la incapacidad, es decir, es depresión reactiva, semejante a la que ocurre después de infarto del miocardio (cap. 57).

Las mezclas extrañas de depresión y ansiedad a menudo se relacionan con tumores del lóbulo temporal y con menos frecuencia con tumores del hipotálamo y del tercer ventrículo (véase la revisión de Alpers), y en ocasiones ocurren al principio de una enfermedad degenerativa, como atrofia de múltiples sistemas.

La *elación* y la *euforia* están menos bien documentadas como fenómenos límbicos y tampoco ha podido explicarse de manera adecuada la elevación del humor en algunos pacientes que experimentan esclerosis múltiple. Las sensaciones de placer y satisfacción así como las "sensaciones de excitación" son experiencias emocionales inusuales pero bien descritas en pacientes con convulsiones del lóbulo temporal, y este tipo de reacción afectiva, como el miedo, puede desencadenarse mediante estimulación de varias partes diferentes del lóbulo temporal (Penfield y Jasper). En los estados de hipomanía y manía cada experiencia puede estar coloreada tanto por sentimientos de disfrute y placer como por una sensación de poder, y es posible que el paciente recuerde estas experiencias después de recuperarse.

Diagnóstico diferencial de las perturbaciones en la emoción y el afecto

Además de la observación clínica, no se cuenta con un medio digno de confianza para valorar los trastornos emocionales descritos. Aunque la medicina neurológica ha hecho poco más que describir y clasificar algunos de los estados clínicos dominados por los trastornos emocionales, actividad que algunos consideran el nivel más bajo de la ciencia, los conocimientos de este tipo tienen importancia tanto teórica como práctica. En teoría preparan al individuo para la siguiente etapa, para pasar desde el orden inquisitivo superficial hasta el más profundo, en el que pueden plantearse las interrogantes respecto a la etiología y la patogénesis. Desde el punto de vista práctico brindan ciertos indicios que son de utilidad en el diagnóstico diferencial. Diversas posibilidades neurológicas particulares deben considerarse siempre cuando se está ante cualquiera de los estados clínicos que se describen a continuación.

Risa y llanto no inhibidos y labilidad emocional Como se indicó con anterioridad, puede asumirse con confianza que el síndrome de risa y llanto forzados o espasmódicos significa enfermedad cerebral y, de manera más específica, enfermedad bilateral de los fascículos corticobulbares (cuadro 25-2). Por lo común, en la página 426 se incluyen los cambios motores y reflejos de la parálisis bulbar espástica (seudobulbar) coexistentes, en particular la hiperreflexia facial y mandibular y a menudo los signos del fascículo corticoespinal en las extremidades. La labilidad emocional extrema también denota enfermedad cerebral bilateral, aunque tal vez en la experiencia clínica se manifiesten los signos de enfermedad unilateral. Las bases patológicas más frecuentes de estos estados clínicos son el infarto lagunar u otras lesiones cerebrovasculares, la encefalopatía hipóxica-hipotensora difusa, las esclerosis lateral amiotrófica y la múltiple, como ya se indicó; sin embargo, en diversos cuadros menos comunes como la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Wilson pueden constituir un signo notable. Si el cuadro comenzó de manera súbita, puede orientar a la posibilidad de una enfermedad vascular.

Placidez y apatía Se trata de los signos más tempranos e importantes de la enfermedad cerebral. La placidez y la apatía deben distinguirse clínicamente de la acinesia y la bradicinesia de la enfermedad de Parkinson y de la actividad mental reducida de la enfermedad depresiva. La enfermedad de Alzheimer, la hidrocefalia normotensa y los tumores frontales y del cuerpo calloso son los estados patológicos que con mayor frecuencia subyacen a la apatía y la placidez, pero estos trastornos pueden complicar una variedad de lesiones frontales y temporales, como ocurre con una enfermedad desmielinizante o como un efecto posterior a la rotura de un aneurisma de la comunicante anterior.

Explosiones de furia y violencia Más a menudo estas explosiones no son más que otra crisis en una sucesión de toda la vida de conducta sociopática (cap. 56). Tiene más importancia su aparición repentina como apartamiento súbito de la personalidad normal del individuo. Si una explosión de furia acompaña a la crisis convulsiva, la ira debe verse como una consecuencia del efecto trastornador de la actividad convulsiva sobre la función del lóbulo temporal; no obstante, como se señaló antes, una explosión de furia y violencia incontroladas es una manifestación muy rara de la epilepsia psicomotora. Los grados menores de conducta combativa mal dirigida, como parte de un automatismo íctico o posíctico, son más frecuentes. En muy pocos casos la furia y la agresividad expresan una enfermedad neurológica aguda de las regiones temporal medial y orbitofrontal, por ejemplo, un glioma. Los autores observaron varias veces estos estados en el curso de una enfermedad demencial y en un individuo estable como expresión transitoria de una encefalopatía oscura.

Las reacciones de furia con actividad violenta continua deben distinguirse de la *manía*, en la que hay vuelo de ideas hasta el punto de la incoherencia, humor eufórico o irritable y actividad psicomotora incesante; de la *impulsividad orgánica*, en la que la actividad motora continua se acompaña de ideación torpe, por lo general en un niño, como consecuencia de encefalitis, y de casos extremos de *acatisia*, en los que el movimiento y la marcha incesantes pueden ocurrir en conjunto con síntomas extrapiramidales.

Miedo extremo y agitación En este caso el problema central debe aclararse mediante la determinación de si el paciente está delirando (obnubilación del conocimiento, sobreactividad psicomotora y alucinaciones), se encuentra desorientado (esquizofrenia), en actividad maniaca (hiperactivo, vuelo de ideas) o experimenta un ataque aislado de pánico (palpitaciones, temblor, sensación de sofocación, etc.). Raras veces el pánico resulta ser una expresión de epilepsia del lóbulo temporal. Un ataque agudo de pánico en un adulto sin un rasgo característico de ansiedad puede significar la aparición de una enfermedad depresiva o esquizofrenia.

Ideación extraña que se desarrolla durante semanas o meses Aunque estos síntomas suelen deberse a psicosis (esquizofrenia o enfermedad maniacodepresiva), tiene que considerarse la presencia de un tumor u otra lesión del lóbulo temporal, en particular cuando se acompaña de convulsiones psicomotoras, síntomas afásicos, vértigo rotatorio (raro) y defectos cuadrantópsicos de los campos visuales. Tales estados se describen también en caso de enfermedad hipotalámica, sugerida por somnolencia, diabetes insípida, defectos de campo visual e hidrocefalia (cap. 27).

BIBLIOGRAFÍA

ALPERS BJ: Personality and emotional disorders associated with hypothalamic lesions. *Res Publ Assoc Nerv Ment Dis* 20:725, 1939.

ANGEVINE JB JR, COTMAN CW: *Principles of Neuroanatomy*. New York, Oxford University Press, 1981, pp 253–283.

BEJJANI BP, HOUETO JL, HARIZ M, et al: Aggressive behavior induced by intraopertive stimulation in the triangle of Sano. *Neurology* 59:1425, 2002.

BALEYDIER C, MAUGUIERE F: The duality of the cingulate gyrus in monkey. *Brain* 103:525, 1980.

BALLANTINE HT, CASSIDY WL, FLANAGAN NB, et al: Stereotaxic anterior cingulotomy for neuropsychiatric illness and chronic pain. *J Neurosurg* 26:488, 1967.

BARD P: A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. *Am J Physiol* 84:490, 1928.

BARD P, MOUNTCASTLE VB: Some forebrain mechanisms involved in the expression of rage with special reference to suppression of angry behavior. *Assoc Res Nerv Ment Dis Proc* 27:362, 1947.

BARRIS RW, SCHUMAN HR: Bilateral anterior cingulate gyrus lesions: Syndrome of the anterior cingulate gyri. *Neurology* 3:44, 1953.

BEAR DM: Hemispheric specialization and the neurology of emotion. *Arch Neurol* 40:195, 1983.

BENSON DF, MENDEZ MF, ENGEL J, et al: Affective symptomatology in epilepsy. *Int J Neurol* 19–20:30, 1985–1986.

BLUMER D, WALKER AE: The neural basis of sexual behavior, in Benson F, Blumer D (eds): *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*. New York, Grune & Stratton, 1975, chap 11, pp 199–217.

BROOKS BR, THISTED SH, APPEL WG, et al: Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: A randomized trial. *Neurology* 63:1364, 2004.

BROWN JW: Frontal lobe syndromes, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 45. Amsterdam, Elsevier Science, 1984, pp 23–42.

CANNON WB: *Bodily Changes in Pain, Hunger and Fear*, 2nd ed. New York, Appleton, 1929.

CECCALDI M, PONCET M, MILANDRE L, ROUYER C: Temporary forced laughter after unilateral strokes. *Eur Neurol* 34:36, 1994.

DALY DD: Ictal affect. *Am J Psychiatry* 115:97, 1958.

DALY DD, MULDER DW: Gelastic epilepsy. *Neurology* 7:189, 1957.

DAMASIO AR, VAN HOESEN GW: The limbic system and the localization of herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:297, 1985.

DIMOND SJ, FARRINGTON L, JOHNSON P: Differing emotional responses from right and left hemisphere. *Nature* 261:690, 1976.

ENGEL J JR, BANDLER R, CALDECOTT-HAZARD S: Modification of emotional expression induced by clinical and experimental epileptic disturbances. *Int J Neurol* 19–20:21, 1985–1986.

FALCONER MA, SERAFETINIDES EA: A follow-up study of surgery in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 26:154, 1963.

FÉRÉ MC: Le fou rire prodromique. *Rev Neurol* 11:353, 1903.

FISHER CM: Anger associated with dysphasia. *Trans Am Neurol Assoc* 95: 240, 1970.

GASTAUT H, MORIN G, LEFEVRE N: Etude de comportement des épileptiques psychomoteurs dans l'intervalle de leurs crises. *Ann Med Psychol* 1:1, 1955.

GESCHWIND N: The clinical setting of aggression in temporal lobe epilepsy, in Field WS, Sweet WH (eds): *The Neurobiology of Violence*. S t Louis, Warren H Green, 1975.

GORMAN DG, CUMMINGS JL: Hypersexuality following septal injury. *Arch Neurol* 49:308, 1992.

HEATH RG: Pleasure and brain activity in man. *J Nerv Ment Dis* 154:3, 1972.

HEATH RG, FITZJARRELL AT: Chemical stimulation to deep forebrain nuclei in parkinsonism and epilepsy. *Int J Neurol* 18:163, 1984.

KAGAN J: *The Nature of the Child*. New York, Basic Books, 1984.

KILOH LG: The treatment of anger and aggression and the modification of sex deviation, in Smith JS, Kiloh LG (eds): *Psychosurgery and Psychiatry*. Oxford, England, Pergamon Press, 1977, pp 37–54.

KLÜVER H, BUCY PC: An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey with special reference to psychic blindness. *J Psychol* 5:33, 1938.

MACLEAN PD: Contrasting functions of limbic and neocortical systems of the brain and their relevance to psychophysiological aspects of medicine. *Am J Med* 25:611, 1958.

MACLEAN PD, PLOOG DW: Cerebral representation of penile erection. *J Neurophysiol* 25:29, 1962.

MALAMUD N: Psychiatric disorder with intracranial tumors of limbic system. *Arch Neurol* 17:113, 1967.

MARK VH, ERVIN FR: *Violence and the Brain*. New York, Harper & Row, 1970.

MARLOWE WB, MANCALL EL, THOMAS JJ: Complete Klüver-Bucy syndrome in man. *Cortex* 11:53, 1975.

MARTIN JP: Fits of laughter (sham mirth) in organic cerebral disease. *Brain* 70:453, 1950.

MONROE RR, HEATH RC: Psychiatric observations on the patient group, in Heath RC (ed): *Studies in Schizophrenia*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1983, pp 345–383.

NARABAYASHI H, NACAO Y, YOSHIDA M, NAGAHATA M: Stereotaxic amygdalectomy for behavior disorders. *Arch Neurol* 9:1, 1963.

NASHOLD BS, WILSON WP, SLAUGHTER DE: Sensations evoked by stimulation in the midbrain of man. *J Neurosurg* 30:14, 1969.

NAUTA WJH: The central visceromotor system: A general survey, in Hockman CH (ed): *Limbic System Mechanisms and Autonomic Function*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1972, chap 2, pp 21–33.

PANKSEPP J: Mood changes, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 45. Amsterdam, North-Holland, 1985, chap 21, pp 271–285.

PAPEZ JW: A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry* 38:725, 1937.

PENFIELD W, JASPER H: *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Little, Brown, 1954, pp 413–416.

PILLIERI G: The Klüver-Bucy syndrome in man. *Psychiatr Neurol* 152:65, 1967.

PLAYFORD ED, JENKINS LH, PASSINGHAM RE, et al: Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: A positron emission tomography study. *Ann Neurol* 32:151, 1992.

POECK K: Pathophysiology of emotional disorders associated with brain damage, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 3: *Disorders of Higher Nervous Activity*. Amsterdam, North-Holland, 1969, chap 20, pp 343–367.

POECK K: Pathological laughter and crying, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HV (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 45. Amsterdam, North-Holland, 1985, chap 16, pp 219–225.

ROBINSON RG, KUBOS KL, STARR LB, et al: Mood disorders in stroke patients: Importance of location of lesion. *Brain* 107:81, 1984.

SCHIFFER RB, HERNDON RM, RUDICK RA: Treatment of pathologic laughing and weeping with amitriptyline. *N Engl J Med* 312:1480, 1985.

TERZIAN H, DALLE G: Syndrome of Klüver-Bucy reproduced in man by bilateral removal of the temporal lobes. *Neurology* 5:373, 1955.

WILLIAMS D: The structure of emotions reflected in epileptic experiences. *Brain* 79:29, 1956.

WILSON SAK: Some problems in neurology. II: Pathological laughing and crying. *J Neurol Psychopathol* 16:299, 1924.

CAPÍTULO 26

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO, RESPIRACIÓN Y DEGLUCIÓN

En buena medida el medio interno humano está regulado por la actividad integrada del sistema nervioso vegetativo y las glándulas endocrinas. Sus funciones viscerales y homeostáticas, esenciales para la vida y la supervivencia, son involuntarias. Sería interesante saber por qué la naturaleza las preservó independientes de la voluntad. Cabría pensar que la mente, preocupada por los asuntos discriminatorios, morales y estéticos, no debe verse complicada con funciones tan mundanas como la respiración, regulación de la frecuencia cardiaca, lactancia, deglución y sueño. Claude Bernard expresó esta idea en términos más sarcásticos cuando escribió que "la naturaleza consideró prudente retirar esos fenómenos importantes de los caprichos de una voluntad ignorante".

A pesar de que hasta cierto punto pocas enfermedades neurológicas ejercen sus efectos de manera primaria o exclusiva sobre el eje autónomo-neuroendocrino, existen numerosas anomalías médicas que afectan de alguna manera a este sistema: hipertensión, asma y ciertos trastornos de la conducción cardiaca, como la taquicardia ventricular, para mencionar sólo una de las más importantes. Asimismo, muchas afecciones neurológicas pueden incluir el sistema nervioso vegetativo en grado variable y suscitar síntomas como síncope, disfunción esfinteriana, anomalías pupilares, diaforesis y alteraciones de la termorregulación. Además, influyen en las funciones vegetativas diversos agentes farmacológicos que preocupan a todos los médicos. Por último, además de su función central en la inervación visceral, se utilizan partes vegetativas del neuroeje y partes del sistema endocrino en todas las experiencias emocionales y en su manifestación, como se expone en el capítulo 25.

La respiración es algo singular entre las funciones del sistema nervioso autónomo. A pesar de ser continua durante toda la vida, no es del todo automática y en parte está bajo el control voluntario. Los criterios actuales del control central y periférico de la respiración y las formas en que los alteran algunas enfermedades tienen enorme interés para los neurólogos, aunque sólo se restringiera a la frecuencia de insuficiencia respiratoria que resulta de innumerables cuadros neurológicos como coma, lesión de la médula cervical y trastornos neuromusculares, entre los cuales destacan el síndrome de Guillain-Barré, la miastenia grave, la esclerosis lateral amiotrófica y la poliomielitis. El tratamiento de la insuficiencia respiratoria resultante constituye la parte más importante de la atención intensiva en neurología. Muchos de los mismos comentarios son válidos para la función de la deglución, que en gran medida es automática y que persiste a intervalos regulares, inclusive en el sueño, pero que puede ser iniciada de modo voluntario. Además, la deglución muestra ineficacia en forma semejante a la respiración como consecuencia de algunas enfermedades del sistema nervioso.

Los sistemas vegetativo y endocrino, aunque con una relación estrecha, generan síndromes clínicos dispares y por ello se dedica un capítulo específico a cada uno (este capítulo versa sobre el sistema nervioso vegetativo y el siguiente sobre el hipotálamo y los trastornos neuroendocrinos). La descripción que sigue de la anatomía y la fisiología sirve como introducción a ambos capítulos.

Consideraciones anatómicas

El aspecto más notable del sistema nervioso vegetativo (llamado también sistema nervioso visceral, autónomo o involuntario) consiste en que una parte principal de él está fuera del sistema cerebroespinal, en proximidad con las estructuras viscerales que inerva. Por sí sola, esta posición parece simbolizar la dependencia relativa entre este sistema y el cerebroespinal. Además, a diferencia del sistema neuromuscular somático, en el que una sola neurona motora ocupa la brecha entre el sistema nervioso central y el órgano efector, en el sistema nervioso vegetativo hay siempre dos neuronas eferentes que se encargan de esta función: una (preganglionar) que se origina desde su núcleo en el tallo cerebral o la médula espinal y la otra (posganglionar) que procede de ganglios periféricos especializados. En la figura 26-1 se ilustran estas características anatómicas básicas.

Desde un punto de vista estrictamente anatómico, el sistema nervioso vegetativo se divide en dos partes: la craneosacra, o parasimpática, y la toracolumbar, o simpática (figs. 26-2 a 26-4). En el aspecto funcional, ambas partes son complementarias para conservar el equilibrio en las actividades tónicas de numerosos elementos y órganos viscerales. Esta rígida separación en porciones simpática y parasimpática, aunque es útil para propósitos descriptivos, no es del todo sostenible desde el punto de vista fisiológico. Por ejemplo, Blessing señala que el esquema no proporciona una explicación completa de cada una de las funciones homeostáticas que están bajo el control de sistemas complejos de neuronas centrales y periféricas. Desde una perspectiva neurológica, los dos componentes se afectan a menudo juntos. No obstante, la noción de un sistema autónomo equilibrado superó la prueba del tiempo y se mantiene como un concepto neuroanatómico y neurofisiológico fundamental.

Sistema nervioso parasimpático (fig. 26-2) Son dos las divisiones del sistema nervioso parasimpático: craneal y sacra. La *división craneal* se origina en los núcleos viscerales del mesencéfalo, puente y bulbo raquídeo. Estos núcleos se encuentran en proximidad estrecha con los núcleos aferentes somáticos e incluyen el núcleo de Edinger-Westphal, núcleos salivatorios superior e inferior, núcleo motor dorsal del vago y núcleos reticulares adyacentes.

Los axones (fibras preganglionares) de los núcleos viscerales discurren por los nervios oculomotor, facial, glosofaríngeo y vago. Las fibras preganglionares del núcleo de Edinger-Westphal avanzan por el nervio oculomotor y hacen sinapsis con el ganglio ciliar en la órbita; los axones de las células del ganglio ciliar inervan, a su vez, al músculo ciliar y al esfínter de la pupila (fig. 14-7). Las fibras preganglionares del núcleo salivatorio superior entran en el nervio facial y, en un punto cercano del ganglio geniculado, forman el nervio petroso superficial mayor, por el cual llegan al ganglio esfenopalatino; las fibras ganglionares provenientes de las células de este ganglio inervan la glándula lagrimal (fig. 47-3). Otras fibras del nervio facial atraviesan la cavidad timpánica y la

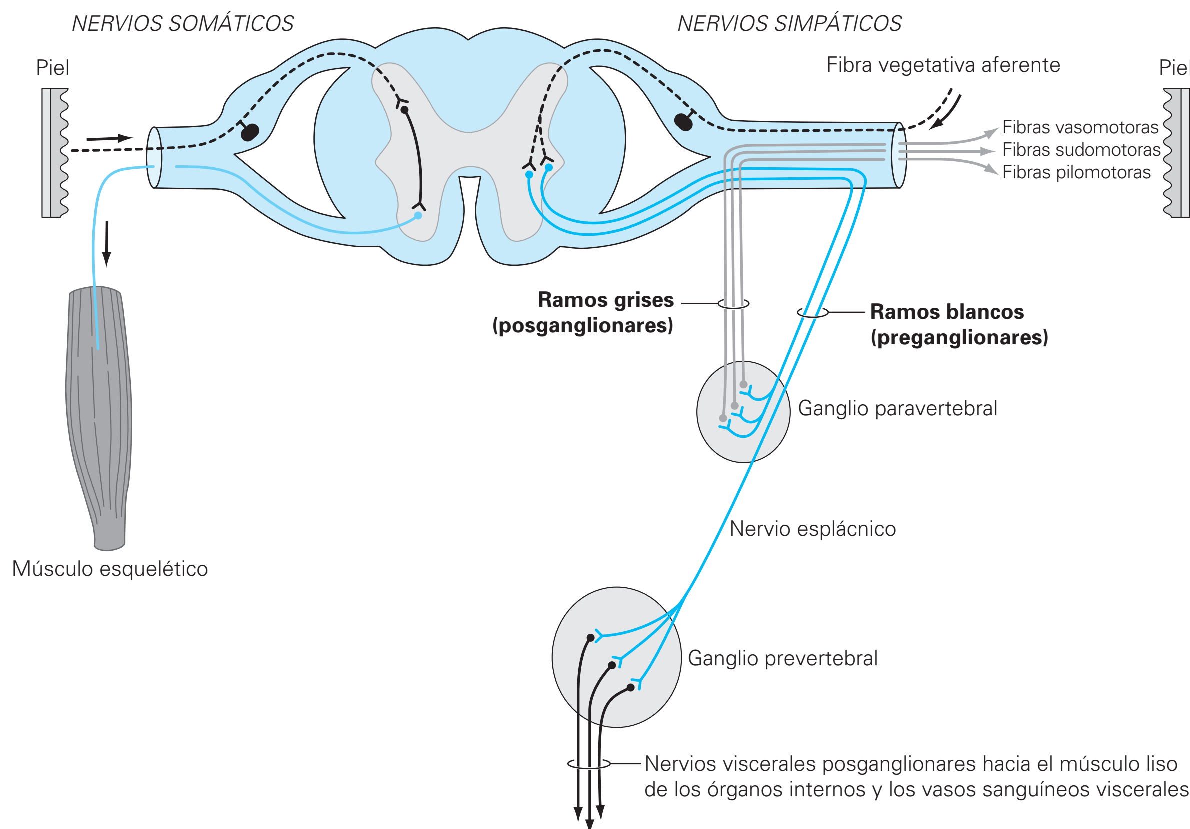


Figura 26-1. Impulsos simpáticos provenientes de la médula espinal y trayectoria y distribución de las fibras simpáticas. Las fibras preganglionares son las líneas gruesas; las fibras posganglionares, las líneas delgadas. (Tomada con autorización de Pick.)

cuerda del tímpano y se unen, por último, con el ganglio submaxilar; las células de este ganglio inervan las glándulas submaxilar y sublingual. Los axones de la célula del nervio salivatorio inferior entran en el nervio glosofaríngeo y llegan al ganglio ótico a través del plexo timpánico y el nervio petroso superficial menor; las células del ganglio ótico emiten, a su vez, fibras hacia la glándula parótida. Las fibras preganglionares, derivadas del núcleo motor dorsal del vago y los núcleos viscerales adyacentes en la formación reticular lateral entran en el nervio vago y terminan en los ganglios situados en las paredes de muchas vísceras torácicas y abdominales; las células ganglionares originan fibras posganglionares cortas que activan el músculo liso y las glándulas de faringe, esófago y tubo digestivo (hasta el colon descendente), y también corazón, páncreas, vesícula biliar, riñón y uréter.

La *porción sacra del sistema parasimpático* se origina en las células del asta lateral de los segmentos sacros segundo, tercero y cuarto. Los axones de estas neuronas sacras, que constituyen las fibras preganglionares, transcurren por los nervios sacros y establecen sinapsis en ganglios que se hallan dentro de las paredes de la porción distal del colon, vejiga urinaria y otros órganos pélvicos. Por lo tanto, las neuronas vegetativas sacras, al igual que las craneales, tienen fibras preganglionares largas y posganglionares cortas, aspecto este último que les permite ejercer una influencia circunscrita sobre el órgano blanco.

Es probable que las neuronas que activan al músculo estriado difieran de las que inervan a las glándulas y músculo liso. En los segmentos sacros, por ejemplo, las neuronas que activan a los esfínteres externos (músculo voluntario) difieren de las que inervan al músculo liso de la vejiga, colon y recto. En 1900, Onufrowicz (que se llamaba a sí mismo Onuf) describió un grupo compacto definido de células relativamente pequeñas situado en las astas ventrales de los segmentos sacros segundo a cuarto. Estas neuronas se consideraron al principio de función vegetativa, sobre todo por sus características histológicas. En la actualidad hay pruebas más convincentes de que son somatomotoras y que inervan el músculo esquelético de los esfínteres uretral y anal externos (Holstege y Tan). Las neuronas de la columna celular intermediolateral de los segmentos de la médula sacra inervan el detrusor de la pared vesical. Es conveniente señalar además que, en caso de enfermedad del sistema motor, en la cual suelen estar preservadas hasta su fase tardía las funciones vesical e intestinal, las neuronas del núcleo de Onuf (en contraste con otras neuronas somatomotoras de la médula sacra) tienden a mantenerse indemnes en el proceso degenerativo (Mannen y col.).

Sistema nervioso simpático (fig. 26-3) Las *neuronas preganglionares de la división simpática se originan* en la columna celular intermediolateral de la sustancia gris espinal, desde el octavo segmento cervical hasta el segundo lumbar. Low y Dyck estiman que cada segmento de la médula contiene cerca de 5 000 células en el asta lateral y que en la vida adulta se pierden proporciones de 5 a 7% por decenio. Los axones de las fibras nerviosas originados en la columna intermediolateral son de pequeño calibre y mielínicos; cuando se agrupan forman los *ramos comunicantes blancos*. Estas fibras preganglionares hacen sinapsis con los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares, que se acumulan en dos grandes cadenas o cordones ganglionares, una a cada lado de la columna vertebral (ganglios paravertebrales), y varios ganglios prevertebrales únicos.

Los axones de las células ganglionares simpáticas tienen también calibre pequeño, pero son amielínicos. La mayor parte de las

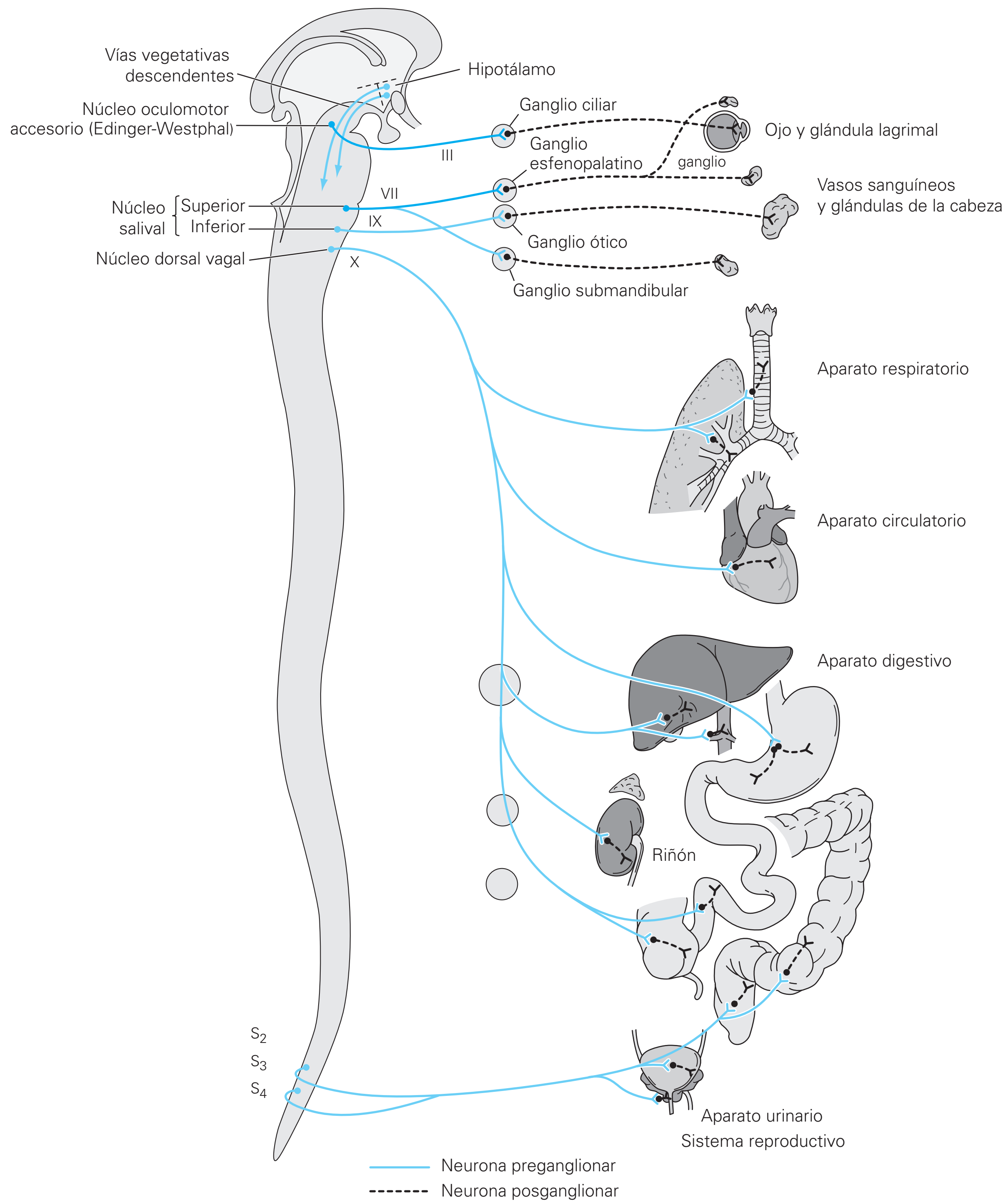


Figura 26-2. División parasimpática (craneosacra) del sistema nervioso autónomo. Las fibras preganglionares se extienden desde los núcleos del tallo cerebral y segmentos sacros de la médula espinal hasta los ganglios periféricos. Las fibras posganglionares cortas se proyectan desde los ganglios hasta los órganos efectores. El hipotálamo posterolateral es parte del mecanismo supranuclear para la regulación de las actividades parasimpáticas. Las partes frontal y límbica del aparato regulatorio supranuclear no están indicadas en el esquema (véase el texto). (A partir de Noback CL, Demarest R: The Human Nervous System, 3rd ed., New York, McGraw-Hill, 1981, con autorización.)

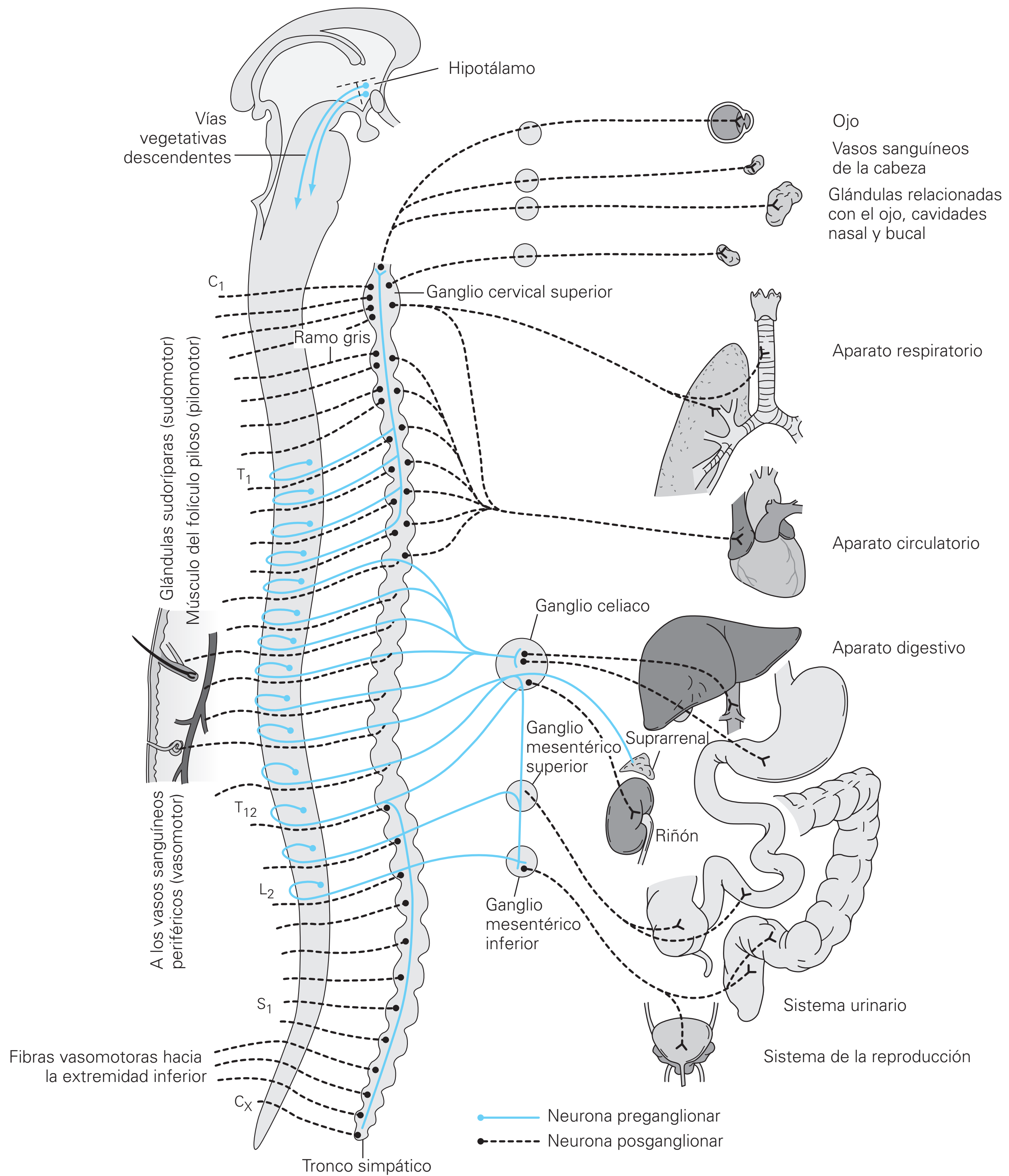


Figura 26-2. División simpática (toracolumbar) del sistema nervioso autónomo. Las fibras preganglionares se extienden desde el núcleo intermediolateral de la médula espinal hasta los ganglios autónomos periféricos; las fibras posganglionares se proyectan desde los ganglios periféricos hasta los órganos efectores, de acuerdo con el esquema de la figura 26-1. (A partir de Noback CL, Demarest R: The Human Nervous System, 3rd. ed. New York, McGraw-Hill, 1981, con autorización.)

fibras posganglionares pasa por los *ramos comunicantes grises* hacia los nervios espinales de T5 a L2; inervan vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas y folículos pilosos y forman también plexos que inervan al corazón, bronquios, riñones, intestinos, páncreas, vejiga urinaria y órganos sexuales. Las fibras posganglionares de los ganglios prevertebrales forman los plexos hipogástrico, esplácnico y mesentérico, que inervan a glándulas, músculo liso y vasos sanguíneos de las vísceras abdominales y pélvicas (figs. 26-1 y 26-4).

La inervación simpática de la médula suprarrenal es única porque las células secretorias reciben fibras preganglionares directas

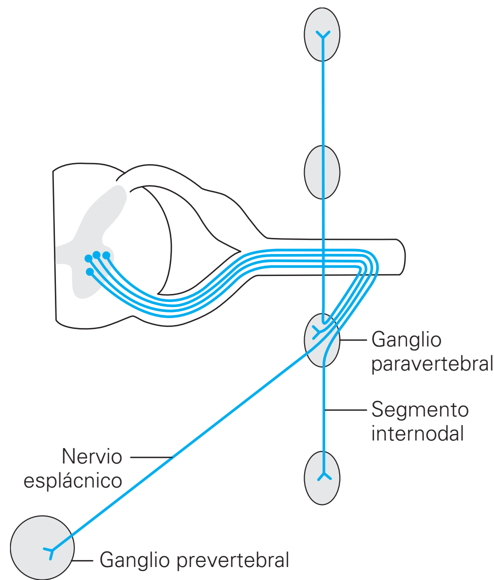


Figura 26-4. Principio de la inervación preganglionar de los ganglios paravertebrales situados más allá de los límites habituales de los impulsos simpáticos preganglionares desde la médula espinal. Las fibras preganglionares (líneas gruesas) que salen de un segmento espinal no hacen sinapsis exclusivamente en el ganglio paravertebral correspondiente. Algunas avanzan como nervios esplácnicos hacia los ganglios prevertebrales; ciertas fibras entran en el tronco simpático, por el cual pasan hacia arriba o abajo en un número variable de segmentos. (Tomada con autorización de Pick.)

por medio de los nervios esplácnicos. Constituye una excepción a la regla según la cual los órganos inervados por el sistema nervioso vegetativo reciben sólo fibras posganglionares. Esta distribución especial se puede explicar por el hecho de que las células de la médula suprarrenal son los homólogos morfológicos de las neuronas simpáticas posganglionares y secretan adrenalina y noradrenalina (los transmisores posganglionares) directamente hacia la sangre. De esta manera, el sistema nervioso simpático y la médula suprarenal actúan al unísono para producir efectos difusos: son los que cabría esperar por su función en las reacciones de urgencia. En contraste, los efectos parasimpáticos, como los de la pupila y vejiga urinaria, son más discretos.

Los ganglios simpáticos son tres cervicales (superior, medio e inferior, o estrellado), 11 torácicos y cuatro a seis lumbares. La cabeza recibe su inervación simpática del octavo segmento cervical y de los dos primeros torácicos de la médula, cuyas fibras pasan desde el ganglio cervical inferior hacia el medio y, por último, hacia el superior. Las fibras posganglionares provenientes de las células del ganglio cervical superior discurren junto con las arterias carótidas interna y externa e inervan los vasos sanguíneos, lo mismo que al músculo liso de las glándulas sudoríparas, lagrimales y salivales de la cabeza. Incluidas entre estas fibras posganglionares, originadas principalmente desde T1, se encuentran las fibras dilatadoras de la pupila y las que inervan el músculo de Müller del párpado superior. El brazo recibe su inervación posganglionar de los ganglios cervical inferior y torácico superior (los dos se fusionan y forman el ganglio estrellado). El plexo cardiaco y otros nervios simpáticos torácicos se derivan de los ganglios torácicos superiores, y los plexos viscerales abdominales, desde el quinto hasta el noveno o el décimo ganglios torácicos. Los ganglios torácicos inferiores carecen de conexiones viscerales abdominales; los ganglios lumbares superiores inervan el colon descendente, órganos pélvicos y extremidades inferiores.

Las terminaciones de los nervios vegetativos y sus uniones con el músculo liso y las glándulas han sido más difíciles de visualizar y estudiar que las placas motoras terminales del músculo estriado. A medida que los axones posganglionares entran en un órgano, por lo general en compañía de los vasos sanguíneos, se dividen en muchas ramas más pequeñas y dispersas, sin una cubierta de células de Schwann para inervar las fibras musculares lisas, las glándulas y, en un número más grande, las arterias pequeñas, arteriolas y esfínteres precapilares (Burnstock). Algunas de estas terminaciones penetran en el músculo liso de las arteriolas; otras se quedan en la adventicia. En las porciones terminales de las fibras posganglionares, y en parte a lo largo de su trayectoria, se identifican pequeñas tumefacciones que están en proximidad estrecha con el sarcolema o la membrana de la célula glandular; muchas veces la fibra muscular presenta escotaduras para aceptar estas tumefacciones. Las tumefacciones axónicas contienen vesículas sinápticas, algunas claras y otras con un centro granuloso denso. Las vesículas claras contienen acetilcolina y las de centro denso catecolaminas, en particular noradrenalina (Falck). Esto se ilustra a la perfección en el iris, sitio en el que los nervios del músculo dilatador (simpático) contienen vesículas de centro denso y los del constrictor (parasimpático), vesículas claras. Una sola fibra nerviosa inerva a múltiples células de músculo liso y glandulares.

Aferentes viscerales Los anatomistas aseveran, de manera un tanto arbitraria, que el nervioso vegetativo es un sistema de función exclusivamente motora y secretora eferentes. Empero, casi todos los nervios autónomos son mixtos y también contienen fibras aferentes que conducen impulsos sensitivos de las vísceras y vasos sanguíneos. Los cuerpos celulares de estas neuronas sensitivas se encuentran en los ganglios de la raíz posterior; algunos axones centrales de las células ganglionares hacen sinapsis con células del asta lateral de la médula espinal y se encargan de los reflejos viscerales; otros lo hacen en el asta dorsal y transmiten o modulan impulsos para la sensación consciente. Existen fibras aferentes secundarias que conducen impulsos sensitivos hacia ciertos núcleos del tallo cerebral, en particular el núcleo del fascículo solitario, como se describe más adelante, y el tálamo por vías espinotalámicas laterales y polisinápticas.

La regulación central de las funciones viscerales La integración de las funciones autónomas tiene lugar en dos niveles, el tallo cerebral y el cerebro. En el primero, el núcleo aferente visceral principal es el núcleo del fascículo solitario (NFS). Las aferencias cardiovasculares, respiratorias y digestivas que discurren en los nervios craneales X y IX a través de los ganglios nodoso y petroso terminan en subnúcleos específicos del NFS. Los subnúcleos caudales son los sitios receptores primarios de las fibras sensitivas viscerales; otras áreas menos bien definidas reciben información de los barorreceptores y quimiorreceptores. Se considera que la porción caudal del NFS integra estos impulsos y los proyecta a diversas áreas críticas del hipotálamo, amígdala y corteza insular, en relación predominante con el control cardiovascular, así como los núcleos del puente y bulbo raquídeo que controlan los ritmos respiratorios. Por consiguiente, el NFS desempeña una función integradora crítica para la circulación y la respiración, como se describe más adelante.

Un notable avance en el conocimiento del sistema nervioso autónomo lo representó el descubrimiento de los mecanismos reguladores autónomos del hipotálamo. Se sabe que ciertos núcleos pequeños de aspecto insignificante situados en las paredes del tercer ventrículo y en partes de la corteza límbica que antes se consideraban con funciones puramente olfatorias contienen abundantes conexiones bidireccionales con centros autónomos en diversas partes del sistema nervioso. De hecho, el hipotálamo funciona como mecanismo integrador de los sistemas nervioso vegetativo y límbico, como se indica en el capítulo 25. La actividad reguladora del hipotálamo se logra de dos maneras: por vías directas que descienden hacia grupos particulares de células en el tallo cerebral y la médula espinal y a través de la hipófisis y desde ella hacia otras glándulas endocrinas. El aparato supranuclear regulador del sistema nervioso

vegetativo incluye tres estructuras cerebrales principales: corteza del lóbulo frontal, la corteza insular y las amígdalas y los núcleos adyacentes.

La corteza prefrontal ventromedial y la del cíngulo funcionan como las estructuras más altas de integración autónoma. La estimulación de un lóbulo frontal puede inducir cambios de la temperatura y la sudación en el brazo y la pierna contralaterales; las lesiones masivas a este nivel, que suelen producir hemiplejía, pueden modificar las funciones vegetativas hacia la inhibición o la facilitación. Las lesiones que afectan las partes posterior y superior del lóbulo frontal y la anterior del giro del cíngulo (casi siempre bilaterales, algunas veces unilaterales) tienen como resultado la pérdida del control voluntario de la vejiga y el intestino (pág. 393). Es más probable que exista un gran haz de estas fibras que termina en el hipotálamo, que a su vez proyecta fibras hacia el tallo cerebral y la médula espinal. Se cree que las vías espinales descendentes se hallan en una posición ventromedial respecto de las fibras corticoespinales.

La corteza de la ínsula recibe proyecciones del NFS, el núcleo pontino parabraquial y los núcleos hipotalámicos laterales. La estimulación directa de la ínsula provoca arritmias cardiacas y diferentes alteraciones de las funciones viscerales.

Los giros del cíngulo y el hipocampo y sus estructuras subcorticales concomitantes (sustancia innominada y los núcleos amigdalino, septal, piriforme, habenular y del tegmento mesencefálico) están identificados como importantes centros de regulación autónoma cerebral. En conjunto reciben el nombre de *cerebro visceral* (cap. 25). De particular relevancia en la regulación autónoma es la amígdala, el núcleo central de la cual es un importante sitio de origen de proyecciones hacia el hipotálamo y el tallo cerebral. La anatomía y los efectos de la estimulación y ablación de la amígdala se revisan en el capítulo 25, en la neurología de las emociones.

Además de las relaciones centrales antes mencionadas, deben reconocerse las singulares interacciones entre el sistema nervioso autónomo y las glándulas endocrinas que tienen lugar en la periferia; el ejemplo mejor conocido es el de la médula suprarrenal. Una relación similar es la de la glándula pineal; la noradrenalina (NA) descargada desde las fibras posganglionares que terminan en las células pineales estimula diversas enzimas que participan en la biosíntesis de melatonina. De manera semejante, el aparato yuxtaglomerular del riñón y los islotes de Langerhans del páncreas pueden funcionar como transductores neuroendocrinos, ya que convierten un estímulo nervioso (en estos casos adrenérgico) en secreción endocrina (renina y glucagon e insulina, respectivamente). Las interacciones autónomas-endocrinas se detallan en el siguiente capítulo.

Por último, existe una función central del hipotálamo en el inicio y regulación de la actividad autónoma, tanto simpática como parasimpática. Las reacciones simpáticas se obtienen con mayor facilidad al estimular las regiones posterior y lateral del hipotálamo y las reacciones parasimpáticas al hacerlo con las regiones anteriores. Las fibras simpáticas descendentes son, en su mayor parte o en su totalidad, directas, aunque sus vías no están definidas con precisión. De acuerdo con Carmel, las fibras de la porción caudal del hipotálamo recorren al principio el campo prerrúbrico, en dirección dorsal y un poco rostral al núcleo rojo y a continuación en sentido ventral respecto de los núcleos talámicos ventrolaterales; entonces descienden en el tegmento lateral del mesencéfalo, puente y bulbo raquídeo hasta la columna celular intermediolateral de la médula espinal. Como un caso congruente con tal esquema, un paciente descrito por Luhan y Pollack mostró que un pequeño infarto en el territorio de la arteria cerebelosa superior, exactamente por detrás del lemnisco medial, originaba un síndrome de Horner ipsolateral. En el bulbo raquídeo la vía descendente simpática se localiza en el área retroolivar posterolateral, punto en el que la afectan a menudo los infartos bulbares laterales; en la médula espinal las fibras transcurren por el ángulo posterior del asta ventral (Nathan y Smith). Según estos autores, algunas de las fibras que se conectan con las neuronas sudomotoras avanzan hacia el exterior de esta área, pero se conservan también ipsolaterales. Jansen y colaboradores, mediante vectores víricos en roedores, fueron capaces de marcar ciertas neuronas del hipotálamo y la parte ventral del bulbo raquídeo que estimulaban la actividad simpática en el ganglio estrellado y la médula suprarrenal. Estos investigadores emitieron la hipótesis de que la reacción de lucha o fuga es subyacente a este doble control, como se describió en el capítulo 25. En cambio, se desconocen las vías de las fibras parasimpáticas descendentes.

Se han demostrado proyecciones aferentes desde la médula espinal hacia el hipotálamo en animales y representan la posibilidad de ser una vía por medio de la cual la sensación proveniente de estructuras somáticas, y quizá viscerales, puede modificar las respuestas vegetativas.

Consideraciones fisiológicas y farmacológicas

La función del sistema nervioso autónomo, en su regulación de las actividades de los órganos, sobre todo los viscerales, es en gran medida independiente. Cuando se interrumpen los nervios autónomos, estos órganos continúan funcionando (el organismo sobrevive), pero ya no vuelven a ser tan eficientes en el mantenimiento de la homeostasis y la adaptación a las demandas de las cambiantes condiciones internas y los estímulos externos que provocan estrés.

Desde hace mucho tiempo se sabe que la mayoría de las vísceras tiene un doble aporte nervioso, simpático y parasimpático; en general, estas dos partes del sistema nervioso autónomo ejercen efectos opuestos. Por ejemplo, las acciones del sistema nervioso simpático sobre el corazón son excitatorias y las del parasimpático inhibitorias. Sin embargo, algunas estructuras —las glándulas sudoríparas, los vasos sanguíneos somáticos y los folículos pilosos— reciben sólo fibras posganglionares simpáticas y la glándula suprarrenal, como ya se indicó, tiene sólo inervación preganglionar simpática. Además, se han identificado algunas neuronas parasimpáticas en ganglios simpáticos.

Transmisión neurohumoral Todas las funciones autónomas están mediadas a través de la liberación de transmisores químicos. El concepto moderno de transmisión neurohumoral se remonta a principios de la década de 1920. En 1921, Loewi descubrió que la estimulación del nervio vago liberaba una sustancia (*vagustoff*) que causaba bradicardia. Dale demostró que este agente químico era la acetilcolina (ACh). Asimismo, en ese mismo año, Cannon informó que la estimulación del tronco simpático liberaba una sustancia similar a la adrenalina, la cual incrementaba el gasto cardiaco y la presión sanguínea. A esta sustancia la denominó "simpatina", que más adelante se demostró que se trataba de la noradrenalina (NA) o norepinefrina. Dale encontró que la ACh produce efectos farmacológicos similares a los que se obtienen de estimular los nervios parasimpáticos; designó a estos efectos como "parasimpatomiméticos". Estas observaciones ubicaron a la neurotransmisión química como un campo sólido y estableció las bases para diferenciar la transmisión colinérgica de la adrenérgica en el sistema nervioso autónomo.

Los neurotransmisores más importantes son la ACh y la NA. La primera se sintetiza en las terminaciones axónicas y se almacena en vesículas presinápticas hasta que se libera con la llegada de los impulsos nerviosos. Es el neurotransmisor de las terminaciones de todas las fibras preganglionares (en los ganglios simpáticos y parasimpáticos), así como en las terminaciones de todas las fibras posganglionares parasimpáticas y en algunas pocas fibras posganglionares simpáticas especiales, en particular las que inervan glándulas sudoríparas. (Desde luego, la ACh también es el transmisor químico de impulsos nerviosos en las fibras musculares esqueléticas.)

La función posganglionar parasimpática es mediada por dos tipos diferentes de receptores de acetilcolina que son los *nicotínicos* y los *muscarínicos*, llamados así por Dale, porque las respuestas inducidas por colina eran similares a las de la nicotina o a las del alcaloide muscarina. Los receptores parasimpáticos posganglionares se localizan dentro del órgano inervado y son muscarínicos, es decir, los antagonizan los fármacos atropínicos. La atropina no bloquea los receptores en los ganglios, al igual que en el músculo esquelético, pero sí otros agentes (p. ej., la tubocurarina).

Es probable que en la transmisión nerviosa ganglionar intervengan más elementos que la ACh. En los ganglios autónomos se han identificado muchos péptidos —sustancia P, encefalinas, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo, trifosfato de adenosina (ATP) y, de más reciente reconocimiento, el óxido nítrico— localizados en algunos casos en la misma célula que la ACh. (Esto refuta la "ley de Dale", que estipula que una neurona elabora sólo un neurotransmisor.) Al parecer, la causa de la liberación preferencial de una u otra de estas sustancias es un ritmo de descarga neuronal particular. Casi todos los neuropéptidos ejercen sus efectos postsinápticos a través del sistema de transducción de la proteína G, la cual utiliza ciclasa de adenilato o fosfolipasa C como intermediarios. Es probable que los neuropéptidos actúen como moduladores en los sitios transmisores, aunque en casi todos los casos no está determinada su función exacta.

Con dos excepciones, las fibras simpáticas posganglionares sólo liberan NA en sus terminaciones. Las glándulas sudoríparas y algunos vasos sanguíneos en los músculos están inervados por fibras simpáticas posganglionares, pero sus terminaciones liberan ACh. La NA que se descarga en el espacio sináptico activa *receptores adrenérgicos* específicos en la membrana postsináptica de las células blanco.

Los receptores adrenérgicos son de dos tipos y los clasificó originalmente Ahlquist como *alfa* y *beta*. En general, los receptores alfa participan en la vasoconstricción, relajación del intestino y dilatación de la pupila; los receptores beta son los mediadores de la vasodilatación, en especial en los músculos, la relajación de los bronquios y el incremento del ritmo y contractilidad del corazón. Cada uno de estos receptores se subdivide además en dos tipos. Los receptores alfa-1 son postsinápticos; los alfa-2 son presinápticos y, cuando se los estimula, *reducen la liberación del transmisor*. Los receptores beta-1 se limitan al corazón, para propósitos prácticos; su activación aumenta el ritmo y contractilidad cardiacos. Los receptores beta-2, al estimularse, relajan el músculo de fibra lisa de los bronquios y otros sitios, incluidos los vasos que riegan los músculos de fibra estriada. La revisión de Hoffman y colaboradores y la monografía de Cooper y colaboradores hacen una descripción global de la transmisión neurohumoral y la función de los receptores.

En las siguientes páginas se revisan las formas a través de las cuales las dos divisiones del sistema nervioso autónomo, en conjunción con las glándulas endocrinas, mantienen la homeostasis del organismo. Como ya se estableció, la integración de estos dos sistemas se consigue en principio en el hipotálamo. Además, las catecolaminas circulantes modifican la actividad de las glándulas endocrinas y algunas de ellas están inervadas por fibras adrenérgicas, que terminan no sólo en los vasos sanguíneos sino además, en algunos casos, en forma directa en las células secretorias. Estas relaciones autónomas-endocrinas se describen en el capítulo 27.

Regulación de la presión sanguínea

Como se indicó de manera breve en el capítulo 18, la presión sanguínea depende de un adecuado volumen sanguíneo intravascular, de la resistencia vascular sistémica y del gasto cardiaco. Tanto el sistema autónomo como el endocrino influyen sobre los lechos vasculares musculares, cutáneos y mesentéricos (esplácnicos), velocidad del pulso y velocidad de la contracción cardiaca. Juntos sirven para mantener la presión sanguínea normal y permiten el mantenimiento reflejo de la presión sanguínea con los cambios de la posición corporal. Dos tipos de barorreceptores funcionan como el componente aferente de este arco reflejo mediante la percepción de los gradientes de presión a través de las paredes de los grandes vasos sanguíneos. Los que se localizan en el seno carotídeo y cayado aórtico son sensibles a la reducción de la presión del pulso (la diferencia entre la presión sanguínea sistólica y diastólica), mientras que los que se encuentran en las cámaras cardiacas derechas y los vasos pulmonares responden más a las alteraciones del volumen sanguíneo. Los barorreceptores del seno carotídeo responden con rapidez y son capaces de detectar cambios de un latido a otro, en contraste con los nervios del cayado aórtico, que tienen una reacción más prolongada y discriminan sólo las modificaciones de la presión más grandes y prolongadas.

Los nervios que se originan de estos receptores son fibras de pequeño calibre, con una ligera envoltura de mielina, que se integran en los nervios craneales IX y X y terminan en el NFS. En respuesta al incremento de la estimulación de estos receptores, se reduce la actividad vagal eferente, lo que resulta en la aceleración cardiaca. Esto se logra por medio de conexiones polisinápticas entre el NFS y el núcleo motor dorsal del vago; es precisamente desde tal estructura que las neuronas vagales establecen proyecciones con el nodo sinoauricular. La mayor resistencia vascular sistémica se logra de manera conjunta a través de conexiones en paralelo entre el NFS y las áreas presoras bulbares, que envían proyecciones a su vez a las neuronas intermediolaterales de la porción mesotorácica de la médula espinal. La principal vía eferente simpática de estos segmentos es el nervio esplácnico mayor, que se dirige hacia el ganglio celiaco, cuyos nervios posganglionares se proyectan a los vasos de almacenamiento del intestino. Las venas de almacenamiento esplácnico actúan como un reservorio de hasta el 20% del volumen sanguíneo total y la interrupción de los nervios esplácnicos induce una hipotensión postural grave. Después de una comida rica en carbohidratos se observa una marcada hiperemia del intestino y una vasoconstricción periférica compensatoria en los músculos y piel. También se advierte que el lecho vascular mesentérico responde a la redistribución ortostática del volumen sanguíneo, pero no al estrés mental.

La respuesta contraria a la descrita, en particular bradicardia e hipotensión, surge cuando se intensifica el tono vagal y disminuye el tono simpático; la respuesta mencionada pueden desencadenarla los barorreceptores o surgir de estímulos cerebrales como el miedo o la vista de sangre en sujetos susceptibles.

Dos mecanismos humorales de acción más lenta regulan el volumen sanguíneo y complementan el control de las alteraciones de la resistencia vascular sistémica. Las células yuxtaglomerulares renales sensibles a la presión liberan renina, que estimula la producción de angiotensina e influye en la elaboración de aldosterona, las cuales generan un incremento del volumen sanguíneo. De una influencia menor en el control de la presión sanguínea es la hormona antidiurética, revisada en el siguiente capítulo; no obstante, los efectos de este péptido adquieren importancia cuando una deficiencia autónoma fuerza una dependencia de los mecanismos secundarios para el mantenimiento de la presión sanguínea. En fecha reciente, además de su presencia en ganglios autónomos, se ha sabido que el óxido nítrico desempeña un papel local importante para conservar el tono vascular, más bien al debilitar la respuesta a la estimulación simpática. No se conoce el grado en que esta última función está bajo control nervioso.

Reacciones de urgencia y alarma En tanto que el sistema nervioso autónomo y las glándulas suprarrenales se aceptaron por muchos años como la base neural y humoral de toda la conducta instintiva y emocional, es de notarse la poca información obtenida acerca de su participación en la enfermedad. En los estados de ansiedad crónica y reacciones agudas de pánico, psicosis depresiva, manía y esquizofrenia, trastornos todos caracterizados por alteración de la emoción,

no se ha podido demostrar una disfunción vegetativa o endocrina sostenida, salvo quizá por las reacciones disminuidas de la hormona del crecimiento en los trastornos de pánico. Esto ha resultado desalentador, toda vez que Cannon, con su teoría de la urgencia de la acción simpatosuprarrenal, formuló un concepto promisorio de la neurofisiología de la emoción aguda y Selye extendió esta teoría de manera tan plausible que explicó todas las reacciones al estrés en los animales y el ser humano. Según estas teorías, las emociones intensas, como la ira o el miedo, excitan al sistema nervioso simpático y las glándulas suprarrenales (por vía del factor liberador de corticotropina [CRF] y la hormona adrenocorticotrópica [ACTH]), que se encuentran bajo control nervioso y endocrino. Estas reacciones simpatosuprarrenales son breves y conservan al animal en condiciones de "huir o luchar" (págs. 443 y 447). Los animales privados de la corteza suprarrenal o los humanos con enfermedad de Addison no toleran el estrés porque no pueden movilizar las reservas de la médula y la corteza suprarrenales. El estrés prolongado y la producción de ACTH activan a todas las hormonas suprarrenales, que se conocen de manera colectiva como *esteroides* (glucocorticoides, mineralocorticoides y adrenocorticoides).

Se dice que en los animales, sucesos como el ejercicio, frío, falta de oxígeno y traumatismo quirúrgico precipitan las mismas reacciones simpatosuprarrenales que la ira y el miedo. La ampliación de Selye de la teoría de Cannon, aunque atractiva, ha recibido poco apoyo. Sus críticos señalan que las condiciones a las que se someten los animales de experimentación son tan distintas a las de la enfermedad humana que no se pueden obtener conclusiones unitarias. Aún se requieren estudios más estrictos acerca de la anatomía y la fisiología del hipotálamo, hipófisis, glándulas suprarrenales y sistema nervioso vegetativo para someter a prueba por completo estas hipótesis.

Pruebas de las anomalías del sistema nervioso vegetativo

Con pocas excepciones, como las pruebas de las reacciones pupilares y el examen de la piel en busca de anomalías del color y la sudación, el neurólogo tiende a basarse en las causas para valorar la función del sistema nervioso vegetativo. En cualquier caso, se pueden practicar varias pruebas sencillas, pero informativas, para confirmar las impresiones clínicas que se obtienen y descubrir anomalías de la función vegetativa que podrían facilitar el diagnóstico. Por lo regular se requiere una combinación de pruebas, ya que algunas son particularmente sensibles a las anomalías de la función simpática y otras a la función parasimpática o barorreceptora aferente. Se describen a continuación y se resumen en el cuadro 26-1. En la figura 14-8 puede consultarse un esquema para la exploración de las anomalías pupilares.

Reacciones de la presión arterial y la frecuencia cardiaca a los cambios de la postura y la respiración Estas respuestas se encuentran entre las pruebas más simples e importantes de la función vegetativa y en la actualidad están automatizadas en la mayor parte de los laboratorios. McLeod y Tuck señalan que, al asumir la posición erguida desde la posición de decúbito, es anormal la disminución de más de 30 mmHg de la presión sistólica y 15 mmHg la diastólica. Otros investigadores se inclinan por cifras de 20 y 10 mmHg y advierten que el brazo en el que se coloca el manguito debe estar horizontal cuando el individuo está erguido, de modo que la disminución de la presión arterial no quede oculta por la presión hidrostática adicional.

La causa principal de la caída ortostática de la presión arterial es la hipovolemia; empero, en el contexto del desmayo recurrente, la disminución excesiva refleja la actividad vasoconstrictora simpática insuficiente. El empleo de una mesa inclinada, como se describe en la página 330, es el medio más sensible para inducir cambios ortostáticos y también desencadena estos cambios en los pacientes proclives al síncope a causa de un reflejo cardiaco supersensible, es decir, un reflejo que produce vasodilatación (el llamado síncope neurocardiógeno), como se describió en el capítulo 18. Como reacción a la reducción inducida de la presión arterial, se incrementa de manera normal la frecuencia del pulso (bajo control vagal). *La falta de aumento de la frecuencia cardiaca en respuesta a una ligera caída de la presión sanguínea al ponerse de pie es el indicador de cabecera más simple de disfunción del nervio vago*. Por añadidura, el pulso, después de incrementarse al principio, se enlentece después de unos 15 latidos para llegar a un estado estable hacia el latido número 30. La tasa entre los intervalos RR en el electrocardiograma (ECG) que corresponde a los latidos 30 y 15 (tasa 30:15) es una medida más sensible incluso de la integridad de la inhibición vagal del nodo sinusal. Casi siempre es anormal la tasa menor de 1.05 en los adultos jóvenes e indica pérdida del tono vagal.

Otro procedimiento simple para cuantificar la función vagal consiste en medir la *variación de la frecuencia cardiaca durante la respiración profunda* (arritmia sinusal respiratoria). Se registra el ECG mientras el sujeto respira por primera vez a una frecuencia regular de seis a 12 por minuto. En condiciones normales, la frecuencia cardiaca varía hasta en 15 latidos por minuto o incluso más; pueden ser anormales las diferencias de menos de 10 latidos por minuto. Una prueba aún más exacta de la función vagal es la medición de la tasa entre el intervalo RR más prolongado durante la espiración lenta forzada y el intervalo RR más breve durante la inspiración, lo que permite derivar la tasa entre espiración e inspiración (E:I). Es la mejor validada de todas las mediciones de la frecuencia del pulso, en particular porque se pueden emplear métodos computadorizados para proyectar el espectro de los intervalos ECG entre latido y latido durante la respiración. Siempre deben compararse los resultados de estas pruebas con los obtenidos en las personas normales de la misma edad. Hasta los 40 años son anormales las tasas E:I menores de 1.2 (que significan una variación de 20%). La tasa disminuye con el paso de la edad, y lo hace notablemente después de los 60 años (época de la vida en la que se aproxima a 1.04 o menos), como lo hace también en presencia de neuropatía diabética, aunque sea leve. Por consiguiente, los resultados de esta prueba deben interpretarse con precaución en ancianos y diabéticos. Se usan métodos computadorizados de *análisis espectral de la fuerza* del ritmo cardiaco para expresar la variación del ritmo cardiaco como una función del intervalo de latido a latido. Se identifican varios picos en la fuerza: uno relacionado con la arritmia del seno respiratorio y otros que reflejan la actividad refleja de los barorreceptores y la simpática cardiaca. Todas esas pruebas de la variación del ritmo cardiaco se combinan por lo general con la maniobra de Valsalva, como se describe más adelante, y con la prueba prolongada de inclinación de la mesa, como se indicó en el capítulo 18.

En la *maniobra de Valsalva*, el sujeto espira dentro de un manómetro o contra la glotis cerrada durante 10 a 15 segundos y así genera una extraordinaria presión intratorácica positiva. La disminución repentina en el retorno venoso al corazón determina que el gasto cardiaco y la tensión arterial disminuyan; la respuesta en los barorreceptores es originar una taquicardia refleja y, en menor medida, vasoconstricción periférica. Al ceder la presión intratorácica, aumentan el retorno venoso, el volumen sistólico y la tensión arterial a valores mayores de los normales; en este momento predomina la influencia parasimpática refleja y surge bradicardia. La incapacidad de que se produzca la aceleración cardiaca durante la fase de presión intratorácica positiva de la maniobra de Valsalva denota disfunción simpática, y la imposibilidad de enlentecer la frecuencia durante el periodo de "sobrecompensación" de la tensión arterial denota perturbaciones del sistema parasimpático. En personas con insuficiencia del sistema autónomo, no se elimina la disminución de la tensión arterial durante los últimos segundos de mayor presión intratorácica ni hay "sobrecompensación" de la tensión arterial cuando se "libera" la respiración.

Pruebas de las reacciones vasomotoras La medición de la temperatura cutánea es un índice de utilidad de la función vasomotora.

Cuadro 26-1
Pruebas clínicas de la función vegetativa

PRUEBA	REACCIÓN NORMAL	PARTE DEL ARCO REFLEJO SOMETIDA A PRUEBA
	Pruebas de cabecera no invasivas	
Reacción de la presión arterial a la postura erguida o la inclinación vertical	Disminución de la PA $\leq$ 30/15 mmHg	Ramas aferente y simpática eferente
Reacción de la frecuencia cardiaca a la postura erguida	Aumento de 11 a 90 latidos/min; relación 30:15 $\geq$ 1.04	Ramas vagales aferente y eferente
Ejercicios isométricos	Aumento de la PA diastólica, 15 mmHg	Rama simpática eferente
Variación de la frecuencia cardiaca con la respiración	Frecuencia cardiaca máxima-mínima $\geq$ 15 latidos/min; tasa E:I 1.2[a]	Ramas vagales aferente y eferente
Relación de Valsalva (véase texto)	$\geq$ 1.4[a]	Ramas aferentes y eferentes
Pruebas de sudor	Sudación sobre todo el cuerpo y las extremidades	Rama simpática eferente
Reflejo axónico	Piloerección local, sudación	Fibras simpáticas posganglionares eferentes
Concentración plasmática de noradrenalina	Se incrementa al inclinarse desde el plano horizontal hacia el plano vertical	Rama simpática eferente
Concentración plasmática de vasopresina	Aumenta con la hipotensión inducida	Rama aferente
	Pruebas invasivas	
Maniobra de Valsalva (reacción de la PA con catéter arterial permanente o medición continua no invasiva de la PA)	Fase I: aumento de la PA Fase II: reducción gradual de la PA hasta una meseta; taquicardia Fase III: disminución de la PA Fase IV: superación de la PA, bradicardia[a]	Ramas aferente y simpática eferente
Sensibilidad barorrefleja	1. Lentificación de la frecuencia cardiaca con el incremento inducido de la PA[a] 2. Reacciones de estado sostenido al incremento y la reducción inducidos de la PA	1. Ramas parasimpáticas aferente y eferente 2. Ramas aferente y eferente
Administración de fármacos presores	1. Incremento de la PA 2. Lentificación de la frecuencia cardiaca	1. Receptores adrenérgicos 2. Ramas parasimpáticas aferente y eferente
	Otras pruebas del control vasomotor	
Calentamiento radiante del tronco	Aumento del flujo sanguíneo por la mano	Rama simpática eferente
Inmersión de la mano en agua caliente	Aumento del flujo sanguíneo por la mano opuesta	Rama simpática eferente
Prueba presora del frío	Reducción del flujo sanguíneo, aumento de la presión arterial	Rama simpática eferente
Estrés emocional	Aumento de la PA	Rama simpática eferente
	Pruebas de inervación pupilar	
Cocaína al 4%	La pupila se dilata	Inervación simpática
Adrenalina al 0.1%	No hay reacción	Inervación simpática posganglionar
Bromhidrato de hidroxianfetamina al 1%	La pupila se dilata	Inervación simpática posganglionar
Metacolina al 2.5%, pilocarpina al 0.125%	No hay reacción	Inervación parasimpática

[a] Reacción dependiente de la edad. PA, presión arterial; E:I, relación espiración-inspiración. FUENTE: McLeod y Tuck, con autorización.

La parálisis vasomotora da por resultado vasodilatación cutánea e incremento de la temperatura en la piel; la vasoconstricción disminuye dicha temperatura. Con el termómetro cutáneo se pueden comparar las áreas afectada y normal bajo condiciones estándar. La temperatura cutánea normal es de 31 a 33°C cuando la temperatura ambiental es de 26 a 27°C. El tono vasoconstrictor puede someterse también a prueba midiendo la temperatura cutánea del área en cuestión antes o después de sumergir una o ambas manos en agua fría (véase más adelante la exposición de la prueba presora fría).

La integridad del arco reflejo simpático, que incluye los barorreceptores de la aorta y el seno carotídeo, sus vías aferentes, los centros vasomotores y los impulsos simpáticos y parasimpáticos, se puede someter a prueba de manera general mediante la combinación de la prueba presora al frío, prueba de empuñadura, prueba aritmética mental y maniobra de Valsalva, como se describe más adelante.

La vasoconstricción induce elevación de la presión arterial, y ello proporciona la base de la *prueba presora al frío*. En personas normales, sumergir una mano en agua helada por uno a cinco minutos eleva la presión sistólica en 15 a 20 mmHg y la presión diastólica en 10 a 15 mmHg. De manera similar, la *contracción isométrica sostenida* de un grupo de músculos (p. ej., los del antebrazo en caso de empuñadura) durante cinco minutos aumenta normalmente la frecuencia cardiaca, y las presiones sistólica y diastólica en 15 mmHg o más. La reacción en ambas pruebas se reduce o está ausente en caso de lesiones del arco reflejo simpático, en particular de la rama eferente, pero aún no se determina con claridad la validez de ninguna de estas pruebas. El esfuerzo que se lleva a cabo cuando se efectúan *operaciones aritméticas mentales* en un sitio con entorno ruidoso que distrae al paciente estimula habitualmente un incremento leve, pero perceptible, de la frecuencia del pulso y

la presión arterial. Es obvio que esta respuesta no depende de la rama aferente del arco reflejo simpático y debe estar mediada por mecanismos corticohipotalámicos.

Si la reacción a la maniobra de Valsalva es anormal y la reacción a la prueba presora de frío es normal, la lesión se encuentra probablemente en los barorreceptores o en sus nervios aferentes; este defecto se observa en diabéticos y tabéticos y es frecuente en muchas neuropatías. La falla de la frecuencia del pulso y presión arterial para incrementarse durante las operaciones aritméticas mentales, en conjunción con la maniobra de Valsalva anormal, sugiere un defecto en las vías simpáticas eferentes centrales o periféricas.

Pruebas de la función sudomotora Se puede valorar más a fondo la integridad de las vías simpáticas eferentes mediante pruebas de la actividad sudomotora. Hay varias de ellas, todas algo laboriosas, y se emplean en especial en los laboratorios de prueba de la función vegetativa; además, en casi todos es imposible diferenciar las causas centrales y periféricas de la anhidrosis. Los métodos más sencillos incluyen pesar el sudor después que se absorbe en cuadritos de papel filtro. También el carbón vegetal en polvo rociado a la piel se adhiere a zonas húmedas y no a las secas.

En la prueba *simpática o de la resistencia cutánea galvánica*, un juego de electrodos colocados en la piel mide la resistencia al paso de una corriente débil a través de la piel; es probable que el potencial eléctrico resulte de un cambio de la corriente iónica dentro de las glándulas sudoríparas, no sólo un incremento de la sudación que reduce la resistencia cutánea. Este método se puede usar para delinear un área de disminución de la sudación debida a una lesión de un nervio periférico, ya que la respuesta depende de la activación simpática de las glándulas sudoríparas (Gutrecht). Otros procedimientos aceptables son la prueba del almidón yodado o el uso de un indicador de color, como la quinizarina (gris cuando se seca, púrpura cuando está húmeda) y el método de plástico o silicona de más reciente introducción.

Low estudió y desarrolló en forma extensa un examen más cuantitativo y reproducible de la función sudomotora posganglionar al que denominó QSART. En esencia se trata de una prueba de la integridad axónica simpática distal, que utiliza el reflejo axónico local. Se efectúa iontoforesis de una solución de acetilcolina al 10% sobre la piel aplicando 2 mA durante cinco minutos. Se registra la excreción de sudor en la piel adyacente mediante celdillas circulares especializadas que identifican el agua del sudor. Se han elegido como sitios estandarizados para el registro antebrazo, porción proximal de la pierna, porción distal de la pierna y pie. Con esta prueba, Low ha sido capaz de definir los patrones de sudación ausente o retrasada que indican falla simpática posganglionar en las neuropatías de fibras pequeñas y la sudación excesiva o la reducción de la latencia como reacción, según se observa en la distrofia simpática refleja. Se trata, desde luego, del método preferido para estudiar la sudación y la función de las fibras simpáticas distales, pero su complejidad técnica determina que sólo se encuentre disponible en laboratorios equipados de manera especial.

Función lagrimal Se puede estimar burdamente la *lagrimación* insertando el extremo de una tira de papel filtro delgado de 5 mm de ancho y 25 mm de largo en el saco conjuntival inferior y dejando colgar el otro extremo sobre el borde del párpado inferior (la prueba de Schirmer). Las lágrimas humedecen la tira de papel filtro y producen un frente de humedad. Después de cinco minutos, el área humedecida se extiende a una longitud cercana a 15 mm en las personas normales. La extensión menor de 10 mm sugiere hipolacrimia. El método anterior se utiliza más bien para detectar la sequedad ocular (queratoconjuntivitis seca) del síndrome de Sjögren, pero también puede ser útil para estudiar a plenitud diversas neuropatías del sistema autónomo.

Pruebas de las funciones vesical, gastrointestinal y de la erección del pene La *función vesical* se valora mejor mediante cistometrograma, que mide la presión intravesical como función del volumen de solución salina que se permite fluir por gravedad hacia el interior de la vejiga. Se pueden registrar con un manómetro algunos aspectos, como la elevación de la presión conforme entran 500 ml de líquido de manera gradual en la vejiga, las contracciones de vaciamiento del músculo detrusor y el volumen al cual el paciente informa la sensación de plenitud vesical. (Puede encontrarse una descripción detallada de las técnicas cistométricas en la monografía de Krane y Siroky.) Una manera rápida y simple de determinar la atonía vesical (tras excluir la presencia de obstrucción prostática y sobredistensión) consiste en cuantificar la orina residual (mediante cateterismo vesical) inmediatamente después de la micción voluntaria o estimar su volumen mediante pielografía intravenosa o imagen de ultrasonido.

Con estudios radiológicos es muy fácil demostrar los *trastornos de la motilidad gastrointestinal*. En los estados disautónomos el trago de bario revela diversas anomalías, entre ellas dilatación atónica del esófago, atonía y distensión gástricas, tiempo de vaciamiento gástrico retrasado y patrón característico del intestino delgado consistente en aumento de la frecuencia y la amplitud de las ondas peristálticas y tránsito intestinal rápido. La enema de bario puede reconocer distensión del colon y disminución de la actividad propulsora. Se dispone en la actualidad de técnicas manométricas especializadas para medir la motilidad gastrointestinal, en particular en el esófago (Low y col.).

En muchos laboratorios del sueño se registra la intumescencia peniana nocturna y esta medición se puede emplear como prueba básica de la inervación vegetativa (parasimpática) sacra.

Pruebas farmacológicas de la función vegetativa La aplicación tópica de agentes farmacológicos tiene utilidad particular para valorar la *desnervación pupilar*. Parte del razonamiento en el que se basan estas pruebas se apoya en la “ley de Cannon”, o fenómeno de hipersensibilidad de desnervación, en el cual el órgano efector se torna hipersensible, dos a tres semanas después de la desnervación, a su sustancia neurotransmisora particular y sustancias relacionadas.

La instilación de solución 1:1 000 de adrenalina en el saco conjuntival carece de efecto sobre la pupila normal, pero determina que la desnervada desde el punto de vista simpático se dilate (se instilan tres gotas tres veces a intervalos de un minuto). Se verifica el tamaño pupilar después de 15, 30 y 45 minutos. Como regla, la hipersensibilidad a la adrenalina es mayor en las lesiones de las fibras posganglionares que en las de las preganglionares. Quizá no pueda demostrarse el fenómeno de hipersensibilidad si la desnervación es incompleta. Además, en las lesiones que dañan las vías simpáticas centrales, la pupila rara vez reacciona a esta prueba.

Más sensible como prueba de la desnervación simpática es la aplicación tópica en el saco conjuntival de solución de cocaína a la concentración de 4 a 10%, que potencia los efectos de la NA al impedir la captación. La prueba debe llevarse a cabo como se describió con anterioridad. La reacción normal a la cocaína es la dilatación pupilar. En la desnervación simpática causada por lesiones de las fibras posganglionares o preganglionares no se observa cambio del tamaño pupilar, puesto que no se dispone de ninguna sustancia transmisora. Se supone que la causa de que no haya respuesta en las lesiones preganglionares crónicas radica en el agotamiento de noradrenalina en las fibras posganglionares. En casos de lesiones simpáticas centrales, puede haber midriasis leve.

Éstos y otros métodos farmacológicos para valorar los trastornos pupilares se describen con mayor amplitud en el capítulo 14 y se ilustran en la figura 14-8.

Prueba de la roncha cutánea La inyección intracutánea de 0.05 ml de solución de fosfato de histamina a concentración 1:1 000 provoca, en condiciones normales, una roncha de 1 cm de diámetro después de cinco a 10 minutos. Ésta se rodea de una areola roja estrecha, a la que a su vez circunda una reacción eritematosa que se

extiende a una distancia de 1 a 3 cm más allá del borde de la roncha. Tiene lugar una "reacción triple" semejante a la descarga de histamina en la piel como resultado de un arañazo. Puede ser desencadenada en personas sensibles al rascar la piel (dermatografía). La aparición de la roncha y la areola de color rojo profundo provienen de la acción directa de la histamina en los vasos sanguíneos, en tanto que el eritema depende de la integridad del reflejo axónico, en que la estimulación antidrómica de las fibras C sensitivas finas hace que se liberen sustancias vasoactivas como la histamina por ellas. En caso de disautonomía familiar no se produce la reacción de la roncha a la histamina y el arañazo. Puede faltar también en las neuropatías periféricas que afectan los nervios simpáticos (p. ej., diabetes, enfermedad alcohólica-nutricional, enfermedad de Guillain-Barré, amiloidosis, porfiria, etc.). La reacción sudomotora cuantitativa a la acetilcolina tópica, que se describió con anterioridad, es la preferida por su sensibilidad y precisión, pero exige equipo especial.

Infusión de sustancias presoras y otras pruebas cardiovasculares directas El suministro de NA genera una elevación de la presión arterial que suele ser más pronunciada a una tasa determinada de administración en los estados disautónomos en relación con los sujetos normales. En muchos casos, por ejemplo el síndrome de Guillain-Barré, se cree que el aumento excesivo de la presión arterial es más bien resultado del control inadecuado de la hipertensión por los barorreceptores que del reflejo de la hipersensibilidad de desnervación verdadero, es decir, expresa la disfunción de la rama aferente del arco reflejo. En los pacientes con disautonomía familiar, la infusión de NA induce también una reacción eritematosa de la piel, tal y como puede ocurrir bajo tensión emocional; representa tal vez una reacción intensificada a la NA endógena.

El suministro de angiotensina II a individuos con hipotensión ortostática idiopática activa también una reacción exagerada de la presión arterial. Una reacción similar a la metacolina y la NA se interpreta como hipersensibilidad de desnervación al neurotransmisor o sustancias afines a éste. Debe considerarse un mecanismo diferente de la reacción de la presión arterial inducida por angiotensina, quizá una función defectuosa de los barorreceptores.

La integridad de la inervación vegetativa del corazón se puede valorar mediante inyección intramuscular de atropina, efedrina y neostigmina mientras se vigila la frecuencia cardiaca. En condiciones normales, la inyección intramuscular de 0.8 mg de atropina produce bloqueo parasimpático y una suspensión del tono vagal. Ninguno de tales cambios ocurre en los casos de desnervación parasimpática del corazón; la más común de dichas alteraciones es la diabetes y el síndrome de Guillain-Barré y la más grave el estado de muerte cerebral, en el cual ya no se presenta ninguna actividad tónica vagal que pueda abatir la atropina.

Se cuenta con métodos microquímicos para la medición de la noradrenalina (NA) e hidroxilasa beta de dopamina en el suero. En condiciones normales, cuando una persona cambia de una posición inclinada a una erguida, los valores séricos de NA se elevan dos o tres veces. En personas con deficiencia autónoma central y periférica, no existe elevación o es muy ligera al ponerse de pie o con el ejercicio. En pacientes con una forma rara de disautonomía simpática se observa una deficiencia de la enzima hidroxilasa beta de dopamina.

En resumen, las pruebas no invasivas señaladas en el cuadro 26-1 y descritas antes son bastante adecuadas para la investigación clínica de la función vegetativa. Low insiste en que las pruebas más informativas son las cuantitativas, que se han estandarizado y validado en sujetos con trastornos vegetativos leves y graves. A la cabecera, las más apropiadas son las mediciones de los cambios del pulso y presión arterial ortostáticos, reacción de la presión arterial a la maniobra de Valsalva, estimación de los cambios del pulso con la respiración profunda, reacciones pupilares a la luz y la oscuridad, y estimación burda de la sudación de palmas de las manos y plantas de los pies. De los resultados de estas pruebas y de la situación clínica depende la necesidad de solicitar otras pruebas más.

TRASTORNOS CLÍNICOS DEL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO

Parálisis vegetativa aguda (polineuropatía disautónoma; pandisautonomía pura)

Desde que Young y colaboradores describieron por primera vez este trastorno en 1975 se registraron muchos más casos tanto en adultos como en niños. El individuo desarrolla, a lo largo de un periodo que dura una semana o unas cuantas semanas, cierta combinación de anhidrosis, hipotensión ortostática, parálisis de los reflejos pupilares, pérdida de la lagrimación y salivación, impotencia, trastornos de la función vesical e intestinal (retención urinaria, flatulencia posprandial e íleo o estreñimiento) y pérdida de ciertas reacciones pilomotoras y vasomotoras en la piel (enrojecimiento e intolerancia al calor). Suelen preservarse las funciones somatosensorial y refleja. La fatiga grave es una queja habitual en la mayoría de los pacientes y en otros lo son el dolor abdominal y los vómitos. Algunos desarrollan apnea del sueño o síndrome de secreción excesiva de hormona antidiurética (lo que causa hiponatremia). La concentración de proteínas en el líquido cerebroespinal (CSF) es normal o está ligeramente aumentada.

Los datos clínicos y de laboratorio indican que están afectadas las partes simpática y parasimpática del sistema nervioso vegetativo, sobre todo en la porción posganglionar. Al parecer, las fibras nerviosas somáticas sensitivas y motoras se encuentran indemnes o sólo están afectadas en grado ligero, aunque muchos sujetos se quejan de parestesias y han perdido a menudo los reflejos tendinosos. En uno de los pacientes descritos por Low y colaboradores se identificaron pruebas fisiológicas y morfológicas (biopsia del nervio safeno externo) de pérdida de fibras somáticas mielínicas y amielínicas pequeñas y focos de células mononucleares epineurales; en otros casos las cuentas de fibras de nervio safeno externo resultaron normales; en un caso de necropsia, en el cual también había pérdida sensorial, se reconoció infiltración linfocítica en los nervios sensoriales y vegetativos (Fagius y col.). Se dice que el paciente original descrito por Young y colaboradores y la mayoría de los otros individuos con disautonomía pura se recuperaron por completo o casi del todo en varios meses; empero, algunos de los pacientes de los autores conservaron los trastornos de las funciones gastrointestinales y sexuales. Además de esta forma idiopática de parálisis autónoma, algunos casos son posinfecciosos y existe una forma paraneoplásica similar aunque rara (pág. 586). Se encuentran anticuerpos contra los receptores ganglionares de acetilcolina en la mitad de los casos idiopáticos y en una cuarta parte de los paraneoplásicos (Vernino y col.).

Algunos de los niños con esta afección y unos cuantos adultos han experimentado de manera predominante disautonomía colinérgica con dolor y disestesias (Kirby y col.). Hay poca hipotensión postural o ninguna en esta forma de la enfermedad y la evolución ha sido más crónica que en la disautonomía completa antes descrita.

En vista de la aparición de trastornos vegetativos idénticos en algunos casos del síndrome de Guillain-Barré y de la elevada incidencia de grados menores de debilidad, pérdidas de los reflejos y elevación de las proteínas en el CSF, y en especial parestesias en caso de polineuropatía disautónoma, parece probable que este último padecimiento sea también una polineuropatía inmunitaria que afecta las fibras vegetativas dentro de los nervios periféricos, en muchos sentidoso comparable a lo que sucede en el síndrome de Guillain-Barré. Los datos de necropsia informados por Fagius y colegas, ya mencionados, se inclinan a favor de esta relación. En los animales

se ha provocado parálisis vegetativa mediante inyección de extractos de ganglios simpáticos y el coadyuvante de Freund (Appenzeller y col.), semejante a la neuritis inmunitaria experimental, que se emplea como modelo animal del síndrome de Guillain-Barré.

Una forma adquirida de la intolerancia ortostática, que se conoce como *hipotensión ortostática simpatotónica* (Polinsky y col.), puede representar otra variante o una forma parcial de parálisis vegetativa. En este síndrome, a diferencia de las formas frecuentes de hipotensión ortostática (véase abajo), la disminución de la presión arterial se acompaña de taquicardia. Hoeldtke y colaboradores, quienes describieron a cuatro de estos pacientes, encontraron que los reflejos vasomotores y la producción de NA eran normales; estos investigadores consideraron que el padecimiento es una afección de las neuronas simpáticas torácicas bajas y lumbares. Se desconoce su relación con una entidad similar del *síndrome de taquicardia ortostática primaria* y con la intolerancia ortostática vinculada con el síndrome de fatiga crónica, pero la astenia es una característica común a todas estas anomalías. Asimismo, síndromes semejantes se conocieron en el pasado como astenia neurocirculatoria ("corazón de soldado", síndrome de Da Costa; véase cap. 24). Los autores prefieren ver dichos síndromes llamados de intolerancia ortostática como parte de los trastornos de la astenia-ansiedad. Los cambios autónomos representan la sobreactividad simpática en individuos susceptibles.

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton Uno de los aspectos típicos del síndrome miasténico de Lambert-Eaton totalmente desarrollado, que se describe con mayor amplitud en la página 1259, es una *disautonomía* que se caracteriza por sequedad de boca, impotencia, dificultad para iniciar el chorro urinario y estreñimiento. Es posible hallar anticuerpos circulantes que interfieren con la descarga de ACh en los sitios muscarínicos y nicotínicos.

Insuficiencia vegetativa primaria (IVP), hipotensión ortostática idiopática (HOI)

En la actualidad se sabe que este estado clínico se debe por lo menos a dos anormalidades. Una es una enfermedad degenerativa de la madurez y la parte tardía de la vida, que Bradbury y Eggleston describieron por primera vez en 1925 y que designaron como *hipotensión ortostática idiopática*. Este término no es del todo correcto puesto que pone de relieve sólo un aspecto de la insuficiencia vegetativa e ignora los trastornos de la sudación y funciones vesical y sexual concomitantes. Se afirma que en este padecimiento las lesiones abarcan sobre todo a las neuronas simpáticas posganglionares (Petito y Black); el sistema parasimpático se mantiene relativamente indemne y no se daña el sistema nervioso central. En el segundo trastorno, más común, descrito por Shy y Drager, las neuronas preganglionares del asta lateral de los segmentos raquídeos espinales torácicos degeneran; estos cambios son la causa de la hipotensión ortostática. Más tarde se agregan signos de enfermedad de núcleos basales o cerebelo, o ambas, y en este caso el cuadro recibe el nombre de *atrofia de múltiples sistemas* (un término descriptivo desafortunado, en opinión de los autores, como lo expresan en los caps. 18 y 39). En ambos tipos de hipotensión ortostática pueden coexistir anhidrosis, impotencia y atonía vesical, pero el problema principal es la lipotimia de origen ortostático.

La distinción clínica entre estos dos tipos de hipotensión ortostática depende, en gran medida, de la aparición, con el paso del tiempo, de signos acompañantes del sistema nervioso central (CNS), como se describe más adelante. La diferenciación entre los tipos posganglionar y preganglionar central de la enfermedad se basa también en las pruebas farmacológicas y neurofisiológicas, pero debe insistirse en que los criterios establecidos aquí no se ajustan siempre a la experiencia clínica. A pesar de ello Cohen y colaboradores, que estudiaron las funciones sudomotora y vasomotora posganglionares de 62 sujetos con hipotensión ortostática idiopática, observaron que pocas veces surgían los signos de desnervación posganglionar en personas con el tipo central, según la clasificación.

En el tipo posganglionar, las concentraciones plasmáticas de NA son subnormales mientras el paciente se encuentra en decúbito, a causa de la falla de las terminaciones nerviosas dañadas para sintetizar o descargar catecolaminas. Cuando el paciente se pone de pie no se incrementan las concentraciones de NA, como sucede en la persona normal. También en este tipo se observa hipersensibilidad de desnervación a la noradrenalina administrada. En el tipo preganglionar central (Shy-Drager), son normales los valores plasmáticos de noradrenalina con el sujeto en reposo, pero, una vez más, al estar el sujeto de pie no sobreviene el aumento compensador y es normal la respuesta a la noradrenalina exógena. En los dos son subnormales las concentraciones plasmáticas de la hidroxilasa beta de dopamina, enzima que convierte a la dopamina en NA (Ziegler y col.). Es difícil el empleo de estas pruebas neuroquímicas en el ejercicio clínico y los datos publicados no son consistentes. Debe consultarse la monografía de Low para encontrar los detalles de los procedimientos.

Los estudios patológicos descubrieron que el tipo central de insuficiencia autónoma es un tanto heterogéneo. Oppenheimer, quien recopiló todos los casos centrales informados con necropsias completas, halló que se distribuían en dos grupos, uno al que Adams designó como *degeneración estriatonígrica* o, más tarde, *síndrome de Shy-Drager,* en el que la insuficiencia vegetativa se acompañaba de un síndrome parkinsoniano, y a menudo presencia de inclusiones citoplásmicas en las neuronas simpáticas, y el otro con afección del estriado, cerebelo, puente y bulbo raquídeo pero sin inclusiones, lo que antes se denominaba *degeneración olivopontocerebelosa* (ahora se considera que son inclusiones citoplásmicas gliales y neuronales en todos estos casos). Ambas alteraciones ahora se refieren de manera menos rígida como *atrofia general o sistémica múltiple* y se describe en el capítulo 39. En ambos grupos la insuficiencia vegetativa parece relacionarse con degeneración de las células del asta lateral de la médula torácica. Hay también una degeneración de células nerviosas en los núcleos vagales, tanto como en los del fascículo solitario, el locus ceruleus y los núcleos vegetativos sacros, lo que explica la debilidad abductora laríngea (en algunos casos son característicos la parálisis y el estridor laríngeos), la incontinencia y la impotencia. Se agotan la noradrenalina y la dopamina contenidas en el hipotálamo (Spokes y col.). Los ganglios simpáticos han sido normales; una excepción es el caso de Rajput y Rozdilsky, en el que se identificó degeneración de la mayor parte de las células ganglionares. En la enfermedad de Parkinson, en la cual algunas veces el desmayo es un problema, existen cuerpos de Lewy en las células ganglionares simpáticas.

El *tratamiento* de la hipotensión ortostática consiste en hacer que el paciente duerma con la cabecera de la cama elevada, administrar las medicaciones mineralocorticoides como acetato de fludrocortisona a la dosis de 0.1 mg dos veces al día o midodrina a partir de 2.5 mg cada cuatro horas y elevación lenta de la dosis hasta 5 mg cada cuatro horas, y aplicar medias elásticas que compriman las venas de las piernas y el abdomen bajo.

Neuropatía periférica con hipotensión ortostática secundaria

El trastorno de la función vegetativa, del cual el aspecto de mayor gravedad es la hipotensión ortostática, puede ocurrir como parte de las neuropatías periféricas más comunes agudas o crónicas (p. ej., Guillain-Barré, diabética, alcoholiconutricional, amiloide, tóxica por metales pesados y porfírica). La enfermedad del sistema nervioso periférico puede alterar la circulación de dos maneras: se afectan los barorreceptores, con lo que se interrumpen los reflejos homeostáticos normales en el lado aferente, o se dañan las fibras simpáticas posganglionares eferentes en los nervios espinales. No es necesario que la gravedad de la insuficiencia vegetativa sea paralela al grado de debilidad motora. Un aspecto adicional de las

disautonomías agudas es la tendencia a desarrollar hiponatremia, posiblemente como resultado de la disfunción de las fibras aferentes a partir de los receptores de volumen del cayado aórtico, lo que desencadena la descarga de vasopresina. Los mismos barorreceptores de tensión participan también en la hipertensión que a veces complica estas neuropatías agudas.

De relevancia particular es el trastorno vegetativo que acompaña a la neuropatía diabética. Se manifiesta en la forma de impotencia, estreñimiento o diarrea (en particular durante la noche), hipotonía vesical, gastroparesia e hipotensión ortostática, fenómenos todos combinados de alguna manera. Existen invariablemente signos de polineuropatía sensitiva, que consiste en pérdida distal de la sensación vibratoria y térmica, y del dolor y reducción o pérdida de los reflejos del tobillo; empero, una vez más podría no ser paralela la gravedad de la afección de ambos sistemas de fibras nerviosas. Las pupilas suelen ser pequeñas y se reduce la amplitud de la constricción de éstas a la luz (pupilas de Argyll-Robertson), lo cual se atribuye a la alteración de los ganglios ciliares. Ha sido difícil valorar la base patológica de las otras características, dada la frecuencia de artefactos en los ganglios simpáticos en el material de necropsia. Duchen y colaboradores atribuyeron el trastorno vegetativo a la vacuolización de las neuronas ganglionares simpáticas, necrosis celular e inflamación, pérdida de fibras mielínicas en los vagos y ramos comunicantes blancos, y pérdida de células del asta lateral en la médula espinal. Se cree que estos últimos cambios son secundarios.

Otra polineuropatía con disautonomía extraordinariamente acentuada es la consecutiva a amiloidosis. Por lo regular, hay una pérdida extensa de la sensación de dolor y térmica; pueden estar reducidas también otras formas de sensación en menor grado. La función motora se altera mucho menos. Está más afectada la función simpática que la parasimpática. Son variables la iridoplejía (parálisis pupilar) y los trastornos de otras funciones del músculo liso y glandulares. Las polineuropatías diabética y amiloide se describen con más detalle en el capítulo 46.

En el capítulo 18 se presentan los tipos primario y secundario de la hipotensión ortostática y sus relaciones con el síncope.

Neuropatía vegetativa en lactantes y niños (síndrome de Riley-Day) y otras disautonomías hereditarias

Alude a una enfermedad familiar que se hereda como rasgo autosómico recesivo. Los síntomas principales son hipotensión postural y labilidad de la presión arterial, regulación deficiente de la temperatura, disminución de la audición, hiperhidrosis, manchas de la piel, insensibilidad al dolor, labilidad emocional y vómito cíclico. Los reflejos tendinosos son hipoactivos y es común una ligera lentificación de las velocidades de conducción de los nervios motores. Hay desnervación de la sensibilidad de las pupilas y otros elementos anatómicos. El signo patológico principal es la deficiencia de neuronas en los ganglios cervicales superiores y en las astas laterales de la médula espinal. Además, Aguayo y Dick y colegas (véase también la pág. 1159) reconocieron un número disminuido de fibras nerviosas amielínicas en el nervio safeno externo. Es poco probable que esta afección represente una falla de la migración embriológica o de la formación de las neuronas simpáticas de primero y segundo órdenes. Se sabe ahora que el defecto mencionado es resultado de la mutación del gen que codifica una proteína vinculada con el regulador de la transcripción, Ikappa B (Anderson y col.).

Los síntomas autónomos también representan un rasgo notorio de la neuropatía de fibras pequeñas de la enfermedad de Fabry (deficiencia de galactosidasa alfa) como consecuencia de la acumulación de ceramida en las neuronas hipotalámicas y de la columna intermediolateral (págs. 839 y 1159).

Robinson y colegas describieron otra forma heredada de disautonomía periférica, reconocible por dolor intenso en los pies durante el ejercicio y un patrón autosómico dominante de herencia. Los dolores lancinantes de los pies se acentuaban al doblarse, ponerse en cuclillas y arrodillarse. No había reacción de sudor a la inyección intradérmica de ACh a la concentración de 1% ni se encontraron fibras vegetativas en las biopsias de la piel en sacabocado. Se excluyó la presencia de enfermedad de Fabry.

Insuficiencia vegetativa en ancianos

La hipotensión ortostática es preponderante en los ancianos, tanto que ha resultado difícil establecer normas sobre los cambios de la presión arterial y el pulso. Caird y colaboradores informaron que, entre los individuos que tenían más de 65 años de edad y que vivían en su hogar, 24% experimentó disminución de la presión arterial sistólica de 20 mmHg al ponerse de pie, 9% lo hizo de 30 mmHg y 5% de 40 mmHg. Se ha comprobado también un aumento de la frecuencia de trastorno de la termorregulación. Los ancianos son, por añadidura, más propensos a desarrollar hipotermia y, cuando se exponen a temperaturas ambientales elevadas, sufren hipertermia. La pérdida de la sudación de las partes inferiores del cuerpo y el incremento de ella en la cabeza y los brazos reflejan quizá una neuropatía o neuronopatía seniles. El número de células ganglionares sensitivas disminuye con el paso de la edad (Castro). También aumentan con el paso de la edad la impotencia e incontinencia aunque, desde luego, pueden deberse a diversos procesos patológicos además de la insuficiencia vegetativa.

Tiene interés que el tipo idiopático de la neuropatía de fibras pequeñas observado de manera predominante en las mujeres ancianas (síndrome de "manos y pies ardientes") carece de aspectos vegetativos concomitantes (cap. 46).

Síndromes de Horner (oculosimpático) y del ganglio estrellado

La interrupción de las fibras simpáticas posganglionares en cualquier punto del trayecto de las arterias carótidas internas o una lesión de ganglio cervical superior originan miosis, ptosis del párpado y abolición de la sudación en una mitad de la cara; este conjunto ha sido llamado con mayor propiedad síndrome de Bernard-Horner o simplemente de Horner (véase también la pág. 242). Este mismo síndrome puede deberse en forma menos obvia a la interrupción de las fibras preganglionares en cualquier punto entre su origen en la columna celular intermediolateral de los segmentos C8 a T2 y el ganglio cervical superior o por interrupción de la vía hipotalamoespinal descendente directa a la altura del tegmento del tallo cerebral o de la médula espinal cervical. Las causas comunes son la invasión neoplásica o inflamatoria de los ganglios linfáticos cervicales o la parte proximal del plexo braquial, el traumatismo quirúrgico y de otros tipos a las estructuras cervicales (p. ej., catéteres venosos yugulares), la disección de la arteria carótida, las lesiones siringomiélicas o traumáticas del primero y segundo segmentos medulares torácicos y los infartos u otras lesiones de la parte lateral del bulbo raquídeo (síndrome de Wallenberg). Existe también una variedad idiopática que algunas veces es hereditaria. Si se desarrolla síndrome de Horner al principio de la vida, el iris del lado afectado no se pigmenta y se conserva de color azul o gris pardusco moteado (heterocromía irídea).

Las lesiones del ganglio estrellado, por ejemplo compresión por un tumor que se origina en el surco superior del pulmón, dan lugar a la interesante combinación de síndrome de Horner y parálisis de los reflejos simpáticos de la extremidad (la mano y el brazo se encuentran secos y calientes). En caso de lesiones preganglionares pueden desarrollarse bochornos faciales en el lado del trastorno simpático; éste se pone de manifiesto en algunos casos con el ejercicio (efecto de arlequín).

Keane ha ofrecido datos sobre la frecuencia relativa de las lesiones que producen parálisis oculosimpática (de Horner). De 100

casos sucesivos, 63 eran del tipo central por accidente vascular cerebral del tallo cerebral, 21 resultaron preganglionares por traumatismo o tumores del cuello, 13 posganglionares por causas diversas y en tres casos no fue posible la localización (véase el cap. 14 para una descripción más detallada).

En el capítulo 14 se consideraron con extensión los trastornos pupilares relacionados con lesiones del nervio oculomotor, pupila de Adie y otras anomalías parasimpáticas y simpáticas de la función pupilar. La combinación de anhidrosis segmentaria y una pupila de Adie se conoce algunas veces como el *síndrome de Ross*; puede ser de presentación abrupta e idiopática o puede seguir a una infección vírica.

Parálisis simpática y parasimpática en la cuadriplejía y paraplejía

Las lesiones de los segmentos C4 o C5 de la médula espinal, si son completas, interrumpen todo el control suprasegmentario de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático sacro. Se observan en gran parte los mismos efectos en caso de lesiones de la parte alta de la médula torácica (por arriba de T6). Las lesiones torácicas más bajas dejan gran parte de las vías simpáticas descendentes intactas y sólo se interrumpe el control parasimpático sacro descendente. La causa ordinaria de estos estados es la necrosis traumática de la médula espinal, pero pueden deberse también a infarto, ciertas formas de mielitis y tumores.

Como se considera con más detalle en el capítulo 44, el efecto inicial de la sección transversal aguda de la médula cervical es la abolición de todas las funciones sensitivomotoras y vegetativas de la médula espinal aislada. Los cambios vegetativos consisten en hipotensión, pérdida de la sudación y piloerección, íleo paralítico y atonía gástrica y parálisis vesical. Están reducidas las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina. Tal estado, que se conoce como *choque espinal*, se prolonga varias semanas. No se han identificado los mecanismos básicos, pero se encuentran bajo investigación los cambios de los neurotransmisores (catecolaminas, endorfinas, sustancia P y 5-hidroxitriptamina).

Una vez que se disipa el choque espinal, se recuperan las funciones simpática y parasimpática, puesto que persisten intactas las conexiones vegetativas aferentes y eferentes dentro de los segmentos aislados de la médula espinal, aunque ya no están bajo el control de los centros superiores. En caso de *lesiones de la médula cervical* sobreviene la pérdida de los cambios cardiovasculares mediados de manera simpática como reacción a los estímulos que llegan al bulbo raquídeo. Sin embargo, los estímulos cutáneos (pinchazos de alfiler o frío) en los segmentos del cuerpo por debajo del sitio seccionado elevan la presión arterial. La disminución de ésta no se compensa mediante vasoconstricción simpática. De aquí que los cuadripléjicos sean proclives a la hipotensión ortostática. Pellizcar la piel por debajo de la lesión produce "piel de gallina" en los segmentos adyacentes. El calentamiento del cuerpo da por resultado enrojecimiento y sudación sobre la cara y cuello, pero no en el tronco y piernas. La vejiga y el intestino, incluidos sus esfínteres, que al principio se encuentran flácidos, se tornan automáticos conforme se recupera el control reflejo espinal. Puede haber una erección refleja del pene o priapismo e incluso eyaculación. En el caso de lesiones de la porción superior de la médula torácica, se observan grados semejantes, aunque de menor intensidad, de labilidad de la tensión arterial; en algunos de los pacientes que los autores atendieron y que tenían mielitis destructiva, una infección vírica con fiebre desencadenó episodios de disminución tensional a cifras aproximadas de 80/60 mmHg y un incremento rápido ulterior a 190/110 mmHg.

Después de un tiempo, el sujeto cuadripléjico puede desarrollar un *reflejo masivo* (pág. 1052), que se distingue por espasmos flexores de las piernas y vaciamiento involuntario de la vejiga acompañado de elevación de la presión arterial, bradicardia y sudación, lo mismo que reacciones pilomotoras en las partes que se hallan por debajo de los segmentos cervicales (*disreflexia vegetativa*). Se pueden inducir también estas reacciones mediante pinchazos de alfiler, movimientos pasivos, estímulos de contacto de las extremidades y el abdomen y presión sobre la vejiga. Se produce además una reacción vasopresora exagerada cuando se inyecta noradrenalina. En estos ataques, el sujeto experimenta parestesias de cuello, hombros y brazos; sensación de opresión en tórax y disnea; dilatación pupilar; palidez seguida por enrojecimiento de la cara; sensación de plenitud en la cabeza y los oídos y cefalea pulsátil. La NA y la dopamina plasmáticas se incrementan ligeramente durante la descarga vegetativa. Se puede observar infarto del miocardio, convulsiones y defectos visuales cuando los ataques de esta clase son graves y prolongados. Ha sido de utilidad la clonidina, a dosis hasta de 0.2 mg tres veces al día, para prevenir las crisis hipertensivas.

Crisis vegetativas agudas (tormenta simpática)

Diversos agentes tóxicos y farmacológicos como cocaína y fenilpropanolamina encierran el potencial de producir actividad excesiva repentina de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático: hipertensión grave y midriasis acompañada de signos de excitación del sistema nervioso central, entre ellos convulsiones. También se sabe que provocan efectos vegetativos los antidepresivos tricíclicos a dosis excesivas, pero en estos casos ocurre bloqueo colinérgico, cuyo resultado es sequedad de boca, bochornos, falta de sudación y midriasis. La principal preocupación con las sobredosis de antidepresivos tricíclicos es el desarrollo de arritmia ventricular, también con base vegetativa, presagiada por la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. El envenenamiento con insecticidas organofosforados (p. ej., Parathion), que son anticolinesterasas, da lugar a la combinación de *hiperactividad parasimpática* y parálisis motora (pág. 1037). La ingestión del rodenticida *N*-3-piridilmetil-*N'*-*p*-nitrofenilurea (PNU) origina un grado grave de trastorno vegetativo que incluye las funciones simpática y parasimpática posganglionares. El estado simpático exagerado que acompaña al tétanos, expresado por diaforesis, midriasis e hipertensión lábil o sostenida, se atribuye a las catecolaminas circulantes.

Algunos de los síndromes más impresionantes de hiperactividad simpática y de la médula suprarrenal sin oposición ocurren en caso de traumatismo craneoencefálico grave y hemorragia cerebral. Tres mecanismos se observan en momentos diferentes: descarga de catecolaminas suprarrenales en el momento del ataque, con hipertensión aguda y taquicardia; una reacción vasopresora mediada por el tallo cerebral (reacción de Cushing); y un fenómeno tardío, consistente en hipertensión extrema, diaforesis profusa y dilatación pupilar, que aparece en crisis de varios minutos o más durante los periodos de postura extensora rígida (las llamadas "convulsiones diencefálicas vegetativas" de Penfield, descritas más adelante y en el capítulo 35 en relación con el traumatismo craneal).

En cuanto al primer tipo de respuesta simpática, las evidencias experimentales sugieren que los núcleos de la formación reticular caudal del bulbo raquídeo (reticular gigantocelular y parvicelular) pueden precipitar reacciones hipertensivas intensas. Estos centros nucleares se inhiben de manera tónica por el núcleo del fascículo solitario (NFS), el cual recibe impulsos aferentes de los barorreceptores y los quimiorreceptores arteriales. Por lo tanto, las lesiones bilaterales del NFS generan elevaciones extremas de la presión sanguínea y es probable que también intervengan en la génesis del edema pulmonar "neurógeno" (pág. 488). Estos efectos se eliminan mediante la sección de la médula espinal cervical y por medio del bloqueo adrenérgico alfa.

La *respuesta*, reflejo o "reacción" *de Cushing*, como éste la describió, ocurre como resultado de un incremento súbito de la pre-

sión intracraneal. Consiste en la tríada de hipertensión, bradicardia y respiración lenta e irregular secundaria a la estimulación de las regiones mecanorreceptoras de la región paramediana del bulbo raquídeo caudal (Hoff y Reis). Áreas similares sensibles a la presión en la región cervical superior de la médula espinal causan la respuesta de Cushing cuando la presión intraespinal se eleva en forma brusca; en animales se encontró un área vasodepresora del bulbo raquídeo ventral que actúa de la forma opuesta. La causa próxima de la reacción de Cushing es la distorsión mecánica de la porción inferior del tallo cerebral, sea por una masa de la fosa posterior o, con más frecuencia, por una gran hemorragia o tumor en uno de los hemisferios o una hemorragia subaracnoidea que eleva la presión dentro del cuarto ventrículo. A menudo sólo se observa el componente hipertensivo de la reacción, en el que la presión sanguínea sistólica alcanza valores de 200 mmHg, lo que sugiere de manera falsa la presencia de un feocromocitoma o estenosis de la arteria renal. De acuerdo con la experiencia de los autores, los casos más graves de este tipo de hipertensión de origen central ocurren en niños con tumores cerebelosos que presentan cefalea e hipertensión sistólica extrema. Se pueden presentar dificultades para diferenciar esta respuesta de la encefalopatía hipertensiva, en especial de casos que derivan de la hipertensión renovascular, la cual se acompaña, de cualquier manera, de cefalea y papiledema. Para distinguir entre ambas, es útil observar que la encefalopatía hipertensiva se vincula con taquicardia o un ritmo cardiaco normal y que las cifras de la presión sanguínea sistólica por arriba de 210 mmHg son raras en la respuesta de Cushing.

En cuanto al tercer tipo de hiperactividad simpática, Penfield describió paroxismos de hipertensión, diaforesis intensa, enrojecimiento de la piel y midriasis en pacientes comatosos y los atribuyó a epilepsia (*crisis diencefálicas*), aunque su paciente original tenía un tumor que obstruía el agujero de Monro. Se han descrito muchos ataques similares, en los que algunas otras características incluyen la elevación de la temperatura justo antes del paroxismo, respiraciones cíclicas y escalofrío. A menudo las sábanas están húmedas y la frente del sujeto está cubierta por gotas de sudor. Muchos individuos que exhiben dichos paroxismos están descorticados por lesiones traumáticas de la porción profunda de la sustancia blanca cerebral o por una hidrocefalia aguda, lo cual fue la probable explicación de los casos de Penfield; es muy claro que no son epilépticos. Los autores han conceptualizado estos ataques como el resultado de la suspensión de influencias inhibitorias sobre el hipotálamo, lo que causa, en efecto, un sistema nervioso autónomo descorticado hipersensible. Se piensa que la alteración es análoga a la sobreactividad de los mecanismos posturales extensores y opistotónicos que aparecen ante una ligera provocación en los mismos cuadros clínicos. La morfina y la bromocriptina han sido útiles para la supresión del síndrome y los bloqueadores adrenérgicos beta reducen la hipertensión y taquicardia.

Durante los episodios de descarga simpática intensa existen *alteraciones en el ECG*, sobre todo en el segmento ST y las ondas T; en los casos extremos se observan evidencias de daño al miocardio. No se conoce el papel de la inervación simpática directa del corazón en la producción de estas anormalidades miocárdicas, pero se ha propuesto como una causa las oscilaciones de la noradrenalina y cortisol circulantes consecutivas a una hemorragia subaracnoidea y traumatismo. También se propone un mecanismo hiperadrenérgico similar para explicar la muerte súbita por miedo, asma, estado epiléptico y sobredosis de cocaína. Las investigaciones de Schobel y colaboradores sugieren que la sobreactividad simpática sostenida es la causa de la hipertensión de la *preeclampsia*, la cual se considera en cierta forma un estado de disautonomía. En las revisiones de Samuels y Ropper se encuentra mayor información acerca de estos tópicos.

A los centros presores de la porción ventrolateral del bulbo raquídeo se le atribuye una participación en el mantenimiento de la *hipertensión esencial*. Geiger y colaboradores retiraron asas de las ramas de la arteria cerebelosa posteroinferior de la superficie ventrolateral del bulbo raquídeo en ocho pacientes con hipertensión esencial intratable y notaron que siete mejoraron. La descompresión vascular de los nervios craneales ha demostrado ser una medida terapéutica confiable para el espasmo hemifacial y algunos casos de vértigo y neuralgia del trigémino, como se expone en el capítulo 4, pero el conocimiento de que la compresión vascular de la porción ventral del bulbo raquídeo como un mecanismo válido de hipertensión esencial es una medida terapéutica útil que exige una confirmación.

Efectos de la simpatectomía toracolumbar La resección quirúrgica del tronco simpático toracolumbar, practicada con amplitud en el decenio de 1940 para tratar la hipertensión, ha brindado al clínico los ejemplos más claros de lesión extensa del sistema nervioso simpático periférico, aunque se había sospechado desde mucho tiempo antes un defecto similar en la hipotensión ortostática primaria (véase antes). Es sorprendente que, en general, la simpatectomía toracolumbar bilateral produzca muy pocos trastornos de la función. Además de la pérdida de la sudación en las regiones desnervadas del cuerpo, la anomalía más pronunciada es un trastorno de los reflejos vasomotores. En la postura erguida son frecuentes el desmayo y el síncope consecutivos a la acumulación de sangre en el lecho esplácnico y extremidades inferiores; aunque la presión sanguínea puede caer de manera estable hasta el nivel de choque, se presenta escasa o ninguna palidez, náusea, vómito o sudación, los acompañantes habituales del síncope. Están preservadas las funciones vesical, intestinal y sexual, aunque en ocasiones el paciente eyacula semen hacia la uretra posterior y la vejiga. No se han encontrado anomalías sostenidas de las funciones renal o hepática.

Trastornos de la sudación

La *hiperhidrosis* es resultado de la hiperactividad de las fibras nerviosas sudomotoras bajo diversas condiciones. Puede ocurrir como etapa excitatoria inicial de ciertas neuropatías periféricas (p. ej., la secundaria a arsénico o talio) e ir seguida de anhidrosis, y es un aspecto de los síndromes de dolor en la distrofia simpática refleja (págs. 121 y 189). Se relacionan con la sudación excesiva afecciones de las fibras nerviosas pequeñas que intensifican las reacciones adrenérgicas. La sudación excesiva se observa también como efecto localizado en mononeuropatías dolorosas (causalgia) y de manera difusa en ciertas polineuropatías dolorosas (síndrome de "pies ardientes"). Puede ocurrir un tipo de hiperhidrosis no termorreguladora en los parapléjicos espinales (pág. 1052 y como se mencionó antes). La pérdida de la sudación en una parte del cuerpo puede requerir un incremento compensatorio en las partes normales, por ejemplo la sudación excesiva de la cara y la parte alta del tronco que se produce en pacientes con sección transversal de la médula espinal torácica alta.

La *hiperhidrosis localizada* puede ser una queja notoria en algunos sujetos. Existe una variedad, al parecer de origen congénito, que afecta las palmas. La vergüenza social de una "mano suculenta", sudada o una "húmeda y pegajosa" es casi siempre intolerable. Se considera signo de nerviosismo, aunque muchas personas con este trastorno niegan tener otros síntomas neuróticos. Son frecuentes las manos frías y húmedas en individuos ansiosos y de hecho éste ha sido un signo de utilidad para distinguir los estados de ansiedad del hipertiroidismo, en el cual las manos están húmedas pero calientes. La extirpación de los ganglios simpáticos T2 y T3 alivia los casos más graves de sudación palmar; no se desarrolla síndrome de Horner si el ganglio T1 permanece intacto. En otros casos la hiperhidrosis afecta sobre todo a los pies.

La *anhidrosis* en áreas restringidas de la piel es un dato frecuente y de utilidad en caso de enfermedad de nervios periféricos.

Se debe a la interrupción de las fibras simpáticas posganglionares y se pueden trazar sus límites por medio de las pruebas del sudor descritas con anterioridad en este capítulo. La pérdida de la sudación corresponde al área de la pérdida sensitiva. En contraste, la sudación no se ve afectada en caso de enfermedad de las raíces espinales, ya que existe una mezcla intersegmentaria importante de los axones preganglionares una vez que entran en la cadena simpática.

Se conoce un síndrome anhidrótico posinfeccioso, algunas veces acompañado de hipotensión ortostática ligera. Se considera que el proceso es una forma limitada de la pandisautonomía ya descrita. Se dice que los corticoesteroides son benéficos, pero los autores no pueden apoyar dicha opinión.

Síndrome de Raynaud En 1862, Raynaud describió el trastorno que lleva su nombre y que se caracteriza por crisis dolorosas de blanqueamiento de los dedos de las manos causadas con mucha probabilidad por espasmo arterial digital. El cuadro clásico incluye una sucesión trifásica de cambios discrómicos que incluyen palidez, cianosis y más tarde rubor de dedos de manos o pies afectados, pero sólo 33% de los pacientes en cuestión no exhibe cianosis. El frío o el estrés emocional desencadenan los episodios y suelen ir seguidos de rubor en el calentamiento. En general los cambios discrómicos se acompañan de insensibilidad, parestesias y ardor. Es una enfermedad de comienzo temprano; la edad media en los casos idiopáticos es de 14 años y surge en diversas situaciones clínicas.

Muchos de los casos son idiopáticos, pero en 50%, aproximadamente, también coexisten con alguna conjuntivopatía y de ellas la principal es la esclerodermia (Porter y col.). En estos pacientes, con predominio femenino, cuyos síntomas digitales comienzan después de los 30 años, el síndrome de Raynaud puede aparecer mucho antes de que surja la esclerodermia u otro trastorno autoinmunitario reumático, hasta con diferencia de años; la enfermedad en cuestión suele aparecer en término de dos años. En un grupo pequeño, con predominio en varones, el síndrome se debe a un traumatismo local, como remar por tiempo prolongado en un día frío y en particular tras un traumatismo vibratorio producido por el empleo sostenido de un martillo neumático o un martillo y un cincel de mano (el síndrome es conocido en los mineros). Las causas menos frecuentes son arteriopatía obstructiva, como podría ocurrir en caso de síndrome del estrecho torácico, vasoespasmo producido por fármacos (cornezuelo del centeno, agentes citotóxicos, cocaína), lesión previa por frío (congeladura) y crioglobulinas. Aún así, en 64 de 219 pacientes estudiados por Porter y colaboradores, se clasificó el síndrome de Raynaud como idiopático y muchos de los casos de los autores corresponden a dicha clasificación. En épocas pasadas se llamada *enfermedad de Raynaud* a la forma idiopática, en tanto que el tipo que conllevaba alguna enfermedad se conocía como *fenómeno de Raynaud*. Se ha utilizado como medio auxiliar directo para identificar casos de conjuntivopatía la presencia de capilares deformados o en proliferación en el lecho ungueal, visible con oftalmoscopio.

Otros cuadros que atienden los neurólogos, entre ellos uno sobresaliente como el síndrome del túnel carpiano, pueden también originar sensibilidad al frío en los dedos de la mano. Los ataques de dolor y cambios discrómicos en los dedos por vasculitis, oclusión vascular ateroesclerótica y otras causas de enfermedad vascular oclusiva se asemejan sólo en forma superficial al fenómeno de Raynaud, pero conviene buscar las proteínas crioprecipitables en la sangre.

Sin importar cuál sea la enfermedad acompañante, parece que interviene uno de dos mecanismos en la patogenia del síndrome de Raynaud: mayor constricción arterial o disminución de la presión intraluminal. La primera, en su forma más pura, se observa en mujeres jóvenes con exposición al frío y se agrava con el estrés emocional; una caída de la presión intraluminal se vincula con una obstrucción arterial. El tratamiento se enfoca en las alteraciones adjuntas y la prevención de los factores precipitantes. Hasta el momento no se demuestra que la simpatectomía cervicotorácica represente una medida efectiva.

Lafferty y colaboradores indicaron que, a diferencia de muchas áreas del cuerpo, los nervios cutáneos de las manos y pies pueden inducir sólo efectos vasoconstrictores cuando se estimulan y que la dilatación es efecto de mediadores químicos. El mecanismo vasoconstrictor simpático permanece intacto, pero la simpatectomía suele ser ineficaz porque los mediadores químicos como la histamina controlan la vasodilatación. Las propiedades vasodilatadoras de las prostaglandinas han sido aprovechadas con beneficio, en algunos casos. Se plantea la hipótesis de que el óxido nítrico causa la vasoconstricción digital; por esa razón, se ha probado a los antagonistas de tal sustancia, como la L-arginina, para tratar el cuadro, con algunos buenos resultados, pero también se afirma que intervienen otros mediadores de la vasoconstricción, como las endotelinas peptídicas.

Tratamiento La estrategia neta es evitar la exposición al frío, como muchos de los pacientes afectados lo identificaron al momento en que recibieron atención por parte del médico. Es importante evitar el contacto con fármacos que originan vasoconstricción (como derivados del cornezuelo, simpatomiméticos, clonidina y agonistas de receptor serotonínico). Los bloqueadores de los canales del calcio son los más eficaces y de ellos el más usado es la nifedipina en dosis de 30 a 60 mg al día. Wigley, en su revisión, resume los demás tratamientos.

La *eritromelalgia*, descrita por primera vez por Weir y Mitchell, es un trastorno de causa desconocida, al igual que el mecanismo por el cual los pies y extremidades inferiores se vuelven rojos y dolorosos al exponerlos a temperaturas calurosas por periodos prolongados (pág. 189).

Trastornos de la función vesical

Las funciones de la vejiga urinaria y porción inferior de las vías urinarias —el almacenamiento y evacuación intermitente de orina— se realizan por tres componentes estructurales: la propia vejiga urinaria, cuyo principal componente es el gran músculo detrusor (liso); un esfínter funcional interno compuesto de músculo liso, y el esfínter externo estriado o diafragma urogenital. Los esfínteres aseguran la continencia; en el hombre, el esfínter interno también evita el reflujo de semen de la uretra durante la eyaculación. Para que ocurra la micción se deben relajar los esfínteres, lo que permite que el detrusor expela la orina de la vejiga urinaria hacia la uretra. Esto se acompaña de un mecanismo complejo que incluye sobre todo al sistema nervioso parasimpático (los nervios periféricos sacros derivados del segundo, tercero y cuarto segmentos sacros de la médula espinal y sus fibras somáticas sensoriomotrices) y, en menor extensión, fibras simpáticas derivadas de la región torácica. Contribuyen los “centros de la micción” del tallo cerebral con sus conexiones espinales y suprasegmentarias (fig. 26-5).

El músculo detrusor recibe inervación motora de células nerviosas de las columnas intermediolaterales de la sustancia gris, en particular del tercero, además del segundo y cuarto segmentos sacros de la médula espinal (el “centro detrusor”). Estas neuronas dan origen a las fibras preganglionares que hacen sinapsis en los ganglios parasimpáticos dentro de la pared vesical. Las cortas fibras posganglionares terminan en receptores colinérgicos muscarínicos de las fibras musculares. Existen también receptores adrenérgicos beta en el domo de la vejiga, los cuales se activan por fibras simpáticas procedentes de células nerviosas de la columna intermediolateral de los segmentos T10, T11 y T12. Estas fibras preganglionares pasan a través de los nervios esplácnicos inferiores hacia el ganglio mesentérico inferior (figs. 26-1 y 26-4); los axones simpáticos preganglionares y posganglionares se conducen por el nervio hipogástrico hacia el plexo pélvico y el domo vesical. El esfínter interno y la base de la vejiga (trígono) están formados de músculo de fibra lisa y también reciben inervación de cierta magnitud por parte de las fibras simpáticas de los nervios hipogástricos; sus re-

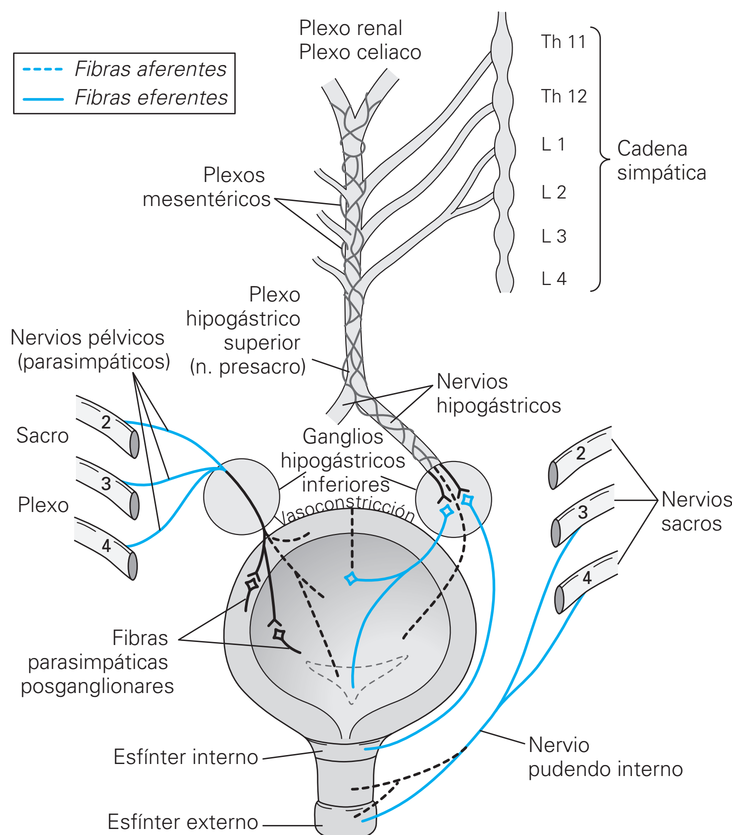


Figura 26-5. Inervación de la vejiga urinaria y sus esfínteres.

ceptores pertenecen más bien al tipo adrenérgico alfa, lo cual hace que la función del esfínter se pueda manipular terapéuticamente por medio de fármacos con actividad adrenérgica y también los colinérgicos de uso más común (véase adelante).

Los esfínteres uretral externo y anal están compuestos de fibras musculares estriadas. Su inervación, a través de los nervios pudendos, deriva de un compacto grupo de neuronas motoras somáticas (núcleo de Onuf) en la porción lateral de los astas anteriores de los segmentos sacros segundo, tercero y cuarto. Las células de la parte ventrolateral del núcleo de Onuf inervan el esfínter uretral externo y las células de la región dorsomedial, el esfínter anal. Las fibras musculares de los esfínteres responden a los efectos nicotínicos de la ACh.

Los nervios pudendos también contienen fibras aferentes que discurren desde la uretra y el esfínter externo hasta los segmentos sacros de la médula espinal. Estas fibras conducen impulsos para las actividades reflejas y, a través de conexiones con los centros superiores, para la sensibilidad. Es probable que algunas de estas fibras cursen a través del plexo hipogástrico, como lo indica el hecho de que los pacientes con lesiones transversales completas de la médula espinal de un nivel tan alto como T12 puedan percibir sensaciones vagas de molestia uretral. La vejiga es sensible al dolor y la presión; estas sensaciones se transmiten hacia los centros superiores por las vías sensitivas descritas en los capítulos 8 y 9.

A diferencia del músculo esquelético estriado, el detrusor, debido al efecto de su sistema posganglionar, es capaz de efectuar algunas contracciones, imperfectas en el mejor de los casos, después de la destrucción completa de los segmentos sacros de la médula espinal. El aislamiento de los centros de la médula sacra (lesiones transversales de la médula por arriba de los segmentos sacros) y sus nervios periféricos permite las contracciones del músculo detrusor, pero éstas no vacían por completo la vejiga; los sujetos con estas lesiones pueden desarrollar disinergia de los músculos detrusor y esfínter externo (véase adelante), lo que indica que la coordinación entre estos músculos debe producirse en estructuras supraespinales (Blaivas). En caso de lesiones transversales agudas de la parte superior de la médula, la función de los segmentos sacros queda abolida durante varias semanas, de la misma manera que las neuronas motoras de los músculos esqueléticos (estado de choque espinal).

El almacenamiento de orina, y a continuación el vaciamiento deficiente de la vejiga, son posibles sólo cuando los segmentos espinales, junto con sus fibras nerviosas aferentes y eferentes, se encuentran conectados con los llamados centros de la micción en el tegmento pontomesencefálico. En animales de experimentación, este centro (o centros) yace en el interior o junto al locus ceruleus. Al parecer, una región medial activa la micción, mientras que un área lateral es aparentemente más importante para la continencia. Estos centros reciben impulsos aferentes provenientes de los segmentos medulares sacros; sus fibras eferentes avanzan hacia abajo por los fascículos reticuloespinales en los cordones laterales de la médula espinal y activan las células del núcleo de Onuf, lo mismo que los grupos de células intermediolaterales de los segmentos sacros (Holstege y Tan). En gatos, los centros pontomesencefálicos reciben fibras descendentes desde las partes anteromediales de la corteza frontal, tálamo, hipotálamo y cerebelo, pero aún resta por definir con precisión en el hombre las vías que participan. Otras fibras, provenientes de la corteza motora, descienden en compañía de las fibras corticoespinales hacia las células del asta anterior de la médula sacra e inervan el esfínter externo. Según Ruch, las vías descendentes desde el tegmento mesencefálico son inhibitorias y las que provienen del tegmento pontino y la parte posterior del hipotálamo, facilitadoras. La vía que desciende con el fascículo corticoespinal desde la corteza motora es inhibitoria. En consecuencia, el efecto neto de las lesiones del encéfalo y de la médula espinal sobre el reflejo de la micción, al menos casos en animales, puede ser inhibitorio o facilitador (DeGroat).

Casi toda esta información se ha inferido de experimentos en animales; existe poco material patológico humano para corroborar el papel de los núcleos centrales y corteza cerebral en el control vesical. Fowler analiza de manera extensa la información disponible en un artículo muy recomendable. También es interesante el trabajo de Blok y colaboradores, quienes realizaron estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en sujetos voluntarios durante la micción. Se detectó un incremento del flujo sanguíneo en la porción derecha del tegmento pontino, región periacueductal, hipotálamo y porción inferior derecha de la corteza frontal. Cuando la vejiga estaba llena, pero los sujetos evitaban su vaciamiento, se observó un incremento de la actividad en el lado derecho del tegmento pontino. No se conoce con exactitud el significado de estos hallazgos lateralizados, pero el estudio apoya la idea de que los centros pontinos intervienen en la coordinación del vaciamiento.

El acto de la micción es reflejo y voluntario. Cuando la persona normal desea orinar, produce primero relajación voluntaria del perineo, seguida de manera sucesiva por aumento de la tensión de la pared abdominal, contracción lenta del músculo detrusor y abertura acompañante del esfínter interno; por último, tiene lugar la relajación del esfínter externo (Denny-Brown y Robertson). Es de utilidad pensar en la contracción del detrusor como reflejo espinal de estiramiento, sujeto a la facilitación y la inhibición desde los centros superiores. El cierre voluntario del esfínter externo y la contracción de los músculos perineales determinan que ceda la contracción del detrusor. Los músculos abdominales no tienen fuerza para iniciar la micción, salvo cuando el músculo detrusor no funciona con normalidad. La limitación voluntaria de la micción es un asunto cerebral mediado por fibras que se originan en los lóbulos frontales (región motora paracentral); tales fibras descienden por la médula espinal justo por delante y en relación medial

con los fascículos corticoespinales y terminan en las células de las astas anteriores y en las columnas celulares intermediolaterales de los segmentos sacros, como se describió con anterioridad. La coordinación de la función del detrusor y de la del esfínter externo depende sobre todo de la vía descendente desde el tegmento pontino dorsolateral.

Con respecto a las enfermedades neurológicas que ocasionan la disfunción vesical, casi siempre urgencia urinaria, la esclerosis múltiple es por mucho la más común. En la clínica de Fowler, otros trastornos de la médula espinal explicaron el 12% de los casos, las enfermedades degenerativas (enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica) el 14% y las lesiones del lóbulo frontal el 9%.

Estos datos y los principios fisiológicos ya formulados antes permiten comprender los efectos de las siguientes lesiones sobre la función vesical:

1. *Destrucción completa de la médula por debajo de T12*, como en caso de traumatismo, mielodisplasias, tumor, angioma venoso y mielitis necrosante. La vejiga está paralizada y el individuo no se percata de su estado de plenitud; es imposible el inicio voluntario de la micción; el tono del músculo detrusor queda abolido y la vejiga se distiende conforme se acumula orina en ella hasta que se produce incontinencia por reflujo; la micción es posible sólo mediante la maniobra de Credé, es decir, compresión abdominal baja y esfuerzos con los músculos del abdomen. Por lo general se afectan de manera similar el esfínter anal y el colon, y hay anestesia “en silla de montar” y supresión de los reflejos bulbocavernoso y anal, así como de los reflejos tendinosos en las piernas. El cistometrograma manifiesta presión baja sin contracciones de vaciamiento.
2. *Enfermedad de las neuronas motoras sacras en la sustancia gris espinal, raíces anteriores o nervios periféricos*, como sucede en caso de meningomielocele lumbosacro y síndrome de la médula comprimida. Ésta es, en efecto, una parálisis de la motoneurona inferior de la vejiga. El trastorno de la función vesical es el mismo que el descrito en el punto 1, con excepción de que están intactas las sensibilidades sacra y vesical. Diferentes causas se vinculan con los trastornos de la cola de caballo, el más frecuente de los cuales es la compresión por un tumor o disco epidural, la meningitis neoplásica y la radiculitis por herpes o citomegalovirus. Es notable que el paciente histérico puede suprimir la función motora y experimentar una distensión semejante de la vejiga (véase más adelante).
3. *Interrupción de las fibras sensitivas aferentes* desde la vejiga, como ocurre en la diabetes y la tabes dorsal, que deja indemnes las fibras nerviosas motoras. Ésta es una parálisis vesical sensitiva primaria. También en este caso el trastorno de la función es el mismo que el de los puntos 1 y 2. Aunque una parálisis vesical flácida (atónica) puede ser sólo motora o sensitiva, como ya se describió, en la mayoría de las situaciones clínicas existe una *interrupción de la inervación aferente y de la eferente*, como en la compresión en cola de caballo o una polineuropatía grave. Por lo regular las neuropatías son las que afectan sobre todo las fibras pequeñas (diabética, amiloide, etc.), pero también se observa retención urinaria en determinadas neuropatías agudas, como el síndrome de Guillain-Barré.
4. *Lesiones superiores de la médula espinal por encima de T12;* éstas provocan un *reflejo neurógeno (espástico) vesical*. Además de la esclerosis múltiple y mielopatía traumática, las cuales son las causas más comunes, la mielitis, espondilosis, malformaciones arteriovenosas, siringomielia y paraparesia espástica tropical dan lugar a un trastorno vesical de este tipo. Si la lesión medular es de inicio repentino, el músculo detrusor sufre los efectos del choque espinal. En esa etapa se acumula la orina, que distiende a la vejiga al punto del rebosamiento. Conforme ceden los efectos del choque espinal, el músculo detrusor suele volverse hiperactivo, y como el paciente es incapaz de inhibir el detrusor y controlar el esfínter externo, los resultados son urgencia, micción precipitada e incontinencia. Las lesiones incompletas originan grados variables de urgencia para la micción. En el caso de cuadros de evolución lenta que afectan la porción superior de la médula como la esclerosis múltiple, con el tiempo empeoran la espasticidad vesical y la urgencia para la micción, y la incontinencia se torna más frecuente. Por añadidura, está alterado el inicio de la micción voluntaria y reducida la capacidad vesical. La sensación vesical depende de la extensión en que estén afectadas las vías sensoriales. Se preservan los reflejos bulbocavernoso y anal. El cistometrograma revela contracciones no inhibidas del músculo detrusor como reacción a los volúmenes pequeños de líquido. Más intrigantes para los autores son los casos de lesión de la médula espinal cervical en los cuales no regresa la actividad refleja del mecanismo sacro; la vejiga se mantiene hipotónica.
5. *Vejiga neurógena de tipo mixto*. En los padecimientos como esclerosis múltiple, degeneración combinada subaguda, médula anclada y meningomielitis sifilítica la función de la vejiga puede estar trastornada a causa de lesiones múltiples, por ejemplo en raíces espinales, neuronas sacras o sus fibras de salida y segmentos espinales superiores. El cuadro resultante es una combinación de las parálisis vesicales de los tipos sensitivo, motor o espástico.
6. *Lesión por estiramiento de la pared vesical*, como en el caso de la obstrucción anatómica del cuello vesical y, en ocasiones, durante la retención voluntaria repetida de orina, por ejemplo en la histeria. La sobredistensión repetida de la pared vesical suele dar por resultado grados variables de descompensación del músculo detrusor y atonía o hipotonía permanentes, si bien no son claras las evidencias de este mecanismo. La pared vesical se vuelve fibrótica y se incrementa de modo considerable la capacidad vesical. Las contracciones de vaciamiento son insuficientes y hay un gran volumen residual, incluso después de la maniobra de Credé y la contracción intensa de los músculos abdominales. Como sucede con las parálisis motoras y sensitivas, el paciente experimenta cistitis, reflujo ureteral, hidronefrosis y pielonefritis y formación de cálculos.

   Se observa retención urinaria en mujeres con ovarios poliquísticos. En un estudio de 62 de estas mujeres se observó que las descargas de tipo miotónico activaban el esfínter uretral e interferían con su relajación durante la micción. Como consecuencia, sobrevienen cantidades crecientes de orina residual, tras lo cual se suscita, por último, la retención completa. Este oscuro mecanismo se ofrece como una explicación de algunos casos de *retención urinaria histérica*. Fowler describió patrones infrecuentes de actividad electromiográfica (EMG) en la vejiga y esfínteres de individuos que pueden clasificarse como retenedores urinarios histéricos.
7. *Incontinencia del lóbulo frontal*. Muchas veces el sujeto, a causa de su estado mental torpe o confundido, ignora el deseo de orinar y la incontinencia subsecuente. Existe también un tipo supranuclear de hiperactividad del detrusor y precipitación del vaciamiento. En la página 393 se consideran estos tipos de incontinencia del lóbulo frontal.
8. *Enuresis nocturna, o incontinencia urinaria durante el sueño* secundaria tal vez al retraso para adquirir la inhibición de la micción. Esta enuresis se explica en el capítulo 19.

Como ya se expuso, de datos de experimentos en animales se deduce que en la micción del humano participan centros pontinos; hasta donde se sabe, no existen ejemplos estudiados a fondo de la disfunción de vejiga en seres humanos, que dependan por completo de una lesión del tallo encefálico. Se han publicado escasos

datos clínicos, excepto tal vez los estudios con PET mencionados, para reforzar la existencia de tales centros, pero Sakakibara y colaboradores indican que en la mitad de sus enfermos con accidente vascular del tallo encefálico hubo síntomas de vías urinarias, y por tal razón la causa más a menudo fueron las lesiones en el puente; son escasos los datos precisos de localización anatómica de los accidentes vasculares, y los síntomas han sido variables.

Tratamiento de los trastornos de la micción Son de utilidad diversos fármacos para tratar los trastornos flácidos y espásticos de la función vesical. En el caso de la parálisis flácida, el betanecol induce contracción del detrusor por estimulación directa de los receptores colinérgicos muscarínicos. En caso de parálisis espástica, el detrusor se puede relajar mediante propantelina (a la dosis de 15 a 30 mg tres veces al día), que actúa como antagonista muscarínico, y oxibutinina (5 mg dos a tres veces al día), que ejerce su acción directamente sobre el músculo liso y también tiene un efecto antagonista muscarínico. La atropina, que es sobre todo un antagonista muscarínico, sólo inhibe de manera parcial la contracción del detrusor.

En fecha más reciente se comenzaron a utilizar fármacos simpatomiméticos bloqueadores alfa-1 como terazosín, doxazosín y tansulosín para relajar el esfínter vesical y facilitar la micción. Se han empleado más bien en varones con hipertrofia prostática, pero pueden ser benéficos en personas con disinergia del esfínter por enfermedad del sistema nervioso. Otros fármacos diversos pueden ser de utilidad para tratar la vejiga neurógena, pero se pueden prescribir sólo de manera razonada con base en la investigación urodinámica especializada (Krane y Siroky).

Con frecuencia, el paciente debe recurrir al autosondeo intermitente, que se puede efectuar con seguridad mediante atención escrupulosa a la técnica estéril (lavado de manos, sonda desechable, etc.). Algunos auxiliares prácticos han sido la administración de antibióticos a largo plazo y acidificación de la orina con vitamina C (1 000 mg al día), pero su uso ha pasado por ciclos de popularidad, con base en estudios que arrojaron resultados heterogéneos. En sujetos parapléjicos seleccionados, la implantación de un estimulador de la raíz sacra anterior puede servir para vaciar la vejiga y lograr la continencia (Brindley y col.).

Trastornos de la función intestinal

El colon y los esfínteres anales están sujetos a los mismos mecanismos que se encargan de la función vesical. Se reconocen como entidades clínicas íleo por choque espinal, colon neurógeno reflejo y parálisis sensorial y motora con megacolon. El colon, estómago e intestino delgado pueden ser hipotónicos y estar distendidos y los esfínteres anales laxos a causa de desaferentación, deseferentación o ambas cosas. Puede estar abolido el reflejo anal en ambos sexos y el reflejo bulbocavernoso en el varón. Quizá sea urgente la defecación y se precipite en caso de lesiones de la parte alta de la médula espinal y el cerebro. Como los mismos segmentos espinales son casi siempre los fascículos espinales que gobiernan las funciones de la vejiga y del intestino, los meningomieloceles y otras enfermedades de la cola de caballo y de médula espinal producen a menudo la llamada incontinencia doble. Sin embargo, como el intestino rara vez se llena por completo y su contenido es habitualmente sólido, la incontinencia fecal suele ser menos frecuente que la incontinencia urinaria.

En los últimos años se concedió interés considerable a la debilidad de los músculos del suelo pélvico como causa de incontinencia doble, en mayor grado aun en la mujer. Además, se sugiere que la contracción paradójica del esfínter puborrectal y esfínter anal externo puede ser la causa del estreñimiento grave (anismo). Se cree que los grados extremos de descenso del suelo pélvico lesionan los nervios pudendos, lo que se refleja en latencias terminales prolongadas en los estudios de la conducción nerviosa.

Ciertas enfermedades generales dañan los esfínteres del colon; son ejemplos la distrofia miotónica y esclerodermia, que pueden debilitar el esfínter interno, y la polimiositis y miastenia grave, que tienden a modificar la función del esfínter externo (Schuster). La incapacidad para controlar la flatulencia puede ser el signo inicial de debilidad de los esfínteres en la miastenia; asimismo, el daño del esfínter puede complicar la hemorroidectomía.

Resulta de utilidad la cisaprida, agonista del receptor de serotonina, para restaurar de manera parcial la motilidad gastrointestinal en algunos de casos de íleo neurógeno, por ejemplo las etapas iniciales del síndrome de Guillain-Barré y en enfermedades intestinales pediátricas. A causa de las arritmias y algunos casos de muerte repentina de origen cardiovascular, sólo se permite su administración cuando lo hacen gastroenterólogos pediátricos expertos.

Muchos casos de íleo, incluso hasta el grado del megacolon, tienen una base farmacológica, efecto de sustancias que paralizan el sistema parasimpático o narcóticos que actúan de manera directa sobre la motilidad del músculo liso gastrointestinal.

Megacolon congénito (enfermedad de Hirschsprung) Se trata de una rara enfermedad que afecta sobre todo a lactantes y niños del sexo masculino. La causa es la ausencia congénita de células ganglionares en el plexo mientérico. Más a menudo se afectan el esfínter anal interno y el colon rectosigmoideo, y son las partes dañadas en las formas de la enfermedad de Hirschsprung restringida (75% de los casos), pero en ocasiones la aganglionosis es más extensa. El segmento aganglionar del intestino entra en constricción y no puede relajarse, con lo que impide la propagación de las ondas peristálticas, lo que a su vez produce retención de excremento y distensión masiva del colon por arriba del segmento aganglionar. La enterocolitis es la complicación más grave y se distingue por mortalidad elevada. Algunos casos de megalouréter se atribuyen a un defecto similar. En casi todos los casos la enfermedad de Hirschsprung puede atribuirse a una mutación del oncogén RET; la variabilidad de la intensidad clínica guarda relación con los polimorfismos en el gen "actor". Otros genes como el que codifica el receptor de endotelina, según expertos, participa en un grupo pequeño con la enfermedad.

Trastornos de la función sexual

La función sexual en el varón, afectada con cierta frecuencia en caso de enfermedad neurológica, puede trastornarse en varios aspectos: a) impulso o deseo sexual, muchas veces conocido como *libido* y que se describe en el capítulo 25; b) erección del pene que permite el acto sexual (potencia), y c) eyaculación de semen por la próstata a través de la uretra.

La excitación de la libido en los varones y las mujeres puede ser resultado de diversos estímulos, algunos puramente imaginarios. Estas influencias neocorticales afectan el sistema límbico y se transmiten hacia el hipotálamo y los centros espinales. Las vías suprasegmentarias atraviesan los cordones laterales de la médula espinal cerca de los fascículos corticoespinales para llegar a los centros simpáticos y parasimpáticos segmentarios. La erección del pene es resultado de la actividad de neuronas motoras parasimpáticas sacras (S3 y S4) y de los nervios erectores y pudendos. Hay pruebas también de que la información simpática proveniente de los segmentos toracolumbares (que se originan en T12-L1) a través de los plexos mesentérico inferior e hipogástrico puede mediar las erecciones psicógenas en pacientes con destrucción completa de la médula sacra. La activación desde estos centros segmentarios abre conductos vasculares entre las ramas arteriolares de las arterias pudendas y los espacios vasculares de los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso (tejidos eréctiles), lo que tiene como efecto la intumescencia del pene. Ocurre desturgencia cuando se abren con amplitud los conductos venosos. La eyaculación se caracteriza por

contracciones rítmicas de próstata, fibras musculares compresoras uretrales (esfínter) y músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso, que se encuentran bajo el control de centros simpáticos y parasimpáticos. Las influencias segmentarias aferentes se originan en el glande del pene y llegan a los centros parasimpáticos a los niveles S3 y S4 (erecciones reflexógenas). En la figura 26-6 se ilustra la organización del sistema de nervios y las localizaciones de las lesiones que pueden abolir la potencia normal. Existen distribuciones nerviosas semejantes en las mujeres.

Los diferentes aspectos de la función sexual pueden afectarse de manera separada. La pérdida de la libido puede depender de factores psicológicos y somáticos. Puede ser completa, como sucede durante la senectud o en caso de enfermedades médicas y endocrinas, u ocurrir sólo en ciertas circunstancias o en relación con alguna situación individual. En el último caso, que suele originarse en factores psicológicos, puede haber erección refleja del pene durante el sueño MOR, e incluso emisión del semen, y es posible el coito eficaz en otras circunstancias.

Otras veces se puede alterar el deseo sexual en la dirección opuesta, es decir, puede ser excesivo. Tal modificación puede tener también un origen psicológico o psiquiátrico, como en los estados maniacos, pero en ocasiones ocurre en caso de enfermedad neurológica, como encefalitis y tumores que afectan el diencéfalo, región septal y lóbulos temporales, en las demencias y como resultado de ciertas medicaciones como L-dopa, según se describe en el capítulo 25. En los casos de las enfermedades neurológicas casi siempre hay también otros signos de conducta desinhibida.

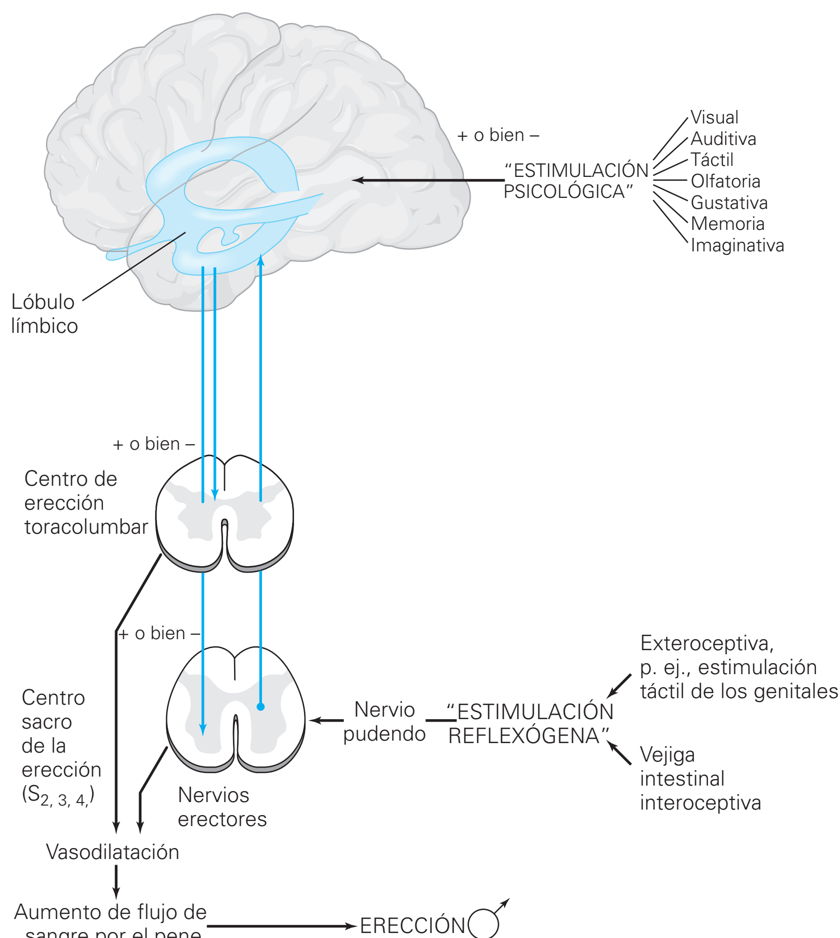


Figura 26-6. Vías que participan en la erección del pene humano. Véanse los detalles en el texto. (Tomada con autorización de Weiss.)

Por otra parte, puede haber deseo sexual aunque resulta imposible conservar la erección, anormalidad que se denomina *impotencia*, en la cual las erecciones nocturnas pueden o no conservarse. Las causas más frecuentes de impotencia son los estados depresivos. Otra causa es la prostatectomía, resultante de lesión de los nervios parasimpáticos embebidos en la cápsula de la glándula. Se observa también en pacientes que sufren enfermedad de los segmentos de la médula sacra y de sus conexiones aferentes y eferentes (p. ej., tumor medular, mielitis, tabes, polineuropatía diabética y muchas otras polineuropatías), casos en los que no se producen erecciones nocturnas. Por lo tanto, no se pueden activar los nervios parasimpáticos para que se produzca intumescencia de los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso. El inhibidor de la fosfodiesterasa sildenafilo demostró ser útil en el tratamiento de la impotencia en algunos pacientes con disfunción sexual de causa neurológica. Durante la estimulación sexual, mejora el efecto del óxido nitroso local sobre el músculo liso del cuerpo cavernoso, lo que induce relajación del músculo liso y la entrada de sangre. La alta tasa de éxito de este medicamento en pacientes con lesión de la médula espinal indica que la inervación segmentaria es todo lo que se requiere para la erección refleja en respuesta a la estimulación táctil del pene.

Las enfermedades de la médula espinal pueden impedir las erecciones psicógenas y dejar intactas las reflexógenas. De hecho, estas últimas pueden ser hiperactivas y originar erecciones dolorosas sostenidas (*priapismo*). Esto indica que está relativamente incólume el mecanismo segmentario para la erección del pene. El priapismo puede tener otros orígenes no neurológicos como la anemia drepanocítica y otros estados trombóticos, así como traumatismo perineal.

Otra dificultad sexual la representa la eyaculación prematura de semen. Después de la simpatectomía lumbar se puede expulsar el semen en sentido retrógrado, hacia la vejiga, por parálisis del músculo periuretral en la próstata, donde se localiza el *verumontanum* (colículo seminal). El prostatismo puede repercutir de modo similar.

También hay alteraciones de la función sexual en la mujer, pero son más difíciles de analizar. La falta de deseo sexual o la incapacidad para alcanzar el orgasmo (frigidez) son mucho más frecuentes en la mujer que en el varón y ocurren en un porcentaje considerable de las mujeres neuróticas y en otras que no manifiestan signos de trastornos psicológicos. La activación de los reflejos pélvicos que participan en el orgasmo femenino es muy variable. A menudo los reflejos pélvicos son deficientes de manera congénita y la mujer es anorgásmica, pero aun así es sexualmente activa y fecunda. Se conoce la producción de estados de excitabilidad sexual excesiva en individuos sociópatas y, rara vez, en los que sufren enfermedades encefálicas. Por lo general, la fecundidad y esterilidad no guardan relación con los otros aspectos de la sexualidad.

Las perversiones sexuales se analizan en el capítulo 56, aunque su génesis se mantiene oscura. Los estudios endocrinos, bioquímicos y psicológicos han resultado insuficientes para aclarar las causas y el mecanismo. En el capítulo 25 se describen más a fondo los trastornos cerebrales de la función sexual (pág. 449) y en el capítulo 28 se hace lo mismo con el desarrollo de la función sexual.

CONTROL DE LA RESPIRACIÓN POR EL SISTEMA NERVIOSO

Si se considera que el acto de respirar es totalmente neurológico, no deja de sorprender la poca atención que se ha prestado a esta

función, salvo la de los fisiólogos. Se encuentran bajo control nervioso todos los componentes de la respiración: ciclo automático de la inspiración de toda la vida, transmisión de impulsos nerviosos coordinados hacia los músculos respiratorios y desde ellos y traducción de las influencias generales, como acidosis al aparato neuromuscular del diafragma. Además, la deficiencia respiratoria es uno de los trastornos más notables de la función neurológica en los estados comatosos y las enfermedades neuromusculares como la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré y la poliomielitis. El tratamiento de estas anomalías incluye medidas que asisten la respiración (ventiladores mecánicos). Por último, el fallecimiento (o muerte cerebral) se define de manera virtual en términos de la capacidad del sistema nervioso para conservar la respiración, lo cual constituye una vuelta a métodos antiguos para juzgar la interrupción de todas las fuerzas vitales. La comprensión completa de la respiración requiere conocimientos de las funciones mecánicas y fisiológicas de los pulmones como órganos de intercambio de gases; empero, en esta obra se limitan las observaciones al control de la respiración por el sistema nervioso. Los neurólogos deben estar familiarizados con las alteraciones de la respiración causadas por afecciones de diferentes partes del sistema nervioso, los efectos de la insuficiencia respiratoria sobre el cerebro y el razonamiento que fundamenta los métodos terapéuticos modernos.

Mecanismos motores respiratorios centrales

Se sabe desde hace más de un siglo que el control principal de la respiración se encuentra en la parte baja del tallo cerebral y que cada mitad del tallo cerebral es capaz de producir un ritmo respiratorio independiente. En los sujetos con poliomielitis, por ejemplo, la insuficiencia respiratoria es un fenómeno acompañado de lesiones del tegmento ventrolateral del bulbo raquídeo (Feldman, Cohen). Hasta hace poco, el pensamiento sobre este aspecto estaba dominado por el esquema de Lumsden de los patrones respiratorios resultantes de la sección del tallo cerebral del gato a diversas alturas. Este investigador postuló la presencia de varios centros en el tegmento pontino, cada uno correspondiente a un patrón respiratorio normal: un centro neumotáxico, otro apnéustico y uno bulbar del reflejo faríngeo. Este esquema resulta muy simple cuando se considera a la luz de los experimentos fisiológicos modernos. Al parecer, las neuronas de varias regiones definidas emiten descargas con cada respiración y generan el ritmo respiratorio. En otras palabras, estos sitios no funcionan de manera aislada, como los osciladores individuales, sino que entran en interacción entre sí para generar el ciclo respiratorio perpetuo y contienen componentes inspiratorios y espiratorios.

Existen tres grupos de núcleos respiratorios pares orientados más o menos en columnas y localizados en los tegmentos pontino y bulbar (fig. 26-7): a) un grupo respiratorio ventral (referido como GRV) que se extiende desde la parte ventral baja del bulbo raquídeo hasta la parte alta en la región del núcleo retroambiguo; b) un grupo respiratorio bulbar dorsal (GRD) situado a este nivel en relación con el óbex o cerrojo inmediatamente ventromedial respecto del núcleo del fascículo solitario (NFS), y c) dos acumulaciones de células en la porción dorsolateral del puente, en la región del núcleo parabraquial. A partir de experimentos de estimulación eléctrica, estos pares de neuronas en la porción dorsal del puente pueden

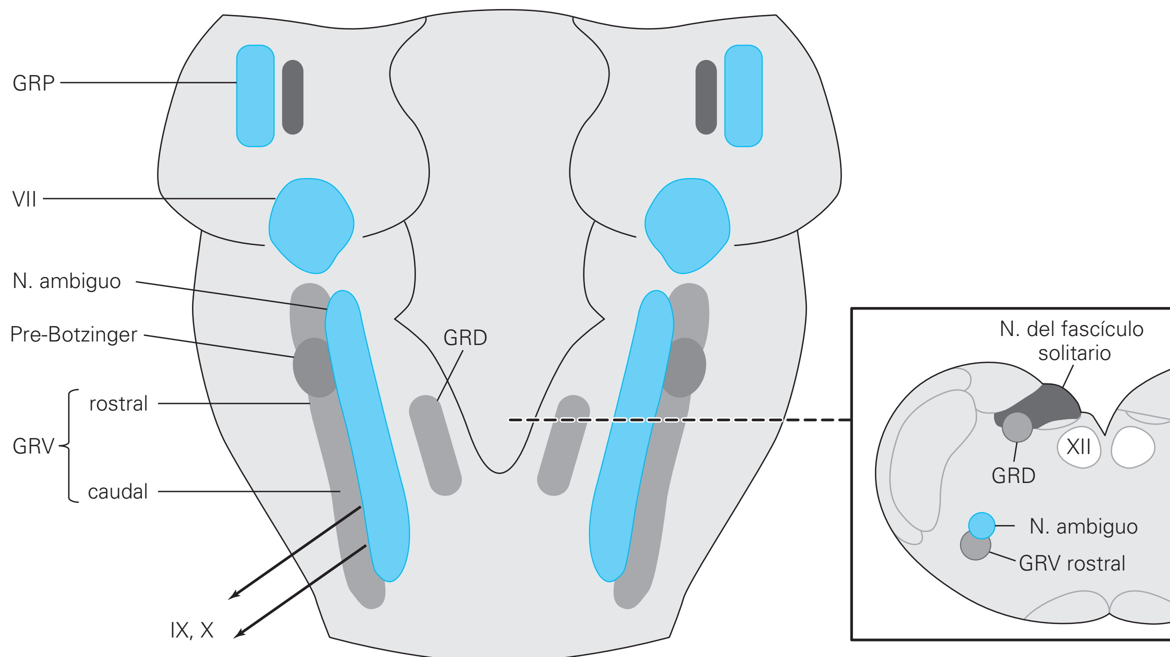


Figura 26-7. Localización de los centros principales del control respiratorio en el tallo cerebral, según se considera en la actualidad a partir de experimentos en animales y afecciones humanas limitadas. Son tres los grupos pares de núcleos. a) grupo respiratorio dorsal (GRD), que contiene sobre todo neuronas inspiratorias, localizadas en el subnúcleo ventrolateral del núcleo del fascículo solitario. b) un grupo respiratorio ventral (GRV) situado cerca del núcleo ambiguo y que contiene, en su porción caudal, neuronas que descargan predominantemente durante la espiración y, en su parte rostral, neuronas que son sincrónicas con la inspiración; esta última estructura se fusiona en sentido rostral con el complejo de Botzinger, ubicado justamente por detrás del núcleo facial y que contiene neuronas activas, sobre todo durante la espiración. c) dos núcleos pontinos (GRP), uno de los cuales descarga durante la transición entre la inspiración y la espiración y el otro entre la espiración y la inspiración. La ritmicidad intrínseca de todo el sistema depende quizá de las interacciones entre todas estas regiones, pero el área "pre-Botzinger" en la porción rostral ventromedial del bulbo raquídeo puede desempeñar una función especial en la generación del ritmo respiratorio. (Adaptada con autorización de Duffin y col.)

actuar al parecer como dispositivos de “encendido-apagado” en la transición entre la inspiración y la espiración.

Las neuronas inspiratorias se concentran en el grupo respiratorio dorsal y en las porciones rostrales del grupo ventral, algunas de las cuales exhiben conexiones monosinápticas con las neuronas motoras de los nervios frénicos y los nervios proyectados hacia los músculos intercostales. La respiración normal es activa en la fase inspiratoria y sólo pasiva en la espiratoria; empero, bajo ciertas circunstancias de mayor actividad respiratoria, los músculos intercostales internos y los abdominales expelen aire en forma activa. Las neuronas espiratorias que median esta actividad se concentran en las porciones caudales del grupo respiratorio ventral y en las partes más rostrales del grupo dorsal. Con base en estudios neuroanatómicos con trazadores y estudios fisiológicos, se ha determinado que estas neuronas espiratorias emiten proyecciones hacia las neuronas motoras espinales y ejercen una influencia inhibitoria sobre las neuronas inspiratorias.

La vía de las fibras descendentes que se origina en las neuronas inspiratorias y que termina en las neuronas motoras de los nervios frénicos se halla en una posición justamente lateral en relación con las astas anteriores de los tres segmentos cervicales superiores de la médula espinal. Cuando se lesiona esta región se pierden los movimientos automáticos del diafragma, no así los voluntarios. Como se señala más adelante, las fibras que transmiten las descargas voluntarias de impulsos motores hacia el diafragma discurren en un plano más dorsal en la médula. Las motoneuronas frénicas forman una columna delgada en las partes mediales de las astas anteriores que se extiende desde el tercero hasta el quinto segmentos cervicales de la médula espinal. El daño de estas neuronas impide la respiración voluntaria y la automática.

No se conoce el lugar exacto en el cual se genera el ritmo respiratorio. La enseñanza tradicional señala que el grupo respiratorio dorsal (GRD) es el generador dominante del ritmo respiratorio, pero la situación es en realidad más compleja. Experimentos en animales han enfocado la atención en la porción ventrolateral (GRV) en el área rostral del bulbo raquídeo. Esta región contiene un grupo de neuronas en la proximidad del “complejo de Botzinger” (que en sí mismo contiene neuronas desencadenantes sobre todo durante la espiración). El enfriamiento de esta área o la inyección en ella de neurotoxinas que no afectan a los axones que la atraviesan hacen que se pierda el ritmo respiratorio (véase la revisión de Duffin y col.). Se ha demostrado que poseen también ritmicidad autónoma los núcleos respiratorios pares ubicados en el puente y considerados interruptores entre la inspiración y la espiración, pero no está clara su función en la generación del ciclo respiratorio. Algunos investigadores son de la opinión de que dos o más grupos de neuronas en el GRV crean un ritmo por medio de su actividad recíproca o las oscilaciones se originan en el interior de redes incluso más grandes (véase Blessing para más detalles). También existen centros en el puente que no generan ritmos respiratorios pero pueden, bajo circunstancias extremas, influir en ellos en forma notoria. Un grupo pontino de neuronas respiratorias, el “centro neumotáxico”, modula la respuesta a la hipoxia, hipocapnia e insuflación pulmonar. En general, las neuronas espiratorias se localizan en la porción lateral y las inspiratorias, en la medial de este centro, aunque existe un grupo adicional que yace entre ellas y permanece activo durante la transición entre las fases respiratorias. Asimismo, situado en la parte inferior del puente, figura un grupo de neuronas que evita la actividad continua de las neuronas inspiratorias del bulbo raquídeo (“centro apnéustico”). Además de estas ambigüedades respecto de un “centro” para la generación del ritmo respiratorio, existe el problema de que los núcleos descritos en la sección anterior no están bien definidos en los seres humanos.

En cuanto a los efectos de la lesión unilateral del tallo cerebral sobre la ventilación, se han registrado numerosos casos de hipoventilación o pérdida total de la ventilación automática (“maldición de Ondina”, véase más adelante) (Bogousslavsky y col.). Los autores han observado varios casos también, secundarios en su mayoría a un gran infarto bulbar lateral. Si los osciladores neurales de cada lado fueran por completo independientes, no sería posible dicho síndrome. La explicación puede ser que una lesión unilateral interrumpe las conexiones entre cada uno de los grupos de pares de núcleos, los cuales sincronizan en condiciones normales los dos lados en la generación de descargas rítmicas de impulsos excitatorios hacia las neuronas motoras espinales. Es interesante señalar que en un caso de metástasis perfectamente delimitada al NFS no hubo impacto manifiesto en el perfil respiratorio hasta el paro respiratorio terminal (Rhodes y Wightman).

Control voluntario de la respiración Durante el habla, deglución, contención de la respiración o hiperventilación voluntaria, el automatismo de los mecanismos respiratorios del tallo cerebral se suspende en favor de una contracción diafragmática refleja o un control consciente. Las observaciones de Colebatch y colaboradores, mediante estudios de PET, indican que el control voluntario de la respiración se vincula con actividad de las cortezas motora y premotora. Los experimentos de Maskill y colegas demuestran que la estimulación magnética cortical de una región cercana al vértex del cráneo activa el diafragma. Aunque la respiración automática y voluntaria utiliza los mismos grupos de neuronas motoras cervicales que dan origen a los nervios frénicos, las vías corticales descendentes para la respiración voluntaria son diferentes de las que intervienen en los mecanismos automáticos del tallo cerebral. No se sabe si los impulsos voluntarios evitan los mecanismos del tallo cerebral o es posible que se integren en ese lugar. Cuando se interrumpen ambos fascículos descendentes dorsales que sirven al control voluntario, como en el “síndrome del cautiverio”, el sistema respiratorio independiente y automático del bulbo raquídeo es capaz de mantener con perfección una respiración regular de 16 ciclos por minuto con volúmenes corrientes uniformes.

Estos hechos esenciales no explican por completo las complejas interacciones entre los grupos neuronales que rigen la respiración y las neuronas para las actividades laríngea y glótica que entran en actividad durante actos coordinados, como la deglución, estornudo y tos y el habla. Las regiones del tallo encefálico que intervienen en la detención de la respiración mientras ocurre la deglución son pertinentes en la broncoaspiración, un signo frecuente de muchas enfermedades neurológicas, como se expone más adelante. El impulso aplicado a tales sistemas aminora en cuadros como la enfermedad de Parkinson, y puede contribuir al problema de la broncoaspiración, como se expone más adelante.

Influencias respiratorias aferentes Diversas señales que modulan el impulso respiratorio nacen en quimiorreceptores situados en la arteria carótida. Estos receptores son influidos por los cambios de pH y por la hipoxia. Las aferencias de los quimiorreceptores realizan su recorrido junto a los nervios del seno carotídeo, los cuales se unen a los nervios glosofaríngeos y terminan en el NFS. Los receptores del cuerpo aórtico envían impulsos aferentes al bulbo raquídeo a través de los nervios aórticos, los cuales se unen a los nervios vagos. También existen quimiorreceptores en el tallo cerebral, pero se desconoce su localización precisa. Se considera que su ubicación principal se encuentra en la porción ventral del bulbo raquídeo, si bien en animales se han demostrado otras áreas que responden a los cambios del pH. Lo que resulta claro es que estas regiones no son sensibles al pH del CSF, como se pensaba, sino al contenido de hidrógeno del líquido extracelular del bulbo raquídeo.

Numerosos receptores de estiramiento dentro de las células musculares lisas de las vías respiratorias también se proyectan a través de los nervios vagos hacia el NFS e influyen en la profundidad y duración de la respiración. Los impulsos aferentes de estas terminaciones nerviosas especializadas intervienen en el reflejo de Hering-Breuer, descrito en 1868, un acortamiento de la inspiración y un incremento del volumen corriente activado por una excesiva expansión pulmonar. El mecanismo de Hering-Breuer parece no ser relevante en el reposo, ya que la sección bilateral del vago no tiene

efecto en el ritmo o profundidad de la respiración. Berger y colaboradores revisaron estos aspectos de la modulación pulmonar aferente de la respiración. Sin embargo, resulta interesante que los pacientes con sección transversal alta de la médula espinal e incapacidad para respirar pueden percibir aún los cambios del volumen pulmonar, lo que confirma la existencia de una vía aferente extraespinal hacia el tallo cerebral desde los receptores pulmonares que discurre probablemente por los nervios vagos. Además, existen receptores localizados entre las células epiteliales pulmonares que reaccionan a los irritantes como histamina y humo. Se ha propuesto que participan en la génesis del asma. También existen receptores del "tipo J" a los que activan sustancias del líquido intersticial de los pulmones. Éstos son capaces de inducir hiperpnea y tal vez desempeñan una función en el impulso ventilatorio bajo condiciones de edema pulmonar. Tanto el diafragma como los músculos accesorios de la respiración contienen husos receptores ordinarios, pero no está clara su función; todo lo que puede decirse es que en el diafragma no abundan estos receptores, en comparación con otros músculos esqueléticos, y por tanto no está sujeto a la espasticidad en caso de lesiones corticoespinales o a la pérdida del tono en los estados como el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), en los cuales se encuentra disminuida en gran medida la actividad de la neurona gamma.

Disnea Las sensaciones respiratorias ordinarias como falta de aliento, avidez de aire, sensación de opresión torácica o cortedad del aliento, que se engloban bajo el término *disnea*, desafían la interpretación neurofisiológica. En animales, Chen y colaboradores del laboratorio Eldridge demostraron que las neuronas del tálamo y el tegmento mesencefálico central descargan de una manera graduada conforme se incrementa el impulso respiratorio. Estas neuronas reciben la influencia, en gran medida, de la información aferente proveniente de la pared torácica, pulmón y quimiorreceptores y se ha postulado que representan el componente talámico de la sensación de origen torácico que en la corteza se percibe como disnea. Sin embargo, los estudios de imagenología funcional evidencian que la disnea activa diversas zonas del cerebro más bien en la ínsula y las regiones límbicas.

Patrones respiratorios aberrantes Muchos de los patrones respiratorios más interesantes que se observan en las enfermedades neurológicas se identifican en pacientes comatosos y a varios de estos patrones se les ha asignado un valor de localización de incierta validez: *hiperventilación neurógena central, apneusis, respiración atáxica*. Se describen en relación con los signos clínicos del coma (cap. 17) y la apnea del sueño (cap. 19). Se han referido en la encefalitis paraneoplásica del tallo cerebral algunos de los ritmos más extraños de la respiración, aquellos en los que se superponen respiraciones indeseadas durante el habla o las caracterizadas por descoordinación del cierre laríngeo, movimientos diafragmáticos o de la deglución o tics respiratorios. Los patrones descoordinados semejantes se observan en ciertas enfermedades extrapiramidales. Aspectos notables en pacientes con parkinsonismo posencefalítico han sido los patrones como la taquipnea episódica de hasta 100 respiraciones por minuto y la pérdida del control voluntario de la respiración. En la *enfermedad de Leeuwenhoek*, que recibió este nombre en honor al descubridor del microscopio, quien describió y padeció esta enfermedad, se reconoce una pulsación epigástrica sostenida con disnea acompañada de descargas rítmicas de actividad en los músculos inspiratorios: es un mioclono respiratorio similar al mioclono palatino (Phillips y Eldridge). Dos enfermos de la serie clínica perteneciente a los autores tuvieron enfermedades similares a influenza y mostraron resolución lenta en el transcurso de meses.

La *respiración de Cheyne-Stokes*, el común y bien conocido tipo de ventilación cíclica en vaivén comunicada por Cheyne en 1818 y estudiada con mayor detalle por Stokes, se atribuye a la prolongación del tiempo de circulación, como sucede en caso de insuficiencia cardiaca congestiva, pero hay datos en favor de un origen nervioso primario del trastorno, en particular la observación de que ocurre con mayor frecuencia en personas con lesiones hemisféricas bilaterales profundas.

Otro trastorno impresionante de la ventilación es la pérdida de la respiración automática durante el sueño con preservación de la respiración voluntaria (*maldición de Ondina*). El término tiene su origen en el mito alemán en el cual Ondina, una ninfa del mar, condena a su amante infiel a perder todos los movimientos y funciones que no requieren la voluntad consciente. Los pacientes con este trastorno se ven obligados a conservarse despiertos para no dejar de respirar y deben contar con ventilación mecánica durante toda la noche para sobrevivir. Quizá la afección subyacente es de tipo selectivo e interrumpe las vías bulbocervicales ventrolaterales descendentes que sirven a la respiración automática. El síndrome se ha comprobado en casos de infarto unilateral y bilateral del tallo cerebral, hemorragia, encefalitis (neoplásica o infecciosa, por ejemplo, a causa de *Listeria*), síndrome de Leigh y recuperación de las hemorragias traumáticas de Duret. Se ha descrito con anterioridad la pérdida automática de la ventilación causada por una lesión unilateral; asimismo se describió la situación contraria de este estado, que se caracteriza por pérdida completa del control voluntario de la ventilación pero con respiración monorrítmica automática preservada (Munschauer y col.). De igual modo, se han observado variantes incompletas de este último fenómeno en caso de infarto o enfermedad desmielinizante grave y pueden ser un componente del "estado de atrapamiento".

El *síndrome de hipoventilación central congénita* parece representar una versión idiopática de la pérdida de la ventilación automática (véase Shannon y col.). Esta rara alteración inicia en la lactancia con apneas y trastornos del sueño de intensidad variable o más adelante en la infancia con signos de hipoxia crónica que provocan hipertensión pulmonar. Como se mencionó en la página 345, en esta alteración se encontraron diversos cambios sutiles en el núcleo arqueado del bulbo raquídeo y un agotamiento de neuronas en las regiones de los centros respiratorios, pero es necesario un mayor estudio.

Las lesiones neurológicas que causan *hiperventilación* son diversas y se localizan con amplitud por todo el encéfalo, no sólo en el tallo cerebral. En el ejercicio clínico se observan más a menudo crisis de hiperventilación en caso de estados de ansiedad y pánico. En fecha reciente se puso en duda la "hiperventilación neurógena central" como manifestación de lesión pontina puesto que se observó que puede ocurrir como signo de linfoma cerebral y en tales casos la exploración de necropsia resultó insuficiente para demostrar afección en las regiones del tallo cerebral que controlan la respiración (Plum).

El *hipo* (*singulto*) es un fenómeno poco conocido. No parece servir a ningún propósito fisiológico útil; existe sólo como una molestia y no se vincula con ninguna enfermedad particular. Puede ocurrir como un componente del síndrome bulbar lateral (pág. 678), con masas en la fosa posterior o bulbo raquídeo y en ocasiones con la elevación generalizada de la presión intracraneal o con encefalopatías metabólicas como la uremia. Rara vez los medicamentos pueden provocar el hipo; un posible causante, de acuerdo con la experiencia de los autores, es la dexametasona. Puesto que los activadores del hipo parecen originarse a menudo en órganos epigástricos adyacentes al diafragma, se considera un reflejo gastrointestinal más que respiratorio. En un estudio fisiológico de Newsom Davis se demostró que el hipo es resultado de la contracción poderosa del diafragma y de los músculos intercostales, a lo que sigue de inmediato el cierre de la laringe. Esto tiene como resultado poco movimiento de aire o ninguno. Se concluyó que las proyecciones desde el tallo cerebral encargadas del hipo son independientes de las vías que median la respiración rítmica. Dentro de una sola descarga o una serie de hipos, la frecuencia se conserva

relativamente constante, pero en cualquier momento puede variar entre 15 y 45 veces por minuto. Las contracciones tienden a ocurrir más durante la inspiración. Las inhibe la elevación terapéutica de la tensión arterial del dióxido de carbono. Es imposible suscribir los muchísimos métodos caseros que según sus partidarios suprimen el hipo (detener el aliento, miedo inducido, anestesia o estimulación del conducto auditivo externo o la concha, etc.), pero en los casos en que se solicita auxilio del neurólogo por ser resistente y de origen desconocido (por lo común varones), a veces es eficaz el baclofeno.

Trastornos de la ventilación secundarios a enfermedades neuromusculares

La deficiencia de la ventilación en las enfermedades neuromusculares se presenta como uno de dos síntomas complejos: uno ocurre en pacientes con debilidad generalizada aguda, como el síndrome de Guillain-Barré y la miastenia grave, y el otro en sujetos con padecimientos subagudos o crónicos, por ejemplo una enfermedad de motoneuronas, ciertas miopatías (maltasa ácida) y distrofia muscular. La revisión de Polkey y colaboradores aporta una lista más extensa. Los individuos en quienes la deficiencia respiratoria evoluciona con rapidez, en cuestión de horas, se tornan ansiosos, taquicárdicos y diaforéticos y exhiben los signos típicos de la parálisis diafragmática; esto es, experimentan la *respiración paradójica*, en la cual la pared abdominal se retrae durante la inspiración, debido a la deficiencia del diafragma para contraerse, mientras que los músculos intercostales y accesorios crean una presión intratorácica negativa. O bien, estos pacientes pueden mostrar *respiración alterna*, un patrón de descenso diafragmático sólo en respiraciones alternas (lo cual es más característico de la obstrucción de las vías respiratorias). Estos signos aparecen en el sujeto con enfermedad aguda cuando la capacidad vital se reduce en cerca del 10% de lo normal o cerca de 500 ml en el adulto promedio.

En los individuos con debilidad crónica pero estable de los músculos respiratorios se observan signos de retención de dióxido de carbono (CO_2), como la somnolencia diurna, cefalea al despertar, pesadillas y, en casos extremos, papiledema. Los músculos accesorios de la respiración intentan incrementar al máximo el volumen corriente y existe una tendencia del paciente para tomar aire o asumir una apariencia de "boca de pescado" redonda al realizar el esfuerzo por inhalar más aire. En general, las personas con dificultad respiratoria crónica toleran volúmenes corrientes más pequeños sin disnea que los pacientes con enfermedad aguda y los síntomas en los primeros pueden ocurrir sólo en la noche, cuando el mecanismo respiratorio está disminuido y los mecanismos compensatorios para obtener más aire están fuera de uso.

El tratamiento de las dos alteraciones es diferente. Los pacientes con el tipo crónico de la insuficiencia respiratoria necesitan sólo soporte nocturno, que se puede proporcionar en la forma de dispositivos de presión negativa, como una coraza o, de preferencia, presión positiva intermitente aplicada mediante máscara de ajuste estrecho colocada sobre la nariz (BIPAP o CPAP). Estas medidas también se emplean en forma temporal en situaciones agudas, pero invariablemente se requiere un ventilador de presión positiva que suministre un volumen constante con cada respiración. Esto sólo se puede llevar a cabo a través de una sonda endotraqueal. En sujetos con enfermedad crónica el uso de un aparato que auxilie en la tos, que suministre tres o cuatro veces al día tos artificial, muestra notable eficacia para evitar la infección de pulmones.

Los valores típicos del ventilador en casos de insuficiencia respiratoria mecánica, si no hay neumonía, son volúmenes corrientes de 8 a 10 ml/kg, de acuerdo con la contribución de los pulmones y la comodidad del paciente, con un ritmo ventilatorio entre 4 y 12 respiraciones por minuto, ajustadas al grado de insuficiencia respiratoria. El volumen corriente se mantiene relativamente constante con el objeto de evitar la atelectasia y sólo se cambia el ritmo conforme el diafragma se torna más débil o fuerte. Con frecuencia las decisiones respecto de la necesidad de estos dispositivos mecánicos son difíciles, ya que los sujetos con enfermedades neuromusculares crónicas se vuelven a menudo dependientes de un ventilador. En la página 1126 se señalan más detalles sobre la aplicación de la ventilación en la debilidad neuromuscular aguda, en la sección sobre el síndrome de Guillain-Barré.

La presencia de debilidad bucofaríngea como un resultado de la enfermedad neuromuscular subyacente puede dejar sin protección las vías respiratorias del individuo y se requiere intubación endotraqueal antes que sea necesaria la ventilación mecánica. También es difícil decidir cuándo retirar la sonda endotraqueal en casos de debilidad bucofaríngea. En virtud de la seguridad del mecanismo de deglución, que no se puede valorar con la sonda en su lugar, es preciso estar preparado para volver a intubar al paciente o disponer de un cirujano para realizar una traqueostomía después de la extubación, en caso de que ocurra aspiración.

No es raro observar que un paciente en quien la característica más temprana de enfermedad neuromuscular es una *insuficiencia respiratoria subaguda* se manifiesta como disnea e intolerancia al ejercicio, pero *sin otros signos notorios de enfermedad neuromuscular.* La mayoría de estos casos desarrolla enfermedad de neuronas motoras, aunque en casos raros de miastenia grave, deficiencia de maltasa ácida, polimiositis, miopatía nemalina, síndrome de Lambert-Eaton o polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica se puede presentar de esta manera. Se debe consultar al neurólogo en tales circunstancias si otros médicos no encuentran evidencias de una enfermedad pulmonar intrínseca. El examen del circuito de flujo espirométrico-volumen en las formas mecánicas-neuromusculares de insuficiencia respiratoria muestra velocidades de flujo de aire lentas con disminución de los volúmenes pulmonares, que en conjunción favorecen una enfermedad pulmonar restrictiva. Entre dichos pacientes, los autores han atendido casos de una aparente *paresia bilateral* o unilateral *del nervio frénico* aislada, la cual puede resultar de un procedimiento quirúrgico o una enfermedad infecciosa. Es probable que el problema sea un tipo de neuritis braquial (síndrome de Parsonage-Turner, pág. 1165), en el cual se afecta el nervio frénico.

Insuficiencia respiratoria neuromuscular en pacientes con enfermedad crítica Cada vez son más necesarios los neurólogos para dilucidar una causa neuromuscular subyacente de una insuficiencia respiratoria en un *paciente con enfermedad crítica*. Sin considerar las anormalidades enlistadas en la sección anterior, Bolton y colaboradores definieron una *polineuropatía de enfermedad crítica*, la cual explica una incapacidad para separar al sujeto de un ventilador cuando se han tratado causas alternas de debilidad diafragmática, como desnutrición e hipopotasemia. Tal polineuropatía en enfermedad crítica se identifica por medio de electromiografía (EMG) hasta en 40% de los individuos en las unidades médicas de cuidados intensivos. La mayoría de los pacientes ha presentado sepsis o tenido insuficiencias orgánicas múltiples (véase cap. 46). Con menos frecuencia se encuentra una *miopatía de enfermedad crítica* que ocurre en relación con la administración de altas dosis de corticoesteroides (cap. 51) como la causa de debilidad generalizada e insuficiencia respiratoria. Esta polimiopatía única aparece sobre todo en las personas que reciben fármacos bloqueadores postsinápticos, como el pancuronio, y altas dosis de esteroides (pág. 1237). Otra causa de debilidad persistente es la hipofosfatemia grave.

Neurología de la deglución

El acto de deglutir, como la respiración, continúa de manera periódica durante los estados de vigilia y sueño, en buena medida sin un deseo o componente conscientes. La deglución ocurre con una fre-

cuencia natural de cerca de cinco a seis veces por minuto mientras el individuo está en reposo; se suprime durante la concentración y excitación emocional.

El papel central de la deglución es trasladar el alimento de la boca al esófago y desde ese punto iniciar el proceso de la digestión, aunque también sirve para vaciar la cavidad bucal de saliva y evitar su entrada en las vías respiratorias. Puesto que la bucofaringe es un conducto compartido para la respiración y deglución, existen reflejos forzosos para asegurar que la respiración se mantenga en ausencia de la deglución. Debido a su relación y la frecuencia con la cual la disfagia y la aspiración complican la enfermedad neurológica, los mecanismos neurales subyacentes en la deglución son de gran importancia para el neurólogo y se describen en este lugar. También se remite al lector a otras partes de este libro para la revisión de los trastornos de la deglución como consecuencia de enfermedades de los nervios craneales inferiores (cap. 47), musculares (cap. 48) y de la unión neuromuscular (cap. 53).

Consideraciones anatómicas y fisiológicas Se requiere una muy coordinada secuencia de contracciones musculares para desplazar un bolo de comida con suavidad y seguridad a través de la bucofaringe. Esta actividad programada se induce de manera voluntaria o por movimientos reflejos generados por impulsos sensitivos desde la porción posterior de la faringe. En condiciones normales, la deglución inicia a medida que la lengua, inervada por el nervio craneal XII, impele el alimento hacia la parte posterior de la cavidad bucal y lleva el bolo a entrar en contacto con la pared posterior de la bucofaringe. Conforme el alimento pasa a través de los pilares de las fauces, la sensación táctil, transmitida a través de los nervios IX y X, activa: a) la contracción de los músculos elevador y tensor del velo del paladar, los cuales cierran la nasofaringe y evitan la regurgitación nasal; b) en seguida tiene lugar el movimiento hacia arriba y adelante de los cartílagos aritenoides en dirección de la epiglotis (observada como un desplazamiento hacia arriba de los cartílagos hioides y tiroides), lo cual cierra la vía respiratoria. Con estos movimientos la epiglotis guía el alimento hacia la valécula y dentro de canales formados por los repliegues epiglóticos y paredes faríngeas. La vía respiratoria se cierra por contracciones secuenciales de los repliegues aritenoideos-epiglóticos, y por debajo de ellos las cuerdas falsas y a continuación las cuerdas vocales verdaderas, que sellan la tráquea. Todas estas contracciones las lleva a cabo en su mayor parte el nervio craneal X (vago). Las contracciones de los músculos palatofaríngeos traccionan la faringe sobre el bolo y los músculos estilofaríngeos dirigen los bordes de la faringe hacia fuera (nervio IX). Al mismo tiempo, el movimiento hacia arriba de la laringe abre el esfínter cricofaríngeo. Entonces una onda peristáltica se inicia en la faringe e impulsa el bolo a través del esfínter hacia el esófago. Dichos músculos se relajan tan pronto el bolo llega al esófago. Es posible desencadenar toda la serie de fenómenos de la deglución si se estimula el nervio laríngeo superior (esta vía se utiliza en estudios experimentales).

El reflejo de la deglución requiere sólo la actividad del bulbo raquídeo y se sabe que ocurre en los estados vegetativo y de "enclaustramiento", así como en recién nacidos normales y anencefálicos. La secuencia integrada de actividad muscular para la deglución se organiza en una región del tallo cerebral que de manera vaga forma un centro de la deglución, localizado en la región del NFS y la formación reticular adyacente, cerca de los centros respiratorios. Esta yuxtaposición hace posible de manera ostensible la depurada coordinación de la deglución con el ciclo de la respiración. Además de un programado periodo de apnea, se presenta una ligera exhalación forzada después de cada deglución que evita una mayor aspiración. Los estudios de Jean, Kessler y otros (citados por Blessing), con el uso de una microinyección de neurotransmisores excitatorios, localizaron el centro de la deglución en animales en una región próxima a la terminación del nervio laríngeo superior. A diferencia de los generadores del ritmo respiratorio, todo el aparato reflejo para la deglución se puede ubicar en el NFS. Sin embargo, no existe una conexión directa entre el NFS y los núcleos motores de los nervios craneales. Por lo tanto, se presupone que el control se debe ejercer a través de neuronas premotoras situadas en las regiones laterales del tallo cerebral. Han existido pocos estudios anatómicos comparables de las estructuras encargadas de la deglución en los seres humanos. Por lo que respecta a las regiones corticales que intervienen en la deglución, es posible, según los estudios de PET, que la porción inferior del giro precentral y la posterior del giro frontal inferior estén activas y las lesiones en estas partes del cerebro dan lugar a la más profunda disfagia.

Disfagia y aspiración La debilidad o descoordinación del aparato de la deglución se manifiesta como disfagia y a veces como aspiración. El mismo paciente es capaz con frecuencia de discriminar uno de los diversos tipos del defecto: a) dificultad para iniciar la deglución, lo cual deja sólidos retenidos en la bucofaringe; b) regurgitación nasal de líquidos; c) tos y ahogamiento frecuentes poco después de la deglución y una ronquera y "tos húmedas" después de la ingestión de líquidos, y d) alguna combinación de éstos. Las enfermedades extrapiramidales, en particular la de Parkinson, disminuyen la frecuencia deglutoria y originan incoordinación de la respiración y la deglución, como se explica después.

Es un dato sorprendente la frecuencia con que la lengua y los músculos que originan la elevación del paladar actúan de manera normal (en la exploración), a pesar de la ineficacia obvia que muestran en la deglución coordinada. En este sentido, es muy escasa la utilidad del reflejo nauseoso como signo neurológico, y es muy útil cuando hay una lesión bulbar o hay afección de los pares craneales más bajos. De acuerdo con la experiencia de los autores, la elevación palatina en respuesta al contacto de la porción posterior de la faringe sólo asegura que los nervios craneales IX y X y la musculatura local no son completamente disfuncionales; empero, la presencia del reflejo no asegura la coordinación sutil del mecanismo de la deglución y no evita el riesgo de aspiración. También se debe mencionar que las dificultades con la deglución pueden iniciar en forma discreta y expresarse como pérdida de peso o como un incremento notable del tiempo requerido para deglutir y comer un alimento. Otros indicadores de la presencia de disfagia son los cabeceos o movimientos laterales de la cabeza para ayudar a la propulsión del bolo o la necesidad de impulsar en forma repetida el alimento con agua. A veces la única manifestación de la broncoaspiración intermitente silenciosa son las neumonías repetitivas de poca monta.

Un defecto en el inicio de la deglución suele ser atribuible a debilidad de la lengua y puede ser una manifestación de la miastenia grave, enfermedad de neuronas motoras o, rara vez, enfermedades inflamatorias musculares; puede deberse a la parálisis del duodécimo nervio craneal (metástasis en la base del cráneo o meningorradiculitis) o a causas diferentes. En todos estos casos suele haber una disartria relacionada con una dificultad para pronunciar sonidos linguales. El segundo tipo de disfagia, vinculada con la regurgitación nasal de líquidos, indica una deficiencia del cierre del velo del paladar y es típica de la miastenia grave, parálisis del décimo nervio por cualquier causa o descoordinación de la deglución por una parálisis bulbar o seudobulbar. El acompañamiento habitual es un patrón nasal de habla con un escape de aire a través de la nariz.

Vistas desde una perspectiva fisiológica, las causas de aspiración corresponden a cuatro categorías principales: a) debilidad de la musculatura secundaria a lesiones del vago en uno o ambos lados; b) enfermedad miopática (distrofias miotónicas y oculofaríngeas) o neuromuscular (esclerosis lateral amiotrófica y miastenia grave); c) lesión del bulbo raquídeo que afecta el NFS o los núcleos motores craneales (el prototipo es el infarto bulbar lateral), pero pueden

tener los mismos efectos la siringomielia-siringobulbia y rara vez la esclerosis múltiple, poliomielitis y tumores del tallo cerebral, o d) un mecanismo menos definido de lentificación o descoordinación de la deglución ocasionada por una enfermedad corticoespinal (parálisis seudobulbar, apoplejía hemisférica) o anomalías de los núcleos basales (sobre todo la enfermedad de Parkinson), que altera la coordinación temporal de la respiración y deglución y permite que la vía respiratoria se mantenga abierta conforme el alimento pasa a través de la porción posterior de la faringe. En estos últimos casos, una disminución de la frecuencia de la deglución también da lugar a que la saliva se acumule en la boca (lo cual ocasiona escurrimiento) y aumenta el riesgo de aspiración.

Aunque en párrafos anteriores se propone que la deglución es un reflejo del tallo encefálico, se sabe que la broncoaspiración y la dificultad para deglutir después de un accidente cerebrovascular intenso aparecen en un número sorprendentemente grande de pacientes con infarto cerebral y hemiparesia sin daño del tallo encefálico. El problema se advierte con mayor claridad en los primeros días después de un accidente cerebrovascular que afecta cualquiera de los dos hemisferios cerebrales (Meadows). Los efectos mencionados duran semanas y la persona puede sufrir con facilidad neumonía y fiebre. En el estudio clínico y fluoroscópico de Mann y colaboradores, la mitad de los enfermos aún tuvo anormalidades manifiestas de la deglución seis meses después de su accidente cerebrovascular. Hamdy y colaboradores aportaron datos que esclarecen de alguna manera la naturaleza de la deglución disfuncional después del accidente mencionado; ellos correlacionaron la presencia de disfagia con un grado menor de representación motora de músculos faríngeos en un hemisferio indemne, tal como pudieron evaluar por la estimulación magnética de la corteza.

El dolor a la deglución ocurre bajo un diferente grupo de circunstancias; una de las de mayor interés neurológico es la neuralgia glosofaríngea (págs. 163 y 1185).

La videofluoroscopia se ha convertido en una herramienta muy útil para determinar la presencia de aspiración durante la deglución y en la diferenciación de los diversos tipos clínicos de disfagia. El movimiento del bolo por la lengua, la coordinación temporal del reflejo de la deglución y el cierre de las aberturas palatina y faríngea se ajustan de manera directa por la observación de un bolo de alimento mezclado con bario o sólo con bario líquido. No obstante, las autoridades como Wiles, cuyas revisiones son recomendables (también las de Hughes y Wiles), advierten que no es sensata una dependencia indiscriminada de la videofluoroscopia. Destacan que esta observación del individuo durante la deglución de agua y repetir la observación del paciente mientras come pueden ser igual de informativas. Pedir al sujeto que degluta agua es una prueba en particular efectiva del cierre de la laringe; la presencia de tos, ronquera húmeda o jadeos y la necesidad de deglutir pequeños volúmenes con lentitud son indicativos de un alto riesgo de aspiración.

Con base en las observaciones de cabecera y la videofluoroscopia, un experimentado terapista puede formular recomendaciones en lo que respecta a la seguridad de la alimentación oral, cambios de la consistencia y textura de la dieta, ajustes posturales y necesidad de realizar una traqueostomía o alimentación por sonda.

BIBLIOGRAFÍA

AGUAYO AJ, NAIR CPV, BRAY GM: Peripheral nerve abnormalities in Riley-Day syndrome. *Arch Neurol* 24:106, 1971.

AHLQUIST RP: A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 153:586, 1948.

ANDERSON SL, COLI R, DALY IW, et al: Familial dysautonomia is caused by a mutation in the IKAP gene. *Am J Human Genet* 68:753, 2001.

APPENZELLER O, ARNASON BG, ADAMS RD: Experimental autonomic neuropathy: An immunologically induced disorder of reflexvasomotor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28:510, 1965.

BERGER AJ, MITCHELL JH, SEVERINGHAUS JW: Regulation of respiration. *N Engl J Med* 297:92, 1977.

BLAIVAS JG: The neurophysiology of micturition: A clinical study of 550 patients. *J Urol* 127:958, 1982.

BLESSING WW: *The Lower Brainstem and Bodily Homeostasis*. New York, Oxford, 1997.

BLOK BFM, WILLEMSEN ATM, HOLSTEGE G: A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain* 120:111, 1997.

BOGOUSSLAVSKY J, KHURANA R, DERUAZ JP, et al: Respiratory failure and unilateral caudal brainstem infarction. *Ann Neurol* 28:668, 1990.

BOLTON CF, LAVERTY DA, BROWN JD, et al: Critically ill polyneuropathy: Electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:563, 1986.

BRADBURY S, EGGLESTON C: Postural hypotension: A report of three cases. *Am Heart J* 1:73, 1925.

BRINDLEY GS, POLKEY CE, RUSHTON DN, CARDOZO L: Sacral anterior root stimulation for bladder control in paraplegia: The first 50 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:104, 1986.

BURNSTOCK G: Innervation of vascular smooth muscle: Histochemistry and electron microscopy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2(suppl):2, 1975.

CAIRD FI, ANDREWS GR, KENNEDY RD: Effect of posture on blood pressure in the elderly. *Br Heart J* 35:527, 1973.

CANNON WB: *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*, 2nd ed. New York, Appleton, 1920.

CARMEL PW: Sympathetic deficits following thalamotomy. *Arch Neurol* 18:378, 1968.

CASTRO F de: Sensory ganglia of the cranial and spinal nerves: Normal and pathological, in Penfield W (ed): *Cytology of Cellular Pathology of the Nervous System*. New York, Hafner, 1965, pp 93–143.

CHEN Z, ELDRIDGE FL, WAGNER PG: Respiratory-associated thalamic activity is related to level of respiratory drive. *Respir Physiol* 90:99, 1992.

COHEN J, LOW P, FEALEY R, et al: Somatic and autonomic function in progressive autonomic failure and multiple system atrophy. *Ann Neurol* 22:692, 1987.

COHEN MI: Neurogenesis of respiratory rhythm in the mammal. *Physiol Rev* 59:1105, 1979.

COLEBATCH JG, ADAMS L, MURPHY K, et al: Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man. *J Physiol (Lond)* 443:91, 1991.

COOPER JR, BLOOM FE, ROTH RH: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th ed. New York, Oxford University Press, 2003.

DEGROAT WC: Nervous control of urinary bladder of the cat. *Brain Res* 87:201, 1975.

DENNY-BROWN D, ROBERTSON EG: On the physiology of micturition. *Brain* 56:149, 1933.

DENNY-BROWN D, ROBERTSON EG: The state of the bladder and its sphincters in complete transverse lesions of the spinal cord and cauda equina. *Brain* 56:397, 1933.

DUCHEN LW, ANJORIN A, WATKINS PJ, MACKAY JD: Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 92:301, 1980.

DUFFIN J, KAZUHISA E, LIPSKI J: Breathing rhythm generation: Focus on the rostral ventrolateral medulla. *News Physiol Sci* 10:133, 1995.

DYCK PJ, KAWAMER Y, LOW PA, et al: The number and sizes of reconstituted peripheral, autonomic, sensory, and motor neurons in a case of dysautonomia. *J Neuropathol Exp Neurol* 37:741, 1978.

FAGIUS J,WESTERBER CE, OLSON Y: Acute pandysautonomia and severe sensory deficit with poor recovery: A clinical, neurophysiological, and pathological case study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:725, 1983.

Falck B: Observations on the possibilities of the cellular localization of monoamines by a fluorescence method. *Acta Physiol Scand* 56(suppl 197), 1962.

Feldman JL: Neurophysiology of breathing in mammals, in FE Bloom (ed): *Handbook of Physiology*. Vol IV: *The Nervous System*. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1986, chap 9, pp 463–524.

Fowler CJ: Neurological disorders of micturition and their treatment. *Brain* 122:1213, 1999.

Geiger H, Naraghi R, Schobel HP, et al: Decrease of blood pressure by ventrolateral medullary decompression in essential hypertension. *Lancet* 352:446, 1998.

Gutrecht JA: Sympathetic skin response. *J Clin Neurophysiol* 11:519, 1994.

Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al: Explaining oropharyngeal dysphagia after unilateral hemispheric stroke. *Lancet* 350:686, 1997.

Hoeldtke RD, Dworkin GE, Gaspar SR, Israel BC: Sympathotonic orthostatic hypotension: A report of 4 cases. *Neurology* 39:34, 1989.

Hoff JT, Reis DJ: Localization of regions mediating the Cushing response in CNS of cat. *Arch Neurol* 23:228, 1970.

Hoffman BB, Taylor P: Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous systems, in Hardman JG, Limbird LE (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 115–153.

Holstege G, Tan J: Supraspinal control of motorneurons innervating the striated muscles of the pelvic floor, including urethral and anal sphincters in the cat. *Brain* 110:1323, 1987.

Hughes TA, Wiles CM: Neurogenic dysphagia: the role of the neurologist. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:569, 1998.

Jansen SP, Sguyen XV, Karpitsky V, et al: Central command neurons of the sympathetic nervous system: Basis of the fight-or-flight response. *Science* 270:644, 1995.

Keane JR: Oculosympathetic paresis: Analysis of 100 hospitalized patients. *Arch Neurol* 36:13, 1979.

Kirby R, Fowler CV, Gosling JA, et al: Bladder dysfunction in distal autonomic neuropathy of acute onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 762, 1985.

Krane RJ, Siroky MD (eds): *Clinical Neurourology*, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1991.

Lafferty K, Roberts VC, DeTrafford JC, et al: On the nature of Raynaud's phenomenon: The role of histamine. *Lancet* 2:313, 1983.

Lewis P: Familial orthostatic hypotension. *Brain* 87:719, 1964.

Low PA: *Clinical Autonomic Disorders*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.

Low PA, Dyck PJ: Splanchnic preganglionic neurons in man: II. Morphometry of myelinated fibers of T7 ventral spinal root. *Acta Neuropathol* 40:219, 1977.

Low PA, Dyck PJ, Lambert EH: Acute panautonomic neuropathy. *Ann Neurol* 13:412, 1983.

Luhan JA, Pollack SL: Occlusion of the superior cerebellar artery. *Neurology* 3:77, 1953.

Lumsden T: Observations on the respiratory centers. *J Physiol (Lond)* 57: 354, 1923.

Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: Prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 30:744, 1999.

Mannen T, Iwata M, Toyokura Y, Nagashima K: Preservation of a certain motoneuron group of the sacral cord in amyotrophic lateral sclerosis: Its clinical significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40: 464, 1977.

Maskill D, Murphy K, Mier A, et al: Motor cortical representation of the diaphragm in man. *J Physiol (Lond)* 443:105, 1991.

McLeod JG, Tuck RR: Disorders of the autonomic nervous system. Part I: Pathophysiology and clinical features. Part II: Investigation and treatment. *Ann Neurol* 21:419, 519, 1987.

Meadows JC: Dysphagia in unilateral cerebral lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36:853, 1973.

Munschauer FE, Mador MJ, Ahuja A, Jacobs L: Selective paralysis of voluntary but not limbically influenced automatic respiration. *Arch Neurol* 48:1190, 1991.

Nathan PW, Smith MC: The location of descending fibers to sympathetic neurons supplying the eye and sudomotor neurons supplying the head and neck. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:187, 1986.

Newsom Davis J: An experimental study of hiccup. *Brain* 39:851, 1970.

Onufrowicz B: On the arrangement and function of cell groups of the sacral region of the spinal cord of man. *Arch Neurol Psychopathol* 3: 387, 1900.

Oppenheimer D: Neuropathology of autonomic failure, in Bannister R (ed): *Autonomic Failure*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1988, chap 25, pp 451–463.

Pasztor A, Pasztor E: Spinal vasomotor reflexand Cushing response. *Acta Neurochir* 52:85, 1980.

Penfield W, Jasper H: *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Little, Brown, 1954, p 414.

Petito CK, Black IB: Ultrastructure and biochemistry of sympathetic ganglia in idiopathic orthostatic hypotension. *Ann Neurol* 4:6, 1978.

Phillips JR, Eldridge FL: Respiratory myoclonus (Leeuwenhoek's disease). *N Engl J Med* 289:1390, 1973.

Pick J: *The Autonomic Nervous System*. Philadelphia, Lippincott, 1970.

Plum F: Cerebral lymphoma and central hyperventilation. *Arch Neurol* 47: 10, 1990.

Polinsky RJ: Neuropharmacological investigation of autonomic failure, in Mathias CJ, Bannister R (eds): *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, 4th ed. New York, Oxford University Press, 1999, pp 334–358.

Polinsky RJ, Kopin IJ, Ebert MH,Weise V: Pharmacologic distinction of different orthostatic hypotension syndromes. *Neurology* 31:1, 1981.

Polkey MI, Lyall RA, Moxham J, Leigh PN: Respiratory aspects of neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:5, 1999.

Porter JM, Rivers SP, Anderson CS, Baur GM: Evaluation and management of patients with Raynaud's syndrome. *Am J Surg* 142:183, 1981.

Rajput AH, Rozdilsky B: Dysautonomia in parkinsonism: A clinicopathologic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:1092, 1976.

Rhodes RH, Wightman HR: Nucleus of the tractus solitarius metastasis: Relationships to respiratory arrest? *Can J Neurol Sci* 27:328, 2000.

Robinson B, Johnson R, Abernethy D, Holloway L: Familial distal dysautonomia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:1281, 1989.

Ropper AH: Acute autonomic emergencies and autonomic storm, in Low PA (ed): *Clinical Autonomic Disorders*, 2nd ed. Boston, Little Brown, 1997, chap 5, pp 791–801.

Ropper AH, Wijdicks WFM, Truax BT: *Guillain-Barré Syndrome*. Philadelphia, Davis, 1991, pp 109–112.

Ruch T: The urinary bladder, in Ruch TC, Patton HD (eds): *Physiology and Biophysics*. Vol 2: *Circulation, Respiration, and Fluid Balance*. Philadelphia, Saunders, 1974, pp 525–546.

Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, et al: Micturitional disturbance and the pontine tegmental lesion: Urodynamic and MRI analyses of vascular cases. *J Neurol Sci* 141:105, 1996.

Samuels MA: Cardiopulmonary aspects of acute neurologic disease, in Ropper AH (ed): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 3rd ed. New York, Raven Press, 1993, pp 103– 120.

Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, et al: Preeclampsia—A state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 335:1480, 1996.

Schuster MM: Clinical significance of motor disturbances of the enterocolonic segment. *Am J Dig Dis* 11:320, 1966.

Selye H: The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab* 6:117, 1946.

Shannon DC,MarslandDW, Gould JB, et al: Central hypoventilation during quiet sleep in two infants. *Pediatrics* 57:342, 1976.

Shy GM, Drager GA: A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: A clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 2:511, 1960.

Spokes EGS, Bannister R, Oppenheimer DR: Multiple system atrophy with autonomic failure. *J Neurol Sci* 43:59, 1979.

Tansey EM: Chemical neurotransmission in the autonomic nervous system: Sir Henry Dale and acetylcholine. *Clin Auton Res* 1:63, 1991.

THOMPSON PD, MELMON KL: Clinical assessment of autonomic function. *Anesthesiology* 29:724, 1968.

VERNINO S, LOW PA, FEALEY RD, et al: Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 343:847, 2000.

WEISS HD: The physiology of human penile erection. *Ann Intern Med* 76:792, 1972.

WIGLEY FM: Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 347:1001, 2002.

WILES CM: Neurogenic dysphagia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:1037, 1991.

YOUNG RR, ASBURY AK, CORBETT JL, ADAMS RD: Pure pan-dysautonomia with recovery: Description and discussion of diagnostic criteria. *Brain* 98:613, 1975.

ZIEGLER MG, LAKE R, KOPIN IJ: The sympathetic nervous system defect in primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 296:293, 1977.

CAPÍTULO 27

HIPOTÁLAMO Y TRASTORNOS NEUROENDOCRINOS

En las acciones del sistema nervioso el hipotálamo desempeña una función triple. La primera, como "ganglio encefálico" del sistema nervioso vegetativo, se describió en el capítulo anterior; la segunda, como reloj circadiano y estacional para las funciones de la conducta de sueño y vigilia, se consideró en el capítulo 19 al referirse al sueño, y por último, su tercera función, como centro del control nervioso del sistema endocrino, es el motivo de este capítulo. En el hipotálamo estos sistemas se encuentran integrados entre sí, lo mismo que las influencias neocorticales, límbicas y espinales. En conjunto, conservan la homeostasis y proporcionan la subestructura de la emoción y la conducta afectiva.

La aplicación de los conocimientos de la neuroendocrinología durante los últimos decenios es uno de los logros más importantes en neurobiología. Resultó sorprendente que las neuronas, además de transmitir impulsos eléctricos, podían sintetizar y descargar moléculas complejas hacia la circulación general y que estas moléculas podían activar o inhibir las células endocrinas, renales y vasculares en sitios distantes.

Es probable que el concepto de neurosecreción tenga su origen en las observaciones de Speidel, en 1919 (y más adelante, en 1929, Scharrers), quien reconoció que algunas de las neuronas hipotalámicas tenían características morfológicas de las células glandulares. Su proposición de que estas células podrían secretar hormonas hacia la sangre fue tan novedosa que la mayoría de los biólogos de esa época la rechazó. Esto parece sorprendente en estos momentos, en los que la neurosecreción se considera una parte fundamental de la ciencia endocrinológica.

Después de estas primeras observaciones se advirtió que ciertos péptidos, secretados por neuronas en los sistemas nerviosos central y periférico, se hallaban también en células glandulares de páncreas, intestinos y corazón. La observación más revolucionaria fue la que formularon Euler y Gaddum en 1931, quienes aislaron una sustancia intestinal que era capaz de actuar sobre el músculo liso. Empero, no fue sino hasta cerca de 35 años después cuando Leeman y sus colaboradores purificaron la sustancia y la identificaron como sustancia P (véase Aronin y col.). A continuación sobrevino el descubrimiento de la somatostatina por Brazeau y colegas en 1973 y de los opioides endógenos (encefalina) por Hughes y colaboradores en 1975, y por consiguiente el aislamiento de una serie de factores hipotalámicos liberadores que actúan sobre la glándula hipófisis.

HIPOTÁLAMO

Aspectos anatómicos

El hipotálamo comprende el espacio a cada lado del tercer ventrículo y se continúa a través de su suelo. Está limitado por detrás por los cuerpos mamilares, por delante por el quiasma óptico y la lámina terminal, por arriba por los surcos hipotalámicos, a los lados por los tractos ópticos y por debajo por la hipófisis. Lo integran tres grupos nucleares principales cuya nomenclatura estándar propusieron en 1939 Rioch y colegas: a) grupo anterior, que incluye los núcleos preópticos, supraópticos y paraventriculares; b) grupo medio, que abarca a los núcleos tuberosos, arqueados, ventromediales y dorsomediales, y c) grupo posterior, que aloja a los cuerpos mamilares y los núcleos hipotalámicos posteriores.

Nauta y Haymaker subdividen el hipotálamo en sentido sagital. La *porción lateral* se encuentra a un lado del trígono cerebral; es escasamente celular y el fascículo prosencefálico medial (constituido por fibras finas ascendentes y descendentes mielínicas y amielínicas que se dirigen hacia los núcleos septales de ubicación rostral) atraviesa sus grupos de células, la sustancia innominada, el núcleo accumbens o auditivo, la amígdala y la corteza piriforme, así como la formación reticular tegmentaria colocada en sentido caudal. El *hipotálamo medial* es rico en células, algunas de las cuales son las células neurosecretoras para la regulación hipofisaria y el control visceral. Contiene dos sistemas de fibras eferentes principales: el fascículo mamilotalámico de Vicq d'Azyr (llamado así en honor del médico de Luis XVI, que además fue amante de María Antonieta), el cual conecta los núcleos mamilares con el núcleo talámico anterior (que a su vez se proyecta hacia la circunvolución del cíngulo), y el fascículo mamilotegmentario. Otros elementos adicionales de importancia son la estría terminal, que discurre desde la amígdala hasta el núcleo hipotalámico ventromedial, y el trígono cerebral, que conecta el hipocampo con el cuerpo mamilar, los núcleos septales y las partes periventriculares del hipotálamo. Las porciones lateral y medial del hipotálamo están conectadas entre sí y sus funciones integradas.

La superficie inferior del hipotálamo, justamente posterior en relación con el pedículo de la hipófisis, se abomba un poco hacia abajo; esta región se conoce como tuber cinereum o cuerpo ceniciento. A partir del centro de este cuerpo surge la *eminencia media* o *infundíbulo*; esta última formación se distingue por su vascularidad (sistema hipofisario portal de venas que transcurre sobre su superficie). El infundíbulo se extiende hacia el pedículo de la hipófisis, que a su vez entra en la parte nerviosa de la glándula (fig. 27-1). La eminencia media asume una importancia especial por la relación íntima de sus grupos de células con el lóbulo anterior de la glándula hipófisis. Representa la interfaz entre las vías convergentes desde el encéfalo y la glándula maestra del sistema endocrino. Las fibras supraopticohipofisarias terminan en capilares en la zona externa de la eminencia media (Martin y Reichlin). Las neuronas tuberoinfundibulares del núcleo arqueado y de los núcleos periventriculares anteriores sintetizan la mayor parte de los factores liberadores, que se describen a continuación (fig. 27-1).

El abundante riego sanguíneo del hipotálamo (proveniente de diversas arterias) tiene importancia para los neurocirujanos que intentan obliterar los aneurismas derivados de los vasos adyacentes. Muchas radículas pequeñas que se originan en las arterias comunicantes posterior y anterior, lo mismo que en las porciones más proximales de las arterias cerebrales anterior y posterior, forman una redecilla tan repetitiva que es muy poco frecuente el infarto del hipotálamo.

Los lectores que deseen información más amplia sobre los aspectos anatómicos y de otra índole del hipotálamo pueden acudir al material de Swaab, en su *Handbook of Clinical Neurology* en dos volúmenes y la monografía de Martin y Reichlin.

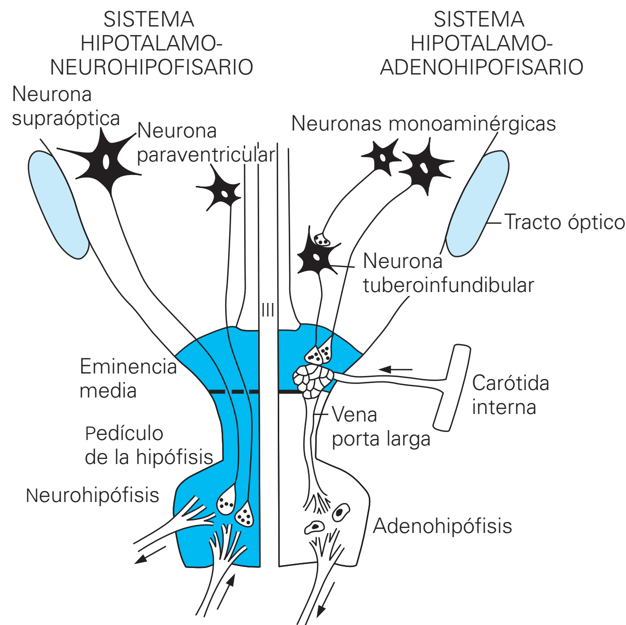


Figura 27-1. Esquema del eje hipotalamohipofisario. A la izquierda se indica el sistema hipotalamoneurohipofisario, constituido por neuronas supraópticas y paraventriculares, cuyos axones terminan en los vasos sanguíneos de la hipófisis posterior (neurohipófisis). A la derecha se ilustra el sistema hipotalamoadenohipofisario. Las neuronas tuberoinfundibulares, que son las que producen las hormonas hipotalámicas reguladoras, terminan en el plexo capilar en la eminencia media. (Cortesía del Dr. J. B. Martin.)

Hormonas liberadas por el hipotálamo

Hormona liberadora de tirotropina (TRH) Ésta fue la primera de las hormonas liberadoras que se identificó; su estructura tripeptídica se reconoció en 1968. La elaboran las neuronas periventriculares anteriores, paraventriculares, arqueadas, ventromediales y dorsomediales, pero no las de los núcleos hipotalámicos o talámicos posteriores. Estimula en especial la descarga de hormona estimulante de la tiroides (TSH) desde la hipófisis y ésta a su vez induce la descarga de T_4 (tiroxina) y T_3 (triyodotironina). Estas células que descargan dopamina y somatostatina también reciben el estímulo de las células hipofisarias; la somatostatina ejerce un efecto inhibitorio sobre la hormona estimulante de la tiroides. También existe una retroalimentación inhibitoria de la T_3 sobre la TSH y la hormona liberadora de tirotropina. De hecho, más de la mitad de la TRH se encuentra fuera del hipotálamo, esto es, en núcleos del rafe del tallo cerebral, el fascículo solitario y células de las astas anterior y lateral de la médula espinal, lo que sugiere que la TRH puede funcionar como un regulador central del sistema nervioso vegetativo.

Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) Las neuronas tuberoinfundibulares especializadas secretan esta hormona y también la somatostatina (asimismo conocida como hormona inhibidora de la descarga de GH, o SRIH) y las descargan hacia la circulación hipofisaria portal, por la cual se transportan hacia células específicas secretoras de GH de la hipófisis anterior (somatotrofas). La coloración inmunohistoquímica pone de manifiesto que las fuentes de GHRH y somatostatina son neuronas de la porción posterior de los núcleos arqueado y ventromediano y de otras neuronas de la eminencia media y la región premamilar. La somatostatina, péptido de 14 aminoácidos, se produce en neuronas que están más adelante, en el área periventricular y en la sección de células pequeñas del núcleo paraventricular. La amígdala, hipocampo y otras estructuras límbicas se proyectan hacia los núcleos arqueados por el fascículo corticohipotalámico medial (en la estría terminal) y se cree que son las encargadas de las fluctuaciones inducidas por el sueño y el estrés de la secreción de GH y somatostatina. Además, se ha demostrado que las cuatro aminas biógenas (dopamina, noradrenalina, adrenalina y serotonina) influyen en la regulación de la GH, como lo hace la acetilcolina, ya sea por acción directa de las células somatotrópicas hipofisarias o por neuronas hipotalámicas reguladoras. La hormona liberadora de tirotropina aumenta también la GH de los somatotropos. Muchas de estas últimas células hipofisarias contienen grandes gránulos eosinófilos, pero otras, identificadas previamente de manera incorrecta como células cromófobas, también contienen hormona del crecimiento. La somatomedina C, péptido básico sintetizado en el hígado, ejerce control de retroalimentación sobre la GH al inhibir los somatotropos hipofisarios y estimular la descarga de somatostatina. La hormona del crecimiento incrementa el crecimiento del esqueleto al estimular la proliferación del cartílago y el crecimiento del músculo. También regula la lipólisis, estimula la captación de aminoácidos por las células y tiene efectos antiinsulínicos. Las concentraciones sanguíneas de la GH oscilan desde 1 o 2 hasta 60 ng/ml y se eleva al máximo tras la primera hora o segunda después de iniciarse el sueño.

Hormona liberadora de corticotropina (CRH) Esta hormona, un péptido de 14 aminoácidos, actúa de manera sinérgica con la vasopresina para descargar hormona adrenocorticotrópica (ACTH) desde las células basófilas de la hipófisis. La ACTH estimula la síntesis y la descarga de las hormonas de la corteza suprarrenal, sobre todo glucocorticoides (cortisol o hidrocortisona), pero también mineralocorticoides (aldosterona) y androcorticoides (que en los tejidos se convierten en testosterona). Las neuronas de origen de la CRH se encuentran en un sitio particular del núcleo paraventricular, en el que las otras células forman el fascículo paraventricular-supraóptico hipofisario (neurohipófisis) y elaboran vasopresina y oxitocina así como otras diversas sustancias (neurotensina, dinorfina, péptido intestinal vasoactivo). Estas células hipotalámicas reciben estimulación extensa desde otras regiones del sistema nervioso, en especial por vías noradrenérgicas (desde las neuronas reticulares del bulbo raquídeo y las del locus ceruleus y el fascículo solitario), y desde muchas de las estructuras límbicas. Al parecer, estas conexiones extrahipotalámicas representan el mecanismo por medio del cual el estrés y el dolor activan la secreción de ACTH y cortisol. La propia hormona liberadora de corticotropina se distribuye con amplitud por todo el encéfalo. Existe un control de retroalimentación de la CRH y ACTH por medio de receptores de glucocorticoides en el hipotálamo y en lóbulo anterior de la hipófisis. La serotonina y acetilcolina incrementan la secreción de ACTH, en tanto que las catecolaminas la inhiben.

Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) Este péptido de 10 aminoácidos se origina en el núcleo arqueado y se halla en su concentración más elevada cerca de la eminencia media. Desencadena la descarga de las dos hormonas gonadotrópicas: hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH). El ovario y testículo, al secretar un péptido denominado *inhibina*, son capaces de suprimir la FSH, al igual que los esteroides gonadales, como los estrógenos. La hormona liberadora de gonadotropina está bajo la influencia de otros sistemas neuronales modulados por las catecolaminas, serotonina, acetilcolina y dopamina. La pubertad, menstruación, ovulación, lactancia y menopausia se relacionan con los efectos de GnRH, FSH y LH sobre ovarios, útero, mamas y testículos. Las concentraciones sanguíneas normales de FSH son de 2.5 a 4.9 ng/ml antes de la pubertad y de 7.5 a 11 ng/ml durante la vida adulta; las concentraciones sanguíneas de LH son de 2.8 a 9.6 ng/ml durante la época anterior a la pubertad y de 10 a 18 ng/ml en la persona adulta.

Hormona liberadora de prolactina (PRH) La producen hormonas que se encuentran en la región del núcleo arqueado y activan las células lactotrópicas de la hipófisis anterior. Sin embargo,

varios péptidos más —factor de liberación tiroidea, péptido intestinal vasoactivo, péptido-histidina-isoleucina y oxitocina— también tienen la capacidad de incrementar los valores de prolactina en la sangre. El eje hipotálamo-hipofisario responde a los estímulos sensitivos de los pezones, a través de vías de la médula espinal y tallo cerebral, lo que explica el efecto de la succión sobre la producción de leche. Las concentraciones sanguíneas normales de prolactina son de 5 a 25 ng/ml. La inervación dopaminérgica inhibitoria de las células lactotrópicas hipofisarias también influye en la descarga de prolactina en gran medida. Este mecanismo explica la galactorrea y los trastornos de la reproducción que sobrevienen en caso de tumores que comprimen el pedículo de la hipófisis e interrumpen el transporte venoso portal de la dopamina desde el hipotálamo.

Neurohipófisis: vasopresina y oxitocina

Los oligopéptidos *vasopresina* y *oxitocina* se elaboran en las células de los núcleos supraóptico y paraventricular, y se transportan a través de sus axones, a lo largo del tallo hipofisario hasta el lóbulo posterior, donde se almacenan. Juntos, estos elementos constituyen la neurohipófisis (hipófisis posterior), la cual se desarrolla como una evaginación del piso del tercer ventrículo. Algunas de las terminaciones nerviosas que contienen vasopresina concluyen también en células de origen del sistema nervioso vegetativo y sobre el plexo capilar de la circulación hipofisaria portal, a través de la cual modifican la secreción de CRH y hormona del crecimiento (GH). Las partes peptídicas de la vasopresina y la oxitocina, cuya estructura identificó duVigneaud, son casi idénticas y difieren entre sí sólo por dos aminoácidos.

La *vasopresina*, al actuar sobre los túbulos renales, funciona como hormona antidiurética (ADH) y, complementada por los mecanismos de la sed, conserva la osmolalidad de la sangre. La osmolalidad plasmática modifica la secreción de vasopresina al actuar directamente sobre las neuronas supraópticas y paraventriculares o sobre osmorreceptores separados en el hipotálamo. La sensibilidad del mecanismo de la vasopresina y ADH se demuestra con la ausencia de efecto antidiurético cuando la concentración de vasopresina es menor de 1 pg/ml y por la antidiuresis máxima cuando la ADH plasmática alcanza una concentración de 5 pg/ml. Si la osmolalidad sérica cae por debajo de 280 mosm/L, la liberación de ADH se inhibe por completo. Este sistema es eficaz al máximo para conservar la homeostasis cuando la osmolalidad del suero es relativamente próxima al límite normal de 280 a 295 mosm/L.

Las alteraciones del volumen y la presión de la sangre afectan también la descarga de vasopresina por mecanismos nerviosos que tienen su origen en barorreceptores y mecanorreceptores del cayado aórtico, seno carotídeo y aurícula derecha. Las señales aferentes provenientes de estas regiones se transmiten por los nervios vago y glosofaríngeo, que hacen sinapsis en el núcleo del fascículo solitario; empero, no se han podido identificar las vías precisas hacia el hipotálamo. En caso de hipotensión grave prosigue la descarga de ADH a pesar de la osmolalidad sérica baja; esto es, la presión predomina sobre la osmolalidad como estímulo. Factores no osmóticos alteran también la secreción de vasopresina. Las náuseas, por ejemplo, son un estímulo potente y elevan las concentraciones de la hormona unas 100 veces. La hipoglucemia ejerce un efecto menos profundo. Las sustancias como morfina, nicotina, alcohol y ciertos agentes quimioterápicos (ciclofosfamida) producen también descarga del péptido almacenado. Se considera desde hace mucho que el dolor, estrés emocional y ejercicio activan la liberación de vasopresina, pero no está claro si éste es un efecto directo o mediado por hipotensión o náuseas.

La *oxitocina* inicia la contracción uterina y precipita un efecto para expulsar la leche. Su descarga se estimula por distensión del cuello uterino, trabajo de parto, amamantamiento y estrógenos. El alcohol inhibe los efectos de la oxitocina.

En suma, no hay duda que el sistema regulador de las hormonas hipotalámicas liberadoras es en extremo complejo. Los factores liberadores tienen funciones sobrepuestas y los núcleos hipotalámicos actúan sobre diversas estructuras del encéfalo, además de la hipófisis. A la inversa, numerosas estructuras del encéfalo influyen sobre el hipotálamo mediante conexiones nerviosas o modulan su actividad y la de la glándula hipófisis por acción de neurotransmisores y moduladores (catecolaminas, acetilcolina, serotonina y dopamina). Existe control de retroalimentación entre cada una de las partes del hipotálamo y los elementos endocrinos sobre los que actúa éste. Reichlin ha revisado con detalle los factores que modifican las neuronas hipotalámicas. Se han mencionado algunas de estas relaciones y otras aparecerán más adelante en este capítulo y en los ulteriores, en particular los que se relacionan con las enfermedades conductuales y psiquiátricas.

Tiene importancia particular la función del hipotálamo en la integración de los sistemas endocrino y nervioso vegetativo periférico y central. El ejemplo mejor conocido de esta interacción es la médula suprarrenal, como se indica en el capítulo 26. De manera semejante, el aparato yuxtaglomerular del riñón y los islotes de Langerhans del páncreas funcionan como transductores neuroendocrinos, ya que convierten un estímulo nervioso (en estos casos adrenérgico) en una secreción endocrina (la renina desde el riñón y el glucagon y la insulina desde las células insulares).

Función del hipotálamo en el desarrollo sexual

(véase también cap. 28)

El hipotálamo desempeña también una función de importancia crítica en el desarrollo de la sexualidad humana y su expresión, tema del que versa el siguiente capítulo. El núcleo supraquiasmático y las diversas neuronas que contiene son mucho más grandes en el varón que en la mujer, dimorfismo que se expresa durante el desarrollo posnatal. El núcleo intersticial del hipotálamo es más pequeño en el varón homosexual, prueba quizá de que la homosexualidad presenta una base morfológica reconocible (Levay). Esta evidencia biológica se ha objetado con precisión (Byne). Estos temas vuelven a abordarse en la página 503. Las relaciones íntimas del hipotálamo con el desarrollo de los caracteres sexuales durante todas las etapas de la vida se evidencian por la aparición, en la región infundibular, de neuronas hipertróficas ricas en receptores de estrógenos; se ha propuesto que algunos de los síntomas de la menarquía están programados y mediados por estas neuronas hipotalámicas. Con el envejecimiento, y en mayor grado aún con la enfermedad de Alzheimer, la población neuronal de esta región disminuye de manera notable; se han atribuido a esta pérdida celular los trastornos del sueño de la senectud y algunos aspectos del "síndrome crepuscular".

Regulación de las actividades simpática y parasimpática

Por último, debe destacarse el papel central del hipotálamo en la regulación de las actividades simpáticas y parasimpáticas. Este aspecto de la función hipotalámica se revisa de manera completa en el capítulo anterior (págs. 456 y 466).

Glándula pineal y melatonina

La glándula pineal, o cuerpo pineal, es una pequeña estructura glandular (de unos 9 mm de longitud) que se proyecta desde la

parte dorsal del diencéfalo y se encuentra justamente por detrás del tercer ventrículo. En el pasado la glándula pineal ocupó un lugar destacado en los escritos filosóficos y religiosos; para el filósofo Descartes era el asiento del alma. Más tarde esta idea cayó en el desprestigio y se relegó a la glándula pineal al estado de órgano vestigial. Se reavivó el interés científico por la estructura con la identificación de la hormona pineal, melatonina, y el reconocimiento de su función para conservar los ritmos biológicos y sus efectos moduladores sobre su secreción por el ciclo circadiano de luz y oscuridad. Aunque se encontró que la hormona ejerce un efecto indirecto sobre varios sistemas neuroendocrinos, los neurólogos tienen poco interés en la función pineal debido a que la ablación de la glándula en seres humanos, con la consecuente pérdida de la mayor parte de la melatonina circulante, produce (si acaso) muy pocos cambios clínicos.

Al parecer, la secreción cíclica de la melatonina es la actividad más importante de la glándula pineal. No obstante, la secreción de melatonina se considera más como una manifestación vinculada con el ciclo circadiano que su mecanismo de control. Se considera que el elemento celular principal de la glándula, el pinealocito, deriva de los fotorreceptores nerviosos en los vertebrados inferiores. Estas últimas células, análogas desde el punto de vista estructural a los conos retinianos, convierten directamente la luz en impulsos nerviosos y constituyen uno de los mecanismos para el funcionamiento circadiano de los ritmos hormonales. En los seres humanos, la glándula pineal ya no cuenta con la capacidad de transducción directa de la luz. Empero, retiene aferencias de estímulos fóticos y modifica el ciclo circadiano de luz-oscuridad a través de una vía que se origina en la retina, hace sinapsis en el núcleo supraquiasmático, pasa a través de los fascículos simpáticos descendentes hasta las columnas celulares intermediolaterales y ganglios cervicales superiores y entonces asciende hasta inervar las terminaciones noradrenérgicas en los pinealocitos. La oscuridad activa la liberación de noradrenalina de los fotorreceptores, lo que estimula la síntesis y liberación de melatonina. Durante la luz de día las células fotorreceptoras retinianas están hiperpolarizadas, se inhibe la liberación de noradrenalina y hay escasa producción de melatonina. El pico de la concentración de la hormona ocurre entre las 2 y 4 a.m. y a partir de entonces decae de manera gradual. En la oscuridad continua se conserva un ritmo circadiano muy similar de liberación de melatonina y el ciego mantiene una supresión de la secreción por la luz. Se reconoce de inmediato que en los seres humanos es difícil separar los cambios que ocurren en el núcleo supraquiasmático de los de la pineal.

Al igual que otras células endocrinas, los pinealocitos descargan péptidos producidos en el aparato de Golgi y empacados en gránulos secretorios. No está claro si la secreción es el mecanismo principal de la descarga de melatonina dado que estas células pueden utilizar un tipo ependimario alternativo de secreción vacuolar. Toda la glándula está dotada por una vasculatura rica con el fin de recibir el péptido descargado (en algunos mamíferos el flujo de sangre por gramo de tejido pineal sólo lo rebasa el flujo del riñón). Brzezinski revisa con amplitud la bioquímica y fisiología de la melatonina.

En los seres humanos una característica regular de la afección pineal es la acumulación de depósitos calcáreos, que por lo general se piensa que son de calcio, aunque en realidad están compuestos de cristales de hidroxiapatita que contienen carbonato. Estas concreciones se forman en el interior de vacuolas de los pinealocitos y se liberan hacia el espacio extracelular. Esta mineralización del cuerpo pineal constituye un marcador conveniente de su posición en radiografías simples y en diversos estudios de imagenología.

Es de importancia que los tumores pineales no secreten melatonina, pero la pérdida de la melatonina se utiliza como un marcador de la totalidad de la pinealectomía quirúrgica. En el pasado se concedió más interés a la melatonina como un agente soporífero y su potencial para restablecer los ritmos del sueño. Su concentración en las enfermedades depresivas, en especial en la ancianidad, también está atenuada.

SÍNDROMES HIPOTALÁMICOS

Son de dos clases diferentes (Martin y Reichlin). En uno, todas o muchas funciones hipotalámicas están trastornadas, a menudo en combinación con signos de enfermedad de las estructuras contiguas ("síndromes hipotalámicos globales", como se describe más adelante). El segundo tipo se reconoce por una pérdida selectiva de la función hipotalámica-hipofisaria, atribuible a una lesión discreta del hipotálamo que muchas veces da lugar a una deficiencia o sobreproducción de una sola hormona: *un síndrome hipotalámico parcial*.

Síndromes hipotalámicos globales

Una diversidad de lesiones puede invadir y destruir todo o una gran parte del hipotálamo, por ejemplo las sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, una anomalía inflamatoria idiopática, los tumores de células germinales y otros.

El hipotálamo interviene en cerca de 5% de los casos de sarcoidosis, algunas veces como la manifestación primaria de la enfermedad, con más frecuencia en combinación con una parálisis facial y linfoadenopatía hiliar. El diagnóstico lo confirma la elevación del factor conversor de angiotensina, en particular en el líquido cerebroespinal (CSF). Las lesiones son visibles en la MRI (fig. 32-2).

Los tumores que afectan el eje hipotálamo-hipófisis incluyen el carcinoma metastásico, linfoma, craneofaringioma y una diversidad de tumores de células germinales. Estos últimos (revisados por Jennings y col.) incluyen germinomas, teratomas, carcinoma embrionario y coriocarcinoma. Se desarrollan durante la infancia, tienden a invadir el hipotálamo posterior y se acompañan en algunos casos de un incremento de la fetoproteína alfa sérica o la subunidad beta de la gonadotropina coriónica. Un síndrome peculiar de epilepsia gelástica fue causado por un hamartoma del hipotálamo (cap. 16).

Entre las alteraciones inflamatorias, la infundibuloneurohipofisitis, o *infundibulitis*, es una inflamación criptógena de la neurohipófisis y el tallo hipofisario, con engrosamiento de estas regiones por infiltrados de linfocitos (sobre todo de células T) y células plasmáticas (Imura y col.). Se considera que es un trastorno autoinmunitario. La histiocitosis X, un grupo de padecimientos que comprende la enfermedad de Letterer-Siwe, enfermedad de Hand-Schüller-Christian y el granuloma eosinófilo, abarca muchos órganos, incluidos el hipotálamo, los elementos adyacentes y las leptomeninges (con frecuencia aparecen células en el líquido cerebroespinal). Este trastorno tiene una evolución indolente en niños. El tipo celular es un histiocito proliferante.

Síndromes hipotalámicos parciales

Diabetes insípida (DI) Es un estado de poliuria con orina diluida y polidipsia que origina pérdida de la acción de la hormona antidiurética. Ya en 1913 Farini, de Venecia, y von den Velden, de Dusseldorf (citados por Martin y Reichlin), descubrieron de manera independiente que la diabetes insípida guardaba relación con lesiones destructivas del hipotálamo. Más aún, demostraron que en los pacientes con este trastorno la poliuria podía corregirse mediante inyecciones de extractos de hipófisis posterior. Ranson precisó la anatomía de la neurohipófisis y Scharrers rastreó la secreción de la hipófisis posterior hasta gránulos en las células de los núcleos supraópticos y paraventriculares y siguió su paso hacia terminaciones axónicas en el lóbulo posterior de la hipófisis. DuVigneaud y colaboradores identificaron la estructura química de los dos péptidos neurohipofisarios, vasopresina y oxitocina, de los cuales estaban

compuestos estos gránulos. Dichas observaciones abrieron el campo completo de la neuroendocrinología.

Como ya se dijo, la causa habitual de la DI es una falta de vasopresina (hormona antidiurética, ADH) como efecto de una lesión de la neurohipófisis. Esto atenúa su acción en los riñones, donde en condiciones normales promueve la absorción de agua. Como resultado de esta carencia, se experimenta diuresis de orina de osmolaridad baja (poliuria), reducción del volumen sanguíneo y aumento de la sed y la ingestión de agua (polidipsia) en un intento por conservar la osmolalidad. Una anomalía congénita del epitelio tubular renal o la destrucción de este epitelio tienen un efecto semejante, que se llama DI nefrógena. La diabetes insípida también es interesante para el neurólogo porque surge a veces en casos de toxicidad por litio, que entorpece la absorción de agua por los túbulos renales.

Entre las *causas* establecidas de *DI adquirida*, las más relevantes son tumores cerebrales, enfermedades granulomatosas infiltrativas, traumatismos craneoencefálicos y traumatismo quirúrgico intracraneal (que se ha vuelto menos frecuente gracias al acceso transesfenoidal para tratar los tumores hipofisarios). En una serie de 135 casos de DI persistente informados por Moses y Streeten, 25% fue idiopático, 15% correspondió a tumores encefálicos primarios complicados, 24% a casos posoperatorios (sobre todo después de hipofisectomía o intervención quirúrgica por craneofaringioma), 18% a traumatismo craneoencefálico y menos de 10% se relacionó con histiocitosis intracraneal, cáncer metastásico, sarcoidosis y aneurisma roto. Causas más frecuentes de DI en pacientes jóvenes son la infiltración granulomatosa de la base del encéfalo por sarcoide, granuloma eosinófilo, enfermedad de Letterer-Siwe o enfermedad de Hand-Schüller-Christian. De los tumores primarios, son causas notables de DI glioma, hamartoma y craneofaringioma, tumor de células granulosas (coristoma), grandes adenomas cromófobos y pinealoma. Los tumores primarios pueden manifestarse exclusivamente por DI, en tanto que los procesos granulomatosos infiltrativos expresan en general otras manifestaciones antes que aparezcan polidipsia y poliuria. Pueden inducir DI los tumores metastásicos originados en pulmón o mama o la infiltración leucémica, a veces junto con trastornos hipofisarios y de la visión. La disfunción hipotalámica global leve, que suele aparecer después de radiar el encéfalo por un glioma, a veces incluye como uno de sus componentes a la diabetes insípida. Los casos más extremos de destrucción hipotalámica se producen en casos de muerte cerebral, en la cual la DI es un componente ordinario aunque no siempre se manifiesta en el momento en que se pierden los reflejos del tallo cerebral.

Los tumores hipofisarios se acompañan con muy poca frecuencia de DI, a menos que su tamaño se vuelva masivo e invadan el pedículo de la hipófisis y el infundíbulo. Esto se ha comprobado en los cortes quirúrgicos del pedículo hipofisario por carcinoma metastásico y retinitis proliferante, cuyo resultado es la DI sólo si el corte es alto, lo suficiente para causar degeneración retrógrada de las neuronas supraópticas.

Entre las formas idiopáticas de DI también existe un *tipo congénito de DI hipotalámica* del cual se ha descrito sólo un pequeño número de casos familiares. Este trastorno existe durante toda la vida y se debe a un defecto del desarrollo de los núcleos supraóptico y paraventricular y a la pequeñez del lóbulo posterior de la hipófisis. Esta anomalía se relaciona en algunos casos con una mutación puntual en el gen de la vasopresina-neurofisina-glucopéptido. Se puede combinar con otros trastornos genéticos como la diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera (síndrome de Wolfram) y ataxia de Friedreich.

Es posible la *DI adquirida idiopática* a cualquier edad, más a menudo en la infancia o vida adulta temprana y con más frecuencia en los varones, algunas veces sin una causa aparente. En 80% de dichos pacientes no se reconocen otros signos de padecimiento hipotalámico o hipofisario, pero se deben tomar medidas para excluir otras enfermedades mediante la repetición periódica de estudios endocrinos y radiológicos. En algunos casos de DI idiopática existen anticuerpos séricos que reaccionan con neuronas supraópticas, lo que da lugar a la posibilidad de un trastorno autoinmunitario. En algunos de tales casos, el examen *post mortem* descubre una reducción del número de neuronas en los núcleos supraóptico y paraventricular. Además, la anorexia nerviosa suele vincularse con DI discreta.

Por último, hay que mencionar que algunos fármacos utilizados en neurología, como la carbamacepina, pueden ser causa de diabetes insípida reversible (en relación con dicho fármaco, la secreción excesiva de ADH es la más común) y, como ya se mencionó, por lo regular el litio origina la diabetes mencionada, incluso en situaciones que se encuentran en los límites superiores de su concentración terapéutica en suero.

En todos estos trastornos, la gravedad y la permanencia de la DI dependen de la naturaleza de la lesión. En los casos de inicio agudo se describen tres etapas: la primera, se caracteriza por DI grave que dura días; a continuación, conforme se degenera la neurohipófisis, hay reducción de la gravedad de la DI por la descarga de la ADH almacenada y, por último, un patrón persistente, por lo general de toda la vida. Pueden regenerarse los axones neurohipofisarios, lo que permite cierto grado de recuperación, incluso después de transcurridos algunos años.

Diagnóstico de DI Siempre lo sugiere la micción de grandes volúmenes de orina diluida, además de polidipsia y poliuria durante toda la noche. Desde luego, los últimos dos signos son inadvertibles en un paciente insensible, en cuyo caso es necesario medir con mucho cuidado los volúmenes de la ingestión y emisión de líquidos para exponer el trastorno. El mecanismo de la sed y la ingestión de agua suelen impedir la deshidratación y la hipovolemia, pero si el sujeto se encuentra estuporoso o está alterado el mecanismo de la sed, puede experimentar deshidratación e hipernatremia graves que conducen a estupor, coma, convulsiones y muerte.

En la diabetes insípida se advierte hipoosmolalidad de la orina y menor densidad, junto con hiperosmolalidad sérica y cifras de sodio altas. La deshidratación osmótica como causa del síndrome de polidipsia-poliuria, a semejanza del que surge con la glucosuria de la diabetes mellitus, por supuesto, es una entidad que debe descartarse. El periodo de seis a ocho horas de deshidratación incrementa la osmolalidad de la orina en una persona con riñones y neurohipófisis normales; dicho cambio en la concentración de la orina es el dato más útil en el diagnóstico diferencial de poliuria, en particular para diferenciar entre la compulsión de bebedores de agua y los enfermos de DI; en estos últimos, la deshidratación determina que el volumen de orina y los electrólitos séricos se normalicen. Se logra corroborar que la persona tiene DI de causa central y no falta de reactividad nefrógena a la vasopresina si se inyectan 5 U de tal hormona (Pitressin) por vía subcutánea; dicho producto disminuye la producción de orina e intensifica la osmolalidad cuando la diabetes insípida es de origen central. El diagnóstico se facilita por un radioinmunoensayo de HAD plasmático; la hormona en cuestión suele disminuir a menos de 1.0 pg/ml en individuos con diabetes insípida de origen central (normal, 1.4 a 2.7 pg/ml).

Tratamiento de la DI Para controlar la DI crónica se emplea el tanato de vasopresina en aceite, la vasopresina de lisina sintética en nebulización nasal y el análogo de la vasopresina de arginina de acción prolongada (DDAVP) por insuflación nasal (10 a 20 mg o 0.1 a 0.2 ml). Suele preferirse la forma nasal a causa de su acción antidiurética prolongada y sus escasos efectos adversos. En pacientes inconscientes es eficaz la vasopresina acuosa a la dosis de 5 a 10 unidades por vía subcutánea durante tres a seis horas; la administración de DDAVP a la dosis de 1 a 4 mg por vía subcutánea tiene eficacia durante 12 a 24 horas. Estos agentes deben suministrarse en forma repetida, según sea la excreción y osmolalidad de la orina (los autores han administrado también estos fármacos por vía intravenosa en situaciones graves). La brevedad de acción de esta medicación tiene ventajas en los estados posoperatorios y después de los traumatismos craneoencefálicos dado que permite reconocer la recuperación de la función neurohipofisaria y evitar la intoxicación con agua. Si se espera una duración mayor del tratamiento, se prescribe tanato de vasopresina en aceite (2.5 unida-

des), cuya acción persiste de 24 a 72 horas. En el paciente que ha perdido el conocimiento se debe tener mucho cuidado durante las etapas agudas para restituir el líquido perdido por la orina, pero no al punto de la intoxicación con agua. Estos problemas se pueden evitar si se compara la cantidad de líquidos suministrados por vía intravenosa con el volumen urinario y la valoración de las osmolalidades sérica y urinaria cada ocho a 12 horas. En los sujetos con preservación parcial de la función de la ADH se puede utilizar clorpropamida, clofibrato o carbamacepina para cuantificar la descarga de la hormona.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) Como se mencionó con anterioridad, el volumen y la osmolalidad de la sangre se conservan en condiciones normales dentro de límites estrechos gracias a la secreción de ADH y al mecanismo de la sed. La reducción de la osmolalidad de tan sólo 1% estimula a los osmorreceptores del hipotálamo para que se atenúe la secreción de ADH y supriman el mecanismo de la sed y la ingestión de agua; el aumento de la osmolalidad y el menor volumen de la sangre precipitan lo contrario. En condiciones normales, la osmolalidad de la sangre es de 282 mmol/kg aproximadamente y se conserva dentro de límites muy estrechos. La descarga de ADH se inicia cuando llega a ser de 287 mmol/kg (umbral osmótico). En este momento, las concentraciones plasmáticas de ADH son de 2 pg/ml y aumentan con rapidez conforme lo hace la osmolalidad. La reacción de la secreción de ADH a la hiperosmolalidad no es la misma para todos los solutos plasmáticos; en contraste con la hipernatremia, por ejemplo, la hiperosmolalidad inducida por las elevaciones del nitrógeno ureico o la glucosa endógena generan elevaciones mínimas o nulas de la hormona antidiurética.

En diversas circunstancias clínicas en que la ADH plasmática excede las cifras normales o es inadecuadamente normal a pesar de la hipoosmolalidad plasmática, se observa perturbación de este mecanismo regulado con suma delicadeza, que asume la forma de hiponatremia por dilución y retención de agua sin edema. Schwartz y Bartter aplicaron el término *secreción inapropiada de hormona antidiurética* (SIADH, del inglés *inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) a este síndrome por su semejanza con el producido en animales tras la administración crónica de hormona antidiurética. Este mismo síndrome puede deberse a la producción ectópica de la hormona por tejidos tumorales. En estos casos no está inhibido el mecanismo de la sed a causa de la osmolalidad disminuida y la ingestión sostenida de agua incrementa más aún el volumen sanguíneo y reduce su concentración de solutos; se observa que los valores de ADH están elevados de manera persistente. Las piedras angulares fisiológicas de este trastorno son orina concentrada, casi siempre con una osmolalidad superior a 300 mosm/L, y osmolalidad y concentraciones de sodio séricas bajas. A causa de los efectos dilucionales, nitrógeno ureico y ácido úrico se reducen en la sangre y sirven como marcadores del agua corporal total excesiva. No se observa edema tisular, ya que la secreción de sodio en la orina se conserva gracias a la supresión del sistema de renina y angiotensina y al aumento de la secreción del péptido auricular natriurético (véase adelante).

Con frecuencia se observa SIADH en diversas lesiones cerebrales (infartos, tumores, hemorragia, meningitis, encefalitis) que no afectan de manera directa el hipotálamo, lo mismo que en muchos tipos de enfermedad hipotalámica local (traumatismos, daños quirúrgicos, lesiones vasculares). En la mayor parte de los casos tiende a ser un aspecto transitorio de la afección subyacente. La disautonomía aguda del síndrome de Guillain-Barré es una causa común de SIADH y la hiponatremia es en particular posible en pacientes con ventilación mecánica. La elevación de la presión torácica inducida por una ventilación de presión positiva promueve el SIADH en personas susceptibles. Las crisis porfíricas agudas tienen el mismo efecto. Las neoplasias, en especial los tumores de células en grano de avena y en ocasiones las lesiones inflamatorias del pulmón, pueden originar una sustancia semejante a la ADH, y ciertos fármacos, como clorpromacina, carbamacepina, clorotiacida, clorpropamida, clofibrato, agentes antiinflamatorios no esteroides y vincristina, estimulan también la secreción de hormona antidiurética y pueden ocasionar hiponatremia. En algunos casos no se puede dilucidar una causa o una enfermedad relacionadas.

Por lo general, una caída del sodio sérico de hasta 125 meq/L no tiene efectos clínicos aparentes, aunque pueden empeorar los síntomas de una anomalía neurológica concomitante, como un accidente vascular cerebral previo o un hematoma subdural. Los valores de sodio inferiores a 120 meq/L se manifiestan como náuseas y vómitos, pérdida de la atención, somnolencia, estupor y crisis generalizadas. Puede ocurrir asterixis. Como es característico de la mayor parte de las encefalopatías metabólicas, mientras más rápido decline el valor sérico de sodio, más probable será que se presenten los síntomas neurológicos acompañantes.

Tratamiento del SIADH La restitución rápida del sodio sérico hasta su concentración normal o por arriba de ésta supone el riesgo de producir mielinólisis pontina central (pág. 973). El procedimiento habitual de los autores en pacientes con concentraciones séricas de sodio de 117 a 125 meq/L consiste en corregir lentamente la concentración de sodio mediante la restricción de agua a 400 a 800 ml/día y verificar la pérdida urinaria deseable de agua revisando el peso del individuo y el sodio sérico hasta que alcance el límite inferior de 130 meq/L. Si hay somnolencia, confusión o convulsiones que no se pueden atribuir con seguridad a la enfermedad neurológica subyacente, o si el sodio sérico se halla en los límites de 100 a 115 meq/L, debe suministrarse solución isotónica o al 3% de NaCl durante tres a cuatro horas y se administran 20 a 40 mg de furosemida para prevenir la sobrecarga de líquido. Una regla clínica segura consiste en elevar el sodio sérico en no más de 12 meq/L durante las primeras 24 horas y en no más de 20 meq/L en 48 horas para prevenir la mielinólisis.

Desperdicio neurógeno (cerebral) de sal Es frecuente la disminución moderada de la concentración sérica de sodio en personas que experimentan enfermedades intracraneales agudas y durante el periodo posoperatorio en los pacientes neuroquirúrgicos. Peters y colaboradores lo designaron originalmente como síndrome "cerebral de pérdida de sal" y más tarde se identificó erróneamente con el recién descrito síndrome SIADH de Schwartz-Bartter. En los últimos años se ha reconocido una vez más que se debe a la natriuresis y no a la retención de agua causada por secreción de hormona antidiurética. Después, como demostraron Nelson y colaboradores, los pacientes neuroquirúrgicos que sufrían hiponatremia y mostraban ostensiblemente SIADH tenían en realidad una reducción del volumen sanguíneo que sugería pérdida de sodio más que retención de agua. Esta distinción tiene implicaciones clínicas relevantes, ya que la restricción de líquidos para tratar el SIADH puede tener resultados desastrosos si existe un estado de contracción del volumen por desperdicio de sal. Una hipótesis importante relacionada con el mecanismo de la hiponatremia en estos casos señala la secreción de otro oligopéptido, el factor auricular natriurético (ANF), que se encuentra de manera preponderante en las paredes de las aurículas del corazón, pero también en las neuronas que rodean al tercer ventrículo en la región anteroventral del hipotálamo. La actividad fisiológica del ANF se opone a la de la ADH en los túbulos renales y también presenta un efecto inhibidor potente sobre la descarga de ADH desde el hipotálamo. (Consúltese la revisión de Samson.) El ANF, al igual que algunos otros péptidos neurales, puede secretarse en descargas y la natriuresis es manifiesta sólo si se mide el contenido urinario total de sodio durante varias horas o durante todo un día.

La función del ANF en la hiponatremia que se observa después de una hemorragia subaracnoidea es aún motivo de controversia (véanse las revisiones opuestas de Wijdicks y col. y Diringer y col.), pero en la experiencia de los autores la hiponatremia obedece sobre todo a la pérdida de sal, no tanto a la retención de agua. Como la restricción de líquidos en este caso puede causar isquemia cerebral por vasoespasmo, el criterio apropiado es conservar el volumen intravascular con líquidos intravenosos y corregir la hiponatremia mediante la administración de solución salina isotónica.

Además de ocurrir luego de traumatismo encefálico, se ha informado también desperdicio de sal en caso de tumores cerebrales, después de operaciones hipofisarias y en la disautonomía que tiene

lugar en algunos casos del síndrome de Guillain-Barré, circunstancias que también se relacionan de manera habitual con el SIADH. Como ya se mencionó, en cada uno de estos trastornos, si el sujeto se encuentra hiponatrémico, es esencial determinar su volumen intravascular y la excreción urinaria de sodio antes de instituir tratamiento.

Otros trastornos de la ADH y la sed Se han descrito alteraciones en las que parecen estar disociados el control del osmorreceptor de la ADH y la sed. Uno de los pacientes de los autores, notificado por Hayes y colaboradores, desarrolló en forma repetida hipernatremia grave (con concentraciones hasta de 180 a 190 meq/L), momentos en los cuales cayó en confusión y estupor. Aunque el individuo era capaz de iniciar la descarga de ADH, su mecanismo de la sed no funcionaba. Sólo cuando el paciente se vio impelido a beber agua a intervalos regulares se redujo su concentración sérica de sodio. Robertson y otros han descrito casos similares con anomalías de la sed. Estos casos se informan bajo el título de hipernatremia “central” o “esencial”.

Insuficiencia hipofisaria

La pérdida de la función de la porción anterior de la glándula hipófisis puede ser efecto de una enfermedad de la misma hipófisis o de un trastorno hipotalámico. En cualquier caso, provoca diferentes anormalidades clínicas, cada una de las cuales tiene como base la deficiencia de una o más hormonas que dependen de los factores trópicos hipofisarios ya descritos. El *panhipopituitarismo* representa la enfermedad más grave en la que se requiere una terapéutica sustitutiva con hormonas múltiples. El hipopituitarismo puede aparecer en la infancia, ya sea como un proceso hereditario que afecta hormonas individuales o múltiples o como un proceso secundario debido a una lesión destructiva de la hipófisis o el hipotálamo por un tumor, por ejemplo el craneofaringioma. En una etapa posterior de la vida la causa varía, pero las más comunes son el tratamiento quirúrgico de la hipófisis, el infarto de la glándula consecutivo a un adenoma de crecimiento rápido (*apoplejía hipofisaria*, pág. 577), cambios involutivos que ocurren al final del embarazo (síndrome de Sheehan), radiación craneal para tumores cerebrales diferentes a los de la fosa hipofisaria, hipofisitis linfocítica e invasión granulomatosa y neoplásica.

Las características crónicas de la deficiencia hipofisaria son variables, pero los trastornos de la función tiroidea tienden a ser más notables que los de la deficiencia suprarrenal. Los acompañantes neurológicos de la deficiencia hipofisaria dependen de la causa subyacente; Lamberts y colegas revisaron los aspectos endocrinológicos.

Otros síndromes hipotalámicos

Además de la diabetes insípida y el SIADH, existe una diversidad de fenómenos clínicos especiales que acompañan a las enfermedades del hipotálamo. Suelen ocurrir no de manera aislada sino en diversas combinaciones y constituyen cierto número de síndromes raros pero ampliamente conocidos.

Pubertad precoz Este término se refiere al inicio anormalmente temprano de la secreción de andrógenos y la espermatogénesis, en varones, y de la producción de estrógenos y la secreción ovárica cíclica, en niñas. Se acompaña del desarrollo prematuro de los caracteres sexuales secundarios. La aparición de la pubertad precoz requiere siempre investigación neurológica y endocrina. En el varón se buscan pruebas de un teratoma de la glándula pineal o del mediastino o de un tumor androgénico de testículos o glándulas suprarrenales. En la mujer con desarrollo temprano de los caracteres sexuales secundarios y menstruación hay que identificar otras pruebas de enfermedad hipotalámica, lo mismo que un tumor ovárico secretor de estrógenos.

Una causa principal de pubertad precoz en varones y mujeres es el hamartoma del hipotálamo (parte de la enfermedad de von Recklinghausen o de la displasia fibrosa poliostótica); en varios de estos casos se reconocen simultáneamente *convulsiones gelásticas* (Breningstall, pág. 278). El estudio neurológico incluye CT e MRI del hipotálamo, los ovarios y las glándulas suprarrenales.

Distrofia adiposogenital (síndrome de Froehlich) Bajo este título Froehlich describió por primera vez, en 1901, una relación entre la obesidad y el hipodesarrollo gonadal. Relacionó el trastorno con un tumor hipofisario. Empero, unos cuantos años después, Erdheim reconoció que el mismo síndrome podría ser una manifestación de una lesión (quiste supraselar en su caso) que afecta el hipotálamo o se restringe a éste. Más tarde se confirmó que podrían ocurrir de manera conjunta o separada obesidad e hipogonadismo y que muchas veces se combinaban con pérdida de la visión y enfurecimiento o agresividad inmotivados o conducta antisocial. Puede unirse a este cuadro la diabetes insípida. En algunos pacientes el estado clínico se caracteriza por abulia, apatía y reducción de la expresión verbal. Las causas ordinarias del síndrome de Froehlich son craneofaringioma, adamantinoma y glioma, pero se informan también otros muchos tumores (adenoma hipofisario, colesteatoma, lipoma, meningioma, glioma, angiosarcoma y cordoma). El trastorno guarda semejanza clínica con el síndrome de Prader-Willi, en el cual no se identifican anormalidades hipotalámicas (pág. 864).

Trastornos hipotalámicos vinculados con alteraciones del peso Estudios neuroanatómicos minuciosos localizaron un centro de la saciedad en el núcleo ventromedial del hipotálamo y un centro del apetito en el núcleo ventrolateral. Las lesiones en el hipotálamo lateral pueden causar deficiencia de la alimentación y en el recién nacido un mayor crecimiento; las lesiones en el hipotálamo medial inducen un exceso de alimentación y obesidad. Bray y Gallagher, quienes analizaron ocho casos de este último tipo, concluyeron que la lesión crítica fue la destrucción bilateral de las regiones ventromediales del hipotálamo. La mayoría de los casos informados de esta clase se debieron a tumores, en particular el craneofaringioma, y algunos a traumatismos, enfermedades inflamatorias e hidrocefalia (Suzuki y col.). En un caso que podía correlacionarse en forma clinicopatológica, Reeves y Plum hallaron que un hamartoma destruyó la eminencia media y los núcleos ventromediales de modo bilateral, pero respetó el hipotálamo lateral. Las principales características clínicas fueron la hiperfagia y las reacciones de ira; la polidipsia y poliuria concomitantes se debieron a la extensión del tumor hacia el hipotálamo anterior. Es evidente que en sólo una pequeña fracción de las personas obesas el problema se debe a una lesión hipotalámica. De primordial importancia son los factores genéticos, como el número de lipocitos que se heredan y su capacidad para almacenar grasa.

Un trastorno raro de la lactancia se ha descrito con el título de *síndrome diencefálico*. El principal signo clínico es una emaciación progresiva y al final mortal (incapacidad para desarrollarse), a pesar de una ingestión alimenticia normal, o casi normal, en niños por lo demás alegres y alertas. Casi siempre se demuestra que la lesión es un astrocitoma de grado bajo de la porción anterior del hipotálamo o del nervio óptico (Burr y col.).

Las áreas extrahipotalámicas del cerebro, en caso de presentar enfermedad, también se pueden relacionar con un incremento de la conducta de búsqueda de alimento, ingestión de comida y ganancia de peso. Los ejemplos incluyen las estructuras límbicas, como en el síndrome de Klüver-Bucy (pág. 448) y las lesiones de la cara basal del lóbulo frontal que llevan a la glotonería.

Anorexia nerviosa y bulimia Los síndromes especiales llamados *anorexia nerviosa* y *bulimia* son difíciles de clasificar y se mencionan en este capítulo sólo porque se vinculan con alteraciones

de varias funciones hipotalámicas, entre ellas el apetito, control de la temperatura y la menstruación. Con toda probabilidad, esas irregularidades no son el resultado de una disfunción primaria de los núcleos hipotalámicos, sino efectos de la pérdida de peso extrema, la cual es la característica primaria de la afección. Sin embargo, se ha sugerido de manera preliminar un vínculo causal entre estas enfermedades idiopáticas y la disfunción hipotalámica en pacientes raros con anorexia nerviosa en los que más adelante se identificaron tumores hipotalámicos (Bhanji y Mattingly, Berek y col. y Lewin y col.).

Es probable que la anorexia nerviosa (y la bulimia) se consideren más como trastornos de la conducta, en este caso una obsesión por la delgadez, razón por la cual se revisan con los trastornos psiquiátricos (pág. 1304). No obstante, la naturaleza del desarrollo de esta anomalía (originada al principio de la adolescencia), su virtual ausencia en hombres y las alteraciones hipotalámicas antes mencionadas no permiten descartarla como un padecimiento primario de los centros cerebrales del apetito.

Anormalidades del crecimiento Es probable que en la mayor parte de los casos de retraso del crecimiento exista una deficiencia de GHRH o de la misma GH. En el síndrome de Prader-Willi (obesidad, hipogonadismo, hipotonía, retraso mental y talla corta) Bray y Gallagher encontraron una deficiencia de GHRH. En ciertas afecciones congénitas y del desarrollo, el hipotálamo parece ser incapaz de liberar GH. Éste puede ser el caso en el defecto cerebral septoóptico de Morsier (hendidura facial mediana, cavidad del septum pellucidum, defecto óptico), en el que Stewart y colaboradores reconocieron una deficiencia aislada de GH. En niños con hipopituitarismo idiopático, en quienes el raquítico crecimiento se vincula con otras anormalidades endocrinas, es probable que la deficiencia se encuentre en la síntesis o liberación de GHRH. En algunos enanos (enanismo de Laron, enanismo con cara de pájaro de Seckel), existen niveles demasiado elevados de GH circulante, lo que sugiere un defecto de la molécula de esta hormona o una falta de respuesta por los órganos blanco. Muchos pacientes con las formas más graves de retraso mental son subnormales en estatura y peso, pero no se tiene una explicación exacta para ello. No todo se reduce sólo a los cambios del nivel de GHRH o GH.

Desde luego, la gran mayoría de niños demasiado pequeños, por lo demás saludables, no exhiben defectos reconocibles de la GH o GHRH. Con frecuencia sus padres son de talla baja. El uso terapéutico de la GH en dichos niños es un tema controvertido. La hormona induce una aceleración del crecimiento durante el primer año de su administración, pero aún sigue en investigación si modifica el crecimiento de manera significativa a largo plazo. Existe preocupación acerca del riesgo de transmitir enfermedades por priones o víricas con el suministro de una hormona de origen biológico; este problema puede resolverse si se usara una hormona producida por medios genéticos.

En el *gigantismo*, la mayor parte de los casos comunicados se debe a adenomas hipofisarios que secretan GH en exceso. Esto ocurre antes del cierre de las epífisis. La hipersecreción de GH después del cierre de las epífisis causa *acromegalia*. Asa y sus colegas, quienes describieron a seis pacientes con gangliocitomas hipotalámicos que producían GR, sostienen el concepto de una forma de gigantismo o acromegalia puramente hipotalámicas (acromegalia hipotalámica). También se considera la posibilidad de una fuente ectópica de GH. En los individuos con retraso mental y gigantismo descritos por Sotos y colaboradores no se identificaron anormalidades de la GHRH, GH o somatomedina.

Trastornos de la regulación de la temperatura Las lesiones bilaterales en la porción anterior del hipotálamo, de manera específica en las neuronas sensibles a la temperatura en el área preóptica, pueden ocasionar *hipertermia*. Se alteran los mecanismos corporales disipadores de calor, sobre todo la vasodilatación y sudación. Este efecto se presenta después de operaciones u otros traumatismos en el piso del tercer ventrículo, pero se observa con más frecuencia después de la rotura masiva de un aneurisma de la arteria comunicante anterior. La temperatura se eleva hasta 41°C o más y se mantiene en ese nivel hasta que sobreviene la muerte, después de algunas horas o días, o cae de manera abrupta con la recuperación. El ácido acetilsalicílico tiene poco efecto sobre la hipertermia central; la única forma de controlarla es mediante el enfriamiento evaporativo activo del cuerpo mientras se aplica sedación. Un ejemplo menos dramático de la pérdida de los patrones circadianos naturales de la temperatura se reconoce en personas con daño posoperatorio en el área supraquiasmática (Cohen y Albers) y metástasis supraquiasmática (Schwartz y col.). Estos tipos de lesiones poseen un nexo de manera invariable con otros trastornos de la ritmicidad intrínseca, lo que incluye el sueño y la conducta. Empero, debe resaltarse que los casos de "fiebre central" son raros y la fiebre inexplicable de un grado moderado no se debe atribuir a una posible lesión cerebral.

La hipertermia también es parte del síndrome de *hipertermia maligna*, en el cual existe una susceptibilidad heredada (autosómica dominante) para desarrollar hipertermia y rigidez muscular en respuesta a la inhalación de anestésicos y relajantes del músculo esquelético (pág. 1272). Se ha descubierto que en estos pocos casos ello se debe a un defecto del receptor de rianodina. En estrecha relación está el *síndrome neuroléptico maligno*, resultado de una reacción idiosincrática a los neurolépticos (pág. 1025). Wolff y colaboradores describieron un síndrome de *hipertermia periódica* vinculado con vómito, hipertensión y pérdida de peso, además de una excreción excesiva de glucocorticoides; los síntomas no tenían una explicación aparente, aunque se presentó una respuesta sintomática a la clorpromacina.

Las lesiones de la porción posterior del hipotálamo tienen un efecto diferente, es decir, suelen producir *hipotermia* (temperatura de 35°C o menor de manera persistente) o *poiquilotermia* (equilibrio de las temperaturas corporal y ambiental). Este último fenómeno puede pasar inadvertido a menos que se tome la temperatura del sujeto después de disminuir y elevar la temperatura de la habitación. Este problema puede acompañarse de somnolencia, confusión e hipotensión. Se ha encontrado *hipotermia periódica espontánea*, que tal vez fue Gowers quien la describió por primera vez, como acompañante de colesteatoma del tercer ventrículo (Penfield) y de agenesia del cuerpo calloso (Noel y col.). Se producen crisis sintomáticas de trastornos vegetativos, como salivación, náuseas y vómitos, vasodilatación, sudación, lagrimeo y bradicardia; la temperatura rectal puede caer hasta 30°C y en muchos casos sobrevienen convulsiones. Penfield se refirió a estos ataques incorrectamente como "epilepsia diencefálica" (pág. 466). Entre los ataques, que duran unos cuantos minutos a una hora o dos, casi nunca es posible distinguir las anomalías neurológicas y es normal la regulación de la temperatura.

La *hipotermia crónica* es un estado con el que están más familiarizados los médicos, en comparación con la hipertermia, y se registra en casos de hipotiroidismo, hipoglucemia y uremia, después de la inmersión en agua fría o la exposición al frío de manera prolongada y en casos de intoxicación con barbitúricos, fenotiacinas o alcohol. Tiende a ser más frecuente en los ancianos, en quienes a menudo se observa un mecanismo termorregulador inadecuado.

Trastornos cardiovasculares con lesiones hipotalámicas Ranson demostró diversos efectos vegetativos de la estimulación del hipotálamo; dichos efectos, y también la hipertensión, se registraron en el caso de Penfield de la "epilepsia diencefálica", mencionada con anterioridad. Desde la descripción de Byer y colaboradores de las grandes ondas verticales T y los prolongados intervalos QT en sujetos con accidente vascular cerebral, se considera que las lesio-

nes agudas del cerebro, en particular la hemorragia subaracnoidea y el traumatismo craneal, se pueden acompañar de cambios electrocardiográficos (ECG), así como taquicardia supraventricular, latidos ventriculares ectópicos y fibrilación ventricular. Casi todos estos efectos se pueden inducir con concentraciones muy altas de noradrenalina y corticoesteroides circulantes. Si se consideran las numerosas lesiones catastróficas del encéfalo, tanto como los estados emocionales extremos que pueden provocar arritmias y otros cambios del ECG, es el hipotálamo, con sus conexiones límbicas y su capacidad para generar una descarga simpatosuprarrenal masiva, el origen más probable de estos cambios autónomos. Cropp y Manning hallaron que los cambios observados en el ECG, en particular las "ondas cerebrales T" y otras anormalidades reversibles de la repolarización, ocurren de manera casi instantánea (demasiado rápidas para atribuirlas a factores circulantes) durante el procedimiento quirúrgico para un aneurisma cerebral. Otra vez se piensa en el hipotálamo, pero aún no existe una evidencia directa de la relación de esta estructura con el control cardiaco directo.

Hemorragia gástrica En experimentos con animales, las lesiones ubicadas en los núcleos tuberosos o cerca de ellos inducen erosiones o ulceraciones superficiales de la mucosa gástrica en ausencia de hiperacidez (úlceras de Cushing). Lesiones gástricas de un tipo similar se identifican en individuos con varios tipos de enfermedad intracraneal aguda (en especial el hematoma subdural y otros efectos del traumatismo craneal, hemorragias cerebrales y tumores). En la identificación de las lesiones causales, al igual que en los pacientes que mueren con cambios cardiacos, se busca en vano una lesión de los diversos núcleos hipotalámicos. De ninguna manera se sospecha un trastorno funcional en esa región.

Edema pulmonar "neurógeno" Después de las observaciones originales de Maire y Patton en seres humanos, se han descrito numerosos casos de edema pulmonar masivo, a menudo fatal, en relación con lesiones intracraneales catastróficas; algunas de las más comunes son traumatismo craneal, hemorragias subaracnoidea e intracerebral, meningitis bacteriana y estado epiléptico. En la mayoría de los casos ocurre una elevación súbita de la presión intracraneal, casi siempre acompañada de un brote breve de hipertensión sistémica extrema, pero sin insuficiencia ventricular izquierda, razón por la cual al edema pulmonar se le atribuye una causa "neurógena" más que una cardiógena. También se ha demostrado que las lesiones experimentales en el hipotálamo caudal son capaces de producir este tipo de edema pulmonar, si bien casi siempre en el contexto de una hipertensión sistémica breve y extrema.

El edema pulmonar y la respuesta hipertensiva se pueden evitar por medio de bloqueo simpático en cualquier nivel, y ello sugiere que la descarga adrenérgica y la hipertensión que causa son esenciales para que surja el edema mencionado. El incremento rápido de la resistencia vascular y la tensión arterial general son semejantes a la reacción presora obtenida al destruir el núcleo del fascículo solitario, como se describió en el capítulo 26, y así se pueden entender los pocos casos de edema neurógeno que surgen después de lesiones agudas en el techo bulbar [como ocurrió con alguno de los enfermos de los autores (Brown y col.)]. El punto por dilucidar es si el hipotálamo ejerce una influencia simpática directa en los vasos pulmonares y permite la salida de líquido de edema con abundantes proteínas, o si el edema es resultado de la sobrecarga repentina y masiva de la circulación pulmonar al desplazar líquido desde los vasos sistémicos. En la actualidad los expertos se inclinan por esta última teoría, esencialmente de insuficiencia momentánea de la mitad derecha del corazón, pero no explica todos los aspectos del síndrome. En forma semejante, se mantiene sin dilucidar del todo la participación de las catecolaminas circulantes y los esteroides suprarrenales. Ropper y colaboradores revisan estos puntos en su libro de métodos de cuidados intensivos en neurología.

Trastornos de la conciencia y personalidad Desde el trabajo experimental original de Ranson en monos (1939) se considera que las lesiones agudas en las porciones posteriores bilaterales del hipotálamo se vinculan de alguna forma con estupor o coma, aunque es difícil determinar las estructuras precisas afectadas. Es posible estar seguro de que sobreviene el coma permanente a causa de lesiones pequeñas del diencéfalo en ausencia de cualquier cambio en el hipotálamo y, a la inversa, que las lesiones hipotalámicas crónicas se pueden acompañar tan sólo de somnolencia o confusión, o incluso de ningún cambio mental. En uno de los casos de infundibuloma de los autores confinado por completo al hipotálamo, el paciente cayó durante semanas en estado de estupor, somnolencia y confusión. Su presión arterial era baja, la temperatura corporal de 34 a 35°C y mostraba diabetes insípida. Cuando se despertó estaba muy agresivo, al igual que al paciente de Reeves y Plum (véase antes). Entre los ejemplos observados por los autores de cambios adquiridos de la personalidad y de los patrones del sueño por enfermedad hipotalámica ventral, unos cuantos eran impresionantes a causa de su tendencia al estado hipomaniaco e hipervigilante con insomnio, que duró muchos días antes de terminar, y de impulsividad y desinhibición, indicativos de afección de las conexiones frontales con el hipotálamo. En un paciente que atendieron en fecha reciente y que exploraron después de extirpar un craneofaringioma, surgió un estado de agitación y delirio que duró tres semanas, durante el cual resultó imposible captar toda la atención de la persona. Éstos y otros trastornos cognoscitivos con lesiones hipotalámicas son difíciles de interpretar y de manera habitual son transitorios. Muchas veces las lesiones son agudas y dañan áreas adyacentes, lo que hace imposible atribuirlas sólo al hipotálamo.

Somnolencia periódica y bulimia (síndrome de Kleine-Levin) Kleine en 1925 y Levin en 1936 describieron un trastorno episódico reconocible por somnolencia e ingestión excesiva de alimentos. Los pacientes, casi todos varones adolescentes, dormían 18 horas diarias o más durante días o semanas, y despertaban sólo lo suficiente para comer y efectuar sus funciones excretorias. Se veían embotados, a menudo confundidos, e inquietos y a veces agobiados por alucinaciones. Se ha dicho que el hipotálamo es el órgano del cual surgen estos síntomas, pero no existe ninguna confirmación histopatológica neta. Los autores han tenido alguna experiencia con pacientes que muestran el trastorno; mayores comentarios se presentan en la página 334, en el capítulo sobre Sueño y sus anormalidades.

Síndromes neuroendocrinos relacionados con las glándulas suprarrenales

Enfermedad y síndrome de Cushing Las características clínicas de la enfermedad de Cushing, descritas por primera vez en su monografía clásica de 1932, son ahora familiares para quienes se desempeñan en la medicina: obesidad del tronco con estrías cutáneas rojo púrpura sobre el abdomen y otras partes, resequedad y pigmentación de la piel y fragilidad de los vasos cutáneos, exceso de pelo facial y calvicie, cianosis y moteado de la piel de las extremidades, osteoporosis y cifosis torácica, debilidad muscular generalizada, hipertensión, glucosuria y diferentes trastornos psicológicos. La hiperplasia suprarrenal secundaria a un adenoma basófilo de la hipófisis (*basofilia hipofisaria* fue el término de Cushing) fue la afección establecida en los casos de Cushing. Se aplicó el término *enfermedad de Cushing* a la forma hipofisaria de hipersuprarenalismo. Pero la misma combinación de anormalidades se relaciona con el incremento crónico de la producción de cortisol de un tumor suprarrenal primario, la producción ectópica de ACTH por un carcinoma de pulmón o carcinomas menos comunes y, lo que es más frecuente, la administración prolongada de glucocorticoides (prednisona, metilprednisolona o ACTH). Para estas situaciones, todas excepto la última vinculada con hiperplasia suprarrenal se-

cundaria, es apropiado el término *síndrome de Cushing*. Algunos componentes del síndrome pueden faltar o ser menos notables respecto de la forma florida de la anomalía; entonces se facilita el diagnóstico mediante la medición de ACTH y cortisol en sangre y orina. El síndrome de Cushing de tipo ectópico tiende a mostrar diferencias clínicas con la enfermedad de Cushing hipofisaria primaria en aspectos como su aparición y evolución más rápida, y grados mayores de hiperpigmentación cutánea, hipopotasemia, hipertensión y glucosuria. En el tipo ectópico, las concentraciones plasmáticas de ACTH exceden de 50 mg/100 ml y no las suprime la administración de dexametasona.

En la revisión de Orth de 630 casos de síndrome de Cushing de causa endógena, 65% se debió a hiperpituitarismo (enfermedad de Cushing), 12% a la producción ectópica de ACTH, 10% a un adenoma suprarrenal y 8% a un carcinoma suprarrenal.

En la *enfermedad de Cushing*, como se postuló en un principio, un adenoma basófilo produce una hormona, la ACTH o corticotropina, que estimula las suprarrenales. A diferencia de los tumores hipofisarios habituales, los de tipo corticotrópico (basófilo) son por lo general microadenomas (<1 cm) y alargan la silla en sólo el 20% de los casos. Sin embargo, mediante estudios de MRI o CT de alta resolución a través de la silla se pueden visualizar microadenomas o macroadenomas en cerca del 80% de los casos. Se conocen sólo unos cuantos casos en que un tumor hipotalámico como el gangliocitoma originó el síndrome de Cushing.

Para *propósitos diagnósticos*, la medición de la excreción de cortisol en 24 h en la orina es la prueba más confiable y superior a la prueba sérica debido a fluctuaciones en los valores sanguíneos de ACTH. Si no es factible la recolección de orina en 24 horas, se recomienda obtener dos o tres determinaciones diarias, ya que los valores pueden variar de un día a otro en el síndrome de Cushing y los pacientes son con frecuencia incapaces de conservar toda su orina. El valor normal de la excreción urinaria de cortisol es de 12 a 40 mg en 24 horas, pero algunas pruebas que miden los metabolitos adicionales de la hormona pueden permitir valores normales hasta de 100 mg. Está indicada después una prueba de supresión de dexametasona de baja o alta dosis. Una prueba que emplea altas dosis de dexametasona (2 mg cada seis horas por vía oral durante dos días, o una sola dosis de 8 mg a medianoche) es el método de valoración más confiable para distinguir la enfermedad de Cushing de la secreción ectópica de ACTH. Como ya se mencionó, en esta última, la excreción urinaria de cortisol no se anula con el suministro de dexametasona, mientras que se observa una reducción del 90% de la excreción urinaria en 60 a 70% de los individuos con enfermedad de Cushing.

El *tratamiento* depende de la causa del síndrome. En circunstancias óptimas, el adenoma hipofisario que no vaya más allá de la silla turca ni comprima el quiasma óptico (microadenoma) se trata con microcirugía transesfenoidal, como se expone en el capítulo 31. La alternativa es la aplicación de un haz focalizado de protones o radiación gamma, pero la prolongada latencia de respuesta de estas formas terapéuticas, de seis meses o más, las hace menos deseables. Si se usan dichos métodos de tratamiento indirecto, se puede suprimir el hipercortisolismo en forma provisional mediante inhibidores de las enzimas suprarrenales como el ketoconazol, metapirona o aminoglutetimida. La tasa de curación para el microadenoma hipofisario por acceso quirúrgico transesfenoidal se aproxima al 80%, aunque las complicaciones operatorias —derrame de CSF, diabetes insípida transitoria, anormalidades visuales, meningitis— ocurren en hasta el 10% de los pacientes. En cerca del 20% de ellos, la remoción del tumor es incompleta y los síntomas persisten o recurren. En dichas circunstancias muchas veces se vuelve a realizar la operación, con la excisión total de la glándula y en varios casos el consecuente requerimiento de una extensa restitución hormonal. Como alternativa, se instituye radioterapia después de que la operación falla. Si existe una necesidad urgente de suprimir los efectos del hipercortisolismo, es efectiva la suprarrenalectomía bilateral, pero tiene limitaciones obvias.

Según sea el estado funcional de la hipófisis después de cualquier forma de tratamiento exitoso, es necesaria la terapia restitutiva por un periodo variable.

Insuficiencia suprarrenocortical (enfermedad de Addison) La forma típica de la insuficiencia suprarrenal, descrita por Addison en el siglo XIX, se debe a la enfermedad primaria de las suprarrenales. Se distingue por pigmentación de la piel y membranas mucosas, náuseas, vómito y pérdida de peso, así como debilidad muscular, languidez y una tendencia al desmayo. Desde la época de Addison se reconocieron como importantes características de laboratorio la hipotensión, hiperpotasemia, hiponatremia y la baja concentración sérica de cortisol.

En el pasado, la causa más común de la enfermedad suprarenal primaria fue la tuberculosis. En la actualidad, casi todos los casos se consideran idiopáticos y se piensa que representan un trastorno autoinmunitario, a menudo relacionado con la tiroiditis de Hashimoto y la diabetes mellitus, y rara vez con otros padecimientos endocrinos autoinmunitarios poliglandulares. Una causa menos frecuente es una anormalidad metabólica hereditaria de las glándulas suprarrenales en combinación con una afección desmielinizante del encéfalo, médula espinal y nervios que ocurre de manera predominante en varones (suprarrenoleucodistrofia; véase pág. 836). En la enfermedad suprarrenal primaria, las concentraciones plasmáticas de cortisol son bajas, en respuesta a lo cual la concentración de ACTH se eleva. La insuficiencia suprarrenal de cualquier origen es una alteración que pone en riesgo la vida; siempre existe un peligro de colapso e incluso muerte, en particular en periodos de infección, tratamientos quirúrgicos, lesiones y otros similares. Por lo general, se requiere una terapia sustitutiva de por vida con glucocorticoides (cortisona, 25 a 50 mg, o prednisona, 7.5 a 15 mg diarios) y un mineralocorticoide como el acetato de fludrocortisona, en dosis de 0.05 a 0.2 mg diarios.

Cuando la insuficiencia suprarrenal es secundaria a una enfermedad de la hipófisis, el valor de ACTH es bajo o nulo y la secreción de cortisol está muy reducida, pero las cifras de aldosterona se mantienen. Es notoria la ausencia de hiperpigmentación; es la elevación de ACTH lo que causa la melanodermia, como la que presentan los pacientes sometidos a adrenalectomía bilateral. Las lesiones hipotalámicas, sobre todo las que afectan los núcleos paraventriculares, también provocan insuficiencia suprarrenal, pero con menos frecuencia que las lesiones hipofisarias.

BIBLIOGRAFÍA

ANDERSON AE: *Practical Comprehensive Treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1985.

ARONIN N, DIFIGLEA M, LEEMAN SE: Substance P, in Krieger DT, Brownstein NJ, Martin JB (eds): *Brain Peptides*. New York, Wiley, 1983, pp 783–804.

ASA SL, SCHEITHAUER BW, BILBAU J, et al: A case of hypothalamic acromegaly: A clinico-pathologic study of 6 patients with hypothalamus gangliocytomas producing growth hormone releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 58:796, 1984.

BEREK K, AICHNER F, SCHMUTZHARD E, et al: Intracranial germ cell tumour mimicking anorexia nervosa. *Klin Wochenschr* 69:440, 1991.

BHANJI S, MATTINGLY D: *Medical Aspects of Anorexia Nervosa*. London, Wright, 1988.

BRAY GA, GALLAGHER TF JR: Manifestations of hypothalamic obesity in man: A comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine* 54:301, 1975.

BRAZEAU P, VALE W, BARGUS R, et al: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179:77, 1973.

BRENINGSTALL GN: Gelastic seizures, precocious puberty and hypothalamic hamartoma. *Neurology* 35:1180, 1985.

BROWN RH, BEYERL BD, ISEKE R, LAVYNE MH: Medulla oblongata edema associated with neurogenic pulmonary edema. *J Neurosurg* 64: 494, 1986.

BRZEZINSKI A: Melatonin in humans. *N Engl J Med* 336:186, 1997.

BURR IM, SLONIM AE, DANISH RK: Diencephalic syndrome revisited. *J Pediatr* 88:429, 1976.

BYER E, ASHMAN R, TOTH LA: Electrocardiogram with large upright T-wave and long Q-T intervals. *Am Heart J* 33:796, 1947.

BYNE W: The biological evidence challenged, in *The Scientific American Book of the Brain*. New York, Lyons Press, 1999, pp 181–194.

CARMEL PW: Sympathetic deficits following thalamotomy. *Arch Neurol* 18:378, 1968.

CAVALLO A: The pineal gland in human beings:. Relevance to pediatrics. *J Pediatr* 123:843, 1993.

COHEN RA, ALBERS HE: Disruption of human circadian and cognitive regulation following a discrete hypothalmic lesion: A case study. *Neurology* 41:726, 1991.

CROPP CF, MANNING GW: Electrocardiographic change simulating myocardial ischemia and infarction associated with spontaneous intracranial hemorrhage. *Circulation* 22:24, 1960.

CUSHING H: Basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilia). *Bull Johns Hopkins Hosp* 50:137, 1932.

DIRINGER M, LADENSON PW, STERN BJ, et al: Plasma atrial natriuretic factor and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 19:1119, 1988.

DUVIGNEAUD V: Hormones of the posterior pituitary gland: Oxytocin and vasopressin. *Harvey Lect* 50:1, 1954–1955.

ERDHEIM J: U¨ ber Hypophysengangs Geschwu¨lste und Hirn Cholesteatome. Sitzungs DK Akad d Wissensch. *Math Natur WC Wien* 113:537, 1904.

FROEHLICH A: Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. *Wien Klin Wochenschr* 15:883, 1901.

HAYES R, MCHUGH PR, WILLIAMS H: Absence of thirst in hydrocephalus. *N Engl J Med* 269:277, 1963.

HUGHES IT, SMITH W, KOSTERLITZ HW, et al: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258:577, 1975.

IMURA H, NAKOA K, SHIMATSU A, et al: Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 329:683, 1993.

JENNINGS MT, GELMAN R, HOCHBERG FH: Intracranial germ-cell tumors: Natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63:155, 1985.

LAMBERTS SWJ, DEHERDER WW, VAN DER LELY AJ: Pituitary insufficiency. *Lancet* 352:127, 1998.

LEEMAN SE, MROZ EA: Substance P. *Life Sci* 15:2003, 1975.

LEVAY S: A difference in the hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 253:1034, 1991.

LEWIN K, MATTINGLY D, MILLS RR: Anorexia nervosa associated with hypothalamic tumour. *BMJ* 2:629, 1972.

MARTIN JB, REICHLIN S: *Clinical Neuroendocrinology*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1987.

MECHANICK JI, HOCHBERG FH, LAROCQUE A: Hypothalamic dysfunction following whole-brain radiation. *J Neurosurg* 65:490, 1986.

MOSES AM, STRETTEN DHP: Disorders of the neurohypophysis, in Braunwald E, Fauci A, Kasper D, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1998, p 1924.

NAUTA WJH, HAYMAKER W: Hypothalamic nuclei and fiber connections, in Haymaker W, Anderson E, Nauta WJH (eds): *The Hypothalamus*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1969, pp 136–209.

NELSON PB, SEIF SM, MAROON JC, ROBINSON AG: Hyponatremia in intracranial disease: Perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg* 55:938, 1981.

NOEL P, HUBERT JP, ECTORS M, et al: Agenesis of the corpus callosum associated with relapsing hypothermia. *Brain* 96:359, 1973.

ORTH DN: Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 332:791, 1995.

PENFIELD W: Diencephalic autonomic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 22:358, 1929.

PETERS JP, WELT LG, SIMS EAH, et al: A salt wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physiol* 63:57, 1950.

RANSON SW: Somnolence caused by hypothalamic lesions in the monkey. *Arch Neurol Psychiatry* 41:1, 1939.

REEVES AG, PLUM F: Hyperphagia, rage and dementia accompanying a ventromedial hypothalamic neoplasm. *Arch Neurol* 20:616, 1969.

REICHLIN S: Neuroendocrinology, in Wilson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 135–219.

RIOCH D MCK, WISLOCKI GB, O'LEARY JL: A precis of preoptic hypothalamic and hypophysial terminology with atlas, in *The Hypothalamus*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1940.

ROBERTSON GL: Posterior pituitary, in Selig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA (eds): *Endocrinology and Metabolism*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1987, pp 338–385.

ROPPER AH, GRESS DR, DIRINGER MN, et al: Pulmonary aspects of neurological intensive care, cardiovascular aspects of neurological intensive care, in *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, chaps. 4 and 5, pp 52–104.

SAMSON WK: Atrial natriuretic factor and the central nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:145, 1987.

SCHARRER E, SCHARRER B: Secretory cells within the hypothalamus, in *The Hypothalamus*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1940, pp 170–194.

SCHEITHAUER BW, KOVACS KT, JARIWALA LK, et al: Anorexia nervosa: An immunohistochemical study of the pituitary gland. *Mayo Clin Proc* 63:23, 1988.

SCHWARTZ WB, BARTTER FC: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 42:790, 1967.

SCHWARTZ WJ, BUSIS NA, HEDLEY-WHYTE T: A discrete lesion of the ventral hypothalamus and optic chiasm that disrupted the daily temperature rhythm. *J Neurol* 233:1, 1986.

SOTOS JF, DODGE PR, MUIRHEAD D, et al: Cerebral gigantism in childhood. *N Engl J Med* 271:109, 1964.

SPEIDEL CG: *Carnegie Inst Wash Publ* 13:1, 1919.

STEWART C, CASTRO-MAGANA M, SHERMAN J, et al: Septo-optic dysplasia and median cleft face syndrome in a patient with isolated growth hormone deficiency and hyperprolactinemia. *Am J Dis Child* 137:484, 1983.

SUZUKI N, SHINONAGA M, HIRATA K, et al: Hypothalamic obesity due to hydrocephalus caused by aqueductal stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:1102, 1990.

SWAAB DF: The human hypothalamus: Basic and clinical aspects. Part I, Nuclei of the human hypothalamus; Part II, Neuropathology of the human hypothalamus and adjacent structures; in: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, Volumes 79 and 80, series 3, Elsevier, Amsterdam, 2003.

VON ECONOMO CJ: *Encephalitis Lethargica*. New York, Oxford University Press, 1930.

WIJDICKS EF, ROPPER AH, Hunnicutt EJ, et al: Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 22: 1519, 1991.

WOLFF SM, ADLER RC, BUSKIRK ER, et al: A syndrome of periodic hypothalamic discharge. *Am J Med* 36:956, 1964.

PARTE 3

CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO Y NEUROLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

CAPÍTULO 28

DESARROLLO NORMAL Y ANORMAL DEL SISTEMA NERVIOSO

En este capítulo y el siguiente se consideran los efectos del crecimiento, maduración y envejecimiento sobre el sistema nervioso. Se describen con algunos detalles ya que ciertos aspectos de las enfermedades neurológicas tienen relevancia sólo cuando se consideran respecto de estos cambios naturales relacionados con la edad. Las anormalidades del desarrollo del sistema nervioso, es decir, las malformaciones y trastornos que se adquieren en el periodo de vida intrauterina, se describen en el capítulo 38.

SECUENCIAS DEL DESARROLLO NORMAL RELACIONADAS CON EL TIEMPO

El establecimiento de una escala biológica del tiempo del desarrollo humano exige la observación, bajo condiciones estandarizadas, de gran número de personas normales de edades conocidas y pruebas para cuantificar aspectos de sus conductas. En virtud de las variaciones individuales respecto al ritmo de desarrollo, también es importante estudiar el crecimiento y desarrollo de un solo sujeto durante un tiempo prolongado. Si lo observado se correlaciona con las etapas del desarrollo neuroanatómico, los datos clínicos y morfológicos deben expresarse en unidades comparables entre sí. Muy al principio de la vida los periodos de edad son difíciles de verificar debido a dificultades especiales para fijar la fecha de la concepción. El periodo promedio de gestación humana es de 40 semanas (280 días), pero el nacimiento con sobrevivencia puede ocurrir a una edad tan temprana como la semana 28 o tan tardía como la 49 (un intervalo de casi cinco meses), y la extensión del desarrollo del sistema nervioso varía de acuerdo con los casos.

Después del nacimiento, cualquier aspecto particular de la conducta o diferenciación estructural debe tomar siempre dos puntos de referencia: a) un aspecto específico de la conducta que se ha logrado y b) unidades del tiempo cronológico que dura la vida del organismo. La escala cronológica o biológica adquiere importancia especial durante el principio de la vida prenatal. Durante ese periodo, el desarrollo prosigue a un ritmo tan rápido que pesan demasiado las pequeñas unidades de tiempo y el organismo parece cambiar literalmente día con día. Durante la lactancia, el ritmo del desarrollo es un poco lento, pero aún es muy rápido en comparación con lo que ocurre durante la infancia ulterior.

El neurólogo encuentra ventajoso organizar sus conocimientos sobre el desarrollo normal y las enfermedades con base en los datos cronológicos del crecimiento y desarrollo humanos que se indican en los cuadros 28-1 y 28-2. Además, en el último decenio han ocurrido avances asombrosos en el conocimiento de la genética y control molecular del desarrollo neural. Este último tema rebasa los objetivos de este capítulo, pero algunas de las mutaciones relevantes para las anomalías del desarrollo del sistema nervioso se consideran en el capítulo 38.

Bases neuroanatómicas del desarrollo normal

Se ha acumulado una gran cantidad de conocimientos relacionados con el estado funcional y estructural del sistema nervioso durante cada periodo de la vida. En el cuadro 28-2 y en los párrafos siguientes se revisa con brevedad dichos conocimientos. Debe recordarse que el desarrollo del sistema nervioso no procede por etapas, desde un periodo hacia el siguiente, sino de manera continua desde el nacimiento hasta la madurez. Las secuencias del desarrollo son casi las mismas en todos los lactantes, aunque la tasa puede variar. Cualquier función determinada, con objeto de poderse expresar, debe esperar el desarrollo de su sustrato nervioso. En cualquier momento del desarrollo aparecen en paralelo diversas funciones conmensurables, y a menudo es su disociación la que adquiere relevancia clínica.

Periodos embrionario y fetal Lo que se sabe acerca del sistema nervioso durante los periodos germinal y embrionario se deriva del estudio de un número relativamente pequeño de abortos. Durante las tres primeras semanas de la vida embrionaria se encuentran en pleno funcionamiento la diferenciación neuroblástica, la migración y la multiplicación neuronal. El control de cada una de esas etapas (y, más tarde, de la conectividad de las neuronas) depende del genoma del organismo. Las células primitivas destinadas a convertirse en neuronas se originan en el neuroepitelio del tubo neural o cerca de él. Estas células proliferan a una tasa asombrosamente rápida (250 000/min, según Cowan) durante un periodo de varios días o algunas semanas. Luego se transforman en neuroblastos bipolares que emigran en una serie de ondas hacia el borde marginal de lo que va a convertirse en la corteza de los hemisferios cerebrales. También aparecen muy pronto las primeras células gliales, que su-

Cuadro 28-1
Escala del tiempo de las etapas del crecimiento y el desarrollo humanos

PERIODO DEL CRECIMIENTO	EDAD APROXIMADA
Prenatal	Desde cero hasta 280 días
Huevo	Desde cero hasta 14 días
Embrión	Desde 14 días hasta 9 semanas
Feto	Desde 9 semanas hasta el nacimiento
Lactante prematuro	Desde 27 hasta 37 semanas
Nacimiento	Promedio de 280 días
Recién nacido	Primeras 4 semanas después del nacimiento
Lactancia	Primer año
Primera infancia (preescolar)	De 1 a 6 años
Segunda infancia (prepúber)	De 6 a 10 años
Adolescencia	Niñas, de 8 o 10 a 18 años Niños, de 10 o 12 a 20 años
Pubertad (promedio)	Niñas, 13 años Niños, 15 años

FUENTE: Lowrey GH, *Growth and Development of Children*, 8th ed. Chicago, Year Book, 1986, con autorización.

Cuadro 28-2
Cronología del crecimiento y el desarrollo del sistema nervioso en el embrión y el feto normales

EDAD, DÍAS	TAMAÑO (LONGITUD ENTRE CRÁNEO Y NALGAS), MM	DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO
18	1.5	Surco y tubo neurales
21	3.0	Vesículas ópticas
26	3.0	Cierre del neuroporo anterior
27	3.3	Cierre del neuroporo posterior; aparecen las células del asta anterior
31	4.3	Raíces anteriores y posteriores
35	5.0	Cinco vesículas cerebrales
42	13.0	Primordio del cerebelo
56	25.0	Diferenciación de la corteza cerebral y las meninges
150	225.0	Aparecen las fisuras cerebrales primarias
180	230.0	Aparecen en el encéfalo los surcos cerebrales secundarios y la primera mielinización
8-9 meses	240.0	Mielinización y crecimiento ulteriores del encéfalo (véase el texto)

ministran el andamiaje sobre el cual se moverán los neuroblastos. Cada etapa de la diferenciación y la migración de los neuroblastos se efectúa de manera ordenada y una etapa progresa hacia la siguiente con precisión notable. Según los estudios clásicos de Conel y Rabinowicz, el proceso de migración se completa en gran medida hacia el final del quinto mes de la vida fetal, pero prosigue a un ritmo mucho más lento hasta la semana 40 de gestación. Como casi todas las neuronas que emigran son células posmitóticas, se cree que en estos momentos la corteza cerebral ha adquirido ya su complemento total de células nerviosas, calculadas en miles de millones. Recientemente se revisaron estos conceptos y se descubrió que las células madre activas en el cerebro adulto generan neuronas en la formación hipocámpica y en las zonas matrices subventriculares que dan origen a neuronas olfatorias en el cerebro adulto (véanse Kempermann y Álvarez-Buylla y García-Verdugo). En realidad, se tiene poco conocimiento del número de células nerviosas en las cortezas cerebral y cerebelosa en las diferentes edades. Lo que sí se sabe es que se forman muchas más de las que sobreviven, ya que la muerte celular programada (apoptosis) constituye una fase importante del desarrollo.

A los pocos meses de vida fetal media, el cerebro, que se inicia como un órgano bihemisférico pequeño apenas con indicios de indentaciones en su superficie, evoluciona hasta convertirse en una estructura con surcos profundos. Cada paso en el pliegue de la superficie para formar cisuras y surcos sigue un patrón que por sí mismo es suficiente para estimar con precisión razonable la vida fetal. Las principales cisuras: silviana, rolándica y calcarina, adoptan la configuración del adulto durante el quinto mes de vida fetal; los surcos secundarios, durante el sexto y séptimo meses, y los surcos terciarios, que varían de un individuo a otro, en el octavo y noveno (fig. 28-1 y cuadro 28-2).

Al mismo tiempo tienen lugar cambios sutiles en la organización neuronal de la corteza cerebral y las masas ganglionares centrales. En ellos participan los procesos de sinaptogénesis y esta-

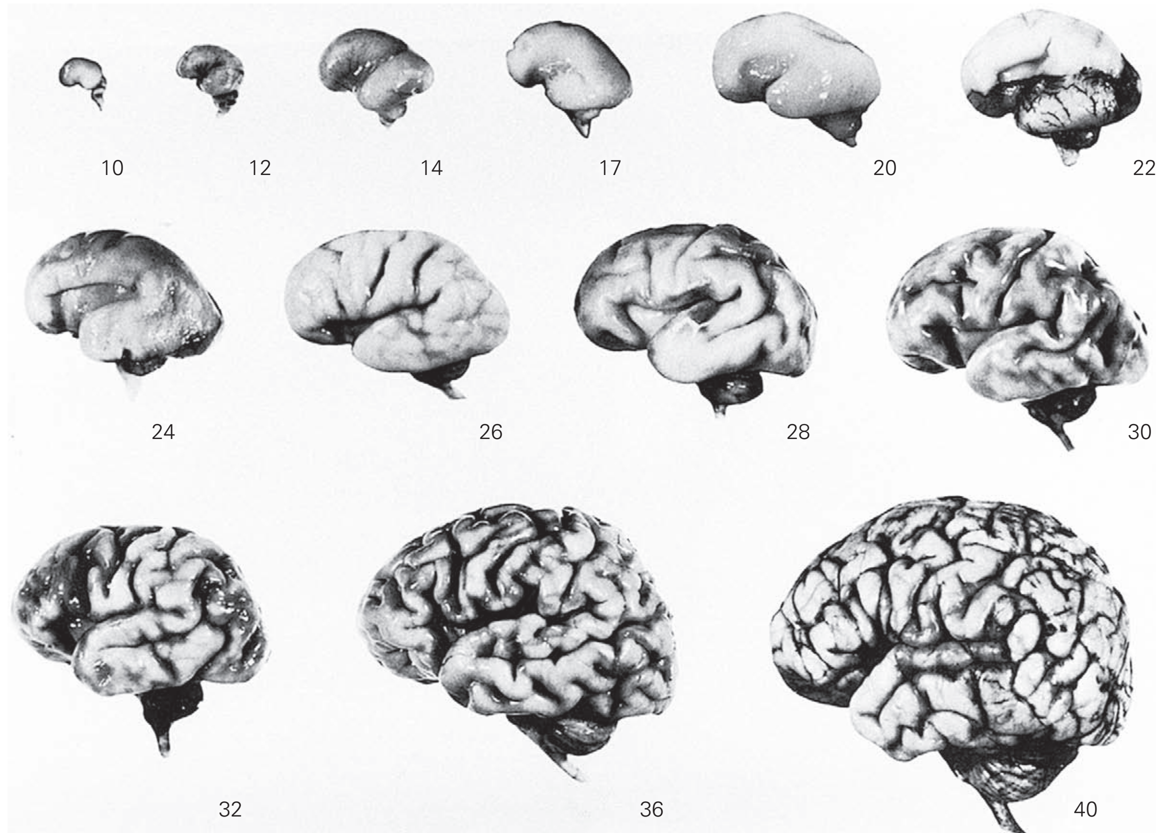


Figura 28-1. Vistas laterales del encéfalo fetal, desde la semana 10 hasta la 40 de la edad gestacional. (Reproducida con autorización de Feess-Higgins y Larroche.)

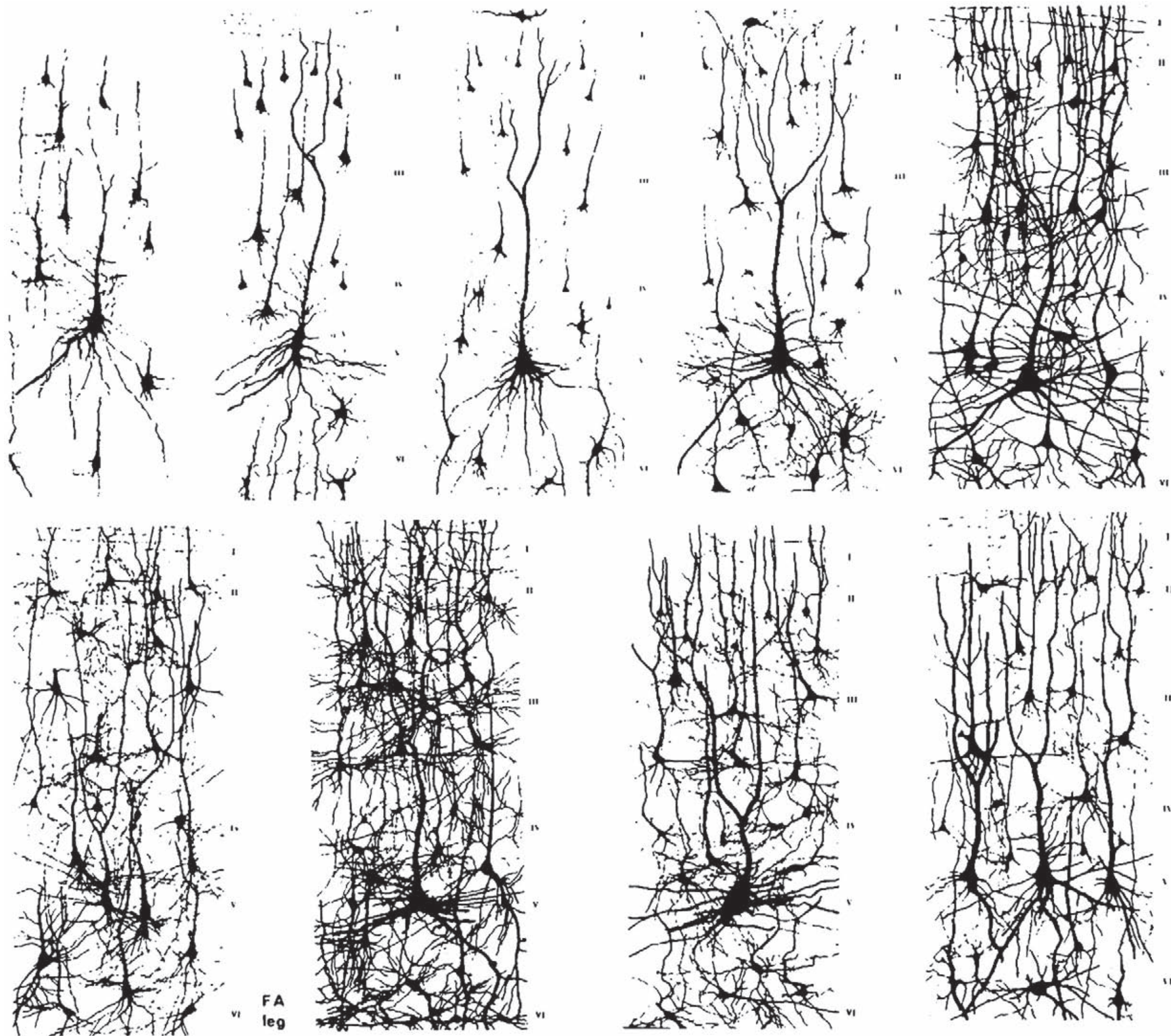


Figura 28-2. Preparaciones de Cox y Golgi del área de la pierna en la corteza motora (área 4). Fila de arriba, de izquierda a derecha: prematuro de ocho meses; recién nacido a término; un mes de edad; tres meses de edad, y seis meses de edad. Fila de abajo, de izquierda a derecha: 15 meses; dos años; cuatro años, y seis años. En todos los casos y con fines esquemáticos, el corte de las dendritas apicales de las células de Betz se encuentra a la misma altura. (Cortesía de T. Rabinowicz, University of Lausanne.)

blecimiento de las trayectorias axónicas. Las neuronas quedan más separadas conforme prosigue la diferenciación, debido al aumento de tamaño, la complejidad de las dendritas y axones y la ampliación de las superficies sinápticas (fig. 28-2). Los patrones citoestructurales que separan una parte de la corteza de la otra quedan manifiestos hacia la semana 30 de vida fetal y se tornan definitivos en la semana 40 y durante los meses subsecuentes. A medida que continúa el proceso de maduración de las neuronas corticales, siguen cambiando los patrones de organización neuronal en las diferentes regiones del encéfalo (cortezas motora, premotora, sensitiva y estriada, áreas de Broca y Wernicke).

La mielinización es otro indicador del desarrollo y la maduración del sistema nervioso, y se cree que se relaciona con la actividad funcional de los sistemas de fibras. La adquisición de vainas de mielina por los nervios y las raíces espinales, hacia la semana 10 de la vida fetal, se acompaña del inicio de las actividades motoras reflejas. Poco después los sistemas de fibras segmentarios e intersegmentarios en la médula espinal se mielinizan, seguidos de las fibras ascendentes y descendentes, hacia y desde el tallo cerebral (reticuloespinales, vestibuloespinales). Los sistemas acústico y laberíntico son notorios con claridad singular en las preparaciones teñidas para mielina hacia las semanas 28 a 30, y los sistemas espinocerebeloso y dentatorrubral, hacia la 37 (fig. 28-3).

Periodo neonatal y lactancia Después del nacimiento, el cerebro sigue creciendo de manera impresionante: de un peso promedio de 375 a 400 g al momento del nacimiento (semana 40), alcanza uno cercano a 1 000 g hacia el final del primer año de vida posnatal. Durante los seis primeros meses de ésta continúa la división y multiplicación de las células gliales (oligodendrocitos y astrocitos) derivadas de las zonas de matriz. Alrededor de la semana 40 el sistema visual empieza un ciclo de mielinización que prosigue con rapidez y casi se completa unos cuantos meses después del nacimiento. Los fascículos corticoespinales no están totalmente mielinizados hasta la mitad del segundo año de la vida posnatal. La mayor parte de los fascículos principales se encuentra mielinizada cerca del final de este periodo. En el cerebro, la primera mielina se observa al momento del nacimiento (semana 40), en la parte posterior de los lóbulos posterior frontal y parietal, y poco después se mielinizan los lóbulos occipitales (fascículos geniculocalcarinos). Durante el primer año de vida posnatal tiene lugar la mielinización de los lóbulos anteriores frontales y temporales. Esta mielinización

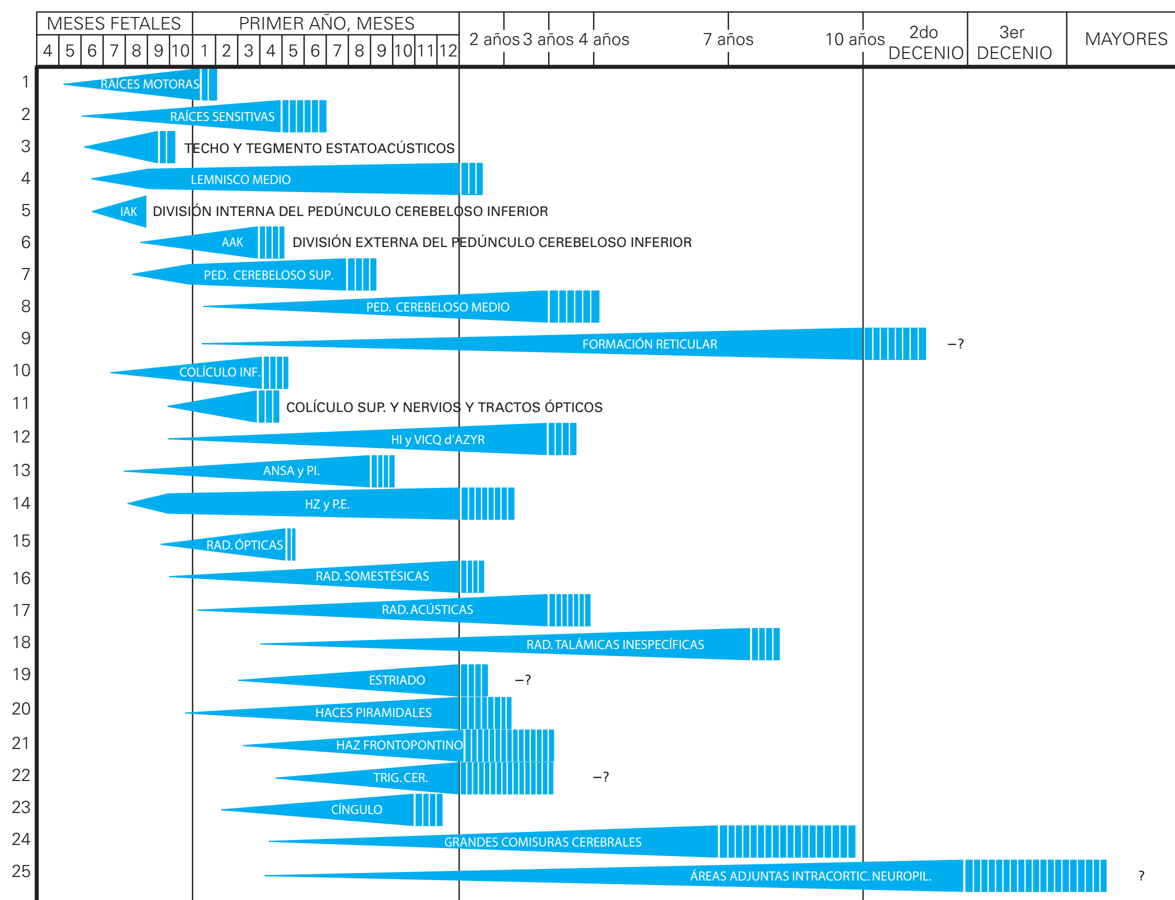


Figura 28-3. Cronología mielogenética. (Tomada con autorización de Yakovlev y Lecours.)

del cerebro es casi total hacia el final del segundo año (fig. 28-3). Estas etapas de la mielinización pueden vigilarse mediante imágenes de resonancia magnética (MRI). A pesar de estas observaciones anatómicas cuidadosas, aún no se ha establecido su correlación con los datos clínicos y electroencefalográficos (EEG) del desarrollo.

Infancia, pubertad y adolescencia El crecimiento del encéfalo continúa a un ritmo mucho menor que antes, hasta los 12 a 15 años de edad, época en la cual alcanza su peso de individuo adulto promedio de 1 230 a 1 275 g en la mujer y 1 350 a 1 410 g en el varón. La mielinización también prosigue con lentitud durante ese periodo. Yakovlev y Lecours, quienes reexaminaron los datos de Flechsig sobre la ontogenia de la mielinización (el término *ciclo mielinogénico de Flechsig* todavía está en uso), vigilaron la mielinización progresiva del pedúnculo cerebeloso medio, la radiación acústica y el haz de Vicq d'Azyr (fascículo mamilotalámico) más allá del tercer año de vida posnatal; las radiaciones talámicas inespecíficas continúan mielinizándose después del séptimo año, y las fibras de la formación reticular, las grandes comisuras cerebrales y las neuronas intracorticales de asociación cuando menos hasta el décimo año de vida (fig. 28-3). Los investigadores observaron que era cada vez mayor la complejidad de los sistemas de fibras durante la infancia tardía y la adolescencia, y quizá hasta la parte intermedia de la vida adulta. De manera semejante, en los estudios clásicos de Conel y Rabinowicz, en los que se ilustró la estructura cortical durante cada año desde la parte media de la vida fetal hasta el segundo decenio de vida, se observó que las arborizaciones dendríticas y las conexiones corticales interneuronales eran cada vez más complejas, lo que reducía "el empaque denso" de neuronas; es decir, el número de neuronas en un volumen determinado de tejido aumenta hasta la edad aproximada de 15 meses y luego disminuye (fig. 28-2).

Algunos planteamientos interesantes son los siguientes: a) saber si las neuronas empiezan a funcionar sólo cuando sus axones han adquirido la vaina de mielina; b) precisar si la mielinización está controlada por el cuerpo celular, el axón o ambos, y c) aclarar si la típica coloración de la mielina arroja información suficiente sobre el tiempo de inicio y grado del proceso de mielinización. En el mejor de los casos, estas correlaciones sólo pueden ser aproximadas. A juzgar por las coloraciones ordinarias de la mielina, es probable que los sistemas de neuronas empiecen a funcionar antes de que ésta aparezca por primera vez. De cualquier modo, estas hipótesis deben ser estudiadas con mediciones más delicadas de la función y técnicas de coloración más finas, lo mismo que con técnicas bioquímicas cuantitativas y microscopias de fase y electrónica.

Desarrollo fisiológico y psicológico

Desarrollo neural en el feto El feto humano puede efectuar una compleja serie de actividades reflejas, algunas de las cuales aparecen ya en la quinta semana de edad intrauterina. Los estímulos cutáneos y propioceptivos inducen un patrón de movimientos lentos y generalizados de cabeza, tronco y extremidades. Al parecer, se diferencian los movimientos más definidos de estas actividades generalizadas. Durante la parte tardía de la vida fetal se pueden desencadenar los reflejos encargados del parpadeo, succión, empuñadura y funciones viscerales, lo mismo que los tendinosos y plantares. Aparentemente se desarrollan, junto con la mielinización de los nervios periféricos, las raíces espinales, la médula espinal y el tallo cerebral. Hacia la semana 24 de gestación el aparato nervioso funciona bien, lo suficiente para dar al feto alguna probabilidad de

sobrevivir si naciera en ese momento. Sin embargo, la mayoría de los lactantes no sobrevive si nace a esta edad, lo que se debe casi siempre a la inmadura función pulmonar. En consecuencia, el equipo nervioso básico madura con tanta rapidez que hacia la semana 30 es relativamente frecuente la viabilidad posnatal. Parece como si la naturaleza preparara al feto para la contingencia del nacimiento prematuro al acelerar el establecimiento de las funciones vitales necesarias para la existencia extrauterina.

Es para el último trimestre del embarazo cuando serían fundamentales los esquemas cronológicos completos de los movimientos, postura y reflejos fetales, puesto que sólo hasta ese periodo es necesaria la valoración clínica completa. Está claro que existen diferencias reconocibles entre lactantes nacidos en el sexto, séptimo, octavo y noveno meses de vida fetal, según lo comprobó Saint-Anne Dargassies, quien aplicó las pruebas neurológicas ideadas con anterioridad por André-Thomas y por ella misma. Sus observaciones guardan relación con las posturas preponderantes; el control y la actitud de la cabeza, el cuello y las extremidades; el tono muscular, y los reflejos de empuñadura y succión. Estos datos son de interés y pueden convertirse en el medio para identificar la edad precisa, pero se requieren más observaciones con datos de vigilancia sobre el desarrollo ulterior para que puedan ser aceptados como aspectos con valor predictivo irrefutable. Parte de la dificultad a este respecto es la variabilidad extrema de las funciones neurológicas del lactante prematuro, que pueden cambiar de una hora a la siguiente. Incluso a término se observa variabilidad de las funciones neurológicas de un día a otro. Esta variación refleja los efectos traumáticos del parto y los fármacos y anestesia suministrados a la madre, así como los datos imprecisos de la concepción y los cambios rápidos del desarrollo cerebral.

Desarrollo durante el periodo neonatal, lactancia e infancia temprana *A término*, se presentan reacciones efectivas de succión y prensión. El lactante es capaz de deglutir y llorar y se puede inducir en él la reacción de sobresalto (reflejo de Moro, pág. 505) mediante sonidos intensos y extensión repentina del cuello. También es posible demostrar movimientos de apoyo y deambulación al colocarlo sobre sus pies y por el encorvamiento del tronco al golpear un lado del dorso. Del mismo modo, al nacer se encuentra presente la reacción de acomodación, que consiste en que el pie o la mano, al situarse pasivamente en contacto con el borde de la mesa, se levantan automáticamente y se aseguran sobre la superficie plana. Estos automatismos neonatales dependen, en esencia, del funcionamiento de la médula espinal, tallo cerebral y, posiblemente, diencéfalo y globo pálido. La *escala de Apgar*, un índice de uso universal pero un poco impreciso acerca del bienestar del recién nacido, es en realidad una tasa numérica del acondicionamiento de los mecanismos del tallo cerebral y médula espinal (respiración, pulso, color de la piel, tono y capacidad de respuesta) (cuadro 28-3).

Cuadro 28-3
Sistema de calificación Apgar

Frecuencia cardiaca
- 0 Sin frecuencia cardiaca
- 1 Menos de 100 latidos por minuto: el bebé no responde bien
- 2 Más de 100 latidos por minuto: el bebé es obviamente vigoroso

Respiración
- 0 No respira
- 1 Llanto débil; puede parecer como soplido o gruñido
- 2 Buen llanto fuerte

Tono muscular
- 0 Flojo
- 1 Cierta flexión (doblamiento) de brazos y piernas
- 2 Movimiento activo

Respuesta refleja
- 0 No responde a la aspiración de vías respiratorias
- 1 Gesticula durante la aspiración
- 2 Gesticula y tose o estornuda durante la aspiración

Color
- 0 Todo el cuerpo del niño es completamente azul o pálido
- 1 Buen color del cuerpo con manos o pies azules
- 2 Completamente rosa o buen color

Los estudios del metabolismo local de la glucosa por medio de la tomografía por emisión de positrones (PET) han proporcionado información muy interesante acerca de la maduración funcional del cerebro. Al respecto, existen diferencias notorias entre el recién nacido y el individuo maduro: los valores neonatales ajustados para el peso del cerebro son sólo un tercio de los del adulto; excepto para la corteza primaria sensoriomotora, están confinados al tallo cerebral, cerebelo y tálamo. Durante la infancia se da una maduración progresiva del metabolismo de la glucosa en las cortezas parietal, temporal, estriada, occipital dorsolateral y frontal, en ese orden. Sólo al final del primer año de vida el metabolismo de la glucosa es similar al de un joven adulto normal (Chugani).

La conducta durante la *lactancia* y *la primera infancia* también ha sido motivo de numerosas publicaciones a las que han contribuido más los psicólogos que los neurólogos. En particular han explorado el funcionamiento sensitivomotor durante el primer año y el lenguaje y desarrollo social durante la primera infancia. Durante los seis primeros años de la vida, el lactante y el niño pequeño pasan por muchas más etapas del desarrollo de lo que harán durante otro periodo semejante. Desde el estado neonatal, momento en el que es poco más que un conglomerado amorfo de protoplasma con algunos reflejos de alimentación y posturales, el lactante adquiere de manera paulatina, en el plazo de unos cuantos meses, la sonrisa y el control de la cabeza y la mano-ojo; hacia los 10 meses, alcanza la capacidad para sentarse; a los 10 meses tiene fuerza de empuñadura en la mano; cerca de los 12 meses cuenta con la coordinación muscular para caminar; a los dos años es capaz de correr y aproximadamente a los seis años domina los rudimentos de un juego de pelota o realiza una actividad musical. Respecto a la percepción, en menos de tres meses el neonato progresa desde un estado en el que el control ocular es preliminar y se produce desviación tónica de los ojos sólo como reacción a la estimulación laberíntica, a otro estado en el que es capaz de fijar la vista y perseguir un objeto con ella. (Este último fenómeno corresponde al desarrollo de la mácula.) Mucho más tarde el niño es capaz de establecer distinciones finas entre colores, formas y tamaños. Gesell resume de manera clara la variedad y el desarrollo de la conducta de un niño:

> *Al nacer, el niño sujeta de modo reflejo el dedo del examinador y mueve los ojos burdamente en forma vaga y sin una finalidad (. . .) hacia el sexto año busca de manera adaptativa el perímetro de un cuadrado o un triángulo y reproduce cada forma con un tiza. El llanto del nacimiento, escaso en cuanto a modulación y significado social, indica lo incipiente del lenguaje, que en dos años pasa de los balbuceos a la formación de palabras que pronto se integran en una estructura oracional, y a los seis años a un habla sintáxica compleja con preguntas e incluso ideas primitivas respecto de la causalidad. En cuanto a la constitución de la personalidad (. . .) el niño que empieza en la escuela está en estos momentos tan organizado desde los puntos de vista social y biológico, que ya manifiesta la clase de individuo que será en los años siguientes.*

Los estudios de Gesell y Amatruda y otros representan intentos por establecer los estándares del desarrollo de la conducta relacionados con la edad, pero son considerables las dificultades para emplear esas escalas de puntuación. Es probable que los componentes de la conducta que se han elegido como referencia carezcan de valor fisiológico uniforme o de complejidad comparable y rara vez se han podido estandarizar en grandes poblaciones de diversas culturas. Además,

los exámenes a edades específicas son valores de corte transverso que ofrecen poca precisión acerca de la dinámica del desarrollo de la conducta. Como se señaló con anterioridad, los patrones temporales de conducta revelan un grado extraordinario de variación en su aparición, incremento y decremento, así como entre un individuo y otro.

El valor de predicción del estudio del desarrollo ha sido motivo de grandes discusiones. Gesell adoptó la posición de que la observación cuidadosa de un gran número de lactantes, con el registro preciso de la edad a la cual adquieren las diversas capacidades, permite establecer normas o promedios. A partir de esa estructura se puede determinar los logros del desarrollo, que se expresan como cociente del desarrollo (CD = edad del desarrollo/edad cronológica), y así verificar si cualquier niño es superior, promedio o inferior. Después de examinar a 10 000 personas desde el periodo de la lactancia hasta cerca de los 40 años, Gesell concluyó que “el crecimiento logrado es un indicador de los procesos del crecimiento pasados y un aspecto pronóstico del crecimiento faltante”; en otras palabras, el CD predice los logros potenciales.

La otra posición, adoptada por Anderson y otros, señala que los logros del desarrollo carecen de valor real para predecir el grado de inteligencia, pues no son más que mediciones de funciones totalmente diferentes. Illingworth y la mayoría de los clínicos, entre ellos los autores, han adoptado una posición intermedia, esto es, consideran que la escala del desarrollo al principio de la vida es una fuente útil de información, pero siempre debe combinarse con una valoración clínica completa. Cuando se hace así, el clínico tiene un medio razonablemente seguro de identificar el retraso mental y otras formas de trastorno neurológico.

La trayectoria del crecimiento y maduración rápidos prosigue durante la infancia tardía y la adolescencia, aunque a un ritmo más lento que antes. Las habilidades motoras alcanzan su precisión máxima en el rendimiento de deportistas, artistas y músicos, en quienes el desarrollo máximo ocurre durante la madurez (entre los 18 y 21 años de edad). La inteligencia y la capacidad para el pensamiento reflexivo y la manipulación de los símbolos matemáticos se vuelven posibles sólo durante la adolescencia y más adelante. El control emocional, precario durante la edad escolar y toda la adolescencia, se estabiliza durante la edad adulta. Se tiende a pensar que todos estos fenómenos se deben a las tensiones de las relaciones humanas, condicionadas y habituadas por las poderosas influencias de la aprobación social. En esta interacción extensa y penetrante entre el individuo y su ambiente, que es la preocupación del psiquiatra infantil, es conveniente recordar que los procesos de la organización extrínseca e intrínseca se pueden separar sólo con el propósito de una discusión analítica, ya que entre ellos siempre hay más interdependencia que oposición.

Desarrollo motor

Como se indica antes (también véase cuadro 28-4), la gran variedad de movimientos en apariencia aleatorios del neonato sano se organiza con firmeza, desde el momento del nacimiento y en lapso de días, en patrones reflejos instintivos denominados *automatismos*. Los automatismos de mayor utilidad para la realización de pruebas son el parpadeo como reacción a la luz, desviación tónica de los ojos como reacción a la estimulación laberíntica (girar la cabeza), movimientos de prensión y succión de los labios como reacción al contacto labial, deglución, movimientos de evitación de la cabeza y cuello, reacción de sobresalto (reflejo de Moro) ante ruidos intensos o al dejar caer la cabeza hacia la posición extendida, reflejos de empuñadura y movimientos de apoyo, marcha y acomodación. Este espectro de movimientos, como se mencionó antes, depende de los reflejos organizados a niveles espinal y del tallo cerebral. Sólo se consideran dependientes de las conexiones corticales las reacciones de acomodación, fijación ocular y movimientos de búsqueda (estos últimos se han establecido hacia el tercer mes), pero incluso esto es discutible. Durante el periodo neonatal, cuando ha empezado a funcionar una parte muy pequeña del cerebro, las lesiones cerebrales extensas pueden no producir ningún trastorno de la función motora y pasar inadvertidas, hasta que se recurre a métodos de estudio especiales, como potenciales sensitivos evocados, EEG, CT y MRI. De los fenómenos neurológicos que se pueden someter a prueba durante el periodo neonatal, los que brindan indicios de confianza de la presencia de afección neurológica son los trastornos de los movimientos oculares, convulsiones, temblor de los brazos y trastorno de las reacciones de excitación y del tono muscular, todos relacionados con los mecanismos de la parte alta del tallo cerebral y el diencéfalo. Prechtl y colaboradores han comprobado la importancia que tienen los trastornos de esas funciones neurológicas durante esta edad temprana como aspectos de predicción del desarrollo retrasado.

Durante la lactancia temprana el sistema motor experimenta cambios a medida que se desarrollan los mecanismos visuales, auditivos, táctiles y motores: las posturas corporales se modifican para ajustarse a esas adquisiciones sensitivomotoras complejas. En el lactante normal, esas diferenciaciones y desarrollos motores nacientes siguen un programa prescrito por la maduración de las conexiones nerviosas. La normalidad se expresa por la edad del organismo en la cual aparece cada uno de esos aspectos, como se ilustra en el cuadro 28-4. También es evidente en ese cuadro que las actividades reflejas y motoras instintivas son los medios más importantes para valorar el desarrollo temprano. Más aún, en el lactante en desarrollo suelen desaparer algunas de esas actividades en tanto que aparecen otras. Por ejemplo, se vuelven menos frecuentes, y por lo general ya no pueden desencadenarse hacia el sexto mes de la vida posnatal, fenómenos como el reflejo de prensión, extensión de las extremidades sin etapa flexora, reacción de Moro, reflejos tónicos del cuello y aducción cruzada como reacción al desencadenar el reflejo rotuliano, los cuales se hacen menos notables y se puede decir que desaparecen a los seis meses de edad. *La ausencia de estos reflejos en los primeros meses de vida y su persistencia más allá de ese momento indican un defecto del desarrollo cerebral*, como se describe más adelante en “Retraso del desarrollo motor”. En contraste, los reflejos de enderezamiento del cuello, reacciones de apoyo, reacción de Landau (extensión del cuello y las piernas cuando se coloca al lactante en posición prona), maniobra del paracaídas (pág. 505) y sujeción de objetos con los dedos a manera de pinzas, que no se observan durante los seis primeros meses, empiezan a aparecer entre el séptimo y octavo meses y se encuentran en todos los lactantes normales hacia el duodécimo mes de vida posnatal.

Puesto que muchas funciones que se consideran mentales en un periodo ulterior de la vida tienen bases anatómicas distintas de las funciones motoras, no es sorprendente que los primeros logros motores no se correlacionen estrechamente con la inteligencia del lactante. En cambio, no se aplica lo contrario; sin embargo, el retraso en la adquisición de las funciones motoras suele correlacionarse con retraso mental. En otras palabras, *la mayor parte de los niños con retraso mental se sienta, adopta la bipedación, camina y corre más tarde que los niños normales*, y son excepcionales las desviaciones de esta regla.

Durante el periodo de la primera infancia ya no son de utilidad las actividades reflejas e instintivas para valorar el desarrollo cerebral y es necesaria la exploración de las funciones lingüísticas y las habilidades sensitivas y motoras aprendidas. Estos aspectos se ilustran en los cuadros 28-5 y 28-6.

Muy al margen de la etapa temprana del desarrollo motor, se observa durante la parte tardía de la infancia y durante la adolescencia una variación notable de la intensidad de la actividad, fuerza y coordinación musculares. Las adquisiciones motoras durante la segunda infancia (como saltar sobre un pie, dar puntapiés a una pelota, saltar sobre una línea, caminar graciosamente, bailar y adquirir ciertas habilidades en los deportes) se relacionan con la edad. Ozeretzkii ha combinado esos aspectos en una escala que a menudo descubre altos en el desarrollo motor en los niños con retraso mental. Además, en la segunda infancia se ponen de manifiesto precocidad para aprender habilidades motoras complejas, capacidad para aprender juegos e interés por todo lo relacionado

Cuadro 28-4
Funciones neurológicas y trastornos durante la lactancia

EDAD	FUNCIONES NORMALES	SIGNOS PATOLÓGICOS
Periodo neonatal	Parpadeo, desviación tónica de los ojos al volver la cabeza, succión, búsqueda, deglución, bostezos, empuñadura, extensión breve del cuello en la posición prona, reacción de encorvamiento, reflejo de Moro, posturas de flexión de las extremidades Existen los reflejos bicipitales y los demás son variables; tipo infantil del reflejo flexor plantar; temperatura, respiraciones y presión arterial estables; periodos de sueño y despertar; llanto vigoroso	No se puede despertar (estupor o coma) Llanto de tono elevado o débil Reacción de Moro anormal (incompleta o ausente) Opistótonos Flacidez o hipertonía Convulsiones Extremidades trémulas Falla de la desviación tónica de los ojos a los movimientos pasivos de la cabeza o de ésta y el cuerpo
2-3 meses	Sostiene la cabeza Sonríe Emite sonidos de letras vocales Adopta posturas tónicas asimétricas del cuello (reflejos tónicos del cuello) Gran amplitud de movimientos de las extremidades, suele haber reflejos tendinosos Fija y sigue con la mirada un juguete que se balancea Succiona con vigor Periodos de sueño perfectamente diferenciados de los periodos de vigilia No son posibles apoyo y pasos Suspensión vertical: piernas en flexión, cabeza hacia arriba Se puede desencadenar nistagmo optocinético	Ausencia de cualquiera de las funciones normales o de todas ellas Convulsiones Hipotonía o hipertonía del cuello y las extremidades Suspensión vertical: las piernas se extienden y colocan en aducción
4 meses	Buen apoyo de la cabeza, retraso mínimo del movimiento de la cabeza Balbuceos y sonrisas Se observa las manos Tono de las extremidades moderado o disminuido Se vuelve hacia los sonidos Gira desde la posición prona hacia la supina Reflejos de empuñadura, succión y tónico del cuello sometidos a la voluntad	No hay apoyo de la cabeza Déficit motor Hipertonía No hay reacciones sociales Reflejos tónicos del cuello presentes Reacción de Moro intensa Ausencia de actitud simétrica
5-6 meses	Balbuceos Estira los brazos y sujeta objetos Vocaliza en juegos sociales Distingue entre los familiares y los extraños Desaparecen los reflejos de Moro y de empuñadura Trata de recuperar el objeto perdido Empieza a sentarse; no se queda atrás la cabeza cuando se lo tira de los brazos para sentarlo Reacción de apoyo positivo Han desaparecido los reflejos tónicos del cuello Reacción de Landau (sostiene la cabeza por arriba del plano horizontal, se arquea hacia atrás cuando se sostiene en posición horizontal) Empieza a empuñar objetos con una mano; sostiene el biberón	Tono alterado Posturas obligatorias No se puede sentar o girar sobre sí mismo Hipotonía o hipertonía Persistencia de las reacciones de Moro y de empuñadura Reflejos tónicos del cuello persistentes No hay reacción de Landau
9 meses	Gatea y se sujeta de muebles para levantarse; se conserva de pie y se sostiene Se sienta con seguridad Balbucea “mamá”, “papá” o palabras equivalentes Sociable; juega a “hacer tortitas”, trata de llamar la atención Bebe de una taza Reacción de Landau presente Reacción de paracaídas presente Sujeta entre pulgar y dedo índice	No logra adelantos motores, verbales y sociales Automatismos y reflejos tónicos del cuello persistentes o hipotonía o hipertonía
12 meses	Se pone de pie por sí mismo Puede caminar o camina si se lo conduce Trata de alimentarse por sí mismo Puede decir varias palabras sencillas, imita los sonidos Reflejos plantares definitivamente flexores Lanza objetos	No logra los adelantos motores de los 12 meses Persistencia de automatismos

(Continúa)

Cuadro 28-4 *(continuación)*
Funciones neurológicas y trastornos durante la lactancia

EDAD	FUNCIONES NORMALES	SIGNOS PATOLÓGICOS
15 meses	Camina por sí solo (9 a 16 meses), cae con facilidad Mueve los brazos de manera sostenida Dice varias palabras; hace garabatos con un crayón Solicita cosas señalándolas Se interesa por sonidos, música, imágenes y juguetes con forma de animales	Retraso para alcanzar los adelantos esperados para esta edad Anomalías persistentes del tono y la postura Discriminaciones sensoriales defectuosas
18 meses	Dice por lo menos seis palabras Se alimenta por sí mismo; emplea bien la cuchara Puede obedecer órdenes Corre con rigidez; se sienta por sí mismo en una silla Aparición de la mano dominante Lanza pelotas Interviene en diversos juegos Emplea herramientas simples en sus imitaciones Se quita los zapatos y los calcetines Señala dos o tres partes del cuerpo, objetos ordinarios e imágenes en los libros	No puede caminar No emite palabras
24 meses	Dice frases de dos o tres palabras Garabatea Corre bien; sube los peldaños uno a la vez Se inclina y levanta los objetos del suelo Patea la pelota; gira las perillas de las puertas Juegos organizados Construye torres de seis cubos En ocasiones ya tiene adiestramiento de esfínteres	Hay retraso en todas las capacidades motoras, lingüísticas y sociales adaptativas

FUENTE: Modificado con autorización de Gesell *et al*.

con la actividad deportiva. En el momento de la adolescencia se dan logros físicos individuales significativos. En el otro extremo del espectro se encuentran casos de adquisición motora deficiente, ineptitud y torpeza intrínseca; un niño con esas características se reconoce con facilidad y se califica como “niño torpe”. No debe pasar inadvertida la ineptitud motora, que se puede relacionar con diversas enfermedades cerebrales.

Desarrollo sensitivo

Bajo circunstancias normales, el desarrollo sensitivo se conserva de modo paralelo al desarrollo motor y a cada edad se manifiestan las interacciones sensitivomotoras. Sin embargo, esto puede no suceder bajo condiciones de enfermedad; es decir, el desarrollo motor puede conservarse relativamente normal en caso de un defecto sensitivo o viceversa. Los órganos de los sentidos están totalmente formados al nacer. El neonato se percata burdamente de los estímulos visuales, auditivos, táctiles y olfatorios, que desencadenan sólo reacciones reflejas de baja intensidad. Más aún, cualquier reacción está relacionada sólo con el estímulo inmediato; no se cuenta con pruebas de que la experiencia previa con un estímulo influya en reacciones futuras, es decir, que el recién nacido pueda aprender y recordar. La capacidad para reaccionar a un estímulo, esto es, retenerlo durante cierto periodo, también aparece más tarde. De hecho, lo que dura el tiempo de fijación es un índice cuantificable del desarrollo perceptual durante la lactancia.

Se dispone de información acerca del momento en que el lactante tiene las primeras reacciones específicas a cada uno de los diferentes modos de estimulación. En el recién nacido, los sentidos que casi están desarrollados por completo son los del tacto y el dolor. Le produce malestar una serie de pinchazos, en tanto que quizá no parezca suceder lo mismo con una erosión cutánea. El sentido del tacto desempeña con claridad una función en la conducta de alimentación. Los neonatos reaccionan con vigor a los olores irritativos como amoniaco y ácido acético, pero no es evidente que distingan entre los estímulos olfatorios sino hasta mucho más tarde. Las soluciones de azúcar activan y conservan la succión desde el nacimiento en adelante, mientras que rara vez lo hacen las soluciones de quinina (amargor); este último estímulo acaba por desencadenar una conducta de evitación. La audición es manifiesta en los primeros días de la vida posnatal. Los ruidos precisos y rápidos precipitan parpadeo y, en ocasiones, reacción de sobresalto; en algunos lactantes la voz humana parece inducir reacciones semejantes hacia la segunda semana. Las luces intensas y los objetos sostenidos frente a la cara también provocan reacciones; más tarde, la búsqueda visual es un factor de integración en la mayor parte de las actividades motoras proyectadas.

La sensibilidad en el neonato debe juzgarse sobre todo por sus reacciones motoras, ya que los desarrollos sensitivo y motor parecen correr en paralelo; empero, hay etapas de maduración discernibles que constituyen aspectos importantes específicos del desarrollo sensitivo. Esto es más notorio en el sistema visual, que se estudia con mayor facilidad que los otros sentidos. En el lactante a término, incluso en el prematuro, se observa la fijación ocular sostenida en un objeto; a esa edad se trata, en esencia, de una reacción fototrópica refleja. Sin embargo, se ha observado que el neonato mira de manera sostenida ciertos estímulos con mayor frecuencia que otros, lo que sugiere que para ese momento existen ya algunos elementos de la percepción y la diferenciación (Fantz). Este tipo de atención selectiva a los estímulos se conoce como *fijación diferencial*. La llamada fijación voluntaria (es decir, seguir con la vista un objeto en movimiento) es un aspecto ulterior del desarrollo. La persecución visual horizontal ocurre cuando ha cumplido cerca de 50 días de vida; la vertical, a los 55 días, y la persecución de un objeto que se mueve en círculo, a los 2.5 meses. Staples identificó la preferencia del lactante por un estímulo de color sobre otro de color

gris hacia el final del tercer mes. A los seis meses el lactante distingue entre los colores y a los 30 puede identificar los tonos saturados. La percepción de las formas, a juzgar por el tiempo que dedica a mirar diferentes presentaciones visuales, es obvia entre los dos y tres meses de edad (Fantz). A esa edad los lactantes se ven atraídos más por ciertos patrones que por los colores. A los tres meses la mayoría ha descubierto sus manos y pasa un tiempo considerable mirándolas moverse. Las edades a las que empiezan a observar el color, tamaño, forma y números se pueden determinar por medio de las pruebas de inteligencia de Terman-Merrill y Stutzman (véase Gibson y Olum). La percepción del tamaño se torna cada vez más precisa durante los años preescolares. A los 18 meses de edad el niño distingue entre las imágenes de animales que le son familiares y los reconoce aunque estén vueltos de cabeza.

Las *distinciones visuales* se reflejan en reacciones manuales, del mismo modo que las distinciones auditivas repercuten en las reacciones vocales. Gran parte del desarrollo inicial (primer año) incluye reconocer los objetos, juzgar su posición, alcanzarlos con la mano, asirlos y manipularlos. Nunca es más expresa la inseparabilidad de las funciones sensitiva y motora. La privación sensitiva impide no sólo las secuencias naturales de percepción de los alrededores del niño, sino también el desarrollo de todas las actividades motoras. La *discriminación* o *distinción auditiva*, que se refleja en vocalizaciones como balbuceos y, más tarde, formación de palabras, se describe más a fondo en relación con el desarrollo del lenguaje.

Cuadro 28-5
Logros del desarrollo del niño preescolar normal

EDAD	LOGROS OBSERVADOS	PRUEBAS CLÍNICAS DE UTILIDAD
2 años	Corre bien Sube y baja escaleras, un escalón a la vez Se sube sobre los muebles Abre puertas Ayuda a desnudarse Se alimenta bien con cuchara Emite tres palabras juntas Presta atención a los cuentos con imágenes	Prueba de lápiz y papel: garabatea, copia líneas horizontales Dobla el papel una vez Construye torres de seis cubos
2.5 años	Salta sobre ambos pies; camina sobre las puntas de los dedos de los pies si se le pide Conoce su nombre completo; formula preguntas Se refiere a sí mismo como “yo” Ayuda a separar los juguetes y las prendas de ropa Nombra a los animales del libro que se le enseña, conoce uno a tres colores Puede completar tableros de piezas de tres formas	Prueba de papel y lápiz: copia líneas horizontales y verticales Construye torres de ocho cubos
3 años	Sube escaleras, alternando los pies Habla constantemente; repite rimas y canciones del jardín de niños Anda en triciclo Se sostiene sobre un pie momentáneamente Interviene en juegos simples Ayuda a vestirse Se lava las manos Identifica cinco colores	Construye una torre de nueve cubos Construye un puente con tres cubos Copia un círculo y una cruz con el lápiz
4 años	Trepa bien; da pequeños saltos y pasos sobre un solo pie; lanza la pelota con la mano; patea la pelota Corta imágenes con tijeras Cuenta cuatro monedas Cuenta un cuento; juega con otros niños Va al sanitario solo	Copia una cruz y un círculo Construye una puerta con cinco cubos Elabora un puente a partir de un modelo Dibuja una figura humana con dos a cuatro partes distintas además de la cabeza Distingue entre una línea corta y una larga
5 años	Salta Nombra cuatro colores; cuenta 10 monedas Se viste y se desnuda Formula preguntas sobre el significado de las palabras	Copia cuadros y triángulos Distingue el más pesado de dos objetos Dibuja con más detalle una figura humana

Desarrollo de la inteligencia

(Véase también cap. 21)

En el capítulo 21 se aludió a la dotación intelectual y el desarrollo y evaluación de la inteligencia. En ese capítulo se señaló que, aunque se puede modificar mediante capacitación, práctica y enseñanza escolar, la inteligencia es mucho más asunto de dotación natural: los padres inteligentes tienden a engendrar hijos inteligentes, y los que no lo son, hijos no inteligentes; ésta no parece ser, simplemente, una cuestión del ambiente y provisión de estímulos que deben aprenderse. Desde el principio de la vida se pone de manifiesto que algunos individuos tienen inteligencia superior, que la conservan durante toda la vida y que ocurre lo contrario en otros.

Gran parte de la incertidumbre acerca de la influencia relativa de la herencia y el ambiente se relaciona con los criterios imprecisos de lo que constituye la inteligencia. Se la puede considerar como una capacidad mental general, que supone diferentes habilidades primarias: capacidad para comprender ideas complejas, aprendizaje de experiencias, pensamiento abstracto, razonamiento, planeación, realización de analogías y resolución de problemas. Por lo tanto, la inteligencia implica multiplicidad de capacidades, lo que quizá explica la falta de consenso sobre sus mecanismos. Kurt Goldstein sostuvo que la inteligencia es una capacidad mental unitaria, cuyo trastorno da por resultado una alteración básica: pérdida de la “actitud abstracta” (*grundstörung*). Con esto se quiere decir incapacidad para abordar conceptos y tendencia incorrecta a reaccionar a sus atributos concretos inmediatos. No obstante, la experiencia de todos los días enseña que no siempre las tareas abstractas son las más afectadas cuando se trastorna la inteligencia. De hecho, como señaló Zangwill, incluso la abstracción puede no ser una función unitaria. Otros teóricos, como Carl Spearman, creían que la inteligencia constituye un factor general (*g*) o central y una serie de factores especiales (*s*, por la palabra *special*). En cambio, Thurstone concibió la inteligencia como un mosaico de factores especiales, como impulso y curiosidad, capacidad verbal y aritmética, memoria, capacidad para el pensamiento abstracto, capacidades prácticas para manipular objetos, sentido geográfico o espacial y destreza deportiva y musical, aspectos todos que parecen quedar establecidos de manera genética. Éstas y otras teorías acerca de la inteligencia, como la de Eysenck y la de Gardner, y en particular las de Piaget, en lo que corresponde al desarrollo intelectual de los niños, se revisaron en el capítulo 21, que debe leerse junto con éste.

Cuadro 28-6
Pruebas psicométricas de utilidad para valorar el aprendizaje y discapacidades conductuales en niños[a]

DÉFICIT	PRUEBA
Desarrollo	*Denver Developmental Test* (prueba de Denver del desarrollo); *Vineland Social Maturity Test* (prueba de Vineland de la madurez social); *Leiter International Performance Scale* (Escala internacional de Leiter del rendimiento); *Otis Group Intelligence Test* (prueba de Otis de la inteligencia de grupo)
Logros	*Wide Range Achievement Test* (prueba de logros de gran alcance); *Gates Primary Reading Test* (prueba de Gates de lectura primaria)
Atención	*Dehoit Test of hearing aptitude* (prueba de Dehoit de la aptitud auditiva)
Cálculos	*Key Math Diagnostic Arithmetic Test* (prueba diagnóstica aritmética de matemáticas clave)
Vocabulario	*Peabody Picture Vocabulary* (Vocabulario de Peabody de figuras)
Síndrome de Gerstmann del desarrollo (agnosia de los dedos, desorientación entre derecha e izquierda)	*Finger Order Tests* (pruebas del orden de los dedos); *Benton Right-Left Discrimination Test* (prueba de Benton de distinción entre derecha e izquierda)
Copia de figuras	*Visual-Motor Integration Test* (prueba de integración visuomotora)
Memoria visual	*Benton Visual Retention Test* (prueba de Benton de la retención visual)
Patrones de los errores	*Boder Test of Reading-Spelling Patterns* (prueba de Boder de los patrones de lectura y deletreo)
Impulsividad	*Matching Familiar Figures Test* (prueba de equiparamiento de figuras familiares)

[a] Véase Kinsbourne, 1995, para descripciones de las pruebas individuales.

Es difícil discernir los orígenes del desarrollo de la inteligencia. Ésta se aprecia con facilidad entre los ocho y nueve meses de la vida, cuando el lactante empieza a gatear y explorar y por primera vez se separa de su madre. A partir de entonces el aprendizaje prosigue con rapidez, conforme la madre designa los objetos con nombres y ayuda al lactante a manipularlos. Poco a poco adquiere facilidad verbal (aprende lo que significan las palabras), memoria, percepción de los colores y las dimensiones, conceptuación de números y empleo práctico de herramientas, cada aspecto en un momento particular de acuerdo con un programa establecido principalmente por el estado de maduración del encéfalo. No obstante, en estos primeros logros los individuos difieren de manera considerable, lo que refleja hasta cierto grado la influencia de sus padres y la de su entorno. El niño pequeño exhibe modos elementales de pensamiento, pero es muy sugestivo y a menudo incapaz de separar la imaginación de la realidad.

Los neurólogos que necesitan un método rápido y práctico para verificar si un lactante o un niño preescolar se ajusta a los estándares normales para su edad, encuentran de utilidad los datos incluidos en el cuadro 28-5. Los aspectos principales se obtienen con las pruebas de Gesell y Amatruda y con la *Denver Developmental Test* (Prueba del desarrollo de Denver). Además, se han diseñado diversas pruebas de inteligencia para medir las capacidades especiales de los niños y los triunfos cada vez mayores para aprender de acuerdo con su edad (véase cuadro 28-6). A partir de los seis a siete años y hasta los 13, aproximadamente, tiene lugar una mejoría sostenida de las puntuaciones que corre paralela a la edad cronológica; a continuación, la tasa de progreso decrece. Entre los 16 y 17 años el rendimiento llega a una meseta, pero éste es probablemente un artificio de las pruebas empleadas con frecuencia que tienen como finalidad predecir los buenos resultados escolares. Sólo más tarde durante la vida las puntuaciones de las pruebas comienzan a disminuir de una manera que se describe en el siguiente capítulo. Los individuos con cocientes intelectuales (IQ) altos o bajos a los seis años de edad tienden a conservar sus puntuaciones a los 10, 15 y 20 años, a menos que las calificaciones iniciales se hayan trastornado por ansiedad, motivación deficiente o falta de oportunidades para adquirir las habilidades que se requieren para someterse a esas pruebas (capacidades del lenguaje, en particular). Aun así, las tareas de ejecución, que eliminan en gran medida las habilidades verbales y matemáticas, revelan diferencias individuales similares. El rendimiento durante las pruebas de cualquier tipo requiere, desde luego, interés sostenido y motivación por parte del sujeto.

Se ha discutido acaloradamente durante muchos años la confiabilidad de las pruebas de la inteligencia y su validez como medidas de predicción de buenos resultados escolares, ocupacionales y económicos. Este aspecto del tema también se revisa en el capítulo 21 y no es necesario repetirlo aquí. El argumento más persuasivo de la utilidad de esas pruebas como índices de las capacidades naturales señala que los individuos separados de un ambiente poco homogéneo tienden a mantener el mismo marcador de la escala de inteligencia durante toda su vida. La dotación natural parece establecer los límites para el aprendizaje y los logros; por su parte, de las oportunidades y otros factores depende qué tan cerca esté el individuo de alcanzar su potencial total.

Desarrollo del lenguaje

La adquisición del lenguaje está muy ligada al desarrollo de la inteligencia. De hecho, la facilidad con el lenguaje es uno de los mejores índices de la inteligencia (Lenneberg). Diversos investigadores eminentes han observado de manera metódica la adquisición del habla y el lenguaje por el lactante y el niño y sus observaciones proporcionan las bases para la comprensión de diversos trastornos del desarrollo de esas funciones (Ingram; Rutter y Martin; Minifie y Lloyd).

En primer lugar figuran las *etapas de balbuceo, arrullo* y *crecimiento*, durante las cuales el lactante de unas cuantas semanas de edad emite cierta variedad de sonidos farfulladamente y a continuación, cerca de los seis meses, un balbuceo que consiste en combinaciones de vocales y consonantes (sonidos labiales y nasoguturales). Más tarde el balbuceo se entremezcla con pausas, inflexiones y entonaciones obtenidas de lo que escucha el lactante. Al principio, ésta parece ser una actividad iniciada por el propio lactante y es igual en los lactantes normales y los sordos. Sin embargo, el estudio de estos últimos pone de manifiesto que se inician modificaciones auditivas dentro de un periodo de dos a tres meses; sin sentido de la audición, los lactantes que balbucean no producen la variedad de sonidos que el lactante normal, ni comienzan a imitar los sonidos que escuchan de su madre. En consecuencia, el habla motora se estimula y refuerza sobre todo por las sensaciones auditivas, que quedan enlazadas con las cinestésicas originadas por la musculatura del habla. No está claro si la capacidad para oír y comprender las palabras precede a la primera habla motora u ocurre después de ella. Es probable que varíe de un lactante a otro, pero es innegable que el desarrollo del habla motora depende de la audición. En la mayoría de los lactantes la comprensión parece posterior a las primeras pronunciaciones verbales.

Pronto el balbuceo se fusiona con el *habla de eco*, en el cual el lactante repite sonidos cortos como si fuera un loro; poco a poco, a medida que se desarrolla la praxis del aparato del habla, logra repetir correctamente grupos más largos de sílabas. Como regla general, las primeras palabras reconocibles aparecen hacia el final de los 12 meses de edad. Al principio se aplican directamente a personas y objetos y luego se emplean cada vez más para designar objetos. La palabra se torna a continuación un símbolo y esta sustitución facilita en gran medida hablar de las personas y los objetos y más tarde pensar en ellos. Primero se aprenden los sujetos, a continuación los verbos y otras partes del habla. La exposición y corrección por parte de padres y hermanos poco a poco dan forma a la conducta vocal, incluido el desarrollo de un acento característico, para conformarlo de acuerdo con el grupo social en el cual el niño se desarrolla.

Durante el segundo año de la vida el sujeto empieza a utilizar combinaciones de palabras. Forma las proposiciones, que según Hughlings Jackson, son la esencia del lenguaje. En general, a los 18 meses el niño puede combinar un promedio de una palabra y media; a los dos años combina dos palabras; a los dos años y medio, tres palabras, y a los tres años, cuatro palabras. La pronunciación de las palabras experimenta un progreso similar; 90% de los niños puede articular todos los sonidos vocales hacia los tres años de edad. A una edad ligeramente ulterior enuncian las consonantes *p*, *b*, *m*, *d*, *n*, *t* y *c*; a los cuatro años de edad enuncian el sonido *ng*; entre los cinco y los seis años, los sonidos *y*, *j*, *c (e*, *i)*, y a los siete años, los sonidos *f*, *l*, *ch* y *s*. Las niñas tienden a adquirir facilidad articulatoria un poco antes que los niños. El vocabulario se incrementa, de modo que a los 18 meses el niño conoce seis a 20 palabras; a los 24 meses domina 50 a 200, y a los tres años, 200 a 400. Cuando ha cumplido cuatro años es capaz de contar cuentos, pero con poca distinción entre los hechos y la fantasía. Hacia los seis años el niño promedio conoce varios cientos de palabras. También a esa edad puede indicar las relaciones espaciales y temporales y empezar a inquirir sobre la causalidad. La comprensión del lenguaje hablado supera siempre el vocabulario del niño; es decir, la mayoría de los niños comprende más que lo que puede decir.

La siguiente etapa del desarrollo del lenguaje es la lectura. En ella debe existir una relación entre los símbolos gráficos y las imágenes auditivas, visuales y cinestésicas de las palabras ya adquiridas. Por lo regular, la palabra escrita se aprende al establecer un nexo con la palabra hablada, no tanto con el objeto visualizado. Es esencial para el establecimiento de estas *asociaciones modales cruzadas* la integridad del giro (circunvolución) del lóbulo temporal (área de Wernicke) y las áreas parietooccipitales contiguas del hemisferio dominante. La escritura se aprende poco después de la lectura, cuando los símbolos auditivos y visuales de las palabras se enlazan con los movimientos oblicuos de la mano. La convención de iniciar el grado escolar a los seis años no se basa en una decisión arbitraria, sino en la edad determinada de manera empírica a la cual el sistema nervioso del niño promedio está listo para aprender y ejecutar las tareas de lectura, escritura y, poco después, cálculo.

Una vez que se adquiere por completo el lenguaje, se integra en todos los aspectos de las actividades complejas y la conducta. Los movimientos de tipo voluntario se activan mediante una orden hablada o cuando el individuo pronuncia en su interior una acción intencionada. Todo plan para la solución de un problema debe convertirse en lenguaje y el resultado final se analiza en términos verbales. Pensamiento y lenguaje son, por tanto, indisolubles.

Los antropólogos ven en todo esto un esquema de grandeza en el cual el individuo recapitula el desarrollo del lenguaje del género humano. Señalan que en los hombres primitivos el lenguaje consistía en gestos y pronunciación de sonidos simples que expresaban las emociones y que, con el paso del tiempo, los movimientos y los sonidos se convirtieron en signos y símbolos verbales convencionales de los objetos. Más tarde esos sonidos se aplicaron para designar las cualidades abstractas de los objetos. Desde el punto de vista histórico, los signos y el lenguaje hablado fueron los primeros medios de la comunicación humana; los registros gráficos aparecieron mucho más tarde. Los indios estadounidenses, por ejemplo, nunca desarrollaron el lenguaje silábico escrito. La escritura se inició como representación pictórica y mucho más tarde se idearon los alfabetos. La lectura y la escritura de palabras son logros relativamente tardíos.

Puede consultarse la monografía de Minifie y Lloyd para mayores detalles en cuanto a las capacidades comunicativas y cognitivas y los métodos de valoración.

Desarrollo sexual

Los términos *sexual* y *sexualidad* tienen varios significados en los artículos médicos y de otro tipo. El más evidente de ellos se relaciona con las funciones de los órganos sexuales masculinos y femeninos, a través de las cuales ocurre la procreación y se asegura la supervivencia de las especies, y con las conductas que sirven para atraer al sexo opuesto y que al final llevan a la formación de una pareja. Los términos se refieren también a la preocupación de una persona por el sexo o sus deseos y actividades eróticas. Algunos psicólogos proponen significados más ambiguos que abarcan todo el crecimiento y desarrollo, la experiencia del placer y la sobrevivencia.

Gran parte de la teoría psicoanalítica freudiana se centra en el desarrollo sexual del niño y —con base en observaciones cuestionables— adopta el enfoque según el cual la represión del impulso sexual y los conflictos psíquicos resultantes son la principal causa de las neurosis y quizá de la psicosis.

Las siguientes son las etapas cronológicas principales del desarrollo sexual, tomadas de las observaciones de Gesell y colaboradores y citadas en la monografía de Ajuriaguerra:

18 meses Los lactantes aplican el término *nene* tanto a niños como a niñas.

30 meses Perciben la presencia de los órganos sexuales, que tocan cuando están desnudos. Los varones saben que su pene es igual al de su padre. Emplean los términos *niño* y *niña*.

3 años Expresan de manera verbal las diferencias entre los sexos y las diferentes posturas para la micción. Les agrada tocar a los adultos, en especial las mamas de su madre.

4 años Encuentran cierto placer en el exhibicionismo.

5 años Están conscientes de los órganos sexuales de los demás. Preguntan por qué el padre no tiene mamas o su hermana un pene.

6 años Niños y niñas están interesados en la exploración mutua de los órganos sexuales. Preguntan cómo salen los recién nacidos de la madre y de dónde vienen.

7 años Primer indicio de la atracción hacia el sexo opuesto.

8 años Hacen bromas sobre asuntos sexuales.

9 años Están interesados por los detalles de los órganos sexuales. Sienten vergüenza al estar desnudos ante el padre o la madre. Los individuos de cada sexo prefieren estar en grupos separados.

Etapa prepúber Durante este periodo se forman lazos con la persona mayor del mismo sexo (enlaces íntimos de la niñez femenina); los varones tienden a agruparse (formación de pandillas). En esta época se observan las tendencias homosexuales.

Pubertad Los sexos están claramente separados. En las niñas son características adicionales la menstruación y el desarrollo de las glándulas mamarias.

Adolescencia Aparece la manifestación creciente de las conductas heterosexuales en las escuelas, fiestas y otras actividades sociales.

Hay erecciones del pene de manera intermitente durante los periodos de la infancia y la niñez. En la parte tardía de la infancia el niño se produce a sí mismo la erección y más adelante lo hace hasta el punto de la eyaculación y el orgasmo (masturbación). Tal y como se observa durante la menarquía, los hechos del desarrollo sexual no son uniformes y hay variaciones considerables. Si no se permite a la sexualidad su expresión natural, puede convertirse en una fuente de pesar y preocupación. Cerca de 10% de la población no logra la orientación heterosexual necesaria.

En la página 449 se describen los trastornos de la función psicosexual.

Homosexualidad Se considera que es homosexual el individuo que en la vida adulta siente atracción erótica preferencial por miembros del mismo sexo. La mayoría de los psiquiatras excluye de esta definición los patrones de conducta que no son motivados por un deseo preferencial específico, como la homosexualidad incidental de los adolescentes y la homosexualidad circunstancial de los prisioneros.

Es difícil obtener cifras precisas sobre incidencia. Según los informes iniciales de Kinsey y colaboradores, cerca de 4% de los varo-

nes estadounidenses es exclusivamente homosexual y 8% ha sido "exclusivamente homosexual, en cierto grado y de modo ocasional, durante al menos tres años entre los 16 y los 65 años de edad". En las mujeres la incidencia es más baja, quizá la mitad de la observada en los varones. Se estima, con base en la investigación de grandes números de personal militar durante la Segunda Guerra Mundial, que 1 a 2% de los soldados era homosexual de manera exclusiva o predominante. Las estimaciones más recientes, tanto en varones como en mujeres, oscilan entre 1 y 5% (véase LeVay y Hamer). Estas figuras muy variables comparten un problema con todos los cálculos derivados de las encuestas y cuestionarios: no pueden contar las personas que no desean ser contadas.

Los orígenes de la homosexualidad son inciertos. Los autores se inclinan por la hipótesis según la cual las diferencias o variaciones de los patrones genéticos del sistema nervioso inmaduro (probablemente del hipotálamo) establecen la predilección sexual durante el principio de la vida. Al respecto, son importantes diversos estudios morfológicos del hipotálamo. Swaab y Hofman notificaron que la zona preóptica es tres veces más grande en los varones heterosexuales que en las mujeres, pero es casi del mismo tamaño en los hombres homosexuales y las mujeres. Como ya se mencionó en el capítulo 27, LeVay encontró un grupo de neuronas en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo que es dos a tres veces más grande en los varones heterosexuales que en las mujeres, y también dos y tres veces mayor en los varones heterosexuales que en los homosexuales. De confirmarse estos datos, que Byne objeta, la balanza se inclinaría en favor de una base biológica para la homosexualidad. Los estudios genéticos apuntan en la misma dirección. Los datos acumulados provenientes de cinco estudios en varones demuestran que cerca de 57% de los gemelos idénticos (y de 13% de los hermanos) de varones homosexuales lo son también. Las cifras relativas para las lesbianas son semejantes. El patrón de herencia de la homosexualidad masculina proviene del lado materno y se ha referido un gen en el cromosoma X (LeVay y Hamer).

Las explicaciones psicoanalíticas de la homosexualidad nunca fueron inexpugnables. Los intentos por demostrar con bases endocrinas la homosexualidad también han fracasado. El criterio actual con más adhesión asevera que la homosexualidad no es un trastorno mental o de la personalidad, aunque en ocasiones produce trastornos neuróticos reactivos secundarios. Los estudios de Kinsey y colaboradores indican que la orientación homosexual no puede rastrearse hasta una raíz social o psicológica única; más bien, como se señaló antes, parece originarse de una predisposición profunda, quizá de origen biológico y tan arraigada como la heterosexualidad. No se ha podido definir el origen del estado de bisexualidad.

Desarrollo de la personalidad y adaptación social (Véase también cap. 56)

Personalidad es el más amplio de todos los términos psicológicos. Comprende todos los rasgos físicos y psicológicos que distinguen a un individuo de cualquier otro. Un principio básico de la biología establece que las características físicas de un individuo dependen de la herencia; para confirmarlo no hace falta más que observar los parecidos entre los padres y los hijos. Del mismo modo en que dos personas no son idénticas desde el punto de vista físico —incluso los gemelos monocigóticos—, también difieren en su química corporal o en cualquier otra cualidad que se elija como medida. Estas diferencias, junto con cierta proclividad a las enfermedades, explican por qué una persona puede tener una reacción impredecible a un agente patógeno. En términos estrictos, el sujeto normal es tanto una abstracción como un ejemplo típico de cualquier enfermedad.

Sin embargo, es en otros atributos, al parecer no físicos, en los que el individuo manifiesta sus diferencias más significativas. Entre ellos se consideran su sitio variable en una escala de energía, capacidad para el trabajo eficaz, dotación intelectual (en el que se basa en gran medida su capacidad de educar y aprender), sensibilidad, temperamento, capacidad de reaccionar emocionalmente, agresividad o pasividad y carácter y tolerancia a los cambios y las tensiones. El conjunto de estas cualidades constituye la personalidad humana.

El temperamento básico desempeña con toda seguridad una parte importante en la formación de la personalidad, sobre todo en los aspectos relacionados con los sentimientos y la sensibilidad emocional. Por naturaleza, algunos niños parecen ser desde un principio felices, cariñosos y despreocupados por las frustraciones inmediatas; en otros sucede lo contrario. Birch y Belmont reconocieron, aproximadamente durante el tercer mes de vida extrauterina, diferencias individuales en actividad y pasividad, regularidad e irregularidad, intensidad de acción, acercamiento y retracción, adaptabilidad e inadaptabilidad, umbral (elevado o bajo) de reacción a la estimulación, humor (positivo o negativo), selectividad y tendencia a la distracción (elevada o baja). Las puntuaciones obtenidas en esta edad temprana se correlacionaron con los resultados de los exámenes efectuados a los cinco años de edad. Kagan y Moss reconocieron el rasgo de la timidez a los seis meses de edad y observaron que persiste durante toda la vida.

Se presupone que los aspectos más frecuentes de la personalidad se establecen de manera genética, por ejemplo ansiedad o serenidad, timidez o arrojo, poder de los impulsos instintivos y necesidad de satisfacción, simpatía por los demás, sensibilidad a las críticas y grado de desorganización resultante de las circunstancias adversas. Los gemelos idénticos criados por separado son muy parecidos en estos y otros muchos rasgos de la personalidad y tienen el mismo coeficiente intelectual, con diferencia de pocos puntos (Moser y col.). Scarr y colaboradores demostraron también la poderosa influencia genética en el desarrollo de la personalidad. El aspecto del desarrollo de un sentido moral inherente a la personalidad de un individuo es objeto de varias teorías competentes. Se remite al lector interesado al resumen de Damon sobre este tema.

Los trastornos de la personalidad y la predisposición genética para ciertos rasgos de ella se revisan más adelante en el capítulo 56.

La *conducta social*, al igual que otras funciones neurológicas y psicológicas en general, depende en buena medida del desarrollo y la maduración del encéfalo. En ella intervienen también factores genéticos y ambientales, puesto que no es posible adaptarse a la sociedad salvo en presencia de otras personas; es decir, se requiere la interacción social para que surjan los diversos rasgos biológicos básicos. Las raíces de la conducta social se pueden rastrear hasta ciertos patrones instintivos que crean progresivamente las reacciones emocionales condicionadas. En la gran serie de las interacciones humanas —primero con los padres y después con los hermanos y otros niños, y por último con un círculo cada vez más amplio de individuos en el salón de clases y la comunidad—, parecen ser modos secundarios de reacción (esto es, secundarios a algunos de los impulsos básicos como ira, miedo, autoprotección, amor y placer) la capacidad para colaborar, someter las propias necesidades egocéntricas a las del grupo y dirigir o dejarse dirigir. Los orígenes de estas reacciones sociales son incluso más vagos que los del temperamento, carácter e inteligencia.

En los niños la dificultad para la adaptación social tiende a manifestarse primero como incapacidad para ocupar sus sitios en el salón de clases. Sin embargo, es probable que las demandas y las frustraciones mayores del desarrollo social ocurran durante la parte tardía de la infancia y la adolescencia. El desarrollo de la función gonadal del adulto y la evolución ulterior de los impulsos psicosexuales dan lugar a una serie abrumadora de nuevos desafíos para la adaptación social. Este tipo de adaptación prosigue en tanto dure la vida: a medida que cambian los papeles sociales y en la medida en que primero progresan y más tarde disminuyen las capacidades físicas, sobrevienen nuevas demandas que requieren nuevas adaptaciones.

RETRASOS Y FRACASOS DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO NORMAL

Retraso del desarrollo motor

El retraso del desarrollo motor se acompaña a menudo de retraso mental, en cuyo caso ambos son parte de la falta de desarrollo o inmadurez de todo el cerebro. Las formas más graves de retraso del desarrollo motor relacionado con espasticidad y atetosis suelen ser manifestaciones de enfermedades prenatales y paranatales particulares del encéfalo; se las describe en el capítulo 38.

Para valorar las anomalías del desarrollo del sistema motor en el neonato y el lactante, resultan de gran utilidad las maniobras que desencadenan ciertas posturas y movimientos reflejos de ciertos tipos:

1. El *reflejo de Moro* (o *reacción de Moro*) es la reacción del lactante al sobresalto. Se induce si se sustrae de manera repentina el apoyo de la cabeza y se permite que se le extienda el cuello. Un ruido intenso, un golpe sobre la cama o la sacudida de una pierna tienen el mismo efecto: elevación y abducción de los brazos, seguidos por un movimiento del abrazo hacia la línea media. Esta reacción se encuentra en todos los recién nacidos y lactantes hasta los cuatro o cinco meses de edad y su ausencia indica un trastorno profundo del sistema motor. Se observa reacción de Moro ausente o inadecuada en un lado en lactantes con hemiplejía, parálisis del plexo braquial o fractura de la clavícula. La persistencia de la reacción de Moro después de los cuatro o cinco meses de edad ocurre sólo en lactantes que experimentan defectos neurológicos graves.
2. El *reflejo tónico del cuello* asimétrico (extensión del brazo y la pierna hacia el lado en que se gira de forma pasiva la cabeza y flexión de las extremidades opuestas), si es fijo y sostenido, indica a cualquier edad una anomalía motora piramidal o extrapiramidal. Barlow informa que obtuvo este reflejo en 25% de los lactantes con retraso mental de nueve a 10 meses de edad. Se pueden desencadenar fragmentos de este reflejo, como extensión breve de un brazo, en 60% de los lactantes normales de uno a dos meses de edad y los puede adoptar espontáneamente el lactante hasta los seis meses. Igual que la respuesta de Moro, la persistencia de este reflejo después de esta edad indica mal funcionamiento del sistema nervioso.
3. La *reacción de colocación*, en la que el pie o la mano que se aproximan al borde de una mesa, se levantan automáticamente y se sitúan en la superficie plana, se encuentra en todos los recién nacidos normales. Su ausencia o asimetría antes de los seis meses de edad indican una anomalía motora.
4. En la *maniobra de Landau*, el lactante, si se lo suspende en la posición prona horizontal, extiende el cuello y el tronco, y rompe la extensión del tronco cuando se flexiona pasivamente el cuello. Esta reacción se reconoce a los seis meses de edad; su aparición retrasada en un niño hipotónico indica un aparato motor deficiente.
5. Si un lactante se sostiene en posición prona horizontal y a continuación se le deja caer sobre la cama, se produce extensión de los brazos, como si quisiera contener la caída. Ésta es la llamada *reacción de paracaídas* y se desencadena en casi todos los lactantes de nueve meses. Si es asimétrica, indica anomalía motora unilateral.

Las pruebas de los reflejos tendinosos y plantares son poco útiles para identificar retrasos o anomalías francas del desarrollo motor en el periodo neonatal o durante la primera infancia. Esto se debe a que los reflejos de los brazos siempre son difíciles de obtener en los lactantes y el recién nacido normal puede tener clono aquíleo. Asimismo, la reacción plantar tiende a ser variable y de patrón incierto. Sin embargo, la extensión sostenida del dedo gordo y la separación en abanico de los demás dedos cuando se estimula la planta del pie es anormal a cualquier edad.

La identificación oportuna de "parálisis cerebral" se ve obstaculizada porque el fascículo corticoespinal no está mielinizado por completo sino hasta los 18 meses de edad, lo que sólo posibilita movimientos semivoluntarios hasta ese momento. Por ello, quizá no sea manifiesta la *hemiparesia congénita* sino hasta que han pasado muchos meses después del nacimiento. Aun así, se manifiesta sólo mediante signos sutiles, como sostener la mano en empuñadura o ser ineficaz para alcanzar los objetos y cambiarlos de una mano a otra. Más tarde se observa que la pierna es menos activa conforme el lactante gatea, da los primeros pasos y coloca los pies sobre el suelo. El dominio temprano de una mano siempre debe despertar la sospecha de un defecto motor en el lado opuesto. En la extremidad superior es más evidente la resistencia repentina (que luego cede) de la espasticidad en abducción pasiva del brazo, la extensión del codo, la dorsiflexión de la muñeca y la supinación del antebrazo; en la pierna se detecta mejor el cambio de tono mediante la flexión pasiva de la rodilla. Sin embargo, el momento de aparición y grado de espasticidad son variables de un niño a otro. Los reflejos de estiramiento son hiperactivos y el reflejo plantar puede ser extensor en el lado afectado. En caso de hemiplejía bilateral se identifican las mismas anomalías, pero hay mayor probabilidad de manifestaciones seudobulbares, con habla retrasada y mal enunciada. Más tarde lo probable es hallar trastornada la inteligencia (en 40% de las hemiplejías y 70% de las cuadriplejías). En la *diparesia* o *diplejía*, la hipotonía abre paso a la espasticidad y el mismo retraso del desarrollo motor, salvo que predomine en las piernas. Además de las paraplejías espásticas hereditarias, que pueden ser evidentes durante el segundo y tercer años de vida, las causas frecuentes de piernas espásticas débiles son premadurez y hemorragias uterinas. Estas diversas formas de parálisis cerebral se describen en el capítulo 38.

En una gran proporción de lactantes con *hipotonía* se presenta retraso del desarrollo motor y otras anormalidades. Cuando el niño "flexible" se levanta y se manipulan de manera pasiva sus extremidades, existe poca reactividad muscular. En posición supina, la debilidad y laxitud dan lugar a una postura de "pierna de rana", junto con una mayor movilidad de los tobillos y caderas. La hipotonía, si es generalizada y acompañada de nulos reflejos tendinosos, se debe con más frecuencia a la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, aunque las posibilidades diagnósticas son muchas, entre ellas enfermedades de músculos, nervios y sistema nervioso central (caps. 48 y 52). Las otras causas de este tipo de hipotonía neonatal e infantil —distrofias musculares y miopatías congénitas, miastenia grave materna, polineuropatías, síndrome de Down, síndrome de Prader-Willi y lesiones de la médula espinal— se describen en los capítulos correspondientes. Como se comenta en el capítulo 52, la hipotonía que se presenta *in utero* puede acompañarse de contracturas fijas congénitas de las caderas, llamadas *artrogriposis*.

Los lactantes que evidencian más tarde un defecto motor central se pueden reconocer en ocasiones por la viveza de sus reflejos tendinosos y las posturas que adoptan cuando se los levanta. En el lactante normal las piernas se encuentran en flexión y giradas un poco hacia fuera, y esta reacción se acompaña de movimientos vigorosos de pataleo. El lactante hipotónico con un defecto de las vías motoras de proyección puede extender las piernas o girarlas en sentido interno, con dorsiflexión de los pies y dedos. Es excepcional que estén en flexión firme las

piernas, pero en cada caso se efectúan relativamente pocos movimientos.

Cuando la hipotonía preludia un trastorno motor extrapiramidal (p. ej., atetosis doble, otro tipo de parálisis cerebral), el primer indicio de anormalidad puede ser postura en opistótonos de la cabeza y el cuello. Sin embargo, no suelen aparecer movimientos coreicos involuntarios en las extremidades superiores antes de los cinco o seis meses de edad y a menudo son tan ligeros que pasan inadvertidos; luego empeoran conforme madura el lactante y hacia los 12 meses adquieren un carácter más atetósico, muchas veces acompañados de temblor. En estos momentos el tono de las extremidades afectadas está incrementado, pero se puede detener con manipulación pasiva.

Cuando la hipotonía anuncia un defecto motor cerebeloso, la ataxia se manifiesta cuando el lactante realiza los primeros movimientos para alcanzar cosas. También se observan movimientos trémulos irregulares del tronco y la cabeza cuando intenta sentarse sin apoyo. Más tarde aún, al intentar erguirse, expresa inestabilidad de todo el cuerpo.

Además de los déficit francos del desarrollo motor que se han descrito, hay un grupo relativamente menor pero definido de niños pequeños que sólo manifiestan anomalías leves del tono muscular, torpeza o posturas extrañas de las manos, temblor y ataxia ("déficit motor fino"). En el niño un poco mayor, esas torpezas se denominan "signos suaves" y fueron descritas por Gubbay y colaboradores en lo que llamaron "el niño desmañado". Al igual que el retraso del habla y la dislexia, son más frecuentes los déficit motores sutiles en los varones. Tirosh encontró que aumentaban los problemas intranatales entre los niños con déficit motores finos (en comparación con los que padecían deficiencias motoras notorias), y sucedió lo mismo con las anomalías físicas menores y las crisis convulsivas.

Las enfermedades generales de la lactancia representan problemas especiales para la valoración del sistema motor. El progreso de ese sistema se retrasa a causa de afecciones como cardiopatía congénita (en especial las formas cianóticas), fibrosis quística, enfermedades renales y hepáticas, infecciones y procedimientos quirúrgicos. En estas condiciones lo indicado es afrontar las enfermedades inmediatas y diferir los pronunciamientos acerca del estado de la función cerebral. El encéfalo resulta afectado en 25% de los pacientes con cardiopatía congénita y en una proporción aun mayor de sujetos con infecciones por el virus de la rubeola y el virus coxsackie B. En un padecimiento como la fibrosis quística, en la que no está afectado el encéfalo, es aconsejable basarse más en el análisis del desarrollo del lenguaje que en la locomoción, ya que puede estar debilitada la actividad muscular.

Retraso del desarrollo sensorial

Los defectos sensoriales que más afectan a los lactantes y los niños son los de la visión y audición. Cuando *ambos* sentidos están alterados, la causa casi siempre es un defecto cerebral grave; sólo a una edad ulterior, cuando el niño coopera más con las pruebas, se pone de manifiesto que el problema no se halla en el sistema sensorial periférico sino en los mecanismos integradores centrales del encéfalo.

Por lo regular, la falla del desarrollo de la función visual se manifiesta con un trastorno de los movimientos oculares. Cualquier defecto del aparato de refracción o la agudeza de las vías visuales centrales tiene como resultado movimientos errantes y sacudidas de los ojos. Los discos ópticos pueden estar atróficos, pero debe señalarse que los discos de los lactantes tienden a ser, de manera natural, más pálidos que los del niño mayor. En caso de hipoplasia congénita de los nervios ópticos, las cabezas de los nervios son muy pequeñas. Se pueden percibir mediante fundoscopia defectos en la retina y la coroides. La visión deficiente se hace más notoria en los niños de mayor edad cuando no se manifiestan las secuencias normales de inspección de las manos y coordinación visuomanual. La retención de los reflejos pupilares a la luz en un niño ciego indica un defecto de los fascículos geniculocalcarinos o los lóbulos occipitales, trastornos que se pueden confirmar mediante MRI y pruebas visuales de potenciales evocados.

En cuanto a la audición, también presenta dificultades para valorarse en el lactante. En condiciones normales, después de unas cuantas semanas de vida, los padres perciben un sobresalto repentino ante ruidos intensos y una reacción a otros sonidos. La campanilla que se hace sonar por detrás del lactante induce con frecuencia una reacción de atención o giro de la cabeza y búsqueda visual del objeto; la falta de esas reacciones hace pensar en los defectos más graves de la audición. La identificación de grados leves de sordera, suficientes para interferir con el aprendizaje auditivo, requiere pruebas especiales. Para volver aún más difícil el problema, en algunos trastornos (como el kernícterus) puede presentarse una anomalía periférica y central simultánea. Los potenciales auditivos evocados del tallo cerebral son particularmente útiles para confirmar anomalías periféricas en el lactante y el niño pequeño. Después de los primeros meses de vida, la deficiencia de la audición se torna más evidente e interfiere con el desarrollo del lenguaje, como se describe más adelante.

ANOMALÍAS RESTRINGIDAS DEL DESARROLLO

Una parte considerable de la práctica neuropediátrica se enfoca en el diagnóstico y tratamiento de los niños con dificultades de aprendizaje. Éstas se observan a menudo en la edad escolar (de ahí el término *disfunción escolar*), cuando se cree que la aptitud para el aprendizaje en el salón de clases es inferior a la inteligencia general. La opinión médica puede ser solicitada por uno de los padres, el profesor o un psicólogo. La finalidad del clínico es determinar, mediante historia clínica y exploración física, si hay: 1) una anomalía general congénita del desarrollo que trastorne la inteligencia; 2) un déficit específico de la lectura, escritura, aritmética o atención que pueda interferir con la capacidad del niño para aprender; 3) ninguno de los anteriores —por ejemplo, un trastorno de la conducta o situación en la casa que interfiere con la enseñanza, o 4) un defecto sensorial primario, en particular en la audición.

Una vez establecido el diagnóstico, la finalidad del tratamiento, en colaboración con psicólogos y educadores, es establecer un programa de ejercicios que remedie la situación y maximice las capacidades del niño, de acuerdo con su talento y aptitudes, y restaurar la confianza en sí mismo (véase Rosenberger).

Trastornos del desarrollo del habla y del lenguaje

Desde la edad pediátrica y hasta la vida adulta, el médico encuentra una serie interesante de trastornos del desarrollo del habla y el lenguaje. Muchos individuos con esos padecimientos provienen de familias en las que son comunes los defectos del habla y ser ambidiestros o zurdos. Predominan en los varones; en algunas series se han informado relaciones varón-mujer hasta de 10:1.

Las alteraciones del desarrollo del habla y el lenguaje son mucho más frecuentes que los trastornos adquiridos (como la afasia). Las primeras incluyen retraso del desarrollo del habla, sordera congénita con retraso del habla, sordera del desarrollo a las palabras, dislexia (en especial, incapacidad para leer), habla desordenada, infantilismos del habla y tartamudez, así como trastornos mecánicos como el habla del paladar hendido. En estas anormalidades no se alcanzan a menudo las diversas etapas del desarrollo del lengua-

je —descritas en una sección previa de este capítulo— a la edad ordinaria, y quizá no se logren incluso al llegar a la edad adulta. Los trastornos de este tipo, restringidos a las áreas del lenguaje, se deben con mucha mayor probabilidad a la lentitud de los procesos normales de maduración y no tanto a una enfermedad adquirida. Con la posible excepción de la dislexia del desarrollo (véase más adelante), no se han descrito lesiones cerebrales en estos casos, aunque debe insistirse en que sólo un pequeño número de dichos individuos queda disponible para su estudio y muy pocos se han analizado en forma completa con los métodos apropiados.

En lo que se refiere a los trastornos del desarrollo del habla y el lenguaje, los autores han adoptado la clasificación ordinaria. En ella no suelen incluirse las diversas peculiaridades triviales del habla y el lenguaje que usualmente se aceptan sin comentarios, como falta de fluidez, incapacidad para hablar de manera ininterrumpida y para terminar oraciones, y falta de entonación, inflexión y melodía apropiadas del habla (disprosodia).

Retraso del desarrollo del habla Cerca de dos terceras partes de los niños pronuncian sus primeras palabras entre los nueve y 12 meses de edad y articulan su primera combinación de palabras antes del segundo año; cuando no sucede así, esto se convierte en un motivo de preocupación de los padres. Los niños que no alcanzan estos aspectos del desarrollo en los tiempos esperados se agrupan en dos categorías generales: un grupo en el que no se reconocen pruebas claras de retraso mental o trastorno de la función neurológica o auditiva, y otro en el que el retraso del habla tiene una base patológica franca.

El primer grupo está constituido por *niños por lo demás normales que empiezan a hablar tarde* y es el más difícil de estudiar. Es casi imposible predecir si el habla de un sujeto de esta clase acabará por ser normal en todos los aspectos ni en qué momento ocurrirá. El habla anterior al lenguaje prosigue hasta el periodo en el que normalmente se emplean palabras y frases para el habla propositiva. Las combinaciones de sonidos se acercan al estándar de las combinaciones normales de vocales y consonantes entre el primero y segundo años de edad y pueden acabar por articularse en una oración. Aun así, a medida que pasa el tiempo el niño sólo puede pronunciar unas cuantas palabras ininteligibles, incluso cuando ha cumplido tres o cuatro años. Tres de cada cuatro de estos pacientes serán niños y con frecuencia se descubre un antecedente familiar de retraso del habla. Cuando finalmente el niño comienza a hablar, puede saltarse las etapas tempranas del lenguaje hablado y progresar rápidamente (en semanas o meses) hasta hablar con frases completas y desarrollar un habla y lenguaje fluidos. Es habitual que durante el periodo de retraso del habla se desarrollen la comprensión de las palabras y la inteligencia en general, y puede ser notablemente fácil la comunicación mediante gestos. En estos niños el retraso motor del habla no presagia defectos mentales. (Se dice que Albert Einstein habló a los cuatro años de edad y que a los nueve carecía de fluidez del habla.)

De cualquier manera, la adquisición final del habla fluida no garantiza la normalidad (Rutter y Martin). Muchos de estos niños tienen dificultades educacionales ulteriores, sobre todo a causa de dislexia y disgrafía, combinación que algunas veces se hereda como rasgo autosómico dominante, algo también más frecuente en los varones (véase más adelante). En un subgrupo más pequeño, la articulación se conserva infantil y el contenido del habla está empobrecido desde los puntos de vista semántico y sintáctico. Otros niños se expresan con fluidez conforme empiezan a hablar, pero con deformaciones, omisiones y desorden de palabras (véase más adelante); estos pacientes suelen recuperarse.

Existe un segundo grupo amplio de niños con retraso del habla (no pronuncian palabras a los 18 meses, no estructuran frases a los 30 meses) que está constituido por aquellos en los que es manifiesta una base patológica. En las clínicas que estudian los niños de este último tipo de manera sistemática, 35 a 50% de los casos se produce en los que tienen retraso mental o "parálisis cerebral". El déficit de la audición explica muchos de los otros casos, como se comentó antes, y unos cuantos representan lo que parece ser lentitud de la maduración de las áreas motoras del habla o una lesión adquirida en estos sitios. Sólo en este último y pequeño grupo es apropiado referirse al trastorno del lenguaje como afasia, es decir, alteración o pérdida del lenguaje a causa de una lesión cerebral. Cuando ocurre como efecto de una lesión adquirida (vascular, traumática), la afasia es, en esencia, motora, y dura sólo unos cuantos meses. Se puede acompañar de hemiplejía del lado derecho. Un ejemplo interesante de afasia adquirida, posiblemente encefalítica, es la que Landau y Kleffner describieron porque se acompaña de crisis convulsivas y descargas focales bitemporales en el EEG (pág. 289).

Sordera congénita El retraso del habla por sordera congénita, ya sea periférica (pérdida de la agudeza de tonos puros) o central (umbral de tonos puros normal según el audiograma), puede ser difícil de identificar al principio. Se sospecha que es causal la audición deficiente cuando hay antecedentes de sordomudez en la familia, rubeola congénita, eritroblastosis fetal, meningitis, infecciones crónicas de ambos oídos o consumo de fármacos ototóxicos por la madre embarazada o el recién nacido; éstos son antecedentes reconocidos de sordera. Se estima que aproximadamente tres millones de niños estadounidenses tienen defectos de la audición; 0.1% de los sujetos de la población escolar padece sordera y 1.5% sufre oído duro. Se puede advertir a los padres la posibilidad de un defecto de la audición cuando el lactante no escucha los ruidos intensos, no vuelve los ojos hacia los orígenes del sonido fuera de los campos visuales inmediatos y no reacciona a la música; pero en otros casos, lo que llama la atención sobre la sordera es el retraso de la capacidad para hablar.

El niño sordo establece la transición desde el llanto hacia los balbuceos y los arrullos a la edad ordinaria de tres a cinco meses. Sin embargo, después del sexto mes se vuelve mucho más tranquilo y el repertorio común de balbuceos se torna estereotipado y monótono, aunque aún se emite con voz placentera. Un poco más tarde sobreviene una falla más notable, cuando el balbuceo no abre camino a la formación de palabras. Si la sordera se desarrolla dentro de los primeros años de la vida, el niño pierde poco a poco el habla, de la misma forma como la había adquirido, pero puede aprenderla de nueva cuenta por el método de lectura de labios. No obstante, el habla es áspera, mal modulada y desagradable, y se acompaña de numerosos chillidos y ruidos peculiares semejantes a ronquidos o gruñidos. Las adquisiciones sociales y de otros tipos se presentan en el tiempo esperado en el niño con sordera congénita, a diferencia de lo que ocurre con el niño con retraso mental. El niño sordo parece ansioso por comunicarse y hacer saber sus necesidades mediante gestos o pantomimas a menudo ingeniosos. Puede llamar la atención mediante expresiones faciales vívidas, movimiento de los labios, cabeceos o sacudidas de la cabeza. La escala de Leiter del funcionamiento, que no recurre a sonidos, descubre que la inteligencia del niño es normal. Se puede demostrar la sordera a una edad temprana mediante observación cuidadosa de las reacciones del niño a los amigos y mediante audiometría de campo libre, pero no se pueden comprobar de manera precisa los límites completos de la audición antes de los tres o cuatro años de edad. Pueden ser de utilidad los registros de potenciales evocados auditivos del tallo cerebral y las pruebas de los laberintos, órganos que muchas veces no reaccionan en los niños sordomudos. El diagnóstico oportuno es importante, a fin de ajustar en el paciente un auxiliar de la audición y, si es posible, iniciar la capacitación apropiada del lenguaje.

En contraste con los niños en los que la única anormalidad es la sordera, los pequeños con retraso mental suelen hablar poco pero pueden mostrar una personalidad exuberante. Los niños autistas también pueden ser mudos; si hablan, es notoria la ecolalia y se evita el "yo" personal. Los niños ciegos de inteligencia normal tienden a hablar con lentitud y no pueden incorporar gestos de imitación.

Sordera congénita a las palabras Este trastorno, conocido también como *disfasia receptiva del desarrollo*, *agnosia auditiva verbal* o *sordera central*, es raro y puede ser difícil de distinguir de la sordera periférica. Por lo general, los padres observan que el niño sordo a las palabras reacciona a los ruidos intensos y a la música, pero esto no garantiza la audición perfecta, en particular la de tonos altos. El niño sordo a las palabras no comprende lo que se le dice y el retraso y la deformación del habla son evidentes en él.

Al parecer, en esta anormalidad los elementos auditivos receptores de la corteza temporal dominante no diferencian los patrones acústicos complejos de las palabras y éstas no se vinculan con las imágenes visuales de personas y objetos. Pese a que la audición de tonos puros se conserva intacta, el niño no parece oír bien los patrones de las palabras y no puede reproducirlos en el habla natural. Por lo demás, el niño puede ser brillante, aunque a menudo esta impercepción auditiva se acompaña de hiperactividad, falta de atención, conducta extraña u otros defectos perceptuales relacionados con lesión encefálica focal, en particular de los lóbulos temporales. Los niños sordos a las palabras pueden parlotear incesantemente y con frecuencia adoptan un lenguaje que ellos mismos diseñan y que los padres acaban por comprender. Este tipo peculiar de habla se conoce como *idioglosia*, y se observa también en niños con defectos articulatorios notables.

La rehabilitación del habla del niño sordo a las palabras que es brillante debe seguir las mismas líneas que las aplicadas al que es sordo de manera congénita. El sujeto de esta clase aprende a leer los labios con rapidez y es muy ingenioso para expresar sus propias ideas.

Inarticulación congénita En este defecto del desarrollo el paciente parece incapaz de coordinar los aparatos vocal, articulatorio y la musculatura respiratoria con la finalidad de hablar. También afecta más a los varones que a las niñas y suelen encontrarse antecedentes familiares del trastorno, aunque a menudo los datos son insuficientes para establecer el patrón de herencia. La incidencia es de 1 por cada 200 niños. Los logros motores, sensoriales, emocionales y sociales corresponden a las normas para la edad; sin embargo, algunos autores han encontrado unos cuantos casos con anomalías de los nervios craneales en los primeros meses de vida (ptosis, asimetría facial, llanto neonatal extraño y trastornos de la fonación).

En los niños con inarticulación congénita, los sonidos anteriores al lenguaje quizá sean anormales, pero este aspecto del trastorno del habla no se ha estudiado a fondo. El balbuceo tiende a ser deficiente; durante el segundo año, cuando el niño intenta decir algo, emite ruidos que no suenan en lo absoluto como lenguaje; de esta manera, el paciente no es tal vez el niño con habla retrasada ya descrito. También en estos casos la comprensión del lenguaje es normal: la comprensión del vocabulario es adecuada para la edad y el individuo puede comprender la sintaxis, a juzgar por sus respuestas correctas a las preguntas, afirmar con la cabeza o sacudirla y ejecutar órdenes habladas complejas. Estos pacientes suelen ser tímidos, aunque por lo demás son rápidos para responder, cariñosos y no tienen trastornos de la conducta. Casi todos son brillantes, pero no es rara la combinación de inarticulación congénita y torpeza mental leve. Si muchas de las expresiones verbales espontáneas son inteligibles, debe intentarse la corrección del habla (por un terapeuta capacitado). Sin embargo, si el niño no emite sonidos que parezcan palabras, el esfuerzo terapéutico debe centrarse en un programa escolar modificado y posponer la habilitación del habla hasta que el niño adquiera algunas palabras.

No se dispone de estudios de los encéfalos de pacientes de esta clase, y en todo caso es dudoso que las técnicas ordinarias de examen neuropatológico permitan descubrir alguna anomalía; en ocasiones los cambios focales del EEG o un ensanchamiento ligero del asta temporal del cuarto ventrículo son motivo de sospecha de una lesión. Todas las clases del habla retrasada suelen atribuirse al frenillo lingual corto, pero los autores nunca han estado convencidos de esta relación causal. Los psicólogos atribuyen el retraso del habla a la sobreprotección o presión excesiva de los padres, pero con toda certeza éstos son los efectos, más que las causas, del retraso.

En la obra *The Child with Delayed Speech*, editada por Rutter y Martin, se encuentra una revisión más completa de este tema.

Tartamudeo o balbuceo Estas dificultades se observan en cerca de 1 a 2% de la población escolar. Es común que desaparezcan al final de la infancia y adolescencia; para la vida adulta, sólo cerca de 1 por cada 300 individuos sufre un tartamudeo o balbuceo persistente. Los grados ligeros son hasta cierta medida autoprovocados y permiten una pausa en el habla para reunir los pensamientos; asimismo, el tartamudeo tiende a ser imitado en ciertos círculos sociales, por ejemplo entre los ingleses educados (y algunos estadounidenses).

El tartamudeo y balbuceo son difíciles de clasificar. En ciertos aspectos pertenecen a los trastornos del desarrollo del lenguaje y se los suele incluir en ellos, pero difieren en que están muy centrados en la articulación. En esencia, representan una alteración del ritmo —una prolongación involuntaria y repetitiva del habla— secundaria a un ineludible *espasmo de los músculos de la articulación*. El espasmo puede ser tónico y provoca el bloqueo completo del habla (en algún momento referido como tartamudeo), o clónico, es decir, como una serie rápida de espasmos que interrumpe la emisión de las consonantes, casi siempre la primera letra o sílaba de una palabra (balbuceo). No existe una razón válida para diferenciar estas dos formas del trastorno, ya que están superpuestas, y los términos *tartamudeo* y *balbuceo* se usan en la actualidad de manera indistinta. Ciertos sonidos, en particular la *p* y la *b*, causan mayor dificultad que otros: *población* se convierte en *popo-blabla-ción*. El problema suele pasar inadvertido cuando se articulan palabras sueltas, y las trabas tienden a empeorar al inicio de una frase o una idea. La gravedad del tartamudeo se incrementa con la exaltación y el estrés y cuando se habla delante de otros; se atenúa con la relajación, el aislamiento y cuando se canta en coro. Cuando es grave, los espasmos pueden extenderse a otros grupos musculares, sobre todo los de cara, cuello e incluso brazos. Los músculos que intervienen en el tartamudeo no muestran defectos en las acciones más que durante el habla, y todos los aspectos cognitivos y semánticos de la recepción de lenguaje se mantienen intactos.

El tartamudeo afecta a los varones cuatro veces más que a las mujeres. Suele aparecer en dos periodos de la vida: entre los dos y cuatro años de edad, cuando se desarrollan el habla y lenguaje, y entre los seis y ocho años, cuando esas funciones se expresan en la recitación y la lectura en voz alta en el salón de clases. No obstante, es posible una aparición tardía. Muchos niños afectados tienen además dificultad para la lectura y la escritura. Si el tartamudeo es ligero, tiende a desarrollarse o se presenta sólo durante periodos de estrés emocional; en cuatro de cinco niños desaparece por completo o casi en forma total durante la adolescencia o en los primeros años de la vida adulta (Andrews y Harris). Si es grave, persiste toda la vida a pesar de los tratamientos, pero tiende a mejorar conforme el paciente crece.

Las teorías acerca de su causa son incontables. Entre las explicaciones más difundidas, que Orton y Travis apoyan, están la lentitud del desarrollo de la preferencia manual y ocular, el ambidextrismo o un cambio obligado para usar la mano derecha en lugar de la izquierda. De acuerdo con esta teoría, el tartamudeo se origina por una falta de control unilateral en la sincronización de los mecanismos del habla inervados de manera bilateral. Fox y colaboradores sostienen la teoría de la deficiencia de la dominancia del hemisferio izquierdo. Mediante estudios de PET, al tiempo

que el sujeto leía, encontraron que las áreas auditivas y motoras del hemisferio derecho se activaban y no las del izquierdo. Sin embargo, estas explicaciones sólo se aplican a una minoría de los tartamudos (Hécaen y Ajuriaguerra). Resulta de interés que los tartamudos activan prematuramente la corteza motora cuando leen palabras en voz alta y, como lo señalan Sandak y Fiez, parecen iniciar programas motores antes de que esté preparado el código articulatorio. En fecha reciente, varios grupos publicaron anomalías estructurales sutiles en la sustancia gris de la región perisilviana, pero no se han alcanzado acuerdos y otros se muestran escépticos en cuanto a estos hallazgos (véase editorial, por Packman y Onslow). En la literatura sobre este tema se comenta que la producción del habla es un sistema altamente distribuido y que los mecanismos compensadores que utilizan los tartamudos pueden confundir la interpretación de los estudios de imágenes funcionales.

La desaparición del tartamudeo ligero con la maduración se atribuye en forma incorrecta a todos los tipos de tratamiento (hipnosis, relajación progresiva, hablar con ritmos, etc.) que se utilizan para apoyar teorías particulares sobre su origen. Puesto que el tartamudeo puede reaparecer con el esfuerzo emocional, se ha propuesto una psicogénesis, aunque como lo señalaron Orton y Baker y colaboradores, si existe alguna tendencia neurótica en un tartamudo, ésta es secundaria más que primaria. Los autores observaron que muchos tartamudos, quizá como resultado de su impedimento para la libre interacción social, se vuelven cada vez más temerosos para hablar y desarrollan sentimientos de inferioridad. Al alcanzar la adolescencia y la etapa adulta, los factores emocionales son tan importantes que muchos médicos confunden el tartamudeo con la neurosis. Por lo regular, antes de la aparición del tartamudeo no hay evidencias de cualquier desviación de la personalidad o son muy pocas, y de acuerdo con la experiencia de los autores, la psicoterapia no tiene un efecto significativo sobre el defecto subyacente. En muchos casos, un sostenido antecedente familiar y la dominancia masculina señalan un origen genético, pero la herencia no sigue un patrón tan reconocible.

El tartamudeo no se vincula con cualquier debilidad o ataxia detectable de la musculatura del habla. Los músculos de la fonación entran en espasmo *sólo* cuando desarrollan el acto específico del habla. Los espasmos no son efecto de otras acciones (que pueden no ser tan complejas o voluntarias como el habla) y difieren en este sentido de una apraxia y del espasmo de intención de la atetosis. Además, la palilalia es una alteración distinta en que una palabra o frase, casi siempre la última de una oración, se repite muchas veces con un volumen decreciente. Es posible que el tartamudeo represente una categoría especial de trastorno extrapiramidal de movimiento distónico, muy similar al calambre de los escritores (pág. 94).

Rara vez, sea en adultos o niños, el tartamudeo se adquiere como resultado de una lesión en las áreas motoras del habla. Se debe trazar una diferencia entre el tartamudeo del desarrollo y el adquirido. Se dice que este último interfiere con la enunciación de cualquier sílaba de una palabra (no sólo la primera), para favorecer palabras sustantivas, y no se acompaña de ansiedad ni gesticulaciones faciales. Tal vez dichas diferencias son ilusorias. Los sitios de lesión comunicados en el tartamudeo adquirido son variables (frontal derecho, estriado, temporal izquierdo, parietal izquierdo), lo suficiente para impedir la reconciliación de las teorías propuestas para el tartamudeo del desarrollo (Fleet y Heilman).

Otra forma de tartamudeo adquirido aparece como una expresión de un trastorno extrapiramidal. En este caso se observa repetición prolongada de sílabas (vocal y consonante) que el paciente no puede interrumpir con facilidad. La anormalidad supone aclarar la voz y emitir otras vocalizaciones, algo parecido a lo que ocurre en los trastornos de tics.

Tratamiento Es difícil valorar la terapéutica del tartamudeo y, en conjunto, el tratamiento de trastornos de la fluidez del lenguaje ha sido un esfuerzo frustrante. Como se advirtió, todas estas alteraciones son modificables por circunstancias ambientales. De esta manera, algunos tartamudos atenúan el defecto en ciertas condiciones. Así, mientras en algunos sujetos el tartamudeo disminuye durante la lectura en voz alta, en otros parece incrementarse; la gran mayoría de los tartamudos se afecta de manera adversa al hablar por teléfono, y los menos mejoran en esa situación; en algunos tartamudos mejora la dicción bajo una ligera intoxicación alcohólica; casi todos los tartamudos dejan de serlo mientras cantan. Los esquemas como el del reforzamiento de los movimientos musculares (“colocar un lápiz bajo la lengua” y otros) y la adopción de un método “teatral” para hablar han tenido algunos partidarios. Todos estos esfuerzos tienen en común la dificultad de conseguir la persistencia indefinida del ambiente del habla natural; la relajación progresiva, hipnosis, retraso de la retroalimentación auditiva, los ruidos intensos que enmascaran los sonidos del habla y muchas otras medidas auxiliares pueden ayudar sólo de manera temporal. Canevini y colaboradores observaron la interesante mejoría del tartamudeo en un epiléptico tratado con levetiracetam, y Rosenberger comentó otros tratamientos farmacológicos.

Lenguaje farfullado o desordenado Se trata de otro trastorno especial del desarrollo. Se caracteriza por una velocidad incontrolable del habla, lo cual resulta en expresiones truncadas, arrítmicas y a menudo incoherentes. Hay omisiones de consonantes, elisiones, frases impropias y entonación inadecuada. Es como si un niño tuviera tanta prisa que olvidara pronunciar con cuidado cada palabra y componer oraciones. El lenguaje farfullante se vincula muchas veces con otros trastornos motores del habla. La terapia del habla (elocutiva) y la maduración suelen tener como resultado la restauración de ritmos más normales.

Otros defectos articulatorios Éstos son más comunes en los niños preescolares y su incidencia se aproxima a 15%. Se conocen diversas variantes. Una se denomina *ceceo*, en la que el fonema *s* se sustituye por el *z* (*th*), por ejemplo, *zimple* en vez de *simple*. Otro trastorno común, llamado *lalación* o *dislalia*, se distingue por sustituciones u omisiones múltiples de consonantes. Los grados más leves consisten en dificultad para pronunciar una o dos consonantes. Por ejemplo, la letra *r* puede pronunciarse como *l* o *i*; de este modo, la frase *ratón solitario* se convierte en *latón solitalio* o *iatón solitaio*. En las formas graves el habla puede ser casi ininteligible. El niño parece no percatarse de que su expresión es distinta de la de los otros y se angustia porque no lo comprenden. Éstas son anomalías similares del habla; a menudo se presentan en niños por lo demás normales y se conocen como “infantilismos”. No se sabe por qué persisten en algunos individuos. Es más importante el hecho de que en más de 90% de los casos esas anomalías desaparecen hacia los ocho años de edad, ya sea de modo espontáneo o como reacción a la terapéutica del habla. Lo mejor es iniciar esta última si los trastornos persisten hasta el quinto año de vida. Es posible que sólo se haya retrasado y no detenido el ciclo natural de la adquisición motora del habla. Estas anomalías son más frecuentes entre los individuos con debilidad mental que en los niños normales; en caso de defecto mental, se pronuncian mal y de manera persistente muchas consonantes.

Worster-Drought describieron una forma congénita de habla espástica bulbar en la cual las palabras se pronuncian con lentitud, con movimientos labiales y linguales rígidos, reflejos mandibulares y faciales hiperactivos y en ocasiones disfagia y disfonía leves. Pueden no estar afectadas las extremidades, a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de los niños que experimentan parálisis cerebral.

El trastorno del habla resultante del *paladar hendido* se reconoce con facilidad. Muchos de estos pacientes también tienen labio hendido; la presencia de ambas anomalías interfiere con la succión y más tarde con la articulación de las consonantes labiales

y guturales. La voz tiene nasalidad desagradable; con frecuencia, si el defecto es grave, se produce un audible escape de aire por la nariz.

Las anomalías del desarrollo del habla mencionadas se acompañan a veces de trastornos del procesamiento del lenguaje de orden superior. Rapin y Allen han descrito diversos trastornos de esta clase. En uno de ellos, que llamaron "síndrome pragmático semántico", la incapacidad para comprender frases y oraciones complejas se combina con habla fluida y oraciones bien formadas que, empero, carecen de contenido. El síndrome es similar a la afasia de Wernicke o sensitiva transcortical (cap. 23). En otro trastorno llamado "síndrome de organización de la recuperación semántica", hay una anomia grave que bloquea la capacidad para encontrar palabras en el habla espontánea. Un trastorno expresivo y receptivo mixto también puede entenderse como una anomalía del desarrollo; en este caso están presentes muchos de los elementos de la afasia de Broca adquirida (pág. 417).

Dislexia del desarrollo (ceguera congénita a las palabras) El trastorno de dislexia del desarrollo que Hinshelwood describió en 1896 por primera vez, se manifiesta en un niño mayor que carece de aptitud para una o más habilidades específicas necesarias para encontrar el significado de las palabras escritas. Se lo define también como discrepancia considerable entre la "inteligencia medida" y los "logros de la lectura" (Hynd y col.) y se observa en 3 a 6% de todos los niños en edad escolar. Hay numerosos y excelentes textos sobre este tema a los que puede remitirse al lector interesado (Orton; Critchley y Critchley; Rutter y Martin; Kinsbourne; Shaywitz; Rosenberger).

El problema principal es la incapacidad para leer las palabras, deletrearlas y escribirlas, a pesar de la capacidad para ver y reconocer las letras. No hay pérdida de la habilidad para reconocer el significado de objetos, imágenes y esquemas. De acuerdo con Shaywitz, estos niños ignoran que las palabras se pueden descomponer en unidades fonéticas y que cada segmento del sonido se representa por una o varias letras. Ello se ha resumido como un problema en el "procesamiento fonológico", refiriéndose a la unidad más pequeña del lenguaje hablado, el fonema, y la incapacidad de los individuos disléxicos para apreciar una correspondencia entre fonemas y su representación escrita (grafemas). Se cree que esto puede ser resultado de un defecto en la descodificación de señales acústicas. Además del defecto visuoperceptual esencial, algunos pacientes también manifiestan una falta de habilidad de secuenciación, ausencia de segmentación fonémica y alteración del procesamiento cognitivo del lenguaje. De Renzi y Luchelli también señalaron un déficit de la memoria verbal y visual.

Gran parte de lo que se sabe sobre la dislexia se aplica más a quienes hablan de manera natural el inglés que a los que hablan lenguas romances. El inglés es más complejo desde el punto de vista fonológico que la mayor parte de las demás lenguas —por ejemplo, el uso de 1 120 grafemas para representar 40 fonemas, en comparación con el italiano, que utiliza 33 grafemas para representar 22 fonemas (véase Paulesu). Los niños con lenguajes ortográficos nativos, como el chino y el japonés, aparentemente tienen una incidencia mucho más baja de dislexia.

A menudo, antes de que los niños entren a la escuela se pueden anticipar los defectos de la lectura si se detecta retraso de la atención a las palabras habladas, dificultad para los juegos de rimas y habla caracterizada por una pronunciación errática frecuente que se acentúa por titubeos y falta de fluidez (que también puede deberse a un retraso del aprendizaje para hablar o conseguir una articulación clara). En los primeros años de la escuela se observa dificultad para copiar, denominar los colores y formar los conceptos numéricos, así como la inversión persistente de las letras. La escritura parece ser defectuosa a causa de la percepción deficiente de las formas y cierto tipo de apraxia construccional y direccional. Es frecuente que también haya vaguedad acerca del orden seriado de las letras del alfabeto y los meses del año, lo mismo que dificultades con los números (acalculia) e incapacidad para deletrear y leer música. El complejo de síntomas constituido por dislexia, discalculia, agnosia de los dedos y confusión entre derecha e izquierda, observado en algunos de estos niños, se interpreta como una forma del síndrome de Gerstmann (pág. 402).

Son más frecuentes los grados menores de dislexia que los graves, y se encuentran en una gran proporción de la población escolar: cerca de 10% de los niños en edad escolar experimenta cierto grado de esta incapacidad. Sin embargo, el problema es complejo porque, sin lugar a dudas, el trastorno se ve influido por la manera en que se enseña la lectura. Este trastorno es estable y persistente; empero, como resultado de los métodos efectivos de entrenamiento, sólo unos cuantos niños son incapaces de leer algo después de muchos años en la escuela.

Esta forma de trastorno del lenguaje, sin otros signos neurológicos, es consistentemente familiar y concuerda casi por completo con un patrón autosómico dominante o recesivo ligado al sexo. Su origen se vincula con los *loci* de los cromosomas 6 y 15, pero esto no ha sido confirmado. Existe una alta incidencia estadística de zurdos entre estas personas y miembros de sus familias. Shaywitz y colaboradores sugieren que la predominancia de trastornos de la lectura en niños (relación varón-mujer de 2:1 a 5:1) representa un prejuicio en la selección de los sujetos, ya que se identifican muchos más niños que niñas debido a una hiperactividad relacionada y otros problemas conductuales. Sin embargo, para los autores esa explicación está lejos de ser definitiva; por el contrario, los resultados de su experiencia clínica sugieren que existe una genuina preponderancia masculina en la predominancia del trastorno. Se calcula que 12 a 24% de los niños disléxicos también padece un trastorno del déficit de la atención (véase más adelante).

En el estudio de niños disléxicos y disgráficos se han comprobado otras anomalías del desarrollo al parecer congénitas, como percepción inadecuada del espacio y la forma (pobre rendimiento en los tableros de formas y las tareas que requieren construcción), percepción inadecuada de tamaños, distancias, secuencias y ritmos temporales, e incapacidad para imitar las secuencias de movimientos de manera graciosa, lo mismo que grados extremos de torpeza y reducción del rendimiento en todas las tareas motoras y lúdicas (*síndrome del niño torpe*, descrito por Gubbay y col. y al que se aludió al principio de este capítulo como "Retraso del desarrollo motor"). Estos trastornos también pueden ocurrir en niños con lesión encefálica, lo que explica la enorme dificultad para diferenciar entre el retraso simple o detención del desarrollo y un proceso patológico en el encéfalo. Sin embargo, en la mayoría de los niños disléxicos no existen esas características adicionales o son muy sutiles para requerir pruebas especiales de detección.

Unos cuantos estudios morfométricos cuidadosos proporcionan información sobre la base del trastorno. Galaburda y colaboradores han estudiado los encéfalos de cuatro varones (de 14 a 32 años de edad) con dislexia del desarrollo. En cada uno de ellos encontraron anomalías del desarrollo de la corteza cerebral consistentes en ectopias neuronales y displasias estructurales, localizadas sobre todo en las regiones perisilvianas del hemisferio izquierdo. Además, todos los encéfalos se caracterizaron por simetría relativa del plano temporal, en contraste con el patrón ordinario de asimetría cerebral que favorece el plano temporal del lado izquierdo. Se han descrito cambios semejantes en tres mujeres con dislexia del desarrollo (Humphreys y col.). La tomografía por computadora de grandes números de pacientes disléxicos (así como algunos sujetos con autismo y retraso del desarrollo del habla) ha demostrado aumento de la prevalencia de simetría relativa (asimetría invertida o "atípica") de los planos temporales de ambos hemisferios (Rosenberger; Hynd y col.). Empero, es importante hacer notar que no todos los pacientes con dislexia del desarrollo (o autismo) presentan esta asimetría anatómica (Rumsey y col.). En otros estudios se encontraron algunas alteraciones variables de la organización

cortical, de las cuales la más notable es un crecimiento de las minicolumnas en la corteza temporal (Casanova y col.). (Se encontró una alteración del desarrollo similar en el cerebro de pacientes con síndrome de Down y con autismo.)

Leonard y colaboradores demostraron mediante MRI otras anormalidades de los giros en los sujetos disléxicos. En el plano temporal y el opérculo parietal vecino de ambos hemisferios observaron que faltaban algunos giros y que otros estaban duplicados. Además, en individuos disléxicos los potenciales evocados al estímulo rápido de bajo contraste están disminuidos. Esta irregularidad puede relacionarse con un déficit de grandes neuronas en los cuerpos geniculados externos (véase Livingstone y col.). Stein y colaboradores hallaron que 20% de los niños disléxicos presenta una fijación ocular inestable y que la oclusión monocular mejora tanto el control como la lectura binoculares.

Es probable que la *dificultad para deletrear* sea un trastorno del lenguaje del desarrollo distinto de la dislexia.

Datos fisiológicos adicionales de estudios de imágenes funcionales apoyan la existencia de una corteza temporoparietal anormal en disléxicos. Estas regiones —en particular la porción posterior de los giros temporal superior, angular y supramarginal— se activan de manera selectiva durante la lectura en algunas personas normales pero no en disléxicos, en quienes se activan regiones muy restringidas del hemisferio cerebral, sobre todo el área de Broca. Además, durante la lectura los disléxicos incorporan otras áreas que no utilizan los niños normales, como las regiones frontales inferiores. Por ello, es digno de atención que Simos y colaboradores (mediante MRI) pudieran demostrar que esos patrones funcionales se normalizan notablemente después de varias semanas de entrenamiento. Cuando menos, esos hallazgos validan la localización del problema funcional en el área temporoparietal dominante y apoyan la opinión de que la dislexia del desarrollo puede mejorar si se proporciona el entrenamiento apropiado.

Tratamiento La instrucción constante (muchas horas por semana) en un niño que coopera y es motivado por un maestro hábil durante un periodo prolongado permite superar poco a poco la incapacidad; si se trata de un niño inteligente, le facilita leer según el estándar de su grado escolar y seguir con éxito un programa de educación regular. El método fonológico de Orton es uno de los más satisfactorios (para detalles, véase Rosenberger). Los estudiantes de escuela secundaria y preparatoria con déficit en la lectura suelen recurrir a grabadoras, maestros y computadoras portátiles.

Disgrafía del desarrollo Los trastornos del desarrollo de la escritura difieren de la dislexia porque tienen un componente lingüístico y otro motor (ortográfico). Como se indicó antes, las disgrafías se presentan en muchos niños disléxicos y se pueden combinar con dificultades para el cálculo (el llamado síndrome de Gerstmann del desarrollo). Se distinguen dos formas de disgrafía: en una la escritura manual y la formación de letras y espacios son normales, pero hay muchas interpretaciones erróneas de las palabras dictadas (*disgrafía lingüística*); en la otra ocurren inversiones de letras y del orden de éstas, además de mala alineación (*disgrafía mecánica*).

Discalculia del desarrollo Este padecimiento, al igual que la dislexia, suele manifestarse durante los primeros años de la vida escolar, cuando el niño se enfrenta a las tareas de sumar y restar y más tarde multiplicar y dividir. En algunos casos hay un trastorno manifiesto de las distribuciones espaciales de los números (supuestamente un error hemisférico derecho) y en otros se trata de una anomalía lexicológica y gráfica (decir los números y leerlos) semejante a la afasia.

Es probable que todo lo que se ha dicho sobre la dislexia del desarrollo se aplique a los estados similares de *acalculia* y *agrafia*. El tipo habitual de trabajo en el salón de clases no incrementa el rendimiento del niño en la escritura y la aritmética, pero la tutoría y la enseñanza especiales ayudan al estudiante en cierta medida. Todos estos trastornos, como se describió antes, se acompañan con frecuencia de hiperactividad y defectos de la atención (Denckla y col.).

Lectura y cálculo precoces También se han identificado capacidades precoces para leer y calcular. Se conoce el caso de un niño de dos o tres años de edad que podía leer con la capacidad de un adulto promedio. Algunos rasgos semejantes son la facilidad extraordinaria con los números (prodigios matemáticos) y la capacidad de memorización (imaginación eidética). En estos casos se observa un sobredesarrollo de esas facultades simples. En ocasiones se identifica una de esas capacidades especiales en el niño con una forma leve de autismo (síndrome de Asperger, véase cap. 38); en este caso, el niño puede manifestar grandes capacidades para efectuar un truco aritmético pero ser incapaz de resolver problemas matemáticos o comprender el significado de los números (es una clase de "idiota sabio"). En los niños con *síndrome de Williams*, el lenguaje y algunas veces las habilidades musicales no son tan precoces sino relativamente normales en comparación con la deficiencia mental general, lo que indica que no todas las formas de retraso mental afectan el lenguaje.

Amusia congénita Cabe esperar que existan para la música deficiencias del desarrollo similares a las que se encuentran en el lenguaje. Este padecimiento, que se conoce como *sordera de tonos,* sólo ha sido estudiado en fechas recientes. Según los muy útiles estudios de Ayotte y colaboradores, en la amusia congénica no sólo hay déficit en la variación del tono sino también en la memorización de la música, el canto y el ritmo, pero el defecto en la percepción del tono es la base de las demás anormalidades. También resulta de interés que la amusia ocurre sin alterar el procesamiento del habla y el lenguaje; de manera particular, se preservan la prosodia y la interpretación prosódica. (Véase en el cap. 22 un comentario de las formas adquiridas de defectos musicales.)

Trastornos de hiperactividad-inatención (déficit de la atención-trastorno de hiperactividad, DATH)

Otra gran área de la neurología pediátrica atiende a niños que fracasan en la escuela debido a hiperactividad, impulsividad y falta de atención. El planteamiento en estos casos consiste en saber si tienen una enfermedad cerebral identificable. Cuando se analiza un gran número de casos, entre 80 y 85% no evidencia signos notorios de afección neurológica (Barlow). Quizá 5% sea mentalmente subnormal y otro 5% manifieste alguna prueba de trastorno cerebral mínimo. Muchos son torpes. En el grupo mayor sin signos neurológicos el IQ es normal, aunque hay un número mayor de casos con resultados situados en el límite de lo que se considera normal. Los varones son más hiperactivos y desatentos que las niñas y tienen más problemas para aprender a leer y escribir. Como ya se señaló, muchas veces se agrega dislexia. Las niñas tienden a experimentar más problemas con los números y la aritmética.

Los lactantes humanos manifiestan diferencias asombrosas en cuanto al grado de actividad casi desde los primeros días de vida. Algunos están en movimiento constante, tienen mucha fuerza y es difícil sostenerlos en brazos; en cambio, otros son plácidos y están tan relajados como un saco de granos. Irwin, quien estudió la motilidad en el recién nacido, encontró entre los más y los menos activos una diferencia de 290 movimientos durante 24 horas.

Una vez que se inician la marcha y la capacidad para correr, los niños entran en un periodo de extrema actividad, mucho más que durante cualquier otro periodo de la vida. La intensidad de la actividad, que también varía de manera significativa entre individuos, no

parece correlacionarse con la edad para lograr los objetivos motores o con la capacidad motora en una fecha ulterior. Los niños con defectos cerebrales tienden a manifestar apatía o hiperactividad más a menudo que los que carecen de defectos reconocibles.

Una vez más, se pueden discernir dos grupos de niños hiperactivos. En uno los lactantes son hiperactivos desde el nacimiento, duermen menos y se alimentan mal; hacia los dos años de edad el síndrome es muy notorio. En el otro grupo, la incapacidad para mantenerse sentado y tranquilo es indudable sólo durante la edad preescolar (cuatro a seis años). Rara vez estos niños conservan una posición durante más de unos cuantos segundos, inclusive cuando ven televisión. No pueden mantener la atención a todas las tareas, de donde surge el término *déficit de la atención-trastorno de hiperactividad*. Como regla, también hay impulsividad anormal y con frecuencia intolerancia a todas las medidas disciplinarias. En algunos de estos pacientes existen, además, grados leves de retraso mental, epilepsia y otras incapacidades.

Una vez en la escuela, el déficit de atención se torna un problema más grande, cuando los niños deben sentarse inmóviles, prestar atención, escuchar al profesor y no reaccionar a los estímulos que los distraen. No pueden estar quietos en sus bancas, tomar el turno cuando les corresponde hablar o controlar su impulsividad. El profesor encuentra difícil controlarlos y a menudo insiste a los padres para que los lleven al médico. Pocos niños afectados son tan hiperactivos que no pueden acudir con regularidad a la escuela. Su conducta se enfoca en la "impulsividad orgánica" que se ha observado en los niños cuyos encéfalos se han lesionado a causa de encefalitis. En ciertas familias el trastorno puede ser hereditario (Biederman y col.). En cerca de la mitad de los pacientes la hiperactividad cede de manera gradual hacia el momento de la pubertad o poco después, pero en los restantes los síntomas persisten en forma modificada hasta la edad adulta (Weiss y col.). También es claro que en un grupo de niños existen quienes tienen dificultades para mantener la concentración pero no muestran hiperactividad o conductas que revelen déficit de la atención. Se presupone que comparten un problema central similar con los niños hipercinéticos y se ha observado que se les puede ayudar en el estudio y desempeño escolar mediante la administración de los medicamentos estimulantes utilizados para las formas más manifiestas del DATH.

Durante cierto número de años se tendió a considerar a los niños con el síndrome hipercinético como casos de enfermedad cerebral mínima. Se dijo que eran más frecuentes en ellos los "signos neurológicos blandos", como confusión entre derecha e izquierda, movimientos en espejo, inestabilidad "coreica" mínima, torpeza, agnosia de los dedos, temblor e hiperreflexia limítrofe. No obstante, estos signos se ven con tanta frecuencia en los niños normales que no es válido atribuirlos a enfermedad. Schain y otros investigadores idearon, para sustituir al nombre anterior, el término *disfunción cerebral mínima*, que no es más exacto y sólo vuelve a llamar la atención sobre el problema. Asimismo, hacen falta datos clinicoanatómicos y clinicopatológicos correlativos precisos.

Se dispone de algunos datos morfológicos y fisiológicos. En un estudio con MRI de los encéfalos de 10 niños con trastornos de hiperactividad y déficit de la atención, Hynd y colaboradores reconocieron que el grosor del lóbulo frontal derecho es más pequeño que lo normal; también, de forma poco consistente, se presentaban regiones pequeñas dorsolaterales, del cíngulo y el estriado. A diferencia de los disléxicos, en quienes el plano temporal tiende a ser igual en los dos hemisferios, el plano izquierdo fue más grande en los casos de déficit de la atención, tal como ocurre en las personas normales. Además, los estudios de imagen funcional sugieren que la incapacidad de estos niños para bloquear las reacciones impulsivas y el mejoramiento observado con el metilfenidato se acompañan de cambios funcionales en el estriado. Cabría esperar que en este síndrome desinhibidor participara la corteza prefrontal, pero los datos de mapeo del cerebro en niños con DATH son muy complejos y difíciles de interpretar. Otro método empleado para comprender el proceso ha sido el estudio de una cepa de ratones genéticamente alterados para eliminar un gen transportador de dopamina. Estos animales evidencian síntomas conductuales que al parecer replican los del DATH en niños y también responden a estimulantes. Estas observaciones implican una anormalidad de la dopamina y serotonina; esta idea es sugestiva debido a los diversos estudios de vínculos genéticos que señalan un nexo entre el DATH y un polimorfismo de los genes que codifican el mismo gen transportador de dopamina.

Además de los informes de los padres y maestros y de la observación del niño, se puede obtener ayuda para el diagnóstico del déficit de la atención (y otras alteraciones del aprendizaje) mediante la psicometría. Un psicólogo, al efectuar pruebas de inteligencia, puede identificar distractibilidad y dificultad para mantener cualquier actividad. Es típico un desempeño errático que no se debe a un defecto intelectual o de comprensión.

El tratamiento del niño hiperactivo puede llevarse con inteligencia sólo después de que las exploraciones médicas y psicológicas hayan aclarado el contexto en el cual sucede la hiperactividad. Si el niño es hiperactivo e inatento, sobre todo en la escuela, y lo es menos en un ambiente no estructurado, puede ser que la fuente de frustración y disgusto sea el retraso mental o la dislexia, fenómenos ambos que impiden los buenos resultados en la escuela; por o tanto, el niño se dedica a otras actividades que pueden trastornar la disciplina en el salón de clases. Quizá el niño hiperactivo no ha adquirido el autocontrol a causa de una vida hogareña desorganizada y su hiperactividad puede no ser más que una manifestación de ansiedad o intolerancia a las medidas limitantes. Está claro que los problemas como éstos requieren modificación del programa educacional.

Tratamiento Está indicado sin duda alguna el tratamiento médico de los niños hiperactivos con inteligencia normal que no controlan sus impulsos incluso con ayuda de los padres y que tienen una energía inagotable, necesitan dormir poco, manifiestan inquietud interminable (síndrome coreiforme de Prechtl y Stemmer) y expresan actividad exploratoria incesante que los pone repetidamente en problemas, aun para su propio desagrado. De manera paradójica, los estimulantes tienen un efecto tranquilizante en estos niños, mientras que el fenobarbital y otros sedantes pueden tener el efecto opuesto. El fármaco más usado en ellos es el metilfenidato. Los niños que pesan menos de 30 kg pueden recibir 5 mg todas las mañanas en los días de escuela durante dos semanas, después de las cuales la dosis se puede elevar hasta 5 mg por la mañana y la tarde. A los niños que pesan menos de 30 kg se les puede administrar una sola tableta de 20 mg de liberación sostenida cada mañana. Si el metilfenidato es inefectivo después de varias semanas o no se tolera, un sustituto adecuado es la dextroanfetamina, 2.5 a 5 mg tres veces al día. La pemolina tiene una acción más débil, pero en ocasiones es mejor tolerada que los otros. Si estos agentes controlan la actividad y mejoran el rendimiento escolar (se puede continuar la administración durante varios años), no hay necesidad de modificar el programa escolar del niño. Si los estimulantes son ineficaces, debe probarse con antidepresivos tricíclicos, en particular desipramina. Se pueden necesitar por periodos breves técnicas conductuales de acondicionamiento del aula y psicoterapia. La educación correctiva se reserva para los casos refractarios.

Es cierto que la enfermedad es un problema de toda la vida para una parte de los niños, aunque también es claro que muchos o la mayoría la "superan". Hill y Schoener calculan que en 50% de los casos la prevalencia declina cada cinco años de crecimiento. Además del niño con DATH que llega a la vida adulta con problemas persistentes, ha surgido un interés reciente por los adultos que presentan por primera vez las características que ellos o sus médicos atribuyen al DATH. La mayor parte de esos adultos reconoce que toda su vida ha tenido problemas que son similares a la inquietud motora y vaguedad de la atención que causa el DATH en los niños. No se conoce con certeza la eficacia y seguridad de los fármacos estimulantes en este grupo, pero se ha probado esta clase de agentes así como los antidepresivos con cierto éxito. En

relación con los rasgos persistentes de DATH, varios psiquiatras señalan que existe un incremento de la dependencia a drogas y alcohol entre los adolescentes con este trastorno (Zametkin y Ernst) y una conexión con tics patológicos, como el síndrome de Tourette (pág. 95). No obstante, se puede afirmar, según la experiencia clínica general, que estos problemas no aparecen en la gran mayoría de esos niños.

Enuresis

El control esfinteriano voluntario se desarrolla según una escala de tiempo predeterminada. Por lo general, los niños normales dejan de ensuciarse antes de que puedan conservarse secos y el control diurno precede al nocturno. Algunos niños quedan capacitados para el control total de esfínteres en su segundo cumpleaños, pero muchos no lo logran sino hasta el cuarto año de edad. La enuresis constante suele indicar espina bífida u otra forma de disrafismo, pero en el varón también se debe buscar obstrucción del cuello de la vejiga, y en las niñas, uréter ectópico que entra en la vagina.

Cuando el niño tiene cinco años de edad o más y aún moja la cama casi todas las noches pero se mantiene seco durante el día, se dice que padece *enuresis nocturna*. Este trastorno afecta a cerca de 10% de los niños de cuatro a 14 años de edad, con mayor frecuencia a los varones que a las mujeres, y todavía es un problema en muchos casos incluso durante la adolescencia y la vida adulta. Aunque los niños con retraso mental tardan un tiempo considerable para lograr el control de esfínteres (algunos nunca lo hacen), casi todos los individuos enuréticos son normales en todos los demás aspectos.

La causa de este trastorno es tema de discusión. Con frecuencia existe un antecedente familiar del mismo problema. Los autores tienen la impresión de que en este grupo son frecuentes los terrores nocturnos. Algunos psiquiatras insisten en que muchos padres muy fervorosos “presionan” al niño hasta que desarrolla un complejo sobre mojar la cama, pero es muy dudoso que esto suceda. Tal vez los castigos, acusaciones, recompensas, etc., tienen ese efecto, pero muchos neurólogos creen que este trastorno subyacente es un retraso de la maduración del control superior de los centros reflejos raquídeos durante el sueño. Éstas y otras anormalidades de la función vesical en el sujeto enurético, así como el tratamiento, se revisaron en el capítulo que corresponde al sueño (pág. 349).

Sociopatía y neurosis

Como aspectos centrales en el desarrollo de la neurosis y el trastorno límite de la personalidad, destacan los extremos de egocentricidad, por ejemplo falta de comprensión de los sentimientos, necesidades y acciones de otros miembros del grupo social, lo mismo que incapacidad para juzgar por sí mismo sus propias fortalezas y debilidades. Estas dificultades suelen manifestarse durante la adolescencia. El desprendimiento completo del niño que experimenta psicosis, la amoralidad del sociópata constitucional, los trastornos mayores del pensamiento de los esquizofrénicos y los cambios de humor del sujeto maniacodepresivo se expresan también por sí mismos en muchos casos durante la adolescencia y algunas veces durante la parte tardía de la infancia. En estos casos se enfrenta un problema clave de la psiquiatría: precisar hasta qué punto la neurosis, sociopatía y psicosis tienen sus raíces en rasgos de personalidad determinados de manera genética o en anomalías de la vida afectiva y social secundarias a un ambiente dañino. En otras palabras, ¿en qué medida se producen las neurosis y otros padecimientos psiquiátricos por las experiencias del principio de la vida y en qué medida tienen una base genética?

No se pueden ofrecer respuestas categóricas a esta pregunta. Los clínicos experimentados tienden a creer que los factores genéticos son más importantes que los ambientales. El descubrimiento de que los varones muy altos con acné vulgar grave y conducta sociópata agresiva pueden tener un cariotipo de cromosomas XYY es un ejemplo de una posible relación genética. Otro ejemplo es el paciente con síndrome de Turner, en quien la competente adaptación social tiene un nexo muy estrecho con un cromosoma X de origen paterno. Más aún, no se cuenta con evidencia crítica que demuestre la posibilidad de prevenir una neurosis, psicosis o sociopatía alterando de manera deliberada el ambiente familiar y social o instituyendo las medidas de higiene mental difundidas en la actualidad.

Es durante el periodo de la infancia tardía y la adolescencia, cuando menos estable es la personalidad, que los síntomas transitorios son más frecuentes y difíciles de interpretar, y muchos de ellos son semejantes a los de los estados psicopatológicos de la vida adulta. Algunos de estos trastornos representan los primeros signos de autismo, esquizofrenia o enfermedad maniacodepresiva. Otros son precursores de la sociopatía, pero muchos de los rasgos de la personalidad que se encuentran en el límite de la adolescencia desaparecen a medida que se alcanzan los años adultos, por lo que sólo se puede suponer que representan un retraso de la maduración en la compleja conducta social o fueron expresiones de una turbulenta adolescencia o lo que se ha llamado “reacción de ajuste del adolescente”.

Muchos de los aspectos considerados en la revisión precedente se tratan de manera más completa en la sección de trastornos psiquiátricos (caps. 56 a 58).

RETRASO MENTAL

El complejo sintomático de desarrollo incompleto o insuficiente de las capacidades mentales y anormalidades conductuales concomitantes (referidas de diversas maneras como *retraso mental, subnormalidad mental* u *oligofrenia*) combina muchas de las anomalías del desarrollo ya revisadas. El retraso mental se mantiene como el trastorno neuropsiquiátrico más importante de cualquier sociedad civilizada. No es posible establecer la frecuencia general del retraso mental. Las estimaciones más aproximadas señalan que en un grupo de niños de nueve a 14 años de edad, cerca de 2% o un poco más es incapaz de beneficiarse de la educación pública o adaptarse socialmente y, cuando crezca, de vivir de manera independiente. Si se emplea cualquiera de los diversos índices de fracaso social y psicológico, se reconocen dos grupos que se sobreponen en cierto grado entre sí: 1) el deteriorado ligeramente (IQ, 45 a 70), y 2) el *deteriorado gravemente,* que corresponde a un IQ menor de 45. El segundo grupo, llamado también *retrasado mental patológico,* constituye casi 10% de la población subnormal. El primer grupo, que con anterioridad se denominó *retrasado mental subcultural, fisiológico* o *familiar,* es un grupo mucho más grande. A causa de las implicaciones oprobiosas de los términos *idiota*, *imbécil* y *tonto*, la *American Association on Mental Deficiency* propuso que los retrasados mentales se agrupen en cuatro categorías: 1) los que tienen *deficiencia profunda* y que son incapaces de cuidarse por sí mismos (IQ menor de 25); 2) los que tienen una *deficiencia grave* que les impide vivir una existencia independiente y que, en esencia, son resistentes a la enseñanza (IQ de 25 a 39); 3) los que experimentan *deficiencia moderada* y que se pueden capacitar en cierto grado (IQ de 40 a 54), y 4) los que tienen *deficiencia leve*, que están trastornados pero se pueden capacitar y educar en cierto grado.

Los términos mencionados, aunque de empleo frecuente, no satisfacen ni a los neurólogos ni a los psicólogos debido a su generalidad, puesto que abarcan un déficit global de las capacidades mentales que dura toda la vida. Los términos no ofrecen información sobre el tipo o los tipos particulares de trastornos intelectuales, sus causas y sus mecanismos o bases anatómicas y patológicas. Más aún, expresan sólo un aspecto del trastorno de la función mental, el cognitivo, e ignoran el desarrollo insuficiente de la persona-

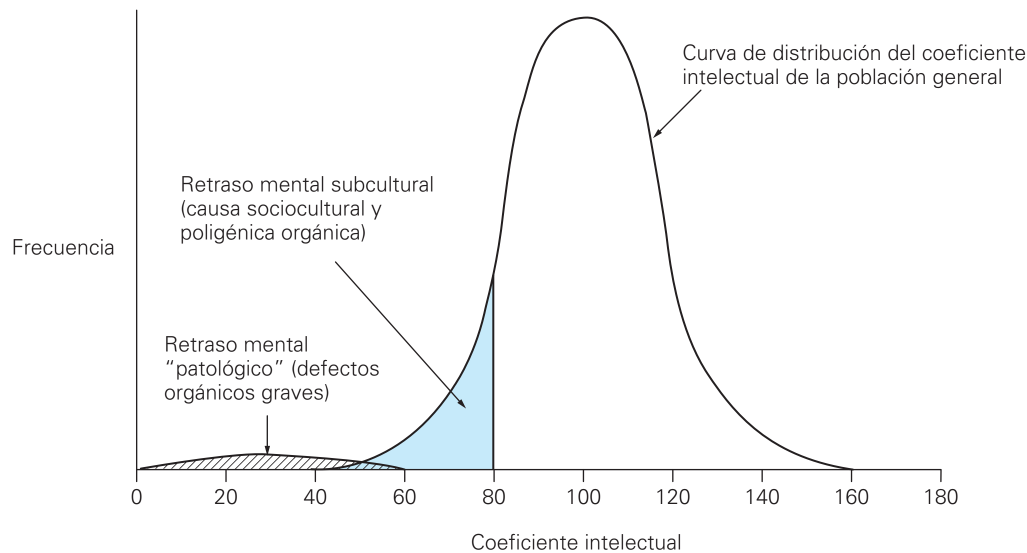


Figura 28-4. Curva de Gauss, o en forma de campana, de la inteligencia y su distribución en el grupo de retrasados mentales con enfermedades encefálicas. Las áreas sombreadas indican los dos grupos de sujetos con retraso mental. La comba que representa a los retrasados desde el punto de vista patológico sólo es esquemática e ilustra la superposición con los retrasados subculturalmente, lo que se expone en el texto y en el capítulo 38. Cuando la población que se proyecta se limita a los "deficientes mentales", se observa una verdadera distribución bimodal que segrega a los dos grupos de retrasados.

lidad, la adaptación social y la conducta. Apenas en la actualidad se efectúan estudios críticos específicos de todas las funciones psicológicas que pueden medirse, como atención, aprendizaje, memoria, verbalización, cálculo, asociaciones sensitivas transmodales, etc. Estas personas inválidas representan un inmenso desafío para neurólogos, psicólogos y neuropatólogos.

Es importante resaltar que en la actualidad sólo una pequeña proporción de casos de retraso mental —que incluye a aquellos con una deficiencia profunda y grave— puede situarse dentro de las anormalidades congénitas del desarrollo y enfermedades revisadas en el capítulo 38. Cuando se examinan los cerebros de los retrasados mentales graves ("patológicos") mediante métodos histopatológicos ordinarios, se encuentran lesiones francas en cerca de 90% de los casos y en tres cuartas partes es posible establecer el diagnóstico etiológico. Es notable que en la proporción restante los cerebros son normales desde los puntos de vista macroscópico y microscópico; en otras palabras, en 10% de los retrasados la tecnología actual no permite al neuropatólogo identificar una lesión que haya producido retraso grave de toda la vida.

Además, la gran mayoría de los individuos con retraso grave carece de una afección tisular reconocible y no evidencia los signos familiares y ordinarios de enfermedad cerebral. Por este motivo, algunos médicos no los consideran enfermos del cerebro, incluso aunque los más informados se sujetan a la idea de que el cerebro, que es el órgano de la mente, debe experimentar insuficiencia funcional. Más aceptable es considerar a las personas retrasadas del grupo con afección más leve como representantes de la proporción de la población que es lo contrario del genio. En la curva de Gauss de la inteligencia humana representan el porcentaje más bajo (3%), que se encuentra entre dos a tres desviaciones estándar (DE) por debajo de la media (fig. 28-4). Lewis fue uno de los primeros en llamar la atención sobre este gran grupo de retrasados mentales simples y se refirió a ellos con el término ambiguo de *subculturales*. El término *retraso familiar* también se aplica a este grupo, ya que en muchas de las familias poseen otros miembros y sujetos de generaciones anteriores que presentan debilidad mental u otro trastorno intelectual. Existen varios tipos de retraso mental hereditario, pero se han podido distinguir por completo desde los puntos de vista clínico o patológico. No existe una neuropatología visible y los casos se agrupan en la categoría de *retraso mental sin cambios morfológicos,* analizados antes.

Las descripciones que siguen a continuación pueden ser de utilidad para neurólogos, pediatras y neurólogos pediátricos que deben asumir la responsabilidad del diagnóstico y el tratamiento de estos niños en desventaja. Las formas más graves de retraso mental y las anomalías del desarrollo y las enfermedades que las producen se encuentran en el capítulo 38, "Enfermedades del desarrollo del sistema nervioso". En este capítulo sólo se consideran las formas subculturales más leves, es decir, el retraso mental sin cambios morfológicos.

Retraso mental sin cambios morfológicos

Aspectos clínicos Se pueden reconocer dos tipos clínicos con base en la propiedad de las capacidades motoras que se adquieren en paralelo con las capacidades cognitivas. *En el primer tipo*, la característica esencial consiste en que casi desde el nacimiento, el lactante está en desventaja en todos los aspectos del desarrollo: tiende a dormir más, a ser menos exigente con los alimentos, a moverse menos que lo normal y a succionar y regurgitar de manera deficiente. Los padres comentan a menudo lo bueno que es su hijo y lo poco que los molesta con su llanto. Conforme pasan los meses cada logro esperado llega tarde. El lactante suele ser más hipotónico y tarda más en girar sobre la cama, sentarse sin apoyo y caminar más que el lactante normal. A pesar de estos retrasos motores francos, más tarde no hay signos de parálisis, ataxia, corea o atetosis. Los lactantes no sonríen en el momento ordinario y se percatan muy poco de su madre o de las otras personas u objetos que están en su ambiente. No conceden atención a los estímulos visuales y a menudo ni a los auditivos, al punto en que se considera la posibilidad de ceguera o sordera. Ciertas etapas del desarrollo normal, como la percepción de las manos, pueden persistir más allá del sexto mes, momento en el cual esa acción es sustituida por otras actividades. También persisten la propensión a llevarse todas las cosas a la boca y el babeo, que debieron terminar al cumplirse el primer año de edad. Sólo hay signos fugaces de interés por los juguetes y la falta de atención se vuelve cada vez más notoria. Las vocalizaciones son escasas, a menudo guturales, fragmentarias o de tono elevado y débiles. El balbuceo no es sustituido por intentos de formar palabras en el momento habitual.

En el segundo tipo los primeros aspectos motores (sostén de la cabeza, girar sobre la cama, sentarse, ponerse de pie y andar) se pueden dar en los momentos considerados normales, pero más tarde el lactante se revela inatento y lento para aprender las cosas ordinarias de su atención personal. Parece como si el desarrollo motor hubiera escapado en cierto grado al proceso de retraso. Sin embargo, puede haber sobreactividad involuntaria y persistencia de movimientos rítmicos, rechinido de dientes (bruxismo) e hipotonía.

Como puede ser normal el desarrollo subsecuente de la función motora y del habla, aun al punto en que el lactante adquiere unas cuantas palabras al final del primer año de su vida, el examinador puede confundirse y pensar que el lactante con retraso mental era al

principio normal pero que a continuación se deterioró. En estos pacientes se puede demostrar incluso que diversos procedimientos de prueba registran puntuaciones más bajas con el progreso de la edad (desde los tres años en adelante), pero esto se debe no a una disminución de la capacidad sino al hecho de que las pruebas no son comparables en diferentes momentos. En los tres primeros años de vida las pruebas se centran en las funciones sensitivomotoras y luego en la percepción, memoria y formación de conceptos. Resulta interesante que el desarrollo del lenguaje depende de ambos grupos de funciones, y que al inicio necesita cierta maduración de los aparatos auditivo y motor, y más tarde capacidades cognitivas muy especializadas para un desarrollo sostenido. En los capítulos 23 y 38 se comentan con mayor amplitud estos y otros aspectos del desarrollo del habla y el lenguaje considerados con anterioridad en este capítulo.

Los miembros de ambos grupos de retraso subcultural evidencian diversas características sobresalientes que tienen implicaciones médicas y sociales. Aunque no francamente dismórficos y con una circunferencia de la cabeza normal o baja normal, tienen incidencia alta de anomalías congénitas menores de ojos, cara, boca, orejas y manos; tienden a ser enfermizos y los más retrasados tienen mal aspecto físico y con frecuencia menor talla. Se observa con frecuencia conducta desviada (en 7% de los niños no retrasados, en 29% de los retrasados y en 58% de los retrasados epilépticos, según Rutter y Martin). Más a menudo esta conducta adopta la forma de poco control de sí mismo y agresividad, fenómenos especialmente frecuentes en los niños con epilepsia del lóbulo temporal. Otros trastornos de la conducta son inquietud, actividad repetitiva, reacciones explosivas de fuga y berrinches, juego estereotipado y búsqueda de experiencias sensitivas de maneras extrañas (Chess y Hassibi). La pica (la ingestión convulsiva de alimentos no nutritivos) es un problema entre los dos y los cuatro años de edad, pero también se observa en niños normales descuidados. Los padres de una buena proporción de los niños con conducta desviada se encuentran en el segmento más bajo de la población desde los puntos de vista social y económico; en otras palabras, los padres pueden ser incompetentes para conservar hogares estables y encontrar trabajo. El abandono, descuido y abuso del niño son frecuentes en este grupo. La mayoría de los sujetos con conducta desviada necesita salones de clases o escuelas especiales y deben tomarse medidas especiales para reducir su tendencia a la vagancia, la sociopatía y la delincuencia.

Se ha generado una controversia interminable en cuanto a la causalidad: se discute si los llamados retrasados subculturales o fisiológicos son producto de una influencia genética deficiente que impide la competencia y la adaptación con buenos resultados, o si más bien se trata de una discriminación y una falta de capacitación y educación, además de los efectos de desnutrición, infecciones u otros factores exógenos. Desde luego, intervienen en estos casos factores ambientales y genéticos, aunque ha sido difícil cuantificar la importancia relativa de cada uno de ellos (Moser y col.).

Como se mencionó, no se conoce la base patológica del retraso mental subcultural. No se han descubierto lesiones visibles en los cerebros de este grupo, a diferencia de lo que ocurre con el grupo con retraso grave (patológico), en el cual son obvias las malformaciones y una diversidad de lesiones destructivas en todos los casos, salvo en 5 a 10%. Debe admitirse que los cerebros de algunos de esos individuos tienen cerca de 10% menos de peso, pero se desconoce el significado real de este hecho. Quizá las nuevas metodologías, como las relacionadas con las conexiones neuronales, sean necesarias si se busca diferenciar los cerebros de los sujetos con retraso subcultural y los subnormales de los cerebros de los individuos normales. Cabría esperar diferencias en términos del número de neuronas de los núcleos talámicos y de la corteza, conectividad dendriticoaxónica o superficies sinápticas, elementos que no se investigan con las técnicas ordinarias de neuropatología tisular. Las primeras etapas en esta dirección son las observaciones de Huttenlocher, quien encontró escasez notable de arborización dendrítica en las preparaciones de Golgi y Cox, así como las de Purpura, quien encontró ausencia de espinas gruesas cortas sobre las dendritas de las neuronas corticales y otras anomalías de las espinas dendríticas.

El enlace sexual es un aspecto notable de algunos tipos de retraso mental. Renpenning y colaboradores informaron los casos de una serie de 21 varones de tres generaciones de una familia canadiense, todos libres de malformaciones congénitas y con tamaño normal de la cabeza, y Turner y colaboradores describieron una serie australiana similar (pág. 888). En ningún caso se encontró alguna anomalía cromosómica. El síndrome de X frágil (pág. 889) predomina en los varones y constituye cerca de 10% de los retrasados mentales. Éstos pueden ser normales desde el punto de vista físico, salvo por los testículos de gran tamaño. Otras formas de retraso mental ligadas al cromosoma X, además de los síndromes de Renpenning y cromosoma X frágil, incluyen los de Lowe, Lesch-Nyhan y Menkes y la adrenoleucodistrofia, revisados en los capítulos 37 y 38. Se han descrito muchos otros síndromes de retraso mental ligados a X con anomalías neurológicas concurrentes, como el debido a una mutación en el gen de oligofrenina, en el que hay epilepsia, e hipoplasia cerebelosa relacionada.

Diagnóstico Debe considerarse que los lactantes están en riesgo de subnormalidad mental cuando existen antecedentes familiares de deficiencia mental, peso bajo al nacer en relación con la duración de la gestación (niños pequeños para la fecha), premadurez notable, infección materna al principio del embarazo (en especial rubeola) y toxemia del embarazo. Para pronosticar la presencia de retraso mental durante los primeros meses de vida son de utilidad ciertas características de la conducta descritas con anterioridad. Prechtl y colaboradores encontraron que la puntuación de Apgar baja (en especial a los cinco minutos después del parto, cuadro 28-3), flacidez, hipoactividad y signos neurológicos asimétricos son los indicios más tempranos de subnormalidad en el lactante. La habituación lenta de las reacciones de orientación a los nuevos estímulos auditivos y visuales y la presencia de “déficit motor sutil” (como se señaló con anterioridad bajo “Retraso del desarrollo motor”) son otras advertencias tempranas de retraso mental.

Durante el primero o los dos primeros años de vida, la sospecha de retraso mental se basa en gran medida en la impresión clínica, pero siempre debe validarse mediante procedimientos psicométricos. La mayoría de los neurólogos pediatras utiliza algunos de los criterios establecidos por Gesell y Amatruda o la *Denver Developmental Screening Scale* (Escala de la valoración del desarrollo de Denver), por medio de la cual se calcula un coeficiente del desarrollo (CD).

Para someter a prueba a los niños preescolares se usa la *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (Escala Wechsler preescolar y primaria de la inteligencia) y para niños en edad escolar la *Wechsler Intelligence Scale for Children* (Escala Wechsler de la inteligencia para niños). Las pruebas de IQ en preescolares deben interpretarse con precaución, puesto que han tenido menos validez de predicción para los buenos resultados escolares que las pruebas aplicadas después de los seis años de edad. En general, las puntuaciones normales para la edad eliminan el retraso mental como causa de logros escolares deficientes e incapacidades para el aprendizaje, pero las puntuaciones bajas de subpruebas particulares pueden revelar defectos cognitivos especiales. Los niños retrasados no sólo tienen puntuaciones bajas sino que además manifiestan puntuaciones deficientes en varias subpruebas. Asimismo, como los adultos dementes, tienen mejores resultados con su rendimiento y peores con los aspectos verbales. Es esencial que el médico conozca las condiciones de las pruebas ya que las puntuaciones bajas pueden deberse, más que a un retraso del desarrollo, a miedo, motivación insuficiente, lapsos de atención, dislexia o un defecto auditivo o visual sutil.

Es sorprendente para el neurólogo que en este grupo de niños retrasados sin otros signos neurológicos o físicos, los análisis me-

diante métodos neuroconductuales y psicológicos no hayan descubierto la deficiencia básica del funcionamiento nervioso. ¿Hay algún dominio de la función psicológica deficiente, como falla del aprendizaje, falta de atención o percepción deficiente, que subyace tras todas las formas de retraso mental? O bien, ¿existen diversos dominios que difieren de un caso a otro y de una enfermedad a otra? Sólo los estudios neuropsicológicos más innovadores y especializados podrán responder estas preguntas.

El EEG, además de exponer la actividad convulsiva asintomática, revela una gran incidencia de otras anomalías en los retrasados mentales. Al parecer, esto se debe en mayor grado a la inmadurez del encéfalo a cualquier edad determinada. Sin embargo, el EEG normal tiene una utilidad relativamente escasa. Es más, los estudios de CT e MRI han sido singularmente inútiles para revelar anomalías en este grupo de niños.

En el diagnóstico de los grados más leves de retraso siempre deben considerarse los posibles efectos de la desnutrición grave, descuido y privación, enfermedades generales crónicas, deficiencia de yodo, trastornos de la audición y visión y, posiblemente, psicosis de la infancia. *Tiene relevancia particular distinguir a un grupo de pacientes que son normales durante un periodo variable después del nacimiento y que a continuación manifiestan desmedro progresivo* por enfermedad del sistema nervioso. Los padecimientos de esta clase son representativos del grupo de enfermedades metabólicas y degenerativas hereditarias que se describen en el capítulo 37. Los trastornos convulsivos (y los medicamentos anticonvulsivos) pueden deteriorar la función cerebral, y varios trastornos convulsivos de la niñez se acompañan de una declinación progresiva del funcionamiento mental en este grupo de pacientes (cap. 16).

Tratamiento Como es escasa o nula la posibilidad de tratar el o los trastornos subyacentes del retraso mental y no hay manera de restablecer el funcionamiento de un sistema nervioso que es subnormal desde el punto de vista del desarrollo, la finalidad médica debe ser planear la capacitación del sujeto, su educación y sus adaptaciones sociales y ocupacionales. Como señaló Voltaire hace muchos años, se requiere más orientación que educación. Los padres deben recibir asesoría que los ayude a adoptar actitudes y esperanzas realistas. El consejo psiquiátrico y social puede ser de utilidad para que la familia conserve su apoyo discreto pero firme, de modo que el niño pueda adquirir la mayor cantidad posible de capacidades para valerse por sí mismo, lograr el autocontrol, adquirir buenos hábitos de trabajo y desarrollar una personalidad aceptable.

Casi todas las personas con un coeficiente intelectual mayor de 60 y ninguna otra invalidez se pueden capacitar para llevar una vida independiente. La educación escolar especial puede permitirles desarrollar todo su potencial. Deben investigarse los factores sociales que contribuyen a los logros fallidos y eliminarse en la medida de lo posible. Más tarde habrá la necesidad de solicitar consejo acerca de los posibles logros ocupacionales.

Debe tenerse mucho cuidado para decidir el internamiento del paciente en una institución. Aunque son demasiado obvios los grados graves de retraso durante el primero o segundo años, es difícil reconocer con oportunidad los grados menos graves. Como se señaló con anterioridad, no puede confiarse solamente en las pruebas psicológicas. Parece muy sensato el método de valoración sugerido hace muchos años por Fernal, que consiste en: 1) exploración física; 2) identificación de antecedentes familiares; 3) interrogatorio acerca de la evolución del desarrollo; 4) progreso en la escuela (grado escolar alcanzado); 5) rendimiento del trabajo escolar (pruebas de lectura, aritmética, etc.); 6) conocimientos prácticos; 7) conducta social; 8) eficiencia en el trabajo; 9) reacciones morales, y 10) inteligencia registrada por las pruebas psicológicas. El médico capacitado puede obtener todos estos datos, salvo los de los incisos 5 y 10, durante la exploración médica y neurológica inicial.

BIBLIOGRAFÍA

Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM: Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci* 22:629, 2002.

Anderson LD: The predictive value of infancy tests in relation to intelligence at five years. *Child Dev* 10:203, 1939.

André-Thomas, Chesni Y, Dargassies Saint-Annes S: *The Neurological Examination of the Infant*. London, Medical Advisory Committee, National Spastics Society, 1960.

Andrews G, Harris M: *Clinics in Developmental Medicine*: No 17. *The Syndrome of Stuttering*. London, Heinemann, 1964.

Asperger H: Die autistischen Psychopathie in Kindesalter. *Arch Psychiatr Nervenkr* 117:76, 1944.

Ayotte J, Peretz I, Hyde K: Congenital amusia. A group of adults afflicted with a music-specific disorder. *Brain* 1125:238, 2002.

Baker L, Cantwell DP, Mattison RE: Behavior problems in children with pure speech disorders and in children with combined speech and language disorders. *J Abnorm Child Psychol* 8:245, 1980.

Barlow C: *Mental Retardation and Related Disorders*. Philadelphia, Davis, 1977.

Bayley H: Comparisons of mental and motor test scores for age 1–15 months by sex, birth order, race, geographic location and education of parents. *Child Dev* 36:379, 1965.

Bender L: *A Visual-Motor Gestalt Test and Its Use*. New York, American Orthopsychiatric Association, 1938.

Benton AL: Right-left discrimination. *Pediatr Clin North Am* 15:747, 1968.

Benton AL: *Revised Visual Retention Test*. New York, Psychological Corporation, 1974.

Biederman J, Munir K, Knee D, et al: A family study of patients with attention deficit disorder and normal controls. *J Psychiatr Res* 20:263, 1986.

Birch HG, Belmont L: Auditory-visual integration in normal and retarded readers. *Am J Orthopsychiatry* 34:852, 1964.

Byne W: The biological evidence challenged, in *The Scientific American Book of the Brain*, New York, Lyons Press, 1999, pp 181–194.

Canevini MP, Chifari R, Piazzini A: Improvement of a patient with stuttering on levetiracetam. *Neurology* 59:1288, 2002.

Capute AJ, Accardo PJ: *Developmental Disabilities in Infancy and Childhood*. Baltimore, Brookes, 1991.

Casanova MF, Buxhoeveden DP, Cohen M, et al: Minicolumnar pathology in dyslexia. *Ann Neurol* 52:108, 2002.

Chess S: Diagnosis and treatment of the hyperactive child. *NY State J Med* 60:2379, 1960.

Chess S, Hassibi M: Behavioral deviations in mentally retarded children. *J Am Acad Child Psychiatry* 9:282, 1970.

Chugani HT: Functional brain imaging in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 39:777, 1992.

Conel J: *The Postnatal Development of the Human Cerebral Cortex*. Vols 1–8. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1939–1967.

Cowan WM: The development of the brain. *Sci Am* 241:112, 1979.

Critchley M, Critchley EA: *Dyslexia Defined*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1978.

Damon W: The moral development of children. *Sci Am*, August 1999, pp 72–79.

Dargassies Saint-Anne S: *Neurological Development in the Full-Term and Premature Neonate*. New York, Excerpta Medica, 1977.

De Ajuriaguerra J: *Manuel de psychiatrie de l'enfant*, 2nd ed. Paris, Masson, 1974.

Denckla MB, Rudel RG, Chapman C, et al: Motor proficiency in dyslexic children with and without attentional disorders. *Arch Neurol* 42: 228, 1985.

De Renzi E, Luchelli F: Developmental dysmnesia in a poor reader. *Brain* 113:1337, 1990.

Ellingson RG: The incidence of EEG abnormality among children with mental disorder of apparently nonorganic origin. *Am J Psychiatry* 111: 263, 1954.

Fantz RL: The origin of form perception. *Sci Am* 204:66, 1961.

Feess-Higgins A, Larroche J-C: *Development of the Human Fetal Brain*. Paris, Masson, 1987.

Fernald WE: Standardized fields of inquiry for clinical studies of borderline defectives. *Ment Hyg* 1:211, 1917.

Fleet WS, Heilman KM: Acquired stuttering from a right hemisphere lesion in a right hander. *Neurology* 35:1343, 1985.

Fox P, Ingham R: Commentary on stuttering. *Science* 270:1438, 1995.

Fox P, Ingham R, Ingham JC, et al: Brain correlates of stuttering and syllable production. A PET performance-correlation analysis. *Brain* 123: 1985, 2000.

Frankenberg WK, Dodds JB, Fandal AW: *Denver Developmental Screening Test*, rev ed. Denver, University of Colorado Medical Center, 1970.

Galaburda AM, Kemper TL: Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: A case study. *Ann Neurol* 6:94, 1979.

Galaburda AM, Sherman CF, Rosen GD, et al: Developmental dyslexia: Four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol* 18: 222, 1985.

Gastaut H, Broughton R: A clinical and polygraphic study of episodic phenomena during sleep, in Wortis J (ed): *Recent Advances in Biological Psychiatry*. New York, Plenum Press, 1965, pp 197–221.

Gesell A(Ed): *The First Five Years of Life: A Guide to the Study of the Pre-School Child*. New York, Harper & Row, 1940.

Gesell A, Amatruda CS: *Developmental Diagnosis: Normal and Abnormal Child Development*, 2nd ed. New York, Hoeber-Harper, 1954.

Gibson EJ, Olum V: Experimental methods of studying perception in children, in Mussen P (ed): *Handbook of Research Methods in Child Development*. New York, Wiley, 1960, pp 311–373.

Goldstein K: *Language and Language Disturbances: Aphasic Symptom Complexes and Their Significance for Medicine and Theory of Language*. New York, Grune & Stratton, 1948.

Gubbay SS, Ellis E, Walter JN, Court SDM: Clumsy children: A study of apraxic and agnosic defects in 21 children. *Brain* 88:295, 1965.

Hécaen N, De Ajuriaguerra J: *Left-Handedness*. New York, Grune & Stratton, 1964.

Hinshelwood J: A case of dyslexia—A peculiar form of word blindness. *Lancet* 2:1454, 1896.

Hill JC, Schoener EP: Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 153:1143, 1996.

Humphreys P, Kaufmann WE, Galaburda AM: Developmental dyslexia in women: Neuropathological findings in three patients. *Ann Neurol* 28:727, 1990.

Huttenlocher PR: Dendritic development in neocortex of children with mental defect and infantile spasms. *Neurology* 24:203, 1974.

Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, et al: Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol* 47:919, 1990.

Illingworth RS: *The Development of the Infant and Young Child, Normal and Abnormal*, 3rd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1966.

Ingram TTS: Developmental disorders of speech, in Vinken PJ, Bruyn W (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 4: *Disorders of Speech, Perception and Symbolic Behavior*. Amsterdam, North-Holland, 1969, chap 22, pp 407–442.

Irwin OC: Can infants have IQ's? *Psychol Rev* 49:69, 1942.

Kagan J, Moss HA: *Birth to Maturity: A Study of Psychological Development*. New York, Wiley, 1962.

Kanner I: Early infantile autism. *J Pediatr* 25:211, 1944.

Kempermann G: Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 22:635, 2002.

Kinsbourne M: Developmental Gerstmann's syndrome: A disorder of sequencing. *Pediatr Clin North Am* 15:771, 1968.

Kinsbourne M: Disorders of mental development, in Menkes JH (ed): *Textbook of Child Neurology*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp 924–964.

Kinsey A, Pomeroy W, Martin C, Gebhard P: *Sexual Behavior in the Human Female*. Philadelphia, Saunders, 1948.

Landau WM, Kleffner FR: Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 7:523, 1957.

Lenneberg EH: *Biological Foundations of Language*. New York, Wiley, 1967.

Leonard CM, Voeller KKS, Lombardino LJ, et al: Anomalous cerebral structure in dyslexia revealed with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 50:461, 1993.

LeVay S: A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 253:1034, 1991.

LeVay S, Hamer DH: Evidence for a biological influence in male homosexuality. *Sci Am* 270:44, 1994.

Lewis EO: Types of mental differences and their social significance. *J Ment Sci* 79:298, 1933.

Livingstone MS, Rosen GD, Drislane FW, Galaburda AM: Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:7943, 1991.

Lowrey GH: *Growth and Development of Children*, 8th ed. Chicago, Year Book, 1986.

Mackintosh NJ: *IQ and Human Intelligence*. Oxford, Oxford University Press, 1998.

Minifie FD, Lloyd LL: *Communicative and Cognitive Abilities—Early Behavioral Assessment*. Baltimore, University Park Press, 1978.

Moser HW, Ramey CT, Leonard CO: Mental retardation, in Emery AE, Rimoin DL (eds): *Principles and Practice of Medical Genetics*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984, pp 352–366.

Orton ST: *Reading, Writing and Speech Problems in Children*. New York, Norton, 1937.

Ozeretzkii NI: Technique of investigating motor function, in Gurevich M, Ozeretzkii NI (eds): *Psychomotor Function*. Moscow, 1930. Quoted by Luria AR: *Higher Cortical Functions in Man*. New York, Basic Books, 1966.

Packman A, Onslow M: Searching for the cause of stuttering. *Lancet* 360:655, 2002.

Paulesu E, Demonent J-F, Fazia F, et al: Dyslexia; cultural diversity and biological unity. *Science* 291:2165, 2001.

Piaget J: *The Psychology of Intelligence*. London, Routledge & Kegan Paul, 1950.

Prechtl HFR: Prognostic value of neurological signs in the newborn. *Proc R Soc Med* 58:3, 1965.

Prechtl HFR, Beintema D: *The Neurological Examination of the Full Term Newborn Infant*. Little Club Clinics in Developmental Medicine, no 12. London, Heinemann, 1964.

Prechtl HFR, Stemmer CJ: The choreiform syndrome in children. *Dev Med Child Neurol* 4:119, 1962.

Purpura D: Dendritic spine "dysgenesis" in mental retardation. *Science* 186:1126, 1974.

Rabinowicz T: The differential maturation of the cerebral cortex, in Falkner F, Tanner JM (eds): *Human Growth*. New York, Plenum Press, l986.

Rapin I, Allen DA: Developmental language disorders: Nosologic considerations, in Kirk U (ed): *Neuropsychology of Language, Reading and Spelling*. New York, Academic Press, 1983, pp 155–184.

Raven's Colored Progressive Matrices. New York, Psychological Corporation, 1947–1963.

Reissman F: *The Culturally Deprived Child*. New York, Harper & Row, 1962.

Renpenning H, Gerrard JW, Zaleski WA, et al: Familial sex-linked mental retardation. *Can Med Assoc J* 87:924, 1962.

Rosenberger PB: Morphological cerebral asymmetries and dyslexia, in Pavlidis GT (ed): *Perspectives on Dyslexia*. Vol 1. New York, Wiley, 1990, pp 93–107.

Rosenberger PB: Learning disorders, in Berg B (ed): *Principles of Child Neurology*. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 335–369.

Rumsey JM, Donohue BC, Brady DR, et al: A magnetic resonance imaging study of planum temporale asymmetry in men with developmental dyslexia. *Arch Neurol* 54:1481, 1997.

Rutter M, Graham P, Yule W: *Clinics in Developmental Medicine*. Nos 35 and 36. *A Neuropsychiatric Study in Childhood*. London, Heinemann, 1970.

Rutter M, Martin JAM (eds): *Clinics in Developmental Medicine*. No 43. *The Child with Delayed Speech*. London, Heinemann, 1972, pp 48–51.

Sandak R, Fiez JA: Stuttering: A view from neuroimaging. *Lancet* 356: 445, 2000.

Scarr S, Webber RA, Cutting MA: Personality resemblance among adolescents and their parents in biologically related and adoptive families. *J Pers Soc Psychol* 40:885, 1981.

Schain RJ: *Neurology of Childhood Learning Disorders*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1977.

Shaywitz SE: Dyslexia. *N Engl J Med* 338:307, 1998.

Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fletcher JM, et al: Prevalence of reading disabilities in boys and girls. *JAMA* 264:998, 1990.

Simos PG, Fletcher JM, Bergman G, et al: Dyslexia-specific brain deterioration profile becomes normal following remedial training. *Neurology* 58:1203, 2002.

Spearman C: *Psychology Down the Ages*. London, Macmillan, 1937.

Staples R: Responses of infants to color. *J Exp Psychol* 15:119, 1932.

Stein JF, Richardson AJ, Fowler MS: Monocular occlusion can improve binocular control and reading in dyslexics. *Brain* 123:164, 2000.

Swaab DF, Hofman MA: An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Res* 537:141, 1990.

Thurstone LL: *The Vectors of the Mind*. Chicago, University of Chicago Press, 1953.

Tirosh E: Fine motor deficit: An etiologically distinct entity. *Pediatr Neurol* 10:213, 1994.

Travis LE: *Speech Therapy*. New York, Appleton-Century, 1931.

Turner G, Turner B, Collins E: X-linked mental retardation without physical abnormality: Renpenning's syndrome. *Dev Med Child Neurol* 13:71, 1971.

Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T: Psychiatric status of hyperactives as adults: A controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 24:211, 1985.

Worster-Drought C: Congenital suprabulbar paresis. *J Laryngol Otol* 70:453, 1956.

Yakovlev PI, Lecours AR: The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain, in Minkowski A (ed): *Regional Development of the Brain in Early Life*. Oxford, Blackwell, 1967, pp 3–70.

Zametkin AJ, Ernst M: Problems in the management of attention-deficit hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 340:40, 1999.

Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, et al: Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 323: 1361, 1990.

CAPÍTULO 29

NEUROLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

Como se indicó en el capítulo anterior, los estándares de crecimiento, desarrollo y maduración proporcionan un marco de referencia para comparar cada proceso patológico al principio de la vida. No obstante, ha sido menor la apreciación de que deben juzgarse los déficit neurológicos contra un fondo de cambios normales del envejecimiento (senectud). Los más tempranos de estos cambios se inician mucho antes del periodo reconocido de la senectud y prosiguen durante el resto de la vida. No son pocos los científicos médicos y los propios clínicos que creen que todos los cambios de la senectud no son más que efectos acumulativos de las lesiones y las enfermedades.

La mayoría de los autores utiliza los términos *envejecimiento* y *senectud* como sinónimos, pero algunos hacen una diferenciación semántica sutil entre el proceso puramente pasivo y cronológico de envejecimiento y el conjunto de cambios corporales que caracterizan a este proceso (senectud). Los biólogos han medido varios de estos cambios. En el cuadro 29-1 se señalan las estimaciones de la decadencia estructural y funcional que acompaña al envejecimiento entre los 30 y 80 años de edad. Parece ser que en ese proceso participan todas las estructuras y todas las funciones. Algunas personas superan los estragos del envejecimiento mucho mejor que otras y al parecer esta resistencia es familiar. Se puede decir que dichas alteraciones no guardan relación con la enfermedad de Alzheimer ni otros trastornos degenerativos y que en general los cambios del envejecimiento reducen la capacidad del organismo para recuperarse de casi cualquier enfermedad o traumatismo.

Efectos del envejecimiento sobre el sistema nervioso

De todos los cambios vinculados con la edad, tienen relevancia capital los del sistema nervioso. Los actores de cine, teatro y televisión representan a las personas ancianas como personas débiles, apesadumbradas, obstinadas y proclives a las reminiscencias, con manos temblorosas, voces quebradas, postura encorvada y pasos lentos y arrastrados. Al hacerlo así, han seleccionado algunos de los efectos más manifiestos del envejecimiento del sistema nervioso. El observador ordinario, lo mismo que el médico, suele hablar de los cambios de la edad avanzada como una clase de segunda infancia. Aristófanes dijo que "los ancianos son niños una vez más". Esta opinión de la senectud muestra la escasa comprensión de los escasos parecidos que existen —superficiales en el mejor de los casos— entre el sujeto de mente senil y el niño pequeño desamparado.

Cuadro 29-1
Deterioro fisiológico y anatómico a los 80 años de edad

	PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN
Peso del encéfalo	10-15
Flujo sanguíneo hacia el encéfalo	20
Rapidez de la recuperación de la acidez sanguínea hacia el equilibrio después del ejercicio	83
Gasto cardiaco en reposo	35
Número de glomérulos renales	44
Tasa de filtración glomerular	31
Número de fibras en los nervios	37
Velocidad de conducción nerviosa	10
Número de papilas gustativas	64
Utilización máxima de O_2 con el ejercicio	60
Volumen corriente máximo	47
Capacidad respiratoria máxima	44
Fuerza de la empuñadura	45
Tasa de trabajo máximo	30
Metabolismo basal	16
Contenido corporal de agua	18
Peso corporal (varones)	12

FUENTE: Adaptado con autorización de Shock.

Signos neurológicos del envejecimiento

Critchley, en 1931 y 1934, llamó la atención sobre cierto número de anomalías neurológicas que había observado en octogenarios y para las cuales no pudo identificar otras causas salvo los propios efectos del envejecimiento. Aparecieron de manera subsecuente varias revisiones sobre este tema (véase en particular Jenkyn, Benassi o Kokmen y col.). Los signos neurológicos más consistentes del envejecimiento son los siguientes:

1. *Signos neurooftálmicos:* pequeñez progresiva de las pupilas, reacciones disminuidas a la luz y la acomodación, hiperopía causada por trastornos de la acomodación (presbiopía), insuficiencia de la convergencia, límites restringidos de la mirada conjugada hacia arriba, pérdida frecuente del fenómeno de Bell, disminución de la adaptación a la oscuridad y aumento de la sensibilidad a los resplandores.
2. *Pérdida progresiva de la audición perceptiva* (presbiacusia), en especial para los tonos altos, y disminución proporcionada de la discriminación del habla. En buena medida, estos cambios se deben al menor número de células vellosas en el órgano de Corti.
3. *Disminución del sentido del olfato* y, en menor extensión, del gusto (cap. 12).
4. *Signos motores:* reducción de la velocidad y la magnitud de la actividad motora, tiempo de reacción lento, trastornos de la coordinación y la agilidad, reducción de la fuerza muscular (en las piernas más que en los brazos y en los músculos proximales más que en los distales) y adelgazamiento de los músculos, en especial los interóseos dorsales, de la eminencia tenar y tibiales anteriores. La causa de estos cambios, como se describe más adelante, es la disminución progresiva del número de células del asta anterior.
5. *Cambios en los reflejos tendinosos:* las personas de más de 70 años de edad experimentan mayor depresión de los reflejos tendinosos en los talones que en las rodillas; en las de más de 80 también se observa pérdida de los reflejos aquíleos. Un dato frecuente en los ancianos es el reflejo palmomentoniano, cuya forma leve se puede identificar en una proporción pequeña de adultos sanos (hasta en la mitad de los sujetos normales mayores de 60 años de edad, según RK Olney). Sin embargo, la presencia de los llamados signos de liberación cortical (como los reflejos de succión y prensión) indica enfermedad del lóbulo frontal, por lo que no deben ser considerados sólo resultado del envejecimiento.
6. *Trastornos del sentido de vibración* en los dedos de los pies y en tobillos. Sin embargo, la propiocepción no se altera, o

en todo caso muy poco. Los umbrales para la percepción de los estímulos cutáneos aumentan con el paso de la edad, pero requieren métodos depurados de prueba para su identificación. Estos cambios se correlacionan con pérdida de las fibras sensitivas en la biopsia del nervio safeno externo, reducción de la amplitud de los potenciales de acción de los nervios sensitivos y, tal vez, pérdida de células en los ganglios de la raíz dorsal.

7. En el capítulo 7, y más adelante en este mismo apartado, se analizan con mayor detalle los principales cambios del envejecimiento, que son los de *bipedación, postura y marcha*.

Jenkyn y colaboradores, con base en el examen de 2 029 individuos con edades entre los 50 y 93 años, determinaron la incidencia de ciertos signos neurológicos del envejecimiento. Un hecho notable, una vez más, fue la frecuencia elevada de respuestas de hozamiento y glabelar, así como la capacidad restringida para mirar hacia arriba y abajo en casi un tercio de las personas mayores de 80 años. Estos datos se resumen en el cuadro 29-2.

Respecto a la población de "ancianos más viejos", mayores de 85 años de edad, Kaye y colaboradores publicaron que los déficit en el equilibrio, olfación y seguimiento visual son mayores que en las personas de edad avanzada más jóvenes. Asimismo, es interesante la observación de van Exel y colaboradores de que las mujeres de ese grupo de edad obtienen mejores resultados en pruebas cognitivas que los varones.

Efectos del envejecimiento sobre la memoria y otras funciones cognitivas

Es probable que la información más detallada en cuanto a los efectos de la edad sobre el sistema nervioso se derive de la medición de las funciones cognitivas. Durante la estandarización de la escala original de Wechsler-Bellevue de la inteligencia (1955), los estudios de corte transversal de grandes muestras de población indicaron disminución sostenida de la función cognitiva a partir de los 30 años de edad y progresiva hasta la senilidad. Según ese estudio, se reducen todas las variantes de la función cognitiva, aunque ciertos elementos de la escala verbal (vocabulario, fondo de información y comprensión) soportan mejor los efectos del envejecimiento que los de la escala de rendimiento (diseño de bloques, inversión de dígitos, arreglo de imágenes, armado de objetos y tareas simbólicas con números).

Sin embargo, el concepto de regresión lineal de la función cognitiva con el envejecimiento se ha modificado a la luz de los estudios longitudinales subsecuentes. A juzgar por las pruebas de la función verbal, si se examina al mismo individuo durante un periodo de muchos años, la disminución del rendimiento hasta los 60 años de edad es casi inexistente. Después de esa edad la inteligencia verbal disminuye pero con mucha lentitud, en un promedio de menos de 5% durante el séptimo decenio y menos de 10% durante el octavo (Schaie y Hertzog). Además, en una serie de 460 individuos residentes en la comunidad (de 55 a 95 años de edad) realizada por Smith y colaboradores en la Clínica Mayo, no se reconoció atenuación considerable de la memoria verbal, el registro y la atención debido al paso de la edad; Peterson y colaboradores encontraron resultados similares en 161 individuos sanos de 62 a 100 años de edad residentes de la comunidad. Los efectos más definidos de la edad fueron asignados al aprendizaje y la memoria, lo mismo que a la solución de problemas, esto es, trastornos cognitivos atribuibles quizá a la reducción progresiva de la rapidez de procesamiento de la información. Estos últimos se pueden juzgar al medir los potenciales evocados relacionados con sucesos y mediante ciertas pruebas psicológicas especiales (Verhaeghen y col.).

Cuadro 29-2
Frecuencia de signos neurológicos en el envejecimiento no complicado (en porcentaje)

SIGNO	65-69 AÑOS	70-74 AÑOS	75-79 AÑOS	>80 AÑOS
Signo glabelar (incapacidad para inhibir el parpadeo)	10	15	27	37
Signo de búsqueda	3	8	7	26
Mirada limitada hacia arriba	6	15	27	29
Mirada limitada hacia abajo	8	15	26	34
Seguimiento visual anormal	8	18	22	32
Rigidez paratónica	6	10	12	21
Incapacidad para recordar tres palabras	24	28	25	55
Incapacidad para deletrear "mundo" al revés	10	12	18	21

FUENTE: Adaptado con autorización de Jenkyn y colaboradores.

No es necesario insistir en que con la edad, sobre todo a partir de los 70 años, disminuye la capacidad para memorizar, adquirir y retener información, recordar nombres y evitar las distracciones. Más aún, la función de la memoria puede trastornarse de esta manera a pesar de lo relativamente intactas que estén las otras capacidades intelectuales. Por lo regular, se experimenta dificultad para recordar un nombre o la fecha específica de una experiencia (memoria "episódica"), aunque se preserva la memoria de la propia experiencia o de muchos aspectos de una persona cuyo nombre escapa momentáneamente al recuerdo ("síndrome de la punta de la lengua"). También es característica la recuperación variable del nombre o la información perdidos. Sin embargo, también se encontró que las personas mayores aprenden bien información nueva si se les enseña hasta que no cometan errores, aunque la olvidan a un ritmo similar al de los individuos más jóvenes (véase la revisión de Albers).

Kral, quien fue el primero en describir este tipo de trastorno de la memoria, se refirió a él como *olvido senescente benigno*. Señaló que este trastorno de la memoria, a diferencia de lo que ocurre con la enfermedad de Alzheimer, empeora muy poco o nada durante muchos años y no interfiere de manera considerable con el rendimiento en el trabajo o las actividades de la vida diaria. Más tarde, Crook y colaboradores refinaron los criterios diagnósticos del trastorno y propusieron un nuevo término, *trastorno de la memoria relacionado con la edad* (AAMI, del inglés *age-associated memory impairment*); entre los criterios diagnósticos que asignaron figuran edad de 50 años o más, sensación subjetiva de disminución de la memoria, trastorno de la ejecución en pruebas estándar de la función de la memoria (por lo menos 1 DE por debajo de la media) y ausencia de cualquier otro signo de demencia.

La terminología actual para este trastorno es *deterioro cognitivo mínimo,* pero cada vez más se reconoce la posibilidad de que el concepto original de Kral de un estado benigno esté errado y que la declinación cognitiva en años posteriores sí sea un factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer.

A fin de juzgar el grado de declinación cognitiva, se han desarrollado varias pruebas abreviadas del estado mental cuyo valor práctico (Kokmen y col.; Folstein y col.) radica en que pueden hacerse a la cabecera en 5 a 10 minutos. La repetición de temas hablados (como una serie de números), la orientación en tiempo y espacio, la capacidad para aprender y retener varios temas, pruebas de aritmética y cálculo (concentración) y las pruebas específicas de memoria (en particular de recuerdo tardío u olvido) revelan que en personas normales el envejecimiento ocurre sin afectar tanto las capacidades intelectuales como en pacientes con enfermedad de Alzheimer; estas pruebas discriminan con facilidad entre los dos grupos (Larrabee y col.). Respecto al desempeño en el examen del estado mini-mental (cuadro 21-6, Folstein y col.), un estudio realizado por Crum y colaboradores en una población urbana grande

encontró una calificación mediana de 19-20 para individuos mayores de 80 años con educación hasta cuarto grado, y de 27 para aquellos con estudios universitarios (la calificación máxima era 30).

Estos efectos son variables. Algunos sujetos de 70 años obtienen mejores resultados durante las pruebas psicológicas que algunas personas "normales" de 20 años. Además, unos cuantos conservan un poder mental excepcional y continúan con el trabajo creativo hasta la parte tardía de su vida. Verdi, por ejemplo, compuso *Otelo* a los 73 años de edad, y *Falstaff*, a los 79. Humboldt escribió los cinco volúmenes de su obra *Cosmos* entre los 76 y 89 años; Goethe creó la segunda parte del *Fausto* cuando tenía más de 70 años de edad; Galileo, Laplace y Sherrington hicieron contribuciones científicas cuando tenían 80 años o más, y Picasso aún pintaba a los 90. Sin embargo, debe señalarse que esos logros fueron, en esencia, continuaciones de líneas de trabajo iniciadas al principio de la edad adulta. De hecho, después de los 40 años es poco lo nuevo y original que se empieza. La inteligencia superior, hábitos de trabajo bien organizados y juicio firme compensan muchas de las deficiencias progresivas de la senectud.

Cambios de la personalidad en los ancianos Se miden con menor facilidad que las funciones cognitivas, pero de cualquier modo se observan ciertas tendencias que pueden trastornar la vida de los ancianos y de quienes los rodean. Muchas de las personas se vuelven más obstinadas, repetitivas, centradas en sí mismas, rígidas y conservadoras en su pensamiento; en otras se observan las cualidades opuestas: flexibilidad excesiva, vacilación y aceptación poco crítica de ideas. A menudo esos cambios se pueden describir como acentuación de rasgos de la personalidad de toda la vida. Los ancianos tienden a volverse cada vez más precavidos; muchos de ellos parecen carecer de confianza en sí mismos, por lo que para emprender ciertas tareas requieren una alta probabilidad de buenos resultados. Estos cambios pueden trastornar su rendimiento en las pruebas psicológicas. Los estudios de Kallman de gemelos monocigóticos ancianos sugieren que son más importantes los factores genéticos que los ambientales en el moldeamiento de estos rasgos.

Una de las debilidades de los estudios en ancianos consiste en la selección de los pacientes, ya que muchos se han efectuado en cohortes de individuos que residen en casas de asistencia. Sin embargo, los estudios realizados en ancianos funcionalmente intactos, de edad equivalente y que viven de manera independiente, como los de Kokmen y Benassi y colaboradores, revelan en este grupo un déficit menor, sobre todo en cuanto al olvido de nombres, pequeñez de las pupilas, restricción de la convergencia y la mirada conjugada hacia arriba, disminución del reflejo de Aquiles y el sentido vibratorio en los pies, postura encorvada y trastornos del equilibrio, la agilidad y la marcha (véase más adelante).

Efectos del envejecimiento sobre la bipedación y la marcha y alteraciones motoras relacionadas (Véase también cap. 7)

En estos dos aspectos se dan las manifestaciones más notables del proceso de envejecimiento. La agilidad motora comienza a declinar en la vida adulta temprana, incluso a los 30 años, al parecer debido a una reducción gradual del control neuromuscular y a cambios de las articulaciones y otras estructuras. Se observa mejor en los atletas profesionales, quienes se retiran alrededor de los 35 años debido a que sus piernas se agotan y no se pueden restablecer hasta su condición máxima para entrenamiento. Ya no corren tan bien como los atletas más jóvenes, aunque la fuerza y coordinación de sus brazos se conserven casi normales. Son características generales del envejecimiento cambios más tenues de la estación y marcha que evolucionan de manera casi imperceptible (cap. 7). Poco a poco los pasos se acortan, la marcha se torna más lenta y existe una tendencia a encorvarse. El soldado viejo debe empeñarse en mantener una posición erguida. Las personas más grandes se vuelven menos confiadas: son más precavidas al caminar y por lo regular toman el barandal al descender las escaleras para evitar una caída.

Se deben distinguir los cambios generales y tenues de la marcha en la población anciana "normal" del deterioro excesivo y rápido de la marcha que afecta a una pequeña proporción de la población longeva que en cambio se mantiene relativamente competente en otras áreas. Con toda probabilidad, este último trastorno representa una enfermedad cerebral degenerativa vinculada con la edad, ya que en la mayoría de los casos tarde o temprano se acompaña de cambios mentales. La base de este padecimiento de la marcha quizá sea una degeneración combinada del lóbulo frontal y los núcleos basales (cuya anatomía nunca se ha descrito por completo), como se expone en la página 106. Sin embargo, muchos de los pacientes observados por los autores carecían de atrofia desproporcionada o reducción del flujo sanguíneo en los lóbulos frontales, lo que vuelve aún más indefinida la causa del trastorno. Se ha postulado que las alteraciones en la sustancia negra relacionadas con la edad son la causa del aspecto parkinsoniano de la marcha de las personas de edad avanzada, pero éste no responde a la administración de L-dopa ni a ninguna otra medida terapéutica. La principal consideración diagnóstica diferencial es *hidrocefalia de presión normal* —factible de corregirse con una derivación ventriculoperitoneal—, que explica el trastorno de la marcha de un grupo considerable de estos pacientes, como se comenta en los capítulos 7 y 30 (Fisher). Otra causa posible es la enfermedad de Parkinson, aún más factible de corregirse. Por último, la parálisis supranuclear progresiva es un proceso degenerativo que afecta temprano y con rigor la marcha y la estabilidad.

La incontinencia urinaria, definida como un estado en el cual "la salida involuntaria de orina es un problema social o higiénico que se demuestra de manera objetiva", es otro suceso común en el anciano (Wells y Diokno). Sin lugar a dudas, este complejo de anormalidades motoras se debe a las pérdidas neuronales antes mencionadas de la médula espinal, cerebelo y encéfalo.

Caídas en el anciano Entre las personas seniles sin una enfermedad neurológica evidente, las caídas son un problema de salud considerable. En una comunidad, cerca de 30% sufre una o más caídas cada año, cifra que se eleva hasta 40% entre mayores de 80 años y a más de 50% entre personas ancianas que viven en instituciones de asistencia. Según Tinetti y colaboradores, 10 a 15% de esas caídas genera fracturas y otras lesiones graves, y son la causa subyacente de cerca de 9 500 muertes por año en Estados Unidos.

Algunos de los factores mencionados con anterioridad respecto al deterioro de la marcha también son la causa de la alta incidencia de caídas. Otro factor que influye en este tipo de accidentes es la alteración de la función visual (en particular de la vestibular) que ocurre durante el envejecimiento normal. En un grupo de 34 pacientes de edad avanzada sin afección neurológica, hipotensión postural ni deformaciones de las piernas, Weiner y colaboradores encontraron un grado moderado o grave de deterioro del reflejo postural en dos tercios de ellos. La incapacidad para realizar ajustes posturales rápidos, producto sólo del envejecimiento, explica la ocurrencia de caídas en el curso de las actividades habituales, como caminar, cambiar de posición o bajar escaleras. La hipotensión postural, muchas veces secundaria a agentes hipertensivos y al uso de fármacos sedantes, es otra causa importante de caídas en el anciano (pág. 464).

Desde luego, las caídas son características de ciertas afecciones neurológicas relacionadas con la edad: apoplejía, enfermedad de Parkinson, hidrocefalia de presión normal y parálisis supranuclear progresiva, entre otras.

Otras anormalidades de restricción motora en el anciano Son tantas que es difícil catalogarlas. Reflejan las muchas maneras en

las que el sistema motor se deteriora. Las más frecuentes son los movimientos compulsivos y repetitivos: sacudidas de la boca, gesticulaciones estereotípicas, protrusión de la lengua, temblor de la cabeza de lado a lado o hacia delante y atrás, y sonidos extraños como olfateo, gruñidos y gemidos. En ciertos aspectos estos trastornos hacen pensar en los tics (movimientos casi voluntarios para aliviar la tensión), pero la observación cuidadosa muestra que en realidad son involuntarios. El haloperidol y otros medicamentos de esta clase tienen un efecto terapéutico impredecible y algunas veces parecen ser benéficos sólo si se adicionan a un fármaco que controle la rigidez.

Siempre se piensa que la edad avanzada conlleva susceptibilidad al temblor, y de hecho ese nexo se observa con frecuencia. La cabeza, mandíbula o manos tiemblan y la voz es trémula, aunque no es la habitual lentitud y escasez de movimiento, impasividad facial o postura flexionada de la enfermedad de Parkinson. Algunos casos son claramente familiares y aparecen o empeoran sólo hasta la fase tardía de la vida. En todo caso, la relación del temblor con la senilidad siempre es dudosa. Charcot, en una revisión de más de 2 000 ancianos habitantes de Sâlpètriere, encontró el temblor en sólo 30 sujetos. Algunos casos quizá representan la exageración o el surgimiento de temblor esencial, pero muchos de ellos no se explican de ese modo.

La disfonía espástica o espasmódica, un trastorno de la vida media y tardía reconocible por un espasmo de todos los músculos de la garganta al intentar hablar, se revisa en la página 428. El blefaroclono o blefaroespasmo, un movimiento involuntario de los párpados, se describe en la página 93.

Cambios morfológicos y fisiológicos en el sistema nervioso del anciano

Éstos nunca se han establecido en su totalidad. A partir del tercer decenio de vida y hasta el inicio del décimo, la disminución promedio del peso del cerebro del varón es de 1 394 a 1 161 g, lo que equivale a una pérdida de 233 g. La magnitud de ese cambio, muy gradual al principio, se acelera durante el sexto o séptimo decenio. La pérdida de peso del cerebro, que se correlaciona burdamente con aumento del tamaño de los ventrículos laterales y ampliación de los surcos, quizá sea efecto de la degeneración neuronal y gliosis de restitución, aunque esto no se ha podido comprobar. La cuenta de neuronas corticales cerebrales está plagada de dificultades técnicas, incluso con las pruebas automatizadas asistidas por computadora (véase la revisión crítica de los estudios de recuento de neuronas de Coleman y Flood). La mayor parte de los estudios indica agotamiento de la población neuronal de la neocorteza, más evidente durante el séptimo, octavo y noveno decenios de la vida.

La pérdida de células en el sistema límbico (hipocampo, giros parahipocámpicos y del cíngulo) tiene interés especial en cuanto a la memoria. Ball, quien midió la pérdida neuronal en el hipocampo, registró una disminución lineal de 27% entre los 45 y 95 años de edad. Por su parte, Dam informó un grado semejante de pérdida de células y gliosis de restitución. Estos cambios parecen no estar relacionados con los cambios neurofibrilares del Alzheimer y las placas seniles (Kemper). Sin embargo, trabajos morfológicos recientes, resumidos por Albers y por Morrison y Hof, sugieren que dicha pérdida de células cerebrales es mucho menor de lo que se pensaba. Además, como lo señala Morrison, es posible que en el hipocampo la pérdida celular sólo sea mínima y que ello se deba, en parte, a la neurogénesis en esa región. El encogimiento del cerebro se explica por la reducción del tamaño de las neuronas grandes, no por su desaparición. En cambio, la disminución del número de neuronas es más importante en la sustancia negra, el locus ceruleus y los núcleos basales del cerebro anterior. Quizá sea posible diferenciar el envejecimiento normal de una afección en el lóbulo temporal medial a partir de identificación de la pérdida de células en regiones específicas (véase Small), para lo que se requieren técnicas nuevas.

Mueller y colaboradores usaron técnicas de MRI volumétricas cuantitativas para examinar un conjunto de 46 individuos seniles no dementes. Encontraron relaciones pequeñas y constantes entre pérdida del volumen cerebral y edad. Además, la proporción de pérdida de volumen en los últimos decenios de vida no fue mayor que la registrada en décadas inmediatas precedentes, lo que sugiere que los grandes cambios del volumen cerebral en el anciano resultan de las enfermedades demenciales comunes en este periodo de edad. Rusinick y colaboradores encontraron que las pruebas de MRI seriadas de personas de edad avanzada predicen quiénes desarrollarán atrofia desproporcionada y demencia. En particular, la atrofia hipocámpica aumenta a un ritmo menor de 2% anual en personas sanas de edad avanzada, en comparación con 4 a 8% al año en la enfermedad de Alzheimer temprana. Este método de estudio longitudinal es más sensible que el de población cruzada.

Entre las células del asta anterior del segmento lumbosacro, las células ganglionares sensoriales y las células del putamen y de Purkinje, la pérdida neuronal constituye cerca de 25% entre la juventud y la senectud. No todos los grupos neuronales son igual de susceptibles. Por ejemplo, el locus ceruleus y la sustancia negra pierden cerca de 35% de sus neuronas, en tanto que los núcleos vestibulares y las olivas inferiores conservan un número constante de células durante toda la vida. Morrison ha demostrado de manera convincente una pérdida muy sutil, decenio por decenio, de los sistemas principales de células nerviosas y fibras mielínicas de la médula espinal, que se acelera después de los 60 años de edad (Tomlinson e Irving).

Como se describió, en el envejecimiento normal hay una declinación gradual de la memoria y ciertas funciones cognitivas. Con base en los estudios antes citados, ya no se considera que esas alteraciones puedan atribuirse sólo a pérdida neuronal. Por el contrario, es probable que se deban, al menos en parte, a cambios en la conectividad sináptica dentro de estructuras corticales críticas.

Scheibel y colegas han descrito pérdida de dendritas neuronales en el encéfalo que envejece, sobre todo de las dendritas horizontales de la tercera y quinta capas de la neocorteza. Sin embargo, el método de Golgi que se emplea en estos estudios es difícil de interpretar a causa de los fenómenos de artefacto. Los estudios morfométricos de Buell y Coleman demuestran que las neuronas sobrevivientes emiten árboles dendríticos ampliados, lo que sugiere que incluso las neuronas envejecidas tienen la capacidad de reaccionar a la pérdida celular mediante la generación de nuevas sinapsis. En conjunto, las pruebas indican encogimiento celular.

Con el paso de la edad se observa propensión creciente a la formación de placas neuríticas ("seniles") en los encéfalos de los individuos no dementes. Al principio aparecen en el hipocampo y parahipocampo, pero más tarde se diseminan. Se trata de agregados laxos de material argentófilo amorfo que contiene amiloide; se producen en números crecientes con el paso de la edad, y hacia el final del noveno decenio de vida son pocos los cerebros que carecen de ellos. Sin embargo, como demostraron Tomlinson y colaboradores, las placas encontradas en los encéfalos de ancianos mentalmente intactos son relativamente pocas en contraste con los grandes números observados en sujetos con enfermedad de Alzheimer. Aún más impresionante es la correlación de las marañas neurofibrilares y la enfermedad de Alzheimer. Se encuentran muy pocas marañas de esa clase en los encéfalos de individuos sanos desde el punto de vista mental y se hallan confinadas al hipocampo y la corteza entorrinal adyacente; en cambio, son mucho más abundantes y mejor diseminadas en los casos de enfermedad de Alzheimer.

Es común considerar que las placas neuríticas y los cambios neurofibrilares del tipo Alzheimer sólo representan una acelera-

ción del proceso natural del envejecimiento del encéfalo. Los autores de esta obra se inclinan más por la idea de que indican una *enfermedad adquirida relacionada con la edad*, análoga en este sentido a ciertas afecciones vasculares cerebrales. Diversas observaciones se inclinan en favor de este último criterio. En primer lugar, el *Homo sapiens* es la única especie animal en cuyo encéfalo senescente se reconocen con regularidad los cambios neurofibrilares y las placas neuríticas del Alzheimer; sólo en algunos perros y macacos ancianos se han observado unas cuantas estructuras del tipo de las placas (pero no cambios neurofibrilares), y nunca se han descrito en ratones ni ratas. Parece contrario a los principios de la biología que el envejecimiento del ser humano difiera del de las demás especies animales. En segundo lugar, algunas de las formas más graves de la enfermedad de Alzheimer ocurren durante la madurez, mucho antes de la época senil. En tercer lugar, estos cambios histopatológicos ocurren en proporción variable en otras enfermedades no relacionadas con el envejecimiento, como demencia pugilística [estado de "aturdimiento por golpes" (*punch-drunk*)], síndrome de Down, enfermedad de Parkinson posencefalítica y parálisis supranuclear progresiva. En cuarto lugar, se pueden reproducir las marañas neurofibrilares en el animal de experimentación mediante toxinas, como aluminio, vincristina, vinblastina y colchicina. Por último, una pequeña proporción de los casos de Alzheimer es familiar. En consecuencia, es más apropiado considerar la enfermedad de Alzheimer bajo las anomalías degenerativas a las que se dedicó el capítulo 39, en el que se habla más a fondo de este tema.

Casi toda estructura molecular dentro de las células está sujeta a modificaciones bioquímicas relacionadas con la edad, como formación de proteínas carbonilo, glucosilación de azúcares y cambios oxidativos en los lípidos. Algunos de esos fenómenos subcelulares contribuyen al proceso de envejecimiento (véase Smith CD y col. y Mrak y col., para más detalles), igual que la acumulación de mutaciones en el DNA mitocondrial y longitudes acortadas de los telómeros. Una de las alteraciones bioquímicas visibles es el hacinamiento cada vez mayor de gránulos de lipofuscina en el citoplasma de las neuronas, en ocasiones extremo. También hay acumulación neuronal de hierro y otros cuerpos de pigmento relacionada. Un hallazgo regular en hipocampos en envejecimiento son las alteraciones granulovasculares, sin que en ello influya el estado mental del individuo. Otro efecto del envejecimiento es la acumulación de concreciones que contienen amiloide (cuerpos amiláceos) alrededor de las raíces nerviosas y un poco en el espacio subpial.

Por supuesto, un hallazgo frecuente en la edad avanzada es ateroesclerosis cerebral, pero no es inherente al envejecimiento, como lo demuestra el hecho de que llega a ser grave en algunos individuos de 30 a 40 años de edad y casi inexistente en ciertos octogenarios. En pacientes normotensos tiende a presentarse en placas discretas dispersas sobre todo en la aorta y arterias cervicales (bifurcación carotídea y segmentos más altos), arterias cerebrales medias proximales, la unión vertebrobasilar y en porciones basilares del sistema arterial cerebral. En hipertensos y diabéticos es más difusa y se extiende hacia ramas más finas de arterias cerebrales y cerebelosas. En 25% de todos los cadáveres de individuos mayores de 70 años de edad se encuentran uno o más reblandecimientos isquémicos (infartos). Además de la enfermedad ateroesclerótica, en personas de edad avanzada las arterias basilares se tornan un poco más largas, tortuosas y opacas.

También se ha investigado con amplitud el flujo sanguíneo cerebral en la población anciana. La mayor parte de los estudios demuestra que el flujo disminuye con el paso de la edad al mismo tiempo que la tasa metabólica cerebral. Existe también un incremento de la resistencia vascular cerebral. Las disminuciones del flujo son un poco mayores en la corteza y menores en la sustancia blanca, y son todavía más notorias en las regiones prefrontales que en otras partes de los hemisferios. Obrist demostró una reducción de 28% del flujo sanguíneo cerebral hacia los 80 años de edad. No obstante, cada cohorte de ancianos sometidos a prueba contenía una proporción considerable de sujetos cuyo flujo sanguíneo cerebral era equivalente al de los testigos jóvenes. De hecho, en un grupo de varones de 72 años de edad seleccionados con rigor porque carecían de enfermedades, Sokoloff demostró que el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno cerebrales no diferían de los observados en varones normales de 22 años de edad. Sin embargo, en todos los ancianos estaba atenuado el metabolismo cerebral de la glucosa.

Con el paso de la edad aparece una tendencia general del electroencefalograma (EEG) a registrar lentitud del ritmo alfa, aumento de la actividad beta, disminución del porcentaje del sueño de ondas lentas y aumento de la intrusión de ritmos theta, en particular sobre los lóbulos temporales. Empero, las diferencias entre individuos son enormes.

Respecto a los neurotransmisores, es una convención que las concentraciones de acetilcolina, noradrenalina y dopamina disminuyen con el envejecimiento normal. También se ha demostrado que desciende la concentración de ácido gammaaminobutírico (GABA), sobre todo en la corteza frontal (Spokes y col.). Los análisis de necropsia de encéfalos humanos y animales no han podido demostrar una disminución de la concentración de serotonina o sus metabolitos relacionada con el paso del tiempo (McEntee y Crook). La valoración precisa de otros neurotransmisores ha sido difícil a causa de su notable labilidad en el material de necropsia. Los datos obtenidos en experimentos efectuados con ratas sugieren que el contenido de glutamato del encéfalo y el número de receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) se reducen con el paso de la edad, pero aún falta definir el significado funcional de esa observación. A diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer, el envejecimiento normal se acompaña sólo de anomalías ligeras e inconsistentes de la inervación colinérgica del hipocampo y la corteza. Esto sucede también con el contenido de acetilcolina y la actividad de la acetiltransferasa de la colina (enzima sintetizadora de la acetilcolina) en estas regiones y en las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert (sustancia innominada) y en otros núcleos del posencéfalo basal (Decker). También en estos casos es difícil juzgar la importancia de tales cambios, ya que pueden reflejar tan sólo la pérdida de células que se produce con el envejecimiento. McEntee y Crook han revisado de manera crítica los temas de la función colinérgica y glutamatérgica en el encéfalo senescente.

Cambios de los músculos y nervios durante el envejecimiento

Con la edad, los músculos esqueléticos pierden células (fibras) y experimentan reducción gradual de su peso, similar a lo que ocurre en el encéfalo. La atrofia de los músculos y la disminución de la fuerza y el rendimiento máximos son expresiones clínicas de estos cambios. Muchos procesos contribuyen a esta pérdida de masa muscular magra descrita como *sarcopenia*. Incluyen disminución de la actividad física; menor apetito relacionado con pérdida del olfato y concentraciones elevadas de colecistocinina, una hormona de la saciedad; otras alteraciones endocrinas, por ejemplo, disminución de los valores de hormona del crecimiento y andrógenos, y (igual que en el cerebro) acumulación de defectos subcelulares, como las mutaciones del DNA mitocondrial comentadas. Además, con el envejecimiento la pérdida lenta de neuronas motoras genera cierta atrofia por desnervación. Las observaciones de los autores de material neuropatológico indican que el desgaste incluye varios procesos —algunos principalmente miopáticos y otros relacionados con desuso o desnervación— por pérdida de neuronas motoras: en 80% de los individuos de más de 70 años de edad examinados encontraron atrofia por desnervación de los músculos gastrocnemios. También descubrieron que las fibras musculares perdidas se

sustituyen poco a poco por tejido conjuntivo endomisial y células adiposas. Por lo regular, las fibras que sobreviven son más delgadas de lo normal (posiblemente a causa de la atrofia por desuso), pero algunas aumentan de tamaño, lo que resulta en límites más amplios de lo normal del tamaño de las fibras. Los grupos de fibras que se encuentran en la misma etapa de atrofia se relacionan, sin lugar a dudas, con pérdida de la inervación motora. La reducción de la velocidad de conducción y de la amplitud de los potenciales de los nervios motores, y en mayor extensión de los nervios sensitivos, puede considerarse otro índice de pérdida de axones motores y sensitivos. Todos estos cambios son más notorios en las piernas que en otros sitios. Sin embargo, cuando Roos y colaboradores examinaron la velocidad contráctil y las tasas de descarga del músculo cuadríceps en hombres jóvenes y las compararon con las de hombres cercanos a los 80 años de edad, hallaron poca diferencia a pesar de una reducción de 50% de la fuerza de contracción voluntaria máxima desarrollada por los músculos en los ancianos.

En ocasiones repetidas se observa que la edad es un factor pronóstico importante en un gran número de enfermedades humanas, como en la polineuropatía de Guillain-Barré, cuya recuperación se vuelve lenta e incompleta en los grupos de edad geriátrica en comparación con la de los jóvenes. Al respecto, se presume que los cambios estructurales del envejecimiento en los nervios periféricos limitan la regeneración de la mielina y reducen el umbral por deficiencias de la transmisión eléctrica.

NEUROLOGÍA GERONTOLÓGICA

La *gerontología* se define como el estudio del envejecimiento y la *neurología gerontológica* como el estudio de los efectos del envejecimiento, tanto de éste propiamente dicho como de las enfermedades relacionadas con la edad que alteran el sistema nervioso. En comparación con la neurología pediátrica, estas disciplinas no han suscitado mucho interés. El médico joven se siente atraído más por las enfermedades que por los cambios aparentemente inmutables del envejecimiento y pone en duda si la medicina tiene alguna función relevante en el tratamiento de los trastornos neurológicos de los ancianos. Al respecto, los autores se manifiestan por una importancia indubitable de la medicina por la simple razón de que casi todos los pacientes neurológicos atendidos en la práctica son ancianos, sobre todo si se incluye a los que experimentan padecimientos vasculares del encéfalo. Además, muchas de sus afecciones se pueden prevenir o controlar por medios terapéuticos, entre ellas algunas deficiencias químicas (deficiencia de vitamina B en diabetes mellitus) y muchos de los cambios evolutivos restringidos frecuentes (presbiopía, etc.). Otras incluso se pueden convertir en ventajas: la mente olvidadiza de los ancianos y su sordera pueden ser utilizados en su beneficio para excusar muchas de sus fallas y ahorrarles esfuerzos y vergüenzas. Por añadidura, existe la necesidad de aconsejar al anciano sobre asuntos relacionados con la salud y las actividades diarias. Esto se observaba desde los tiempos de Cicerón, que en su obra *De senectute* instó a la práctica de la moderación en el ejercicio y la necesidad de prestar atención a la mente, que debe conservarse activa, pues de otra manera, al igual que una lámpara que no se carga con aceite, su luz se atenúa.

Al lograr la ciencia médica y las medidas de salud pública controlar éstas y otras enfermedades, el número de ancianos se incrementó y lo seguirá haciendo. El *U.S. Census Bureau* estimó que en el año 2000 había 31 millones de personas mayores de 65 años de edad en Estados Unidos y que 13 millones de ellas tenían más de 75 años. Al aumentar el número de ancianos, su atención demanda cada vez más energía de los médicos y mayor número de recursos de la sociedad.

Una vez que la persona anciana se deteriora desde los puntos de vista físico y mental hasta caer en un estado vegetativo, surgen de cuando en cuando algunos aspectos controvertidos, como la eutanasia y todos los problemas éticos que entraña. Los autores rechazan esta solución y se comprometen a aplicar todas las medidas que prevengan el dolor y el sufrimiento.

BIBLIOGRAFÍA

ALBERT ML, KNOEFEL JE (eds): *Clinical Neurology of Aging*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1994.

ALBERT MS: Memory decline: The boundary between aging and agerelated disease. *Ann Neurol* 51:282, 2002.

ANTEL JP, MINUK J: Neuroimmunology of aging, in Albert ML, Knoefel JE (eds): *Clinical Neurology of Aging*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1994, pp 121–135.

BALL MJ: Neuronal loss, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in the hippocampus with aging and dementia. *Acta Neuropathol* 27:111, 1977.

BENASSI G, D'ALESSANDRO R, GALLASSI R, et al: Neurological examination in subjects over 65 years: An epidemiological survey. *Neuroepidemiology* 9:27, 1990.

BLESSED G, TOMLINSON BE, ROTH M: The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 114:797, 1968.

BUELL SJ, COLEMAN PD: Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia. *Science* 206:854, 1979.

COLEMAN PD, FLOOD DG: Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 8:521, 1987.

COMFORT A: *The Biology of Senescence*, 3rd ed. New York, Elsevier, 1979.

CRITCHLEY M: The neurology of old age. *Lancet* 1:1221, 1931.

CRITCHLEY M: Neurologic changes in the aged. *J Chronic Dis* 3:459, 1956.

CROOK T, BARTUS RT, FERRIS SH, et al: Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change—Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 2:261, 1986.

CRUM RM, ANTHONY JC, BASSETT SS, FOLSTEIN MF: Population-based norms for the mini-mental status examination by age and educational level. *JAMA* 18:2386, 1993.

DAM AM: The density of neurons in the human hippocampus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 5:249, 1979.

DECKER MW: The effects of aging on hippocampal and cortical projections of the forebrain cholinergic system. *Brain Res* 434:423, 1987.

FISHER CM: Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology* 32:1358, 1982.

FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR: "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189, 1975.

FRIES JF: Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med* 303:130, 1980.

FRIES JF, CRAPO LM: *Vitality and Aging*. San Francisco, Freeman, 1981.

HAZZARD WR, BLASS JP, ETTINGER WH, et al (eds): *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1999.

JENKYN LR, REEVES AG, WARREN T, et al: Neurologic signs in senescence. *Arch Neurol* 42:1154, 1985.

KALLMAN FJ: Genetic factors in aging: Comparative and longitudinal observations on a senescent twin population, in Hoch PH, Zubin J (eds): *Psychopathology of Aging*. New York, Grune & Stratton, 1961.

KAYE JA, OKEN BS, HOWIESON DB, et al: Neurologic evaluation of the optimally healthy oldest old. *Arch Neurol* 51:1205, 1994.

KEMPER TL: Neuroanatomical and neuropathological changes during aging and dementia, in Albert ML, Knoefel JE (eds): *Clinical Neurology of Aging*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1994, pp 3–67.

KOKMEN E, BOSSEMEYER RW JR, BARNEY J, WILLIAMS WJ: Neurologic manifestations of aging. *J Gerontol* 32:411, 1977.

KOKMEN E, SMITH GE, PETERSEN RC, et al: The short test of mental status: Correlations with standardized psychometric testing. *Arch Neurol* 48:725, 1991.

KRAL VA: Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *J Can Med Assoc* 86:257, 1962.

LARRABEE GH, LEVIN HS, HIGH WM: Senescent forgetfulness: A quantitative study. *Dev Neuropsychol* 2:373, 1986.

MCENTEE WJ, CROOK TH: Serotonin, memory, and the aging brain. *Psychopharmacology* 103:143, 1991.

MORRISON JH, HAL RP: Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 278:412, 1997.

MORRISON LR: *The Effect of Advancing Age upon the Human Spinal Cord*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1959.

MRAK RE, GRIFFIN ST, GRAHAM DI: Aging-associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:1269, 1997.

MUELLER EA, MOORE MM, KERR DC, et al: Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology* 51:1555, 1998.

OBRIST WD: Cerebral circulatory changes in normal aging and dementia, in Hoffmeister F, Muller C (eds): *Brain Function in Old Age*. Berlin, Springer-Verlag, 1979, pp 278–287.

OLNEY RK: The neurology of aging, in Aminoff MJ (ed): *Neurology and General Medicine*, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 947–962.

POON LW: Differences in human memory with aging: Nature, causes, and clinical implications, in Birren JE, Schaie KW (eds): *Handbook of the Psychology of Aging*. New York, Van Nostrand Reinhold, 1985, pp 427–462.

ROOS MR, RICE CL, CONNELLY DM, VANDERVOORT AA: Quadriceps muscle strength, contractile properties, and motor unit firing rates in young and old men. *Muscle Nerve* 22:1094, 1999.

ROTH M, TOMLINSON BE, BLESSED G: Correlation between scores for dementia and counts of senile plaques in cerebral grey matter of elderly subjects. *Nature* 209:109, 1966.

RUSINICK H, DE SANTI S, FRIED D, et al: Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MRI imaging study of normal aging. *Radiology* 229:691, 2003.

SCHAIE KW, HERTZOG C: Fourteen-year cohort-sequential analyses of adult intellectual development. *Dev Psychol* 19:531, 1983.

SCHEIBEL M, LINDSAY RD, TOMIYASU U, SCHEIBEL AB: Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Exp Neurol* 47:392, 1975.

SHOCK MW: System integration, in Finch CE, Hayflick L (eds): *Handbook of the Biology of Aging*. New York, Van Nostrand Reinhold, 1977.

SMALL SA, TSAI WY, DELAPAZ R, et al: Imaging hippocampal function across the human life span: Is memory decline normal or not? *Ann Neurol* 51:290, 2002.

SMITH CD, CARNEY JM, STARKE-REED PE, et al: Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci* 88:10540, 1991.

SMITH GE, MALEC JF, IVNIK RJ: Validity of the construct of nonverbal memory: A factor-analytic study in a normal elderly sample. *J Clin Exp Neuropsychol* 14:211, 1992.

SOKOLOFF L: Effects of normal aging on cerebral circulation and energy metabolism, in Hoffmeister F, Muller C (eds): *Brain Function in Old Age*. Berlin, Springer-Verlag, 1979, pp 367–380.

SPOKES EGS, GARRETT NJ, ROSSOR MN, et al: Distribution of GABA in postmortem brain tissue from control, psychotic, and Huntington's chorea subjects. *J Neurol Sci* 48:303, 1980.

TINETTI ME, SPEECHLEY M: Prevention of falls among the elderly. *N Engl J Med* 320:1055, 1989.

TINETTI ME, SPEECHLEY M, GINTER SF: Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 319:1701, 1988.

TOMLINSON BE, BLESSED G, ROTH M: Observations on the brains of nondemented old people. *J Neurol Sci* 7:331, 1968.

TOMLINSON BE, BLESSED G, ROTH M: Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 11:205, 1970.

TOMLINSON BE, IRVING D: The numbers of limb motor neurons in the human lumbosacral spinal cord throughout life. *J Neurol Sci* 34:213, 1977.

VAN EXEL E, GUSSEKLOO J, DE CRAEN AJ, et al: Cognitive function in the oldest old: Women perform better than men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:29, 2001.

VERHAEGHEN P, MARCOEN A, GOOSSENS L: Facts and fiction about memory aging: A quantitative integration of research findings. *J Gerontol* 48:157, 1993.

WEINER WJ, NORA LM, GLANTZ RH: Elderly inpatients: Postural reflex impairment. *Neurology* 34:945, 1984.

WELLS TJ, DIOKNO AC: Urinary incontinence in the elderly. *Semin Neurol* 9:60, 1989.

fato de adenosina; los fármacos que inhiben este sistema reducen la formación de CSF (Cutler y Spertell). Los electrólitos entran a los ventrículos con mayor facilidad que al espacio subaracnoideo (contrario a lo que ocurre con el agua). También es sabido que la penetración de algunos fármacos y ciertos metabolitos depende de su solubilidad en los lípidos: los compuestos ionizados, como hexosas y aminoácidos, al ser relativamente insolubles en lípidos, entran en el CSF con lentitud, a menos que su ingreso se facilite mediante un sistema de transporte membranoso. Este tipo de difusión facilitada (por transportador) es estereoespecífico, es decir, el transportador (una proteína o un proteolípido específico) fija sólo los solutos que tienen configuración específica y a continuación los transporta a través de la membrana y los descarga en el CSF y el líquido intercelular.

Al parecer, los gradientes de difusión determinan la entrada de proteínas séricas en el CSF y el intercambio de dióxido de carbono. El agua y el sodio se difunden con facilidad tanto desde la sangre hacia el CSF y los espacios intercelulares como en la dirección contraria. Esto explica los efectos rápidos de los líquidos hipotónicos e hipertónicos que se inyectan por vía intravenosa.

Los estudios que utilizan técnicas de trazadores por radioisótopos demuestran que los diversos componentes del CSF (véase cuadro 2-1) están en equilibrio dinámico con los de la sangre. De manera semejante, el CSF de los ventrículos y los espacios subaracnoideos se encuentra en equilibrio con el líquido intercelular del encéfalo, la médula espinal y los nervios olfatorios y ópticos. Ciertas estructuras que antes se consideraba conservaban ese equilibrio —a saber, la *barrera hematocerebroespinal y la barrera encéfalo-CSF*— ahora se engloban bajo el término *barrera hematoencefálica*, con el que se designa todas las interfaces entre la sangre, el encéfalo y el CSF. El sitio de la barrera varía según los constituyentes del plasma: uno es el endotelio de los capilares coroideos y encefálicos; otro está constituido por la membrana plasmática y la adventicia (células de Rouget) de esos vasos, y un tercero es pericapilar y lo conforman las proyecciones de los astrocitos. El endotelio capilar impide la entrada de moléculas grandes (como albúmina) y otras, como las que se fijan a la albúmina, por ejemplo, colorantes de anilina (azul de tripano), bilirrubina y muchos medicamentos. Por su parte, la membrana plasmática capilar y los astrocitos bloquean la entrada al encéfalo de moléculas más pequeñas.

Las sustancias formadas en el sistema nervioso durante su actividad metabólica se difunden con rapidez hacia el CSF. Por tanto, éste tiene una clase de "acción de vertedero", en los términos de Davson, mediante la cual esos productos se eliminan hacia la sangre conforme el CSF se absorbe.

Circulación Harvey Cushing denominó de manera adecuada las vías del CSF como la "tercera circulación", haciéndolas comparables a las de la sangre y la linfa. Desde su principal sitio de formación, en los ventrículos laterales, el CSF fluye hacia abajo por el tercer ventrículo, el acueducto cerebral, el cuarto ventrículo y los agujeros de Magendie (mediales) y Luschka (laterales), y llega a los espacios subaracnoideos peribulbar y periespinal; desde ahí circula a través del tallo cerebral y en sentido rostral hasta las cisternas basal y ambiental, a través de la abertura tentorial, y por último corre hacia las superficies lateral y superior de los hemisferios cerebrales, donde se absorbe la mayor cantidad (fig. 30-1). La presión es más elevada en los ventrículos y disminuye en forma sucesiva a lo largo de las vías subaracnoideas. Las pulsaciones arteriales de los plexos coroideos ayudan a impulsar el líquido desde el sistema ventricular.

El líquido espinal siempre está en contacto con el líquido extracelular del encéfalo y la médula espinal, pero en condiciones normales la extensión del flujo global a través del parénquima encefálico es pequeña. Los tejidos periventriculares ofrecen resistencia a la entrada de CSF, y aunque esta presión a través del manto apenas es mayor que cero, el conducto ventrículo-foramino-subaracnoideo abierto dirige la mayor parte del flujo del CSF en esa dirección. Sólo si dicho conducto se obstruye, la presión a través del manto se eleva y comprime los tejidos periventriculares; en consecuencia, los ventrículos se agrandan y hay flujo transependimario de CSF.

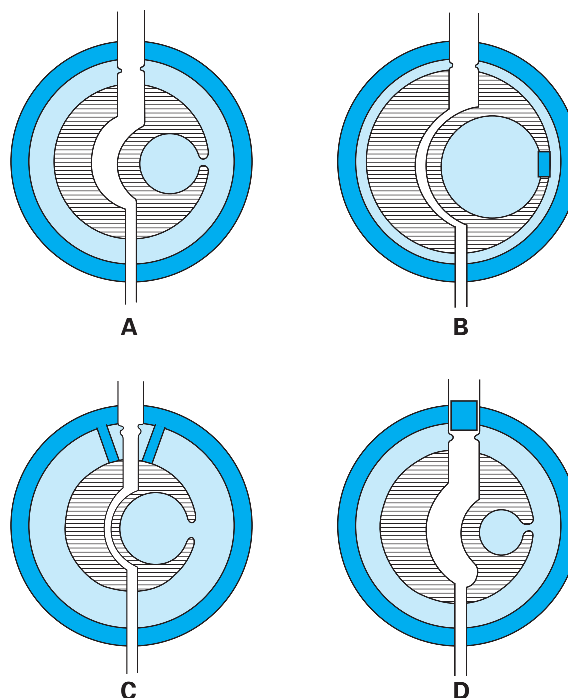


Figura 30-1. *A*, esquema de los tres componentes del contenido intracraneal: tejido cerebral que no puede comprimirse (*azul claro*), sistema vascular y CSF (*rayado*). *B*, con obstrucción ventricular. *C*, con obstrucción en los puntos de salida del CSF o cerca de ellos. *D*, con obstrucción de la salida venosa. (Redibujada de Foley, con autorización.)

Absorción El CSF se absorbe en las vellosidades aracnoideas, excrecencias microscópicas de la membrana aracnoidea que penetran en la duramadre y protruyen hacia el seno sagital superior y otras estructuras venosas. Ahí se agregan múltiples vellosidades para formar las granulaciones o cuerpos de Pacchioni, algunos de tamaño suficiente para producir indentación en la tabla interna de la bóveda craneal. Las vellosidades aracnoideas, más numerosas sobre el margen sagital de los hemisferios cerebrales a ambos lados del seno sagital superior, se ubican en la base del encéfalo y alrededor de las raíces de la médula espinal, y se cree que actúan como válvulas que permiten el "flujo de volumen" de CSF hacia la luz vascular, en una sola dirección. Sin embargo, los estudios de microscopia electrónica demuestran que esas vellosidades tienen una cubierta membranosa continua, muy delgada; por ello, el CSF pasa a través de ellas a una tasa de incremento lineal conforme las presiones de este líquido sobrepasan los 68 mmH_2O. Esta ruta pasiva no es la única forma de transporte del agua y otros contenidos del CSF. En micrografías electrónicas seriadas, Tripathi y Tripathi encontraron que las células mesoteliales de la vellosidad aracnoidea forman de manera continua vacuolas citoplásmicas gigantes con capacidad de transporte transcelular masivo. Las células del plexo coroideo también absorben ciertas sustancias, como penicilina y bases orgánicas; la acción bidireccional de estas células es similar a la de las células tubulares renales. En especímenes patológicos se demostró que algunas sustancias pasan entre las células ependimarias de los ventrículos y entran en los capilares y las vénulas subependimarias.

Es posible calcular la resistencia a la absorción de CSF y su ritmo de restitución, mediante la infusión y extracción de CSF bajo circunstancias controladas. La resistencia al paso de CSF

PARTE 4

CATEGORÍAS MAYORES DE LA ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

CAPÍTULO 30

TRASTORNOS DEL LÍQUIDO CEREBROESPINAL Y SU CIRCULACIÓN

Incluye hidrocefalia, seudotumor cerebral y síndromes de presión baja

En muchos de los capítulos que siguen se hace referencia a las formas en las que el líquido cerebroespinal (CSF) advierte sobre los procesos patológicos básicos de una amplia variedad de enfermedades inflamatorias e infecciosas, metabólicas, neoplásicas, desmielinizantes y degenerativas. Las alteraciones del CSF en estas circunstancias plantean problemas interesantes e importantes que los autores consideran necesario discutir, como los relacionados con los mecanismos de formación, circulación, absorción del CSF y, sobre todo, aumento de la presión intracraneal (PIC). En este capítulo también se aborda la hidrocefalia, el seudotumor cerebral y los síndromes que producen una marcada reducción de la presión en el compartimiento del CSF. En todas estas dolencias, las anormalidades primarias son las del CSF y su circulación. En el capítulo 2 se habla del CSF como auxiliar diagnóstico en neurología y en el capítulo 32 se estudian las reacciones infecciosas primarias e inflamatorias no infecciosas de la piaracnoides (leptomeninges) y el epéndimo de los ventrículos.

Unos cuantos datos históricos recuerdan que los conocimientos de la fisiología, química y citología del CSF son recientes. Aunque Quincke introdujo la punción lumbar en 1891, fue hasta 1912 cuando Mestrezat relacionó por primera vez los procesos patológicos con los cambios celulares y químicos del líquido cerebroespinal. En 1937, Merritt y Fremont-Smith publicaron su clásica monografía de los cambios del CSF en todos los tipos de enfermedad. La mayor parte de los conocimientos actuales de la citología del CSF data de finales de 1950, cuando aparecieron las técnicas de filtración de membrana (en particular el filtro de éster de celulosa o Millipore). Los estudios de Dandy (1919) y Weed (1935) son la base de los conocimientos actuales acerca de la formación, circulación y absorción del líquido cerebroespinal. Luego sobrevinieron los relevantes estudios de Pappenheimer y de Ames y colaboradores, y las monografías de Fishman y de Davson y colaboradores, contribuciones recientes imprescindibles. La citología del CSF se resume de manera informativa en las monografías de Dufresne y de Den Hartog-Jager (véase cap. 2, para referencias bibliográficas).

FISIOLOGÍA DEL LÍQUIDO CEREBROESPINAL

Al parecer, la función primaria del CSF es mecánica: sirve como un tipo de cubierta de agua para la médula espinal y el encéfalo que los protege de los golpes con potencial lesivo sobre la columna vertebral y el cráneo y contra los cambios agudos de la presión venosa. Además brinda flotación al encéfalo. Como señaló Fishman, el encéfalo, de cerca de 1 500 g de peso y cuyo contenido de agua se aproxima a 80%, pesa sólo 50 g cuando se suspende en el CSF, de modo que casi flota en él. Muchos de los mecanismos fisiológicos y químicos que se describen más adelante tienen como finalidad conservar hasta cierto punto constantes las relaciones de volumen y presión del CSF. Además, como el encéfalo y la médula espinal carecen de conductos linfáticos, el CSF sirve para eliminar ("acción de vertedero", véase más adelante) los productos de desecho del metabolismo cerebral, sobre todo CO_2, lactato y iones de hidrógeno. La composición del CSF se conserva dentro de límites estrechos a pesar de las alteraciones mayores en la sangre; por tanto, el CSF, junto con el líquido intercelular del encéfalo, ayuda a preservar el ambiente químico estable para las neuronas y sus fibras internas. No hay motivo para creer que el CSF tiene participación activa en el metabolismo de las células del encéfalo y la médula espinal.

El volumen intracraneal promedio en el adulto es de 1 700 ml; el volumen del encéfalo, de 1 200 a 1 400 ml; el del CSF varía entre 70 y 160 ml (volumen medio, 104), y el de la sangre es de unos 150 ml. Además, el espacio subaracnoideo espinal contiene 10 a 20 ml de CSF. Por tanto, el CSF ocupa menos de 10% de los espacios intracraneal e intraespinal; su proporción CSF en los ventrículos, cisternas y en los espacios subaracnoideos entre los hemisferios y los surcos cerebrales varía con la edad. Meese y colaboradores proyectaron esas variaciones en estudios de tomografía por computadora (CT): a los 60 años de edad la distancia entre los núcleos caudados y las astas anteriores se amplía de modo gradual 1.0 a 1.5 cm y el ancho del tercer ventrículo aumenta desde 3 hasta 6 mm.

Formación La aplicación de la técnica de perfusión ventriculocisternal por Pappenheimer y colaboradores hizo posible la medición precisa de las tasas de formación y absorción del CSF. En la actualidad se sabe con certeza que la tasa promedio de formación CSF es de 21 a 22 ml/h (0.35 ml/min), es decir, cerca de 500 ml/día, y que la totalidad de CSF se renueva cuatro o cinco veces al día.

Los plexos coroideos, localizados en el piso de los ventrículos laterales tercero y cuarto, son los sitios principales de formación de CSF (incluso una parte se forma después de que los plexos coroideos se resecan). Los vasos de paredes delgadas de los plexos permiten la difusión pasiva de sustancias desde el plasma sanguíneo hacia el espacio extracelular que rodea a las células coroideas. Asimismo, las células epiteliales coroideas, como otros epitelios secretorios, contienen organelos que indican su capacidad para una función secretora dependiente de energía (es decir, "transporte activo"). Los vasos sanguíneos de las regiones subependimarias y pial también contribuyen a la formación de CSF, y algunas sustancias entran a él con facilidad desde las meninges y los plexos coroideos. Por tanto, los electrólitos se equilibran con el CSF en todos los puntos de los espacios ventriculares y subaracnoideos, y lo mismo sucede con la glucosa. El transporte de sodio, el catión principal del CSF, se logra por acción de una bomba de intercambio de iones de sodio y potasio situada en la superficie apical de las células del plexo coroideo; la energía para esa actividad se obtiene del trifos-

al sistema venoso se ha denominado R_0 y puede expresarse en términos similares a la ley de Ohm ($E = IR$); el voltaje (E) refleja la diferencia de presión entre el CSF y el sistema venoso ($P_{LCE} - P_V$) que impulsa CSF al interior de los senos durales, y el equivalente de la corriente eléctrica, denominado I_f, representa el ritmo de flujo de CSF. En estado constante, es igual al ritmo de producción de CSF (0.3 ml/min). R_0, la resistencia a la absorción, que bajo circunstancias normales es aproximadamente 2.5, aumenta comprensiblemente cuando hay un bloqueo en la circulación de CSF. La ecuación para la absorción de CSF puede expresarse como $P_{LCE} - P_V = I_f \times R_0$. En consecuencia, cuando se reordena, $P_{LCE} = P_V + I_f \times R_0$; ya que el producto de $I_f \times R_0$ sólo es 0.8 mmHg, se aprecia que el principal contribuyente a la presión del CSF —medida, por ejemplo, por punción raquídea— es la presión venosa P_V. Es decir, las presiones del CSF e intracraneal (PIC), que están en equilibrio, derivan en gran parte de las presiones vasculares transmitidas y no de la resistencia al flujo de salida del CSF. En condiciones patológicas, como en la meningitis bacteriana y la hemorragia subaracnoidea, R_0 puede aumentar a valores que impiden la circulación del CSF y causar hidrocefalia.

Volumen y presión

En la posición de decúbito, la PIC, y en consecuencia la presión del CSF medida por punción lumbar, suele ser de 8 mmHg o 110 mmH_2O (1 mmHg equivale a 13.7 mmH_2O). Conforme la cabeza y el tronco se elevan de manera progresiva, el peso de la columna de CSF se añade en incrementos a la presión del espacio subaracnoideo lumbar, pero la PIC disminuye en igual proporción, de modo que está cerca de cero en la posición erguida. Como se describió, la presión del CSF está en equilibrio con la presión vascular capilar o prevenosa, en la que influyen principalmente los cambios circulatorios que alteran el tono arterial. Los incrementos de la presión arterial sistémica producen poco o ningún aumento de la presión en los capilares (a causa de la autorregulación), y por tanto la presión del CSF aumenta poco.

La inhalación o retención de CO_2 incrementa la P_{CO_2} sanguínea y produce el descenso correspondiente del pH del CSF. Mediante un mecanismo poco conocido, la acidificación del CSF actúa como un potente vasodilatador cerebral, por lo que causa un incremento en el flujo sanguíneo cerebral que conduce a hipertensión intracraneal. La hiperventilación, que reduce la P_{CO_2}, tiene el efecto opuesto: incrementa el pH y la resistencia vascular cerebral, por lo que reduce la presión del CSF. La maniobra de reducir el contenido arterial de CO_2 mediante hiperventilación se utiliza en el tratamiento de la PIC aguda elevada.

En contraste con la presión arterial, el aumento de la presión venosa ejerce un efecto inmediato sobre la presión del CSF al incrementar el volumen de sangre en venas, vénulas y senos durales. Cuando se comprimen las venas yugulares, hay un aumento de la PIC que se transmite al espacio subaracnoideo lumbar (a menos que haya un bloqueo raquídeo subaracnoideo). Ésta es la base de la prueba de Queckenstedt, que se menciona en el capítulo 2. En casos de bloqueo raquídeo, la presión en la pared del abdomen, que afecta las venas raquídeas abajo del punto de bloqueo subaracnoideo, incrementa aun la presión del CSF lumbar. La maniobra de Valsalva —lo mismo que la tos, los estornudos y los esfuerzos— ocasiona un incremento de la presión intratorácica, el cual se transmite a la yugular y luego hacia las venas cerebrales y espinales. La PIC se incrementa en la insuficiencia cardiaca, cuando las presiones venosas central y yugular se elevan. Los tumores mediastínicos, mediante la obstrucción de la vena cava superior, generan el mismo efecto. Estos aumentos se manifiestan a pesar de la presencia de válvulas en las venas yugulares. Cuando se detiene el corazón, cae la presión del CSF a cero.

TRASTORNOS DE LA PRESIÓN, EL VOLUMEN Y LA CIRCULACIÓN DEL LÍQUIDO CEREBROESPINAL

Incremento de la presión intracraneal

Consideraciones fisiológicas El cráneo y el canal vertebral intactos, junto con la hasta cierto punto firme duramadre, forman un contenedor rígido, de manera que un incremento de cualquier contenido —encéfalo, sangre o CSF— eleva la PIC. Además, un aumento en el volumen de cualquiera de esos tres componentes debe ser a expensas de los otros dos, relación que se conoce como la doctrina de Monro-Kellie. Aumentos pequeños del volumen del cerebro no incrementan de inmediato la PIC gracias a un efecto amortiguador compensador en el que el CSF se desplaza de la cavidad craneal al conducto raquídeo. Hay una deformación menor del cerebro y un estiramiento limitado de las envolturas durales relativamente inflexibles, en específico la hoz del cerebro (entre los hemisferios) y la tienda (entre estos últimos y el cerebelo). Una vez que se agotan estas medidas compensadoras, una masa dentro de un compartimiento dural origina desplazamiento o “herniación del cerebro” de ese compartimiento a uno adyacente. Un incremento mayor en el tamaño del cerebro siempre reduce el volumen de sangre intracraneal contenida en las venas y los senos durales. Además, se cuenta con evidencias de que el CSF se forma con más lentitud en estas circunstancias de elevación de la PIC. Estas relaciones de acomodación de volumen-presión ocurren de manera simultánea y se refieren con el término *equilibrio intracraneal* (el cambio en la PIC como resultado de un cambio determinado en el volumen intracraneal). A medida que continúan en aumento los volúmenes del cerebro, la sangre o el CSF, fallan los mecanismos de acomodación y se incrementa exponencialmente la PIC, como en la curva de adaptabilidad idealizada. La curva de adaptabilidad normal inicia su ascenso pendiente a una PIC aproximada de 25 mmHg. Después de ese punto, incrementos pequeños del volumen intracraneal causan aumentos notables de la PIC.

La diferencia numérica entre la PIC y la presión arterial media dentro de los vasos cerebrales se denomina *presión de riego cerebral* (PRC). Además de los cambios en el tejido cerebral mencionados (que se comentan con más detalle en el capítulo 17 en relación con sus signos clínicos), el aumento de la PIC hasta cifras similares a las de la presión arterial sistémica media causa finalmente una reducción extensa del flujo sanguíneo y el riego cerebral. En su forma más grave, esta isquemia global causa la muerte del cerebro. Grados menores de aumento de la PIC y disminución de la circulación cerebral causan infarto cerebral menos grave pero extenso, muy similar al que se presenta después de un paro cardiaco. En todas las circunstancias, el principal determinante del daño cerebral no es sólo la gravedad sino también el tiempo que perdura la disminución de la presión de riego del cerebro.

Se acredita a Lundberg el registro y análisis de las presiones intraventriculares por periodos prolongados en pacientes con tumores en el cerebro. Él encontró que la PIC está sujeta a fluctuaciones espontáneas periódicas, de las que describió tres tipos de ondas de presión a las que designó A, B y C. Demostró que sólo las ondas A son separables de las pulsaciones arteriales y respiratorias y de consecuencia clínica. Consisten en aumentos rítmicos de la PIC, hasta de 50 mmHg, que ocurren cada 15 a 30 min y duran alrededor de 1 min, o en elevaciones más pequeñas pero más prolongadas. Estas *ondas en meseta,* como se conocen ahora, coinciden con aumento del volumen sanguíneo intracraneal, quizá como resultado de una falla temporal de la autorregulación cerebrovascular. Rosner y Becker observaron que en ocasiones las ondas en meseta van precedidas de un breve periodo de hipotensión sistémica leve. En su

opinión, esa hipotensión ligera induce vasodilatación cerebral a fin de conservar el flujo sanguíneo normal. Cuando se recupera la presión arterial, la respuesta del tono cerebrovascular se retrasa; esto permite que se acumule el volumen sanguíneo en el lecho vascular dilatado y aumente la PIC. Esta explicación se apoya en la observación de un periodo breve de aumento inducido de la presión arterial que, paradójicamente, restablece el tono cerebrovascular normal y conduce al cese súbito de una onda en meseta.

Se demostró que la mortalidad y morbilidad altas de lesiones agudas por una masa cerebral se relacionan en buena medida con un incremento incontrolado de la PIC. En un adulto normal que se reclina con la cabeza y el tronco elevados 45 grados, la PIC se encuentra entre 2 y 5 mmHg. Valores hasta 15 mmHg no son peligrosos en sí mismos; de hecho, es posible conservar un riego cerebral adecuado con una PIC de 40 mmHg siempre y cuando la presión arterial permanezca normal. Como se comenta más adelante, pueden combinarse una PIC más alta o una PA más baja para reducir la presión de riego cerebral y causar daño isquémico difuso.

Causas de presión intracraneal elevada En la práctica clínica es posible identificar uno de varios mecanismos que causan una PIC elevada:

1. *Una masa cerebral o extracerebral*, como un tumor; infarto masivo con edema; contusión traumática extensa; hematoma parenquimatoso, subdural o extradural, o un absceso. Todos tienden a ser localizados y a deformar las partes adyacentes. La deformación cerebral es mayor localmente y, como se comentó, se compartimenta en un grado variable por divisiones durales.
2. *Tumefacción generalizada del cerebro,* como ocurre en estados isquémicos y anóxicos, insuficiencia hepática aguda, encefalopatía hipertensiva, hipercapnia y el síndrome hepatocerebral de Reye. En este caso, el aumento de la presión reduce la presión de riego cerebral, pero son mínimos los cambios del tejido porque el efecto en masa se distribuye en la totalidad del contenido craneal.
3. *Aumento de la presión venosa* debido a trombosis de un seno venoso cerebral, isuficiencia cardiaca u obstrucción de las venas mediastínicas superiores y yugulares.
4. *Obstrucción del flujo y absorción del CSF.* Si la obstrucción se encuentra dentro de los ventrículos o en el espacio subaracnoideo en la base del cerebro, se presenta hidrocefalia. También puede resultar de una afección meníngea extensa por causas infecciosas, carcinomatosas, granulomatosas o hemorrágicas. Si el bloqueo se limita a los sitios de absorción adyacentes a las convexidades cerebrales y el seno sagital superior, el ventrículo permanece de tamaño normal o crece sólo un poco, porque la presión sobre las convexidades se aproxima a la presión dentro de los ventrículos laterales (véase más adelante).
5. Cualquier *proceso que aumenta el volumen de CSF* (meningitis, hemorragia subaracnoidea) o, con menos frecuencia, que incrementa la producción de CSF (tumor del plexo coroideo).

Características clínicas de la presión intracraneal elevada (Véase asimismo cap. 17) Las manifestaciones clínicas de PIC elevada en niños y adultos son dolor de cabeza, náuseas y vómitos, somnolencia, parálisis ocular y papiledema. Después de varios días o más, el papiledema puede generar oscurecimiento visual periódico; si éste es prolongado, suele haber atrofia y ceguera (véase cap. 13 para un comentario más amplio). La vigilancia de la PIC con un dispositivo para presión insertado en la cavidad craneal permite establecer correlaciones aproximadas entre signos clínicos y valores de la PIC. Sin embargo, no debe olvidarse que los principales signos neurológicos de una masa intracraneal grande (dilatación pupilar, parálisis del oculomotor y la respuesta de Cushing, como se comenta en el cap. 17) se deben a desplazamiento del tejido cerebral y en consecuencia no guardan una relación estricta con la PIC. Como regla, los pacientes con PA normal se conservan mentalmente alertas con PIC de 25 a 40 mmHg, a menos que haya una desviación concurrente del tejido cerebral. Dicho de otra manera, no es posible atribuir un coma a una PIC elevada; sólo cuando ésta excede de 40 a 50 mmHg, disminuyen la presión de riego (PRC) y el flujo sanguíneo cerebrales hasta un grado que causa pérdida de la conciencia. Cualquier aumento adicional va seguido de inmediato de isquemia global y muerte cerebral. No obstante, con frecuencia se encuentran valores altos de PIC en casos de deformación cerebral, como se comenta en los capítulos 17 y 35, en el contexto de lesiones de la cabeza.

Según las observaciones de los autores, al parecer la desviación y herniación del cerebro que causa dilatación de la pupila del lado de una lesión en masa suele corresponder a una PIC de 28 a 34 mmHg. (Una vez más, es una asociación, no un efecto directo de la PIC elevada.) Sin embargo, hay muchas excepciones, como cuando la masa en el lóbulo temporal medial es contigua al tercer nervio, y con lesiones de crecimiento lento que pueden aumentar la PIC con pocos signos clínicos. Asimismo, la parálisis del oculomotor en uno o ambos lados no guarda una relación estricta con el grado de aumento de la PIC; este signo es más frecuente cuando el aumento de la PIC se debe a estados de tumefacción cerebral difusa, hidrocefalia, procesos meníngeos o seudotumor.

Las consecuencias del aumento de la PIC difieren *en lactantes y niños pequeños,* cuyas estructuras craneales no se han cerrado. En estos casos, el problema clínico incluye la diferenciación de otros tipos de crecimiento de la cabeza con hidrocefalia o sin ella, como macrocrania constitucional o un cerebro crecido (macroencefalia, o afecciones metabólicas hereditarias, como las enfermedades de Krabbe, Alexander, Tay-Sachs y la degeneración espongiforme del cerebro de Canavan), así como exclusión de hematoma e higroma subdural, hemorragia ventricular neonatal y varios tumores y quistes.

Vigilancia de la presión intracraneal

Un gran número de pruebas indica que el resultado final en pacientes con lesiones intracraneales en masa es mejor cuando se conservan cifras de PIC mucho menores que las que alteran el riego cerebral. Una PIC menor de 20 mmHg debe considerarse blanco de atención terapéutica, ya que la curva de adaptabilidad se torna pendiente después de ese nivel y los pequeños incrementos del volumen cerebral pueden causar aumentos de presión considerables. Por desgracia, la medición directa de la PIC y las medidas enérgicas para contrarrestar las presiones elevadas no producen resultados uniformemente benéficos y —tras dos decenios de popularidad— el uso rutinario de la vigilancia de la PIC aún es controversial. Parte del problema puede relacionarse con la duración de la vigilancia y la selección adecuada de los pacientes para el tratamiento agresivo de incremento de la PIC. La inserción de un monitor sólo se justifica si la medición de la PIC se emplea como una guía para el tratamiento médico y para definir el tiempo de la descompresión quirúrgica. La perspectiva de aminorar la lesión subyacente, la edad del paciente y la(s) enfermedad(es) médica(s) también intervienen en la decisión de instituir este tipo de control. Los autores acostumbran medir la PIC con un monitor fibróptico o un dren intraventricular permanente en pacientes que pueden salvarse de otra manera, que están estuporosos o comatosos y en quienes una masa intracraneal traumática o de otra índole originó una desviación de estructuras intracraneales o tumefacción cerebral generalizada grave. El monitor suele colocarse en el mismo lado de la lesión en masa.

El tratamiento de urgencia del incremento de la PIC se considera en detalle en los capítulos 34 y 35 en relación con la enfermedad vascular cerebral y el traumatismo cerebral. Puede encontrarse una revisión completa en la monografía de cuidados intensivos (Ropper) que se lista en la bibliografía.

Hidrocefalia obstructiva (a tensión)

En esencia, es un trastorno en el que hay obstrucción del CSF en algún sitio de la vía ventricular o el acueducto, a la altura de los agujeros bulbares de salida (de Luschka y de Magendie) o en el espacio subaracnoideo basal. Como consecuencia, el CSF se acumula dentro de los ventrículos bajo presión cada vez mayor, lo que los hace aumentar de tamaño y expande los hemisferios. Como se comentó, en lactantes o niños pequeños aumenta el tamaño de la cabeza porque los hemisferios cerebrales en expansión separan las suturas de los huesos del cráneo.

En cuanto a la terminología, debe hacerse notar que el término *hidrocefalia* (que literalmente significa "cerebro de agua") se aplica a menudo pero de manera incorrecta al crecimiento pasivo de los ventrículos como consecuencia de atrofia cerebral, es decir, *hidrocefalia de vacío* o *ex vacuo*, y al aumento del tamaño ventricular que se debe a falla de desarrollo del encéfalo, estado que se conoce como *colpencefalia*. Estos trastornos se refieren con tanta frecuencia como hidrocefálicos que es muy poco probable que las cosas cambien; por ello, los autores consideran preferible el término *hidrocefalia a tensión* para los tipos obstructivos en los que el CSF está o estuvo bajo presión incrementada.

Dandy y Blackfan introdujeron, en 1914, los términos poco acertados *hidrocefalia comunicante* e *hidrocefalia no comunicante (obstructiva)*. El concepto hidrocefalia comunicante se basó en la observación de que el colorante que se inyecta en un ventrículo lateral se difunde con facilidad hacia el espacio subaracnoideo lumbar y que el aire que se inyecta en éste pasa hacia el sistema ventricular; en otras palabras, los ventrículos están en comunicación con el espacio subaracnoideo espinal. Si el líquido espinal lumbar se mantenía sin coloración tras la inyección del colorante, se asumía que la hidrocefalia era obstructiva o no comunicante. En realidad, la distinción entre ambos tipos no es fundamental porque todas las formas de hidrocefalia a tensión son obstructivas y la oclusión nunca es completa. La obstrucción acueductal aguda y completa es incompatible con la supervivencia durante más de unos cuantos días. Los autores sugieren que una terminología más apropiada es aquélla en la que se indica el sitio de la obstrucción, por ejemplo, *hidrocefalia obstructiva meníngea, obstructiva acueductal* u *obstructiva a tensión del tercer ventrículo*.

Patogénesis de la hidrocefalia obstructiva

Son muchos los sitios donde suele darse la obstrucción del CSF. Un agujero de Monro puede bloquearse por un tumor o por la desviación horizontal resultante de una gran lesión hemisférica unilateral que ocupa espacio, lo que genera ampliación de un ventrículo lateral o de parte de éste. Es posible que los grandes tumores del tercer ventrículo (p. ej., quiste coloide) bloqueen ambos agujeros de Monro, lo que lleva a la dilatación de ambos ventrículos laterales. El acueducto de Silvio —estrecho en su inicio en condiciones normales— puede ocluirse por diversas lesiones del desarrollo o adquiridas con gliosis periacueductal (atresia o bifurcación determinadas de manera genética, ependimitis, hemorragia, tumor); en este caso la obstrucción genera dilatación del tercer ventrículo y ambos ventrículos laterales. En los casos hereditarios que informaron Bickers y Adams, la transmisión ocurrió en tres generaciones de hombres. Si la obstrucción se encuentra en el cuarto ventrículo, la dilatación abarca hasta el acueducto. Otros sitios de obstrucción de las vías del CSF son los agujeros de Luschka y de Magendie (p. ej., insuficiencia congénita de la abertura de los agujeros o síndrome de Dandy-Walker) o, lo que es más común, el espacio subaracnoideo alrededor del tallo cerebral debido a una meningitis fibrosante posinflamatoria o poshemorrágica. Estas últimas formas de obstrucción resultan en aumento de tamaño de todo el sistema ventricular, incluso el cuarto ventrículo. Un antiguo pero aún útil adagio atribuido a Ayer dice que el ventrículo más cercano a la obstrucción es el que más se agranda; por ejemplo, la oclusión de las vías basales del CSF produce aumento desproporcionado del cuarto ventrículo, y una masa que obstruye el cuarto ventrículo causa mayor dilatación del tercer ventrículo que de los ventrículos laterales.

Otros posibles sitios de obstrucción son los espacios subaracnoideos sobre las convexidades cerebrales. Un tema de gran interés práctico y también teórico es establecer si la hidrocefalia puede ser causada por una obstrucción meníngea sobre las convexidades de los hemisferios cerebrales —en el sitio de las vellosidades aracnoideas— o un bloqueo de los senos venosos en los que se absorbe el CSF. Russell, en su extenso material neuropatológico y su revisión de la literatura mundial, no encontró un ejemplo bien documentado de cualquiera de esas causas sugeridas; lo mismo ocurre en cuanto al material anatomopatológico reunido por RD Adams, colega de los autores. Es más, sólo unos cuantos experimentos en animales a los que se ocluyen todas las venas de drenaje dieron por resultado hidrocefalia a tensión con aumento de tamaño de los ventrículos laterales. Aun así, Gilles y Davidson postulan que la hidrocefalia a tensión en niños puede deberse a ausencia congénita o a número deficiente de vellosidades aracnoideas, y Rosman y Shands informaron un caso que atribuyeron a incremento de la presión venosa intracraneal. Las dudas de los autores para aceptar estos ejemplos responden a la dificultad del patólogo para juzgar la permeabilidad del espacio subaracnoideo basilar; éste puede evaluarse con más facilidad mediante estudios radiológicos que por medios neuropatológicos. En teoría, como se mencionó antes, si la obstrucción es vasta, cerca (o dentro) del seno sagital superior, el CSF se acumula bajo presión tanto fuera del encéfalo como en el interior de éste y los ventrículos no aumentan de tamaño o sólo un poco y después de un periodo prolongado.

La excepcional imagen radiológica de espacios subaracnoideos agrandados sobre y entre los hemisferios cerebrales relacionados con agrandamiento modesto de los ventrículos laterales se diagnostica como *hidrocefalia externa*. Aunque este trastorno existe, muchos de los casos así designados fueron más bien ejemplos de higromas subdurales esporádicos o familiares o de quistes meníngeos.

Procesos como la hemorragia subaracnoidea y la cerebral, que irrumpen en los ventrículos y expanden con rapidez el volumen del CSF, producen la forma más dramática de *hidrocefalia aguda*; la obstrucción de la circulación del CSF puede localizarse dentro del sistema ventricular o en las meninges basales. El síndrome clínico correspondiente se describe más adelante.

Cabría esperar que el aumento de la tasa de formación o la disminución de la tasa de absorción ocasionara que el CSF se acumulara y la PIC se incrementara. La única causa conocida de sobreproducción de CSF es el papiloma del plexo coroideo, pero incluso en ese trastorno también suele haber obstrucción ventricular del tercero o cuarto ventrículos o de un ventrículo lateral. Es característico que en estos casos haya tanto dilatación generalizada del sistema ventricular y de las cisternas basales (tal vez a causa del aumento del volumen del CSF) como aumento asimétrico

del tamaño de los ventrículos laterales, debido a obstrucción de un agujero de Monro.

Cuadro clínico de la hidrocefalia crónica Varía con la edad del paciente y la cronicidad del trastorno. Se reconocen cuatro síndromes clínicos principales: uno que ocurre muy temprano durante la vida y produce aumento del tamaño de la cabeza (*hidrocefalia a tensión manifiesta*). Otro en el que la hidrocefalia se vuelve sintomática después de que las suturas craneales se fusionan y en el que la cabeza conserva su tamaño normal (*hidrocefalia oculta*). El tercero es una forma especial de la hidrocefalia oculta: la estacionaria o compensada de la vida adulta (*hidrocefalia normotensa*). El cuarto tipo es la hidrocefalia aguda.

Hidrocefalia manifiesta congénita o infantil Los huesos craneales se fusionan hacia el final del segundo año; para que la cabeza aumente de tamaño la hidrocefalia a tensión debe desarrollarse antes de esta época. Puede comenzar *in utero*, pero suele suceder en los primeros meses de vida. Incluso hasta los cinco años de edad (y rara vez después), el incremento notable de la PIC, en particular si evoluciona con rapidez, puede separar las suturas recién formadas (diastasis). La hidrocefalia a tensión, incluso de grado leve, también moldea la forma del cráneo al principio de la vida: en las radiografías la tabla interna se nota adelgazada de manera desigual, una apariencia que se conoce como “plata martillada” o similar a impresiones de las circunvoluciones o marcas digitales. Las regiones frontales son inusualmente prominentes (abombadas) y el cráneo tiende a ser braquicéfalo, excepto en el síndrome de Dandy-Walker, en el que la cabeza es dolicocéfala a causa del abombamiento del occipucio por aumento de tamaño de la fosa posterior. Cuando el aumento de tamaño del cráneo es notable, la cara se ve hasta cierto punto pequeña y comprimida, y la piel sobre los huesos craneales está tensa y delgada, lo que revela venas distendidas prominentes.

Las causas usuales de este trastorno son: 1) hemorragia de la matriz intraventricular en niños prematuros, 2) infecciones fetales y neonatales, 3) malformación de Chiari tipo II, 4) atresia y estenosis acueductal y 5) síndrome de Dandy-Walker.

En este tipo de hidrocefalia, la cabeza suele aumentar de tamaño con rapidez y pronto sobrepasa la percentila 97. Las fontanelas anterior y posterior se encuentran tensas incluso cuando el paciente está en posición erguida. El lactante se muestra irritable, se alimenta mal y puede vomitar con frecuencia. Conforme el aumento de tamaño del encéfalo prosigue, sobreviene un estado de torpor y el lactante se ve lánguido, desinteresado por lo que sucede a su alrededor e incapaz de conservar la actividad. Más tarde se observa que los párpados superiores están retraídos y que los ojos tienden a mirar hacia abajo; ocurre parálisis de la mirada hacia arriba y las escleras por arriba de los iris son visibles. Éste es el llamado signo de la puesta del sol (crepuscular) y se atribuye de manera incorrecta a presión de los lóbulos frontales hacia abajo sobre los techos de las órbitas. Su desaparición tras efectuar derivación de los ventrículos laterales y tercero indica que se debe a presión hidrocefálica sobre el tegmento mesencefálico. El lactante adopta poco a poco una postura de flexión de las extremidades superiores y de flexión o extensión de las piernas. Por lo general se encuentran signos de afección del fascículo corticoespinal. Los movimientos son débiles y a veces los brazos están trémulos. No hay papiledema, pero más tarde los discos ópticos se tornan pálidos y la visión se reduce. Si la hidrocefalia se detiene, el lactante o el niño tendrá retraso pero es probable que conserve la capacidad verbal. Es posible que la cabeza sea tan grande que el niño no pueda sostenerla y deba permanecer en cama; si ésta aumenta sólo un poco, quizá el niño pueda sentarse pero no erguirse, o bien erguirse pero no caminar; si puede caminar, será torpe. Las exacerbaciones agudas de la hidrocefalia o una enfermedad febril intercurrente pueden producir vómito, estupor o coma.

Los aspectos especiales de la hidrocefalia congénita relacionados con la malformación de Chiari, atresia y estenosis acueductales y el síndrome de Dandy-Walker se estudian en el capítulo 38.

Hidrocefalia a tensión oculta En este caso la hidrocefalia se hace evidente sólo después de que las suturas craneales cierran (fig. 30-2). Las causas de obstrucción del flujo del CSF son diversas y algunas son congénitas, pero los síntomas pueden retrasarse tanto como hasta la adolescencia, el inicio de la vida adulta o, lo que es más común, incluso más tarde. En algunos casos la alteración origina *hidrocefalia normotensa*, como se revisa más adelante y en el capítulo 7. El cuadro clínico de la hidrocefalia oculta y el curso de la enfermedad son muy variables. Algunos casos de hidrocefalia retenida son en realidad del tipo oculto porque la enfermedad no se reconoce durante la vida o se descubre sólo de manera casual al obtener imágenes del encéfalo o en el examen de necropsia. En otros casos los síntomas son intermitentes y hasta cierto punto leves; en otros más, progresan con lentitud o rapidez y dan la impresión clínica de enfermedad subaguda.

En ocasiones el paciente se queja de cefaleas bifrontales o bioccipitales, pero éstas no son muy frecuentes. Otros síntomas y signos son sobre todo los de un trastorno del lóbulo frontal de la mentalidad o de la marcha. Son características la lentitud de la respuesta mental, la falta de atención, la distractibilidad, la perseverancia y la incapacidad para planear actividades o mantener cualquier tipo de función cognitiva compleja. Las reacciones inmediatas a los estímulos verbales y de otros tipos son normales, aunque la memoria puede estar un poco alterada. La ausencia de apraxia, agnosia o afasia es sobresaliente. La marcha se deteriora pronto durante la evolución de la hidrocefalia, puede presentarse incluso años antes de que se manifiesten otros síntomas. Es difícil caracterizar los aspectos distintivos del deterioro de la marcha, pero más adelante se comentan los principales, en “Hidrocefalia



Figura 30-2. MRI de hidrocefalia a tensión del adulto a causa de estenosis congénita del acueducto cerebral. Hay movimiento transependimario de agua que se manifiesta en la señal T2 que rodea los ventrículos laterales. El tercer ventrículo, pero no el cuarto, estaba aumentado de tamaño.

normotensa". Los autores observaron unos cuantos casos en adultos en los que el trastorno de la marcha apareció de manera repentina y podía confundirse con accidente vascular cerebeloso. Los reflejos de succión y de empuñadura de las manos y los pies están presentes de manera variable; los reflejos plantares a veces son extensores. Por último, puede presentarse incontinencia de esfínteres, a menudo sin conciencia del paciente.

La hidrocefalia oculta que se debe a crecimiento tumoral se expone en el capítulo 31.

Cuadro clínico de la hidrocefalia aguda Resulta sorprendente lo poco que se escribe acerca de este síndrome a pesar de su frecuencia en el ejercicio clínico. Se observa más a menudo en caso de hemorragia subaracnoidea por aneurisma roto y con menos frecuencia por hemorragia de una malformación arteriovenosa o por una hemorragia hemisférica profunda que se diseca hacia los ventrículos; también puede ser el resultado de la obstrucción de la circulación de CSF hacia el cuarto ventrículo por un tumor o hemorragia del cerebelo o tallo cerebral, o en el interior de las cisternas basales por infiltración neoplásica de las meninges, aunque este último proceso tiende a evolucionar de manera subaguda. El paciente se queja de cefalea intensa y a menudo de oscurecimiento de la visión, puede vomitar y luego se torna somnoliento o estuporoso durante minutos u horas. En todos los casos se presentan signos de Babinski bilaterales, y en las etapas avanzadas, relacionadas con coma, hay incremento del tono en las extremidades inferiores y postura extensora. Al principio del proceso las pupilas son de tamaño normal y los ojos pueden vagar en sentido horizontal; conforme los ventrículos aumentan más de tamaño, las pupilas se vuelven mióticas, los ojos dejan de moverse y adoptan una posición ortotópica o puede haber parálisis bilaterales del abductor y limitación de la mirada hacia arriba. La rapidez con que la hidrocefalia se desarrolla determina la presencia de papiledema acompañante. Si se deja sin tratamiento, al final las papilas se dilatan de manera simétrica, los ojos dejan de responder a las maniobras oculocefálicas y las extremidades se tornan flácidas. Pocas veces un paro cardiaco imprevisto ocurre en este momento, incluso en una etapa temprana de la evolución de la hidrocefalia; esta complicación se observa más en niños y puede presagiarla la compresión cerebral en las cisternas perimesencefálicas, detectable mediante estudios de imagenología.

El tratamiento consiste en drenar el CSF, lo que suele efectuarse con un catéter ventricular o mediante punción lumbar si es indudable la comunicación entre todos los compartimientos del CSF; la punción entraña ciertos riesgos si el líquido se extrae con rapidez, porque se produce un gradiente de presión entre las regiones encefálica y raquídea.

Efectos neuropatológicos de la hidrocefalia a tensión La expansión ventricular tiende a ser máxima en las astas frontales, lo que explica el trastorno hidrocefálico de las funciones del lóbulo frontal y la actividad motora de los núcleos basales-frontales en todas las formas de hidrocefalia. La sustancia blanca central cede a la presión, en tanto que la sustancia gris cortical, los tálamos, los núcleos basales y las estructuras del tallo cerebral se mantienen indemnes hasta cierto punto. Sobreviene un incremento del contenido de líquido intersticial en el tejido adyacente a los ventrículos laterales que se detecta con facilidad en la MRI (fig. 30-2). Las fibras mielínicas y los axones se lesionan, pero no al grado que cabría esperar a causa de la compresión; grados menores de gliosis astrocítica y de pérdida de oligodendrocitos en el tejido afectado se encuentran en extensión decreciente conforme están más lejos los ventrículos y representan una atrofia hidrocefálica del encéfalo. Es característico que los ventrículos estén desprovistos de epéndimo y que los plexos coroideos estén aplanados y fibróticos. Se dice que las luces de los capilares cerebrales en las preparaciones de biopsia están estrechadas, un hallazgo que es difícil valorar.

Hidrocefalia normotensa

(Véanse también págs. 105 y 106)

En las enfermedades meníngeas y ependimarias no progresivas puede desarrollarse hidrocefalia y alcanzar un nivel estable. Se dice que "se compensa", en el sentido de que la formación de CSF se equilibra con su absorción: la formación disminuye un poco, tal vez como consecuencia de la compresión de los plexos coroideos; la absorción se incrementa en proporción con la presión del CSF. La PIC disminuye de manera gradual una vez que el equilibrio se alcanza, aunque aún se conserva en un gradiente un poco elevado desde el ventrículo hacia la cisterna basal y hacia el espacio subaracnoideo cerebral. Se llega a una etapa en la que *la presión CSF alcanza un nivel normal elevado de 150 a 200 mm*H_2O mientras el paciente aún muestra los efectos cerebrales del estado hidrocefálico. El nombre que aplicaron Hakim, Adams y Fisher fue *hidrocefalia a presión normal* o *normotensa* (HNT).

Una *tríada de datos clínicos* es característica de la HNT: trastorno de la marcha que progresa con lentitud, alteración de la función mental e incontinencia de esfínteres. También pueden ocurrir reflejos de prensión y ataques de caídas, pero no hay signos de Babinski. Rara vez hay dolores de cabeza y no se observa papiledema.

Como se comenta en el capítulo 7, la *alteración de la marcha* puede ser de varios tipos diferentes; algunas de ellas son difíciles de clasificar, pero predominan ciertas características. Más a menudo adopta la forma de inestabilidad y trastorno del equilibrio, con las mayores dificultades para subir escaleras y los andenes (Fisher). La debilidad y la sensación de fatiga en las piernas también son quejas frecuentes, aunque la exploración tal vez no descubra paresia o ataxia. En HNT, la marcha puede dar la impresión de enfermedad de Parkinson, con pasos cortos y postura encorvada hacia delante, pero no hay rigidez, lentitud de los movimientos alternantes o temblor. Otros pacientes experimentan caídas inexplicables, a menudo hacia atrás, pero a la inspección casual de la marcha es posible que no muestren ninguna anomalía. Cuando el trastorno permanece sin tratamiento, los pasos se vuelven más cortos, con pesadez y caídas; por último, ponerse de pie y sentarse se torna imposible, e incluso volverse mientras se está acostado en la cama. Fisher se refiere a este estado avanzado como "astasia o abasia hidrocefálicas".

En los casos que han encontrado los autores, las alteraciones mentales han sido, en sentido amplio, de carácter "frontal" y comprenden sobre todo apatía, pereza de pensamiento y acciones y ligera falta de atención. La perturbación de la memoria suele ser un componente del problema total y predomina en algunos casos, por cuya razón se establece el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Suele haber cierto grado de indiferencia afectiva, pero el paciente hace pocos comentarios emocionales. El estudio extenso de 63 pacientes realizado por De Mol corroboró en gran parte esas impresiones, pero también encontró dificultades en las habilidades verbales, gráficas y de cálculo que no han impresionado a los autores. Resulta notable que los enfermos con dificultades verbales no mejoraran con la derivación, lo que sugiere a los autores que tenían una demencia degenerativa. Por desgracia, además de los defectos comentados, que pueden obtenerse mediante pruebas de rutina, los autores no han encontrado que las pruebas psicológicas tengan gran valor en el diagnóstico de HNT. Los *síntomas urinarios* aparecen en una etapa tardía del curso de la enfermedad. Al principio consisten en necesidad urgente de orinar y micción frecuente. Más tarde la necesidad urgente se acompaña de incontinencia y por último se observa "incontinencia del lóbulo frontal", en la que el paciente es indiferente a la pérdida de la continencia.

Este síndrome de HNT puede ocurrir después de hemorragia subaracnoidea por un aneurisma roto o un trauma craneoencefálico, una meningitis aguda resuelta o una meningitis crónica (tuber-

culosa, sifilítica o de otros tipos), enfermedad de Paget de la base del cráneo, mucopolisacaridosis de las meninges y acondroplasia. Sin embargo, en la mayor parte de los casos la causa no puede establecerse, aunque al parecer se debe a meningitis fibrosante asintomática. Las observaciones de Fisher apoyan que el síndrome se debe al efecto mecánico del crecimiento ventricular en el cerebro adyacente. Este autor notó que una disminución del tamaño ventricular, incluso mediante compresión extrínseca de acumulaciones subdurales, se acompaña de mejoría clínica.

La verificación del diagnóstico de HNT y la selección de los pacientes para derivación ventriculoauricular o ventriculoperitoneal presenta dificultades. Debe realizarse una punción lumbar con fines diagnósticos y medirse con cuidado la presión. Como ya se dijo, los ventrículos grandes, incluso con una presión normal, ejercen fuerza contra los fascículos en la sustancia blanca cerebral. En la mayor parte de los casos de HNT, la presión del CSF está por arriba de 155 mmH_2O, pero el trastorno ocurre pocas veces con presiones bajas, en casos raros tan bajas como 130 mmH_2O o incluso menos. En la experiencia de los autores, el estudio de CT (como se muestra en la figura 30-3: ventrículos crecidos sin atrofia de las circunvoluciones), la cisternografía con radionúclidos (reflujo al interior de los ventrículos y difusión pericerebral tardía) y en particular la respuesta clínica a la extracción de CSF, han sido los exámenes auxiliares más útiles (véase más adelante). Sin embargo, los hallazgos no siempre son claros y varias series pequeñas sugieren que una prueba negativa no excluye el beneficio por una derivación (véase, por ejemplo, Walchenbach y col.). Es más, en estas mismas series, la mejoría después de la extracción de CSF ha tenido un valor de predicción alto de éxito con la derivación. La distancia de las astas frontales de los ventrículos laterales, observada mediante el estudio de CT, también se considera una señal de posible éxito de la derivación ventricular (véase más adelante). Es más relevante el aumento desproporcionado del sistema ventricular en comparación con el grado de atrofia cortical, a juzgar por la apariencia de la CT y de las imágenes de resonancia magnética. Las diversas fórmulas diseñadas para valorar esa relación son difíciles de manejar, pero a continuación se brindan algunos lineamientos que relacionan el tamaño ventricular con el resultado del tratamiento. La MRI puede indicar cierto grado de egreso transependimario de agua que rodea los ventrículos, pero éste no es siempre el caso y en ocasiones el signo es difícil de distinguir del cambio en la sustancia blanca periventricular que es propio de los ancianos.

La vigilancia de la presión del CSF durante un periodo prolongado puede mostrar incrementos intermitentes de la presión, que tal vez corresponden a las ondas A de Lundberg, pero esto no resulta práctico en muchos de los casos. Según Katzman y Hussey, la infusión de 0.76 ml/min de solución salina isotónica durante 30 a 60 min en el espacio subaracnoideo lumbar ocasiona un incremento de la presión (300 a 600 mmH_2O) que no se observa en individuos normales. En teoría, esta prueba debe permitir cuantificar lo adecuado de la absorción del CSF, pero hasta la fecha los resultados son impredecibles. En opinión de los autores, es dudosa la eficacia de los derivados de esta infusión y de las pruebas para vigilar la tendencia de la presión.

A menudo el drenaje de grandes cantidades de CSF (20 a 30 ml o más) mediante punción lumbar ocasiona una mejoría clínica en la estación y la marcha durante algunos días, aunque este cambio puede no ser notorio durante varias horas después de la punción lumbar. Como ya se mencionó, la mejoría objetiva de la marcha tras el drenaje espinal es una forma práctica de seleccionar a los pacientes para operaciones de derivación cuando el cuadro clínico no es muy claro, pero la prueba de ninguna manera es infalible. Cuando surgen dudas sobre los efectos de la punción lumbar, los autores hospitalizan a los pacientes e insertan un dren lumbar durante tres días, para drenar alrededor de 50 ml de CSF diarios y observar la respuesta en la marcha y la actividad mental. Merece

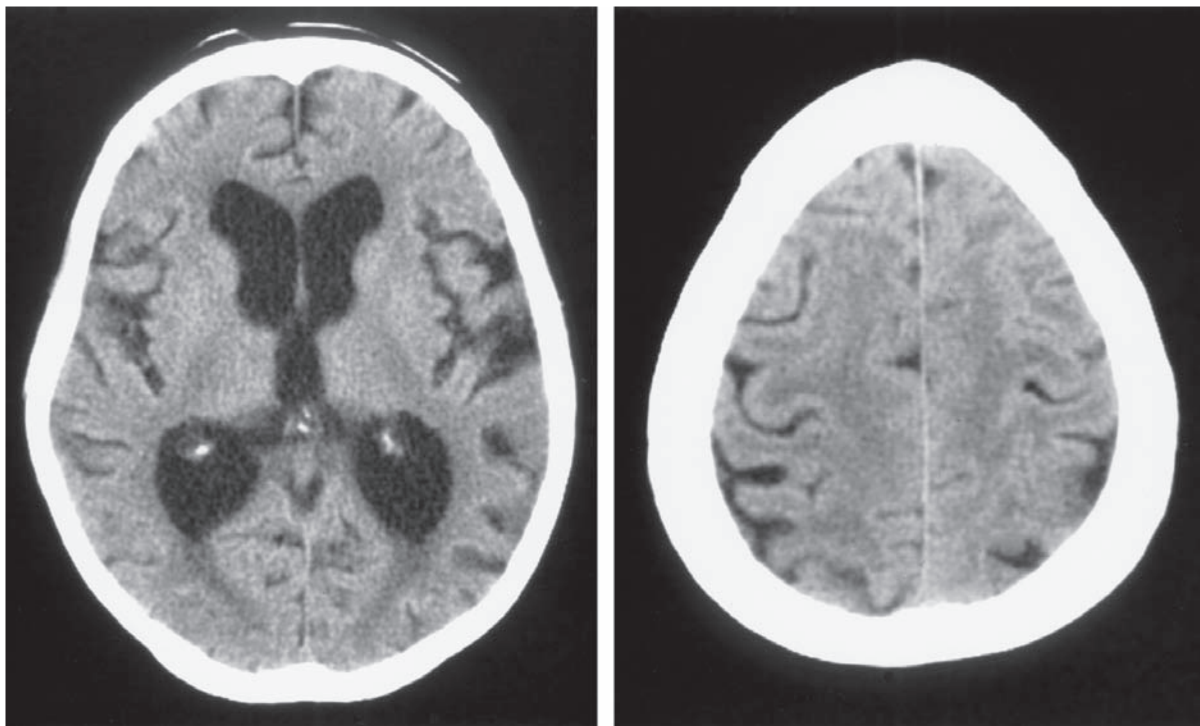


Figura 30-3. Estudio CT de un paciente con hidrocefalia normotensa. Todos los ventrículos, en particular las astas frontales de los ventrículos laterales (*izquierda*), están aumentados de tamaño de manera desproporcionada debido a la atrofia cortical (*derecha*). Se han diseñado varias fórmulas para cuantificar esa desproporción, pero es difícil aplicarlas y son precisas sólo en ocasiones.

la pena cuantificar la rapidez y facilidad de la marcha dos o tres veces antes de la punción o el drenaje lumbar, y llevar a cabo la punción a intervalos periódicos durante varios días después del procedimiento, a fin de comprobar que la mejoría es genuina. Es más persuasiva incluso una mejoría definida seguida días más tarde de empeoramiento de la marcha.

Como grupo, los pacientes con respuesta sostenida al drenaje de CSF mediante derivación tenían —como se describe más adelante— los dos primeros elementos de la tríada clínica (sólo la mitad de los pacientes que los autores trataron con éxito presentó incontinencia) y su tamaño ventricular lateral a la altura de las astas anteriores excedía 50 mm (el tamaño real calculado por imágenes de CT), equivalentes a cerca de 18 mm en la película habitual de CT, pero con relativamente poca atrofia cerebral.

Tratamiento de la hidrocefalia en adultos El desarrollo de los tubos de derivación ventricular con válvulas de una vía abrió el camino para tratar con éxito la hidrocefalia. Las válvulas pueden ajustarse a la presión de abertura deseada, lo que permite que el CSF pase de manera directa al torrente sanguíneo (derivación ventriculoauricular) o a la cavidad peritoneal (derivación ventriculoperitoneal), siempre y cuando se exceda la potencia de la presión. La mayor gratificación que puede obtenerse mediante la colocación de dichas válvulas es el restablecimiento completo o casi completo de las funciones mentales y la marcha.

En lo que respecta a la HNT, la mejoría más consistente se logra en una minoría de los pacientes en los que puede establecerse una causa (hemorragia subaracnoidea, meningitis crónica o un tumor del tercer ventrículo). Como ya se indicó, otros factores predictivos del éxito son el considerable agrandamiento de los ventrículos en comparación con el grado de atrofia cortical, las presiones de CSF por arriba de los 155 mmH_2O y la mejoría tras la punción lumbar, pero ninguno de éstos es por completo fiable. Las desviaciones del síndrome característico —como la aparición de demencia sin trastorno de la marcha o la presencia de apraxias, afasias y otros signos cerebrales focales— pueden conducir a un diagnóstico que no sea HNT. Al analizar los casos exitosos de derivación, Fisher notó que casi sin excepción el trastorno de la marcha fue el síntoma inicial y notorio. La incertidumbre del diagnóstico se incrementa con el paso de la edad debido a la relación frecuente entre demencia senil y lesiones vasculares. Sin embargo, en la experiencia de Fisher, la edad por sí misma no excluye la HNT como causa del trastorno de la marcha y los síntomas de larga duración no impiden los resultados exitosos de la derivación. La repetición de la punción lumbar y el drenaje de grandes cantidades de líquido a las pocas semanas o meses pueden producir mejoría razonable de la marcha durante varios meses o más en pacientes que responden de manera adversa al procedimiento de derivación o que tienen enfermedades médicas que hacen poco recomendable el procedimiento quirúrgico.

Los fracasos potenciales de la derivación pueden preverse en los pacientes que no se ajustan al síndrome típico o en los que la enfermedad avanzó hasta la etapa de incontinencia de duración prolongada o demencia. En algunos casos la descompresión insuficiente explica la falta de mejoría, lo que justifica revisar la derivación con una válvula que drene a presiones más bajas. En contraste, el drenaje excesivo produce cefaleas que pueden ser crónicas u ortostáticas y acompañarse de pequeñas acumulaciones subdurales de líquido. Estos cúmulos de líquido, o higromas, consisten en CSF y líquido proteináceo derivado de productos sanguíneos; por lo general son inocuos y no requieren drenaje, a menos que se agranden o causen síntomas neurológicos focales o, rara vez, crisis convulsivas. Algunos cirujanos prefieren insertar una válvula externa programable que permite ajustes si no se reducen de tamaño los ventrículos u ocurre lo opuesto, es decir, el drenaje es excesivo.

Aunque la derivación es hasta cierto punto simple como procedimiento quirúrgico, se relaciona con complicaciones potenciales; las principales son higroma o hematoma subdural posoperatorio (las venas durales que hacen puentes pueden estirarse y romperse si la presión ventricular se reduce con demasiada rapidez); infección de la válvula y el catéter, a veces con septicemia; oclusión de la punta del catéter en el ventrículo, y, sobre todo en lactantes y niños, "síndrome de ventrículo en hendidura" (véase en seguida). Las cefaleas ortostáticas pueden aliviarse mediante la elevación de la presión de abertura de la válvula de la derivación y, si persisten, con el uso de una válvula programable externa. La colocación errónea del catéter rara vez ocasiona la sección de fascículos en la sustancia blanca hemisférica profunda con déficit neurológicos graves. En la impresión de los autores, esto ocurre más cuando el catéter se inserta desde atrás que cuando se coloca a través de las regiones frontal o parietal. La incidencia de bloqueo puede reducirse si el catéter se introduce en el asta anterior del ventrículo derecho, donde no hay plexo coroideo. Al parecer, la técnica aséptica meticulosa y la administración preoperatoria y posoperatoria de antibióticos reducen la incidencia de infecciones por derivación.

Casi todas las derivaciones en adultos se llevan al peritoneo (derivación ventriculoperitoneal). Las complicaciones raras de la derivación ventriculoauricular son hipertensión pulmonar, embolia pulmonar y nefritis, debido a la infección leve del tubo de derivación por *Staphylococcus*. Se ha valorado como una alternativa de la derivación la punción del piso del cuarto ventrículo mediante técnicas endoscópicas ("ventriculostomía del tercero"), pero, por diversas razones, no se ha popularizado entre los cirujanos.

Los ventrículos disminuyen de tamaño en tres o cuatro días una vez que el CSF se deriva, aun cuando la hidrocefalia haya estado presente durante un año o más. Esto indica que la llamada compresión hidrocefálica del cerebro es reversible en gran medida. De hecho, en la serie de Black los ventrículos no recuperaron su tamaño normal en sólo 1 de 11 pacientes que se sometieron a derivación y ese individuo no experimentó mejoría clínica. La mejoría clínica sobreviene en unas cuantas semanas y el trastorno de la marcha tarda en desaparecer más que el trastorno mental. Los síntomas de atrofia cerebral por enfermedad de Alzheimer y padecimientos relacionados no se alteran con la derivación; sin embargo, como lo comenta Silverberg, poco a poco se recurre de nuevo a esa técnica.

Tratamiento de la hidrocefalia de la lactancia y la infancia En estos casos las dificultades del tratamiento son mucho mayores que las del trastorno del adulto. El catéter ventricular puede desplazarse u obstruirse y requerir revisión. También pueden formarse seudoquistes peritoneales (la mayor parte de las derivaciones en niños corresponde a ventriculoperitoneal). Otra complicación inexplicable de la derivación ha sido colapso de los ventrículos, conocido como síndrome de ventrículo en hendidura (el aspecto de los ventrículos en estudios de imágenes es parecido a una hendidura). Este ocurre con más frecuencia en niños pequeños, aunque los autores también lo observaron en adultos. Estos pacientes pueden desarrollar síndrome de presión baja y cefaleas generalizadas graves, a menudo con náuseas y vómito, siempre que se sientan o se pongan de pie. Algunos niños se vuelven atáxicos, irritables u obnubilados, o pueden vomitar de manera repetida. En ellos la presión del CSF es muy baja y su volumen se reduce mucho. En los lactantes es posible que el cráneo no crezca aunque el cerebro sea de tamaño normal. En la mayoría de los pacientes que se sometieron a derivación, la PIC en la posición erguida disminuye hasta -30 mmH_2O, pero en individuos con síndrome de derivación de presión baja puede alcanzar -100 a -150 mmH_2O. Para corregir el trastorno podría pensarse que basta con sustituir la válvula de derivación por otra que se abra bajo presión más alta. De hecho, esta medida puede ser exitosa, pero una vez que el trastorno se establece, la medida más eficaz es la colocación de un dispositivo antisifón, que evita el flujo de la válvula cuando el paciente se pone de pie. (Véase más adelante para una revisión de la hipotensión intracraneal en adultos.)

El establecimiento de una derivación en todos los lactantes hidrocefálicos poco después de su nacimiento es motivo de controversias. En varias grandes series de casos que se trataron de esa manera el número de sujetos que sobreviven con función mental normal es pequeño (véase la revisión de Leech y Brumback). La serie de Dennis y colaboradores es representativa. Ellos examinaron a 78 niños hidrocefálicos sometidos a derivación y encontraron que 56 (72%) tenían coeficientes intelectuales (IQ) de escala total entre 70 y 100; en 22 el IQ estaba entre 100 y 115; en 3 era menor de 70, y en otros tres excedía 115. Las funciones mentales mejoraron sin otros problemas y las puntuaciones del rendimiento se rezagaron en todos los sentidos respecto de las verbales. El uso del inhibidor de la anhidrasa carbónica acetazolamida u otros diuréticos que inhiben la formación de CSF no ha tenido éxito en manos de algunos neurólogos, pero varios autores consideran que la administración de 250 a 500 mg al día de acetazolamida por vía oral puede evitar la derivación en la hidrocefalia normotensa e infantil (Aimard y col.; Shinnar y col.).

Incremento de la presión intracraneal por obstrucción venosa

La oclusión de los senos venosos durales mayores (longitudinal superior y laterales) resulta en aumento de la PIC. Esto no sorprende en vista del efecto directo de la obstrucción venosa sobre la presión del CSF. Symonds calificó una forma de esta hipertensión intracraneal, causada por trombosis del seno lateral, como "hidrocefalia otítica", nombre que más adelante él mismo rechazó porque los ventrículos no aumentan de tamaño en esas circunstancias clínicas. Como se indicó antes, la congestión venosa que complica la insuficiencia cardiaca y la obstrucción mediastínica superior también eleva la presión del CSF, sin crecimiento de los ventrículos. Esto puede ocurrir además en caso de grandes malformaciones arteriovenosas de flujo elevado del encéfalo. Los efectos de la oclusión venosa cerebral se consideran más adelante, en la discusión del seudotumor cerebral y en el capítulo 34.

Seudotumor cerebral

El término *seudotumor cerebral* fue acuñado por Nonne en 1914 y permanece como un concepto útil para designar un síndrome común y muy característico de cefalea, papiledema (unilateral o bilateral), signos neurológicos focales mínimos o ausentes y una composición normal del CSF, todo en ausencia de agrandamiento ventricular o una masa intracraneal en los estudios de CT o MRI. Puesto que es un síndrome y no una enfermedad, el seudotumor cerebral tiene diferentes causas o relaciones patógenas (cuadro 30-1). En realidad, su forma más común no tiene una causa bien establecida, es decir, es idiopática; en la actualidad suele referirse como *hipertensión intracraneal benigna* o *idiopática*.

Hipertensión intracraneal idiopática Este síndrome fue descrito por primera vez en 1897 por Quincke, quien lo llamó "meningitis serosa". Es particularmente común en adolescentes y mujeres jóvenes con sobrepeso: alcanza una incidencia de 19 a 21 por 100 000 en este grupo en comparación con 1 a 2 por 100 000 en la población general (Radhakrishnan y col.). El incremento de la PIC se desarrolla durante un periodo de semanas o meses. El síntoma cardinal es dolor de cabeza fluctuante que no remite y se describe como sordo o como una sensación de presión; suele ser occipital, generalizado o un poco asimétrico. Otras quejas menos frecuentes son visión borrosa, mareos vagos, diplopía horizontal mínima, oscurecimientos transitorios de la visión que suelen coincidir con el pico de intensidad de la cefalea, o adormecimiento insignificante de un lado de la cara. La característica de presentación rara vez es fuga nasal de CSF, según lo señalaron Clarke y colaboradores. Muchos de los pacientes de los autores informan soplos autoaudibles; éstos se atribuyen a la turbulencia creada por las diferencias de presión entre las venas craneales y yugulares. Más tarde se descubre que el paciente tiene un papiledema flagrante (figs. 13-8 y 13-9), lo que de inmediato origina la sospecha de un tumor cerebral (rara vez el papiledema tiene sólo un ligero desarrollo o está ausente). En muchos casos el riesgo de pérdida visual y la intensidad de la cefalea vuelven inapropiado el término *hipertensión intracraneal benigna* que se usó al inicio.

La presión del CSF está elevada, por lo general en el rango de 250 a 450 mmH_2O, pero aún no está claro si el propio encéfalo se tornó edematoso o, lo que es más probable, el incremento de la presión se debe en su totalidad a un cambio en la presión dentro del CSF y los compartimientos venosos. Cuando se vigila la presión del CSF durante muchas horas, se detectan fluctuaciones del aumento de la presión que se presentan como ondas en meseta; ocurren de manera irregular, duran 20 a 30 min y a continuación casi se normalizan súbitamente (Johnston y Paterson).

Además del papiledema, es muy poco lo que se encuentra en la exploración neurológica: quizás parálisis unilateral o bilateral del abductor, nistagmo fino durante la visión lateral lejana o

Cuadro 30-1
Causas y relaciones patógenas del seudotumor cerebral

I. Hipertensión intracraneal idiopática ("benigna")
II. Hipertensión venosa cerebral (diagnosticada por imágenes de la vasculatura cerebral)
   A. Oclusión del seno venoso sagital superior o lateral:
      1. Estados hipercoagulables (cáncer, anticonceptivos orales, deshidratación, anticuerpos antifosfolípidos, etc.)
      2. Traumática
      3. Posquirúrgica
      4. Infecciosa (en especial del seno venoso transverso a causa de mastoiditis)
   B. Incremento del volumen sanguíneo que se debe a malformación arteriovenosa de alto flujo y otras anomalías vasculares
III. Enfermedades meníngeas (diagnosticadas mediante examen del CSF)
   A. Meningitis carcinomatosa y linfomatosa
   B. Meningitis crónica infecciosa y granulomatosa (micótica, tuberculosa, por espiroquetas, sarcoidosis, etc.)
IV. Gliomatosis cerebral
V. Tóxica
   A. Hipervitaminosis A (en especial la isotretinoína, usada para el tratamiento del acné)
   B. Plomo
   C. Tetraciclina
   D. Como un efecto idiosincrásico infrecuente de diversos medicamentos (amiodarona, antibióticos de quinolona, estrógenos, fenotiacinas, etc.)
VI. Trastornos metabólicos
   A. Administración o suspensión de corticoesteroides
   B. Hiperadrenalismo e hipoadrenalismo
   C. Mixedema
   D. Hipoparatiroidismo
VII. Trastornos relacionados con incremento considerable de la concentración de proteínas en el CSF
   A. Síndrome de Guillain-Barré
   B. Oligodendroglioma espinal
   C. Lupus eritematoso sistémico

cambios sensitivos menores. Las pruebas de los campos visuales suelen demostrar constricción periférica ligera con aumento de tamaño de las manchas ciegas. Conforme la visión disminuye, se observa constricción más grave de los campos, mayor en el nasal o nasal inferior. En casos excepcionales, sobre todo en niños, puede relacionarse la que de otra manera sería una parálisis de Bell típica (Chutorian y col.). Se preservan la mentalidad y el estado de alerta y el paciente parece estar muy bien, excepto por los dolores de cabeza que rara vez son tan intensos como para limitar la actividad diaria. El examen mediante CT y MRI muestra que los ventrículos son de tamaño normal o pequeños. La silla turca puede estar aumentada y llena de CSF (“silla vacía”, pág. 577). La MRI no muestra evidencias de cambios en la densidad del agua del encéfalo.

Como se remarcó antes, la mayoría de los pacientes son mujeres jóvenes, a menudo con irregularidades menstruales, pero el trastorno puede ocurrir también en niños o adolescentes, en los que no hay un predominio claro por sexo, así como en varones (Digre y Corbett). Los autores tienen experiencia con varios casos familiares; es decir, el trastorno afecta a la madre y a una hija. Casi todas las mujeres con esta enfermedad son obesas y lo mismo ocurre con los varones, pero en menor grado (Durcan y col.). En mujeres obesas sin el síndrome de seudotumor, la presión de CSF no suele diferir de la de las personas normales (Corbett y Mehta). Todas las formas de anomalías endocrinas y menstruales (en particular la amenorrea) y el empleo de anticonceptivos orales se consideran factores causantes, aunque esto aún no es definitivo.

Fisiopatología Aún no se aclara el mecanismo del aumento de la presión del CSF en la forma idiopática del trastorno descrita, pero la experiencia reciente indica como posibilidad una obstrucción funcional del flujo de salida en los senos venosos. Karahalios y colaboradores, y otros, encontraron que en el seudotumor cerebral siempre está elevada la presión venosa del encéfalo; en la mitad de sus pacientes había obstrucción del flujo de salida venoso demostrada mediante venografía, a menudo con un gradiente de presión a través del sitio. Estos autores propusieron que la hipertensión venosa aumenta la resistencia a la absorción de CSF y es el mecanismo inmediato subyacente en el seudotumor. De igual forma, Farb y colaboradores, utilizando venografía de MRI complicada, observaron estenosis venosas en 27 de 29 pacientes con seudotumor (y en 4 de 59 sujetos testigo). En los dos estudios mencionados y en otros similares, no fue clara la naturaleza de la obstrucción, pero el hecho de que en algunas series era bilateral y focal sugiere que la estenosis no fue simplemente el resultado pasivo de la PIC elevada. Como se comenta más adelante, aún no se aclara este problema.

Un hallazgo relacionado en algunos casos, señalado a los autores hace algún tiempo por Fishman, es la obstrucción parcial del seno lateral por granulaciones de Pacchioni crecidas (observadas durante la fase venosa de la angiografía convencional). Ésta ha sido la más interesante de las pruebas recientes. La colocación de una prótesis en un seno venoso en los sitios de obstrucción aparente ha dado por resultado mejoría clínica y disminución de la presión del CSF. Por ejemplo, los síntomas remitieron en 5 de 12 pacientes tratados por Higgins y colaboradores, pero fue una población seleccionada por la demostración de un gradiente focal en el seno lateral durante la venografía. Karakalios tuvo un éxito similar en varios enfermos. Aún no se aclara la prevalencia de estas obtrucciones venosas parciales y su naturaleza (si no se trata tan sólo de granulaciones crecidas). En algunas series se ha encontrado la anormalidad en 10 a 25% de pacientes sin ninguna característica de seudotumor (Leach y col.).

Como intento para establecer que la estenosis venosa es un efecto secundario de la PIC elevada, King y colaboradores midieron la presión venosa intracraneal en tanto extraían CSF del espacio subaracnoideo cervical en pacientes con seudotumor cerebral idiopático. Su observación de la caída de la presión venosa justo después de reducirse la presión del CSF apoya la idea de que el incremento de la presión venosa es secundario (más aún, describieron pacientes con presión venosa normal en los senos sagital y transverso). Walker revisó con amplitud la naturaleza inaceptable de todas las teorías actuales sobre la causa del seudotumor cerebral, pero hasta el momento la consulta de la literatura realizada por los autores sugiere que la estenosis venosa, por granulaciones o alguna alteración funcional no definida, explica una gran proporción de lo que previamente se consideró idiopático. Sin embargo, este mecanismo no se aplica en todos los casos. Tampoco se ha aclarado la forma en que se relacionan las alteraciones venosas con la obesidad y el género. Es posible que algunas personas tengan una configuración congénita de los senos venosos, de presiones venosas sistémicas elevadas, que se acentúa con la obesidad.

Algunos comentarios sobre los cambios fisiológicos del flujo y la presión del CSF en relación con mecanismos alternativos del seudotumor pueden proporcionar información. Utilizando el método de manometría de infusión constante, Mann y colaboradores demostraron aumento de la resistencia al flujo de salida del CSF debido, en su opinión, a un deterioro de la función de absorción de las vellosidades aracnoideas. Otros autores atribuyen la hipertensión venosa intracraneal a presiones intraabdominales y de llenado cardiaco elevadas que son el resultado mecánico de la obesidad (Sugerman y col.). Algunos más, basados en pruebas no concluyentes, atribuyen la hipertensión intracraneal benigna a un aumento de volumen del encéfalo secundario a un exceso de líquido extracelular o del volumen sanguíneo dentro del cráneo (Sahs y Jynt, Raichle y col.). Un hallazgo interesante relacionado ha sido un valor alto de vasopresina en el CSF pero no en la sangre (Seckl y Lightman). En cabras, este péptido aumenta la PIC y disminuye la absorción de CSF. Este hecho incrementa la posibilidad de que el estado de seudotumor se deba a una aberración del movimiento del agua en el cerebro. Finalmente, Jacobson y colaboradores observaron, como hecho interesante, que en pacientes con seudotumor los valores séricos de vitamina A son en promedio 50% más altos de lo esperado (una diferencia que no se explica por la obesidad). Debido a que las concentraciones fueron mucho más bajas que en casos de hipervitaminosis A con seudotumor (véase más adelante), es incierto el significado de este hallazgo.

Causas sintomáticas de seudotumor cerebral (cuadro 30-1) En casos de elevación generalizada de la PIC y papiledema en ausencia de una masa intracerebral, la principal consideración es distinguir el seudotumor cerebral idiopático de las siguientes alteraciones: oclusión oculta de los senos venosos durales, gliomatosis cerebral, malformación arteriovenosa oculta y meningitis carcinomatosa, infecciosa o granulomatosa. Aunque en ocasiones la oclusión de los senos venosos durales y sus grandes venas de drenaje se equipara con el seudotumor, en términos estrictos éstos no son casos de seudotumor cerebral idiopático. Cuando el papiledema ocurre en el contexto de cefalea persistente de inicio repentino, en particular si el dolor se centra cerca de la cúpula craneal o de las áreas parietales mediales, o si hay crisis convulsivas, la oclusión venosa es probable. El diagnóstico de trombosis del seno venoso puede identificarse en la mayor parte de los casos mediante atención cuidadosa de la apariencia de los senos sagital superior y laterales en las imágenes T1 de MRI o en los estudios de CT intensificados con contraste, como se describe en el capítulo 34 (pág. 734). La trombosis de la vena cortical aislada en la convexidad cerebral no causa seudotumor.

Las grandes malformaciones cerebrales arteriovenosas (MAV), al producir aumento tanto de la presión venosa como del volumen sanguíneo cerebral, también pueden originar síndrome de seudotumor. En algunos de los casos seguidos por los autores, los cambios en la fisiología de la circulación cerebral se evidenciaron por la aparición de flujo venoso temprano en el angiograma o mediante trombosis del seno sagital superior.

Diversas enfermedades que se acompañan de aumento de la concentración de proteínas en el CSF originan un síndrome de seudotumor; de ellas, las más frecuentes son: síndrome de Guillain-Barré, lupus generalizado y tumores raquídeos, en particular oligodendroglioma. El aumento de la presión del líquido espinal se atribuye al bloqueo de la absorción de CSF por el material proteináceo, pero este mecanismo aún no se corrobora y deja sin explicación los pocos casos en los que los síndromes de Guillain-Barré y de seudotumor se relacionan con un contenido casi normal de proteínas del CSF. Esta explicación es incluso menos atractiva si se recuerda que la concentración de proteínas del líquido que está dentro de los espacios cerebrales es muchísimo menor que la del líquido contenido en los espacios espinales. Además, como Roper y Marmarou señalaron, ni la resistencia a la absorción del CSF ni el efecto coloidosmótico atribuible al aumento del contenido de proteínas en el CSF bastan para explicar la elevación de la presión. Hasta el momento se desconoce el mecanismo por el que se produce este tipo de síndrome de seudotumor.

Además de los factores mecánicos, diferentes trastornos tóxicos y metabólicos pueden ocasionar síndrome de seudotumor. En los niños, conforme se retira el tratamiento crónico con corticoesteroides, puede sobrevenir un periodo de cefalea, papiledema y elevación de la PIC con un incremento modesto de tamaño de los ventrículos laterales. La toxicidad por plomo en niños se caracteriza por edema cerebral y papiledema. También está demostrado que las dosis excesivas de tetraciclinas y vitamina A (sobre todo en la forma de isotretinoína, derivado oral de la vitamina A para tratar el acné grave) producen hipertensión intracraneal en niños y adolescentes. El consumo de grandes cantidades de hígado animal (oso) es otro origen curioso de intoxicación con vitamina A subyacente al seudotumor. Casos aislados de hipoadrenalismo e hiperadrenalismo, mixedema e hipoparatiroidismo desarrollaron incremento de la presión del CSF y papiledema, y en ocasiones la administración de estrógenos, fenotiacinas, amiodarona (fármaco antiarrítmico) y antibióticos del grupo de las quinolonas tiene el mismo efecto por razones aún desconocidas.

El primer paso en el diagnóstico diferencial es excluir un tumor subyacente o las causas no tumorales de PIC elevada, principalmente oclusión venosa dural e inflamación meníngea. Esto puede lograrse mediante CT y MRI, aunque no debe olvidarse que ciertas reacciones meníngeas crónicas (p. ej., las causadas por sarcoidosis o por meningitis tuberculosa o carcinomatosa) que originan cefalea y papiledema, a veces no pueden detectarse con esos procedimientos de imagenología; sin embargo, en estos casos la punción lumbar siempre descubre el diagnóstico. No es necesario enfatizar que el *diagnóstico de seudotumor cerebral no debe aceptarse cuando el contenido del CSF es anormal.*

Pérdida visual en el seudotumor Poco después de establecerse el diagnóstico de seudotumor idiopático se requiere una valoración cuidadosa de los campos y la agudeza visuales. A fin de detectar la pérdida de la visión temprana y potencialmente reversible, es esencial examinar en forma repetida la función visual. Sin embargo, debe reconocerse que las mediciones de la agudeza visual (y de los campos de confrontación y potenciales evocados visuales) son medios relativamente insensibles para detectar la pérdida temprana del campo visual y que las anormalidades en esas pruebas indican que ya ocurrió un daño importante de la cabeza del nervio óptico. La perimetría cuantitativa, utilizando la técnica cinética de Goldmann, ha proporcionado más información. Quizá es mejor aconsejar al neurólogo que atiende a un paciente con seudotumor que mida la agudeza visual en forma seriada en el consultorio y refiera al paciente para perimetría por computadora como una prueba coadyuvante. Las fotografías del fondo también son medios seguros para valorar la evolución del papiledema. Una disminución de la agudeza previamente normal a menos de 20/100, el crecimiento del punto ciego o la aparición de defectos de sector en el campo, son indicaciones para tratamiento inmediato y agresivo.

Cuando no se tratan la hipertensión intracraneal y el papiledema, o no responden a las medidas antes delineadas, existe el peligro de pérdida visual permanente por daño compresivo de las fibras del nervio óptico y compresión de las venas centrales de la retina. Corbett y colaboradores, que describieron un grupo de 57 pacientes que se analizaron durante 5 a 41 años, encontraron deterioro visual grave en 14, y Wall y George, utilizando métodos perimétricos muy refinados, publicaron una incidencia de pérdida visual incluso más alta. Además, los niños con seudotumor comparten los mismos riesgos que los adultos (Lessell y Rosman). En ocasiones se pierde la visión repentinamente, sin advertencia alguna o después de uno o más episodios de oscurecimientos visuales monoculares o en ambos ojos.

Tratamiento En la mayoría de los pacientes con hipertensión intracraneal idiopática se encuentran al inicio alteraciones visuales menores además de papiledema; los dolores de cabeza y la presión en la punción lumbar guían a continuación el tratamiento. Además del alivio sintomático de los dolores de cabeza, la principal preocupación es la progresión de la pérdida visual mencionada. Por lo menos una cuarta parte de los pacientes de los autores se recuperó seis meses después de punciones lumbares repetidas y drenaje del CSF suficiente para conservar la presión en cifras normales o casi normales (menos de 200 mmH_2O). Al principio las punciones lumbares se practicaron todos los días o en días alternos y después a intervalos más prolongados, de acuerdo con los valores de la presión. Evidentemente, ello bastó para restablecer el equilibrio entre la formación y absorción de CSF cuando menos varios meses. Al mismo tiempo, se recomienda perder peso; los mejores resultados publicados se han dado cuando esto se logra con éxito.

Reducción del peso Siempre se aconseja pero es difícil lograrlo. En dos pacientes con obesidad patológica, los autores recurrieron al plegamiento gástrico quirúrgico, que tuvo un efecto benéfico en el seudotumor pero los enfermos sufrieron durante algún tiempo las alteraciones gastrointestinales graves que suelen complicar este procedimiento. Sugerman y colaboradores (1999) estudiaron 24 mujeres con obesidad mórbida en las que se llevaron a cabo operaciones similares y encontraron que los resultados fueron satisfactorios durante varios años. Dos de los pacientes de los autores desarrollaron polineuropatía sensorial después de la intervención. En la actualidad se revalora el uso del plegamiento gástrico y procedimientos relacionados para la obesidad en general; sin embargo, en circunstancias extremas de seudotumor con pérdida visual, quizá aún sea una alternativa razonable.

Derivación lumbar-peritoneal En pacientes que no responden a las medidas terapéuticas usuales, un método de tratamiento que debe considerarse es la derivación lumbar-peritoneal. Los autores lo han realizado en sólo unos cuantos de sus pacientes. Ha sido relativamente seguro y eficaz, pero ya no se le considera conveniente debido a la tendencia de la derivación a obstruirse o desalojarse en pacientes obesos, y causar en ocasiones dolor de espalda o ciático. Burgett y colaboradores, que trataron 20 pacientes de esa forma, publicaron la reducción satisfactoria del dolor de cabeza casi en todos los casos y una mejoría de la visión en 70%. A pesar de los inconvenientes, tal vez este procedimiento sea preferible a la fenestración del nervio óptico (descrita más adelante). Los autores no tuvieron que recurrir a la descompresión craneal subtemporal, un procedimiento que se utilizaba cuando peligraba la visión.

Corticoesteroides La administración de prednisona (40 a 60 mg/día), agentes hiperosmóticos orales como glicerol (15 a 60 mg cuatro a seis veces al día) o inhibidores de la anhidrasa carbónica (500 mg de acetazolamida dos o tres veces al día; 20 a 80 mg de furosemida dos veces al día) para reducir la formación de CSF tiene sus partidarios. En ocasiones los autores observaron regresión

gradual del papiledema y disminución de la presión del CSF como respuesta a cada una de estas medidas, pero estas reacciones no fueron sostenidas y siempre resultó difícil decidir si eran efecto del tratamiento o la evolución natural de la enfermedad. Greer, quien informó los casos de 110 pacientes, 11 de los cuales se trataron con estos agentes, decidió que carecían de valor. Es más, en los pacientes en los que el papiledema parece ceder bajo la influencia de los corticoesteroides, siempre existe el peligro de que reaparezca cuando la administración del fármaco se reduzca en forma progresiva. Al considerar el potencial de los efectos indeseables de los corticoesteroides, los autores los emplearon con moderación y sólo por periodos breves mientras se preparaba al paciente para un tratamiento más duradero. Muchas autoridades evitan utilizarlos y de hecho objetaron enérgicamente su respaldo relativo en ediciones anteriores de este libro.

Fenestración de la vaina del nervio óptico En el pasado, la fenestración unilateral de la vaina del nervio óptico fue el procedimiento preferido de los oftalmólogos para tratar a los pacientes que perdían la visión de manera progresiva y rápida. De acuerdo con Corbett y colaboradores, este procedimiento —que consiste en destechar en forma parcial la órbita y efectuar una incisión intraorbitaria de las vainas durales y aracnoideas que rodean el nervio óptico— preserva la visión o la restaura con eficacia en 80 a 90% de los casos. Incluso cuando se realiza sólo en un lado, su efecto en la visión suele ser bilateral y casi en dos tercios de los pacientes también alivia un poco el dolor de cabeza, aunque en la mayoría de los pacientes de los autores dicho alivio ha sido temporal.

Sin embargo, la operación conlleva un riesgo moderadamente alto de obstrucción vascular y pérdida visual unilateral, como sucedió en dos de los pacientes de los autores. Las causas de pérdida de la visión después de esta operación son sobre todo vasculares e incluyen oclusión de la arteria o vena central de la retina, infarto coroideo, traumatismo del nervio óptico, hemorragia en la vaina del nervio e infección. En el último decenio disminuyó el entusiasmo por este procedimiento después de publicarse varias series que reportaban pérdida visual en 2 a 11% de los pacientes. Algunos de estos datos provienen de estudios de fenestración de la vaina por neuropatía óptica isquémica, un padecimiento que no es comparable a la tumefacción del disco en el seudotumor. Tal vez más significativos son los estudios de seguimiento que indican que la disminución de la PIC se limitó a un año o menos. Como resultado de un examen reciente de las complicaciones de este procedimiento, casi todos los colegas recomiendan una derivación lumboperitoneal como primera elección, incluso a pesar de que reconocen que la mitad de estas derivaciones se ocluye o desaloja con el tiempo y debe ser reemplazada.

En un gran número de los pacientes permanece elevada la presión del CSF y el papiledema se torna crónico (fig. 13-10). El tratamiento de este grupo es el más difícil y controversial.

Hasta el momento, el clínico cuenta con muy poca claridad respecto al curso de tratamiento del seudotumor cerebral. En pacientes sin deterioro visual y dolores de cabeza tolerables, los autores apoyan una reducción agresiva del peso y punciones lumbares repetidas. Para casos más graves, aconsejan drenaje lumbar al peritoneo y administrar acetazolamida, o si hay una amenaza para la visión, fenestración de la vaina óptica por un cirujano con experiencia. A los autores también les ha impresionado la persistencia de un dolor de cabeza complejo tipo migraña o por tensión en algunos pacientes en los que se redujo adecuadamente la presión del CSF mediante punciones lumbares repetidas, derivación o fenestración del nervio óptico. Una vez que se comprueba que no está elevada la presión, esos dolores de cabeza pueden tratarse como los tipos usuales de dolor de cabeza crónico, como se indica en el capítulo 10. La punción lumbar terapéutica en el seudotumor puede ir seguida temporalmente por el tipo de dolor de cabeza de presión baja que se describe más adelante; en estas circunstancias, no suele justificarse tratamiento.

Neumoencéfalo y neumocráneo Estos trastornos, en los que penetra aire en el sistema ventricular o los espacios subaracnoideos, se comentan en relación con una lesión craneal y el estado posoperatorio (pág. 749 y fig. 35-3). En el neumocráneo, la acumulación de aire puede actuar como una masa que comprime tejido cerebral adyacente y debe aliviarse mediante aspiración.

Dilatación ventricular sin presión elevada ni atrofia cerebral La aplicación amplia de CT y MRI revela casos de crecimiento de los ventrículos lateral y tercero en los que no hay pruebas de lesiones parenquimatosas del cerebro. Su grado suele ser ligero y representa hidrocefalia *ex vacuo*. Este trastorno se ha comunicado en pacientes con anorexia nerviosa y enfermedad de Cushing y en quienes reciben corticoesteroides por tiempo prolongado. Asimismo, se ha observado en niños con malnutrición de proteínas y en algunos esquizofrénicos y alcohólicos crónicos. En todos estos estados, el crecimiento ventricular se acompaña de un ensanchamiento ligero de los surcos cerebrales. En pacientes alcohólicos no suele haber anormalidades neurológicas o mentales irreversibles relacionadas. Después de un periodo prolongado sin esteroides o de abstinencia de alcohol, los ventrículos tienden a hacerse más pequeños y los surcos ensanchados menos aparentes. Es probable que este cambio del tamaño ventricular se relacione con un desplazamiento de líquidos del tejido cerebral.

Hipotensión intracraneal

Cefalea por punción lumbar (Véase también pág. 159) Éste es un fenómeno bien conocido, atribuible al descenso de la PIC por fuga de CSF a través del trayecto de la aguja hacia los músculos paravertebrales y otros tejidos. Una vez que inicia, la cefalea puede persistir por días o incluso, aunque es raro, por semanas. Es más característica la relación del dolor de cabeza con la postura erecta y se alivia rápido después de acostarse. En realidad, el síndrome consiste en algo más que cefalea. Puede haber dolor en la base del cráneo, por detrás, en el dorso del cuello y la parte alta de la columna torácica, rigidez de nuca y náusea y vómito. En ocasiones los signos de irritación meníngea son tan notorios que sugieren meningitis subsecuente a punción lumbar, aunque la ausencia de fiebre suele descartarla. Además de una presión baja e inconmensurable de CSF, si se realiza otra punción lumbar aparecen pocas o hasta una docena de células blancas en el CSF que pueden despertar la sospecha de meningitis. En el lactante o el niño pequeño la rigidez de la nuca puede acompañarse de irritabilidad, resistencia a moverse y rechazo de los alimentos. Si la cefalea se prolonga, la posición inclinada aun ayuda a disminuir el dolor de cabeza, pero es posible que persista la sensación de presión sorda que el paciente refiere como dolor. Muchos enfermos también informan que la rotación rápida de la cabeza produce un dolor cefálico. En ocasiones puede presentarse parálisis del sexto nervio o un soplo autoaudible de turbulencia en el sistema venoso intracraneal.

Se reconoce que la presión baja de CSF se relaciona con intensificación dural acentuada en la MRI mediante gadolinio (fig. 30-4); cuando el síndrome es prolongado y grave, puede haber derrames subdurales y efectos de lesión que ocupan espacio (véase más adelante, “Hipotensión intracraneal espontánea”).

El uso de una aguja calibre 22 a 24 y una punción limpia simple (atraumática) parecen reducir la posibilidad de cefalea pospunción lumbar, como se expone en el capítulo 2. Es probable que el periodo forzoso de reposo en cama, aunque muy utilizado para prevenir la cefalea, no aminore su incidencia (Carbaat y van Crevel). Suele recomendarse la ingestión de grandes volúmenes de líquidos

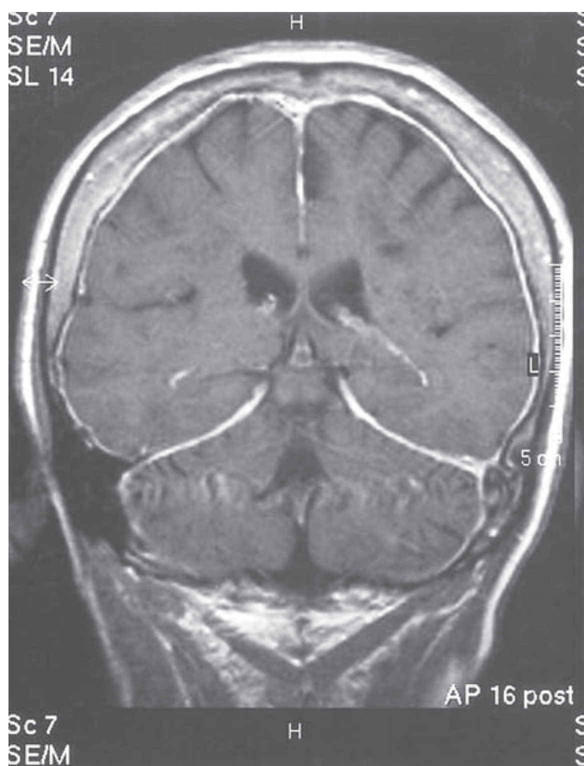


Figura 30-4. Una MRI después de infusión de gadolinio (secuencia T1); se observa un agrandamiento dural difuso. La imagen es típica de presión baja del CSF, como la que sobreviene después de punción lumbar, fuga espontánea de CSF o derivación con sobredrenaje. Cambios similares se reconocen en la duramadre espinal.

y la infusión de 1 000 a 2 000 ml de una solución de glucosa al 5%, pero los beneficios son inciertos. El tratamiento más confiable es un "parche sanguíneo" (la inyección espinal epidural de pocos milímetros de la propia sangre del paciente). Según Safa-Tisseront y colaboradores, cuando menos en 75% de los pacientes se alivia así el dolor de cabeza; también informaron que después de una segunda inyección se alivia en 97%. Muchos enfermos padecen dolor de espalda o radicular (ciática) temporal después del parche sanguíneo. Resulta curioso que con frecuencia el dolor de cabeza se alivia casi de inmediato, incluso cuando se inyecta la sangre a cierta distancia de la punción original (aunque el procedimiento suele hacerse en el mismo lugar de la punción raquídea previa). El volumen de sangre inyectado, por lo general alrededor de 20 ml, no se relaciona con las posibilidades de éxito. El mecanismo de esta rápida mejoría podría no ser sólo el taponamiento de una fuga dural. Algunos pacientes no mejoran o apenas tienen efectos transitorios; es entonces cuando se duda de la utilidad de repetir el procedimiento. La administración de preparados de cafeína-ergotamina o de cafeína intravenosa también puede tener un efecto benéfico aunque temporal sobre la cefalea. Sólo se requiere la adición de medicamentos analgésicos si el paciente debe cuidar de sí mismo o viajar. En los casos de larga duración debe citarse al paciente puesto que la mayor parte de las cefaleas debe resolverse en dos semanas o menos.

En cuanto al mecanismo, Panullo y colaboradores demostraron que ocurre un descenso vertical de la porción superior del tallo cerebral y el contenido de la fosa posterior durante la cefalea de presión baja que sigue a la punción lumbar; pero, como se señala en el capítulo 17, rara vez se relaciona con signos neurológicos de herniaciones cerebrales, cuyas excepciones son algunos de los casos curiosos que se estudian más adelante.

Miyazawa y colaboradores adelantaron como hallazgos interesantes que la hipovolemia, y no la disminución de la presión, causa desplazamiento del cerebro hacia abajo y dilatación de las venas epidurales cerebrales y raquídeas. Propusieron que en estos casos se pierde la flotación que proporciona el CSF.

Además de los dolores de cabeza, la punción lumbar se acompaña de pocos efectos adversos, que se describen en el capítulo 2.

Hipotensión intracraneal espontánea Es un síndrome menos conocido en el que el mismo problema que sigue a la punción lumbar ocurre después de una caída, sin lesiones o sin razón conocida. La principal característica es la cefalea ortostática y sólo raras veces se presentan otras quejas neurológicas como diplopía por parálisis del nervio abductor o soplo autoaudible. En estos casos la presión del CSF es baja (60 mmH_2O o menos) o no puede medirse; es posible que el líquido contenga 20 o más células mononucleares por milímetro, pero con mayor frecuencia es normal. Unos cuantos casos se presentan con estupor como resultado del desplazamiento transtentorial hacia abajo de la región diencefálica (Pleasure y col.) o una mielopatía cervical superior causada por deformación y desplazamiento hacia abajo de la médula espinal (Miyasaki y col.).

En muchos de estos pacientes ha habido un desgarro de la delicada aracnoides que rodea una raíz nerviosa, con una fuga continua de CSF. El sitio del derrame es difícil de localizar, excepto cuando ocurre en los senos paranasales (rinorrea de CSF). En una serie de 11 pacientes con hipotensión intracraneal espontánea se encontró un posible derrame mediante cisternografía con radionúclidos o mielografía por CT (el procedimiento de preferencia) en la región cervical o en la unión cervicotorácica en cinco pacientes, en la región torácica en otros cinco y en la lumbar en uno (Schievink y col.). En los pacientes que se sometieron a la reparación quirúrgica fue posible hallar y ligar un derrame por un divertículo meníngeo (llamado quiste de Tarlov). Ésta parece ser la causa más común. Como ya se describió, también un parche sanguíneo puede ser útil y debe intentarse antes de recurrir al procedimiento quirúrgico. El reposo durante algunos días permite que la presión se incremente; no se dieron recurrencias en los casos de los autores. Otros autores informan episodios repetidos de cefalea ortostática.

Como se señaló, un signo diagnóstico útil es un notorio reforzamiento dural con gadolinio en la MRI (fig. 30-4), fenómeno que Fishman y Dillon atribuyeron a dilatación venosa dural; este dato puede extenderse hasta las paquimeninges de la fosa posterior y de la columna cervical. Según Mokri y colaboradores, en estos casos la biopsia de la duramadre y las meninges subyacentes muestra proliferación fibroblástica y neovascularización con líquido subdural amorfo. Pueden presentarse derrames subdurales y efecto de masa, ya sea en las convexidades cerebrales, los lóbulos temporales, el quiasma óptico o las amígdalas cerebelosas. Por medio del ultrasonido, Chen y colaboradores describieron también agrandamiento de la vena oftálmica superior e incremento de la velocidad del flujo sanguíneo en este vaso, que se normalizan después del tratamiento exitoso. Rara vez un caso de hipotensión intracraneal se vuelve crónico; entonces la cefalea deja de responder al reposo. Mokri y colaboradores también señalan que la cefalea ortostática y el reforzamiento paquimeníngeo difuso en la MRI pueden ocurrir en presencia de presiones normales de CSF y que estos rasgos característicos de un derrame de CSF deben acelerar la búsqueda del sitio de fuga a pesar de la presión normal.

En caso de hidrocefalia, el empleo de una válvula de una sola vía y de una derivación ventriculoauricular o ventriculoperitoneal puede complicarse a causa de un síndrome de presión baja. Ya se hizo referencia a este síndrome y al "síndrome de ventrículo en hendidura" en niños que reciben tratamiento por hidrocefalia. Por lo general, el ajuste de la válvula es demasiado bajo y el reajuste para mantener una presión más elevada es correctivo.

Asimismo, es apropiado mencionar aquí los escapes de CSF que ocurren después de una intervención craneal, nasal o raquídea.

Son la causa de algunos de los síndromes de presión baja más difíciles de tratar y deben investigarse mediante estudios radiológicos y con radionúclidos a fin de establecer el sitio del escape. En la experiencia de los autores, varios de esos escapes son intermitentes, lo que aumenta la dificultad para diagnosticarlos.

TRASTORNOS MENÍNGEOS Y EPENDIMARIOS ESPECIALES

Los efectos de la invasión bacteriana de la piaracnoides, el espacio subaracnoideo cerebroespinal, los ventrículos y los epéndimos se describen en el capítulo 32 y se resumen en el cuadro 32-1. Lo que es necesario mencionar aquí es que esas estructuras pueden participar en diversos procesos no infecciosos, algunos de origen oscuro.

Como los espacios ventricular y subaracnoideo se encuentran en continuidad, cabría esperar que un agente nocivo que entrara en cualquier parte se extendiera por todas las vías circulatorias del CSF. Éste no es siempre el caso. Las raíces espinales inferiores o la propia médula espinal pueden estar implicadas en la "aracnoiditis espinal". Es posible que un proceso semejante afecte sólo los nervios y el quiasma ópticos ("aracnoiditis optoquiasmática"; véase más adelante). Puede acompañarse de una paquimeningitis y esta última restringirse a la duramadre cervical, lo que también se expone más adelante. Una localización predominante a estas estructuras basales o cervicales suele ser evidente incluso en los casos de reacciones meníngeas cerebroespinales por la concentración desigual del agente nocivo. En otros casos la enfermedad primaria parece provenir de la duramadre, con extensión nada más hacia la piaracnoides adyacente. En otros casos el epéndimo del acueducto o el cuarto ventrículo se afecta en forma primaria.

Los mecanismos por los cuales estas reacciones meníngeas afectan el parénquima nervioso aún no se aclaran por completo. La secuela más evidente es una obstrucción al flujo del CSF en la hidrocefalia; en este caso lo que ocurre es un estrechamiento fibrótico simple de la vía circulatoria del CSF. Otro mecanismo plausible es la constricción progresiva de las raíces nerviosas y la médula espinal; se trata literalmente de la estrangulación de esas estructuras, pero en este caso resulta difícil separar los factores vasculares de los mecánicos. Dado que cualquier agente tóxico que se introduce en el espacio subaracnoideo tiene acceso libre a través de los espacios de Virchow-Robin y hacia las partes superficiales del encéfalo y la médula espinal, puede sobrevenir una lesión parenquimatosa directa. Las reacciones perivasculares de los vasos subpiales, como en los procesos degenerativos posinfecciosos, son un mecanismo posible de lesión de los nervios ópticos y de la médula espinal en las que los trayectos prolongados de fibras mielínicas protruyen contra la piamadre.

Aracnoiditis regional La aracnoiditis limitada a las raíces lumbosacras suele ser consecutiva a rotura de discos, mielogramas y una operación raquídea. Por lo general, hay ciática y dolor neuropático crónico en la espalda y las extremidades inferiores, pero las alteraciones sensitivomotoras y reflejas en las piernas son variables. La MRI muestra crecimiento radicular irregular y engrosamiento aracnoideo; la mielografía descubre bolsas loculadas de los medios de contraste (fig. 11-6). Este trastorno se comenta con más amplitud en el capítulo 11, en "Síndrome de espalda fracasada".

Otra entidad bien conocida es la forma de aracnoiditis espinal en la que tanto la médula espinal como sus raíces están atrapadas en una piaracnoides engrosada, a veces con adherencias aracnoidodurales. Una explicación de esta alteración se incluye con las enfermedades de la médula espinal (véase cap. 44). Los factores causales han sido singularmente escurridizos, aunque con anterioridad la aracnoiditis era consecutiva a la instilación de yofendilato para mielografía y corticoesteroides (para dolor o esclerosis múltiple) y otros agentes irritantes. El trastorno puede acompañarse de fibrosis meníngea basilar craneal con inclusión del nervio óptico e hidrocefalia (véase más adelante), o bien ocurrir aislado. La forma más familiar de aracnoiditis raquídea era la consecutiva al uso de anestésicos raquídeos contaminados químicamente. Los colegas de los autores observaron más de 40 casos de este tipo, raros en la actualidad, que datan de la época en que se guardaban los frascos ámpula de anestésicos en soluciones detergentes esterilizadoras. La instilación del anestésico se acompañaba de inmediato de dolor de espalda y un síndrome de raíz lumbosacra rápidamente progresivo (parálisis arrefléctica, anestesia de las piernas y páralisis de esfínteres). En la experiencia más reciente de los autores, varios casos han sido consecutivos a anestesia raquídea prolongada con el paciente en decúbito, por lo general para procedimientos ortopédicos, pero en estos casos es difícil separar la mielopatía o la radiculopatía de la cola de caballo resultante de un efecto tóxico directo del anestésico. En los casos precipitados por la inyección de sustancias en el espacio subaracnoideo, aumentan rápidamente las proteínas en CSF, pero la pleocitosis es mínima. En otros casos, el único efecto es dolor de espalda prolongado durante días a semanas, seguido, después de un periodo de meses o años, de una mielopatía progresiva que toma la forma de cierta combinación de aracnoiditis raquídea con paraparesia atáxica y alteración sensorial, hidrocefalia o bien aracnoiditis óptico-quiasmática. El punto importante que debe establecerse es que siempre hay cierto riesgo relacionado con la instilación subaracnoidea de cualquier agente extraño.

Aracnoiditis optoquiasmática Los neurólogos conocieron muy bien este trastorno durante el periodo en que la neurosífilis era una enfermedad frecuente. Se produce después de años de meningitis sifilítica crónica, a veces en conjunto con tabes dorsal o meningomielitis. Sin embargo, siempre hubo casos no sifilíticos cuya causa nunca pudo dilucidarse. Se desarrollaba una constricción de los campos visuales de manera insidiosa y progresiva, por lo general bilateral y asimétrica (rara vez escotoma). Desde el punto de vista patológico, se encontró que los nervios ópticos estaban sepultados en una piaaracnoides opaca engrosada. Los nervios ópticos tienen aspecto atrófico. Es probable que los casos idiopáticos se confundan con esclerosis múltiple.

Paquimeningitis Con este término se designa a un engrosamiento inflamatorio crónico circunscrito de la duramadre. Es motivo de ciertas confusiones porque piamadre y aracnoides se afectan por igual en el engrosamiento inflamatorio y las tres membranas se unen entre sí por adherencias fibrosas densas. Charcot y Joffroy fueron los primeros en describir esta reacción meníngea, en la actualidad en extremo rara. Ocurría sobre todo en la región cervical (de aquí el nombre *paquimeningitis cervical hipertrófica*) y se atribuía a la sífilis. De hecho, en algunos casos había engrosamiento gomatoso de la duramadre. La afección de las raíces cervicales y la compresión de la médula espinal originaban grados variables de paraparesia acompañada de dolor radicular, parestesias, pérdida de la sensibilidad y amiotrofia de las extremidades superiores. En la época moderna, la artritis reumatoide, la sarcoidosis y la infección local crónica (micótica, tuberculosa) son las causas principales, pero muchos casos permanecen sin explicación. Aún se publican casos idiopáticos; Dumont y colaboradores proporcionan un sumario de los casos publicados y dos estudiados personalmente.

Pueden afectarse el espacio subdural y la duramadre por extensión de un proceso patológico desde la aracnoides, en particular en lactantes y niños, en quienes después de la meningitis se presentan con regularidad higromas subdurales. El tejido conectivo fibroso que compone la duramadre puede experimentar engrosamiento pronunciado durante la evolución de una mucopolisacaridosis, sobre todo en los casos en que los fibroblastos participan. También puede afectarse la piaracnoides basal y ocasionar hidrocefalia obstructiva. Los escritos médicos antiguos hacían referencia a la

paquimeningitis craneal sifilítica, que más tarde resultó deberse a membranas engrosadas de hematomas subdurales. En capítulos anteriores se revisaron ya la respuesta neovascular y la fibrosis de la duramadre y las meninges que resultan de las bajas presiones del CSF y que tienen la misma apariencia que la paquimeningitis en los estudios reforzados de CT y MRI.

Otras anormalidades de los epéndimos y las meninges

Aunque los epéndimos pueden afectarse como parte de cualquier reacción meníngea crónica, también es posible que sean el sitio de un proceso hasta cierto punto aislado. En animales de experimentación, Johnson y colaboradores encontraron que el virus de la parotiditis podía localizarse en las células ependimarias y destruirlas. Esto resulta en activación de los astrocitos subependimarios, que pueden sepultar las células ependimarias restantes y estrechar el acueducto de Silvio por proliferación excesiva. La ependimitis con consecuencias semejantes puede ser el cambio dominante en la toxoplasmosis infantil y la encefalitis citomegálica. En el capítulo 32 se estudian las reacciones del CSF y meníngeas a los productos de degradación liberados por los tumores que están en contacto con los espacios cerebroespinales, en particular los dermoides y los craneofaringiomas.

Hemosiderosis (siderosis superficial) de las meninges En ocasiones confundida por los neuropatólogos con la hemocromatosis, que tiene efectos por completo diferentes sobre el sistema nervioso, la hemosiderosis es una clara consecuencia de contaminación repetida de las meninges por sangre (McDougal y Adams; Fishman). En la experiencia de los autores, las causas son una malformación vascular o un tumor, aunque en algunos casos no se ha definido el origen de la sangre. Los eritrocitos se fagocitan, con formación de hemosiderina, y tanto el pigmento férrico como la ferritina se liberan de manera gradual hacia el CSF. Como resultado, la superficie del cerebelo, médula espinal, hipocampos y bulbos olfatorios se tiñe de un color pardoanaranjado. Los pigmentos de hierro y la ferritina, que son tóxicos, se difunden poco a poco por la pía hasta las partes superficiales del cerebelo, el nervio vestibulococlear y la médula espinal, destruyen las células nerviosas y excitan una reacción glial. En los cortes microscópicos teñidos para hierro, las células histiocitomicrogliales contienen hierro y ferritina y pueden verse partículas de hierro tachonando las células nerviosas y gliales a una distancia de varios milímetros por debajo de la pía.

En esencia, el síndrome clínico de siderosis de las meninges consiste en ataxia progresiva y sordera nerviosa; en ciertas ocasiones se añade paraparesia espástica y, rara vez, trastorno mental. La MRI muestra con claridad las meninges teñidas con hemosiderina y hierro, puesto que el hierro es paramagnético. Todos los tejidos impregnados con hierro son hipointensos en las imágenes T2. Koeppen y colaboradores atribuyeron la vulnerabilidad de los nervios acústicos a su extensa exposición meníngea antes de adquirir un perineurio y un epineurio fibroelásticos. No hay tratamiento, salvo encontrar el origen de la sangre meníngea, prevenir la hemorragia ulterior y tratar la hidrocefalia si es que se presenta.

BIBLIOGRAFÍA

Adams RD, Fisher CM, Hakim S, et al: Symptomatic occult hydrocephalus with “normal” cerebrospinal fluid pressure: A treatable syndrome. *N Engl J Med* 273:117, 1965.

Aimard G, Vighetto A, Gabet JY, et al: Acetazolamide: An alternative to shunting in normal pressure hydrocephalus? Preliminary results. *Rev Neurol* 146:437, 1990.

Ames A, Sakanoue M, Endo S: Na, K, Ca, Mg and Cl concentrations in choroid plexus fluid and cisternal fluid compared with plasma ultra-filtrate. *J Neurophysiol* 27:672, 1964.

Barrows LJ, Hunter FT, Banker BQ: The nature and clinical significance of pigments in the cerebrospinal fluid. *Brain* 78:59, 1955.

Bickers DS, Adams RD: Hereditary stenosis of the aqueduct of Sylvius as a cause of congenital hydrocephalus. *Brain* 72:246, 1949.

Black PM: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Results of shunting in 62 patients. *J Neurosurg* 53:371, 1980.

Burgett RA, Purvin VA, Kawasaki A: Lumboperitoneal shunting for pseudotumor cerebri. *Neurology* 49:734, 1997.

Carbaat P, Van Crevel H: Lumbar puncture headache: Controlled study on the preventive effect of 24 hours' bed rest. *Lancet* 2:1133, 1981.

Chen CC, Luo CL,Wang SJ, et al: Colour Doppler imaging for diagnosis of intracranial hypotension. *Lancet* 354:826, 1999.

Chutorian AM, Gold AP, Braun CW: Benign intracranial hypertension and Bell's palsy. *N Engl J Med* 296:1214, 1977.

Clarke D, Bullock P, Hui T , Firth J: Benign intracranial hypertension: A cause of CSF rhinorrhea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:847, 1994.

Corbett JJ: Problems in the diagnosis and treatment of pseudotumor cerebri. *Can J Neurol Sci* 10:221, 1983.

Corbett JJ, Mehta MP: Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri. *Neurology* 33:1386, 1983.

Corbett JJ, Nerad JA, Tse DT, Anderson RL: Results of optic nerve sheath fenestration for pseudotumor cerebri. *Arch Ophthalmol* 106:1391, 1988.

Corbett JJ, Thompson HS: The rational management of idiopathic intracranial hypertension. *Arch Neurol* 46:1049, 1989.

Cutler RWP, Spertell RB: Cerebrospinal fluid: A selective review. *Ann Neurol* 11:1, 1982.

Dandy WE: Experimental hydrocephalus. *Ann Surg* 70:129, 1919.

Dandy WE, Blackfan KD: Internal hydrocephalus: An experimental, clinical, and pathological study. *Am J Dis Child* 8:406, 1914.

Davson H, Welch K, Segal MB: *Physiology and Pathophysiology of the Cerebrospinal Fluid*. New York, Churchill Livingstone, 1987.

De Mol J: Neuropsychological symptomatology in normal pressure hydrocephalus. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 137:33, 1986.

Dennis M, Fritz CR, Netley CT, et al: The intelligence of hydrocephalic children. *Arch Neurol* 38:607, 1981.

Digre KB, Corbett JJ: Pseudotumor cerebri in men. *Arch Neurol* 45:866, 1988.

Dumont AS, Clark AW, Sevick RJ, Miles T: Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: A report of two cases and review of the literature. *Can J Neurol Sci* 27:383, 2000.

Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M: The incidence of pseudotumor cerebri. *Arch Neurol* 45:875, 1988.

Farb RI, Vanek I, Scott JN, et al: Idiopathic intracranial hypertension. The prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology* 60:1418, 2003.

Fisher CM: Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology* 32:1358, 1982.

Fisher CM: Reversal of normal pressure hydrocephalus symptoms by subdural hematoma. *Can J Neurol Sci* 29:171, 2002.

Fishman RA: *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992.

Fishman RA: Superficial siderosis. *Ann Neurol* 34:635, 1993.

Fishman RA: The pathophysiology of pseudotumor cerebri: An unsolved puzzle (editorial). *Arch Neurol* 41:257, 1984.

FISHMAN RA, DILLON WP: Dural enhancement and cerebral displacement secondary to intracranial hypotension. *Neurology* 43:609, 1993.

FOLEY J: Benign forms of intracranial hypertension—"Toxic" and "otitic" hydrocephalus. *Brain* 78:1, 1955.

GILLES FH, DAVIDSON RI: Communicating hydrocephalus associated with deficient dysplastic parasagittal arachnoid granulations. *J Neurosurg* 35: 421, 1971.

GREER M: Benign intracranial hypertension, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 16. Amsterdam, North-Holland, 1974, pp 150–166.

HAKIM S, ADAMS RD: The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. *J Neurol Sci* 2: 307, 1965.

HIGGINS JNP, COUSINGS C, OWLER BK, et al: Idiopathic intracranial hypertension: 12 cases treated by venous sinus stenting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1662, 2003.

HUSSEY F, SCHANZER B, KATZMAN R: A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption: II. Clinical studies. *Neurology* 20:665, 1970.

JACOBSON DM, BERG R, WALL M, et al: Serum vitamin A concentration is elevated in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 53:1114, 1999.

JOHNSON RT, JOHNSON DP, EDMONDS CS: Virus-induced hydrocephalus: Development of aqueductal stenosis in hamsters after mumps infection. *Science* 157:1066, 1967.

JOHNSTON I, PATERSON A: Benign intracranial hypertension. *Brain* 97:289, 301, 1974.

KARAHALIOS DG, REKATE HL, KHAYATA MH, APOSTOLIDES PJ: Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies. *Neurology* 46:198, 1996.

KATZMAN R, HUSSEY F: A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption: I. Rationale and method. *Neurology* 20: 534, 1970.

KING JO, MITCHELL PJ, THOMSON KR, TRESS BM: Manometry combined with cervical puncture in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 58:26, 2002.

KOEPPEN AH, DICKSON AC, CHU RC, THACH RE: The pathogenesis of superficial siderosis of the nervous system. *Ann Neurol* 34:646, 1993.

LEACH IL, JONES BV, TOMSICK TA, et al: Normal appearance of arachnoid granulations on contrast enhanced CT and MRI of the brain: Differentiation from dural sinus disease. *Am J Neuroradiol* 17:1523, 1996.

LEECH RW, BRUMBACK RA: *Hydrocephalus: Current Clinical Concepts*. St. Louis, Mosby–Year Book, 1990, pp 86–90.

LESSELL S, ROSMAN P: Permanent visual impairment in childhood pseudotumor cerebri. *Arch Neurol* 43:801, 1986.

LUNDBERG N: Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand* 36(Suppl 149):1960.

MANN JD, JOHNSON RN, BUTLER AB, BASS NH: Impairment of cerebrospinal fluid circulatory dynamics in pseudotumor cerebri and response to steroid treatment. *Neurology* 29:550, 1979.

MCDOUGAL WB, ADAMS RD: The neurological changes in hemochromatosis. *Trans Am Neuropathol Soc* 9:117, 1950.

MERRITT HH, FREMONT-SMITH F: *The Cerebrospinal Fluid*. Philadelphia, Saunders, 1937.

MESTREZAT W: *Le Liquide cephalo-rachidien normal et pathologique*. Paris, Maloine, 1912.

MIYAZAKI T , CHIBA A, NISHINA H, et al: Upper cervical myelopathy associated with low CSF pressure: A complication of ventriculoperitoneal shunt. *Neurology* 50:1864, 1998.

MIYAZAWA K, SHIGA Y, HASEGAWA T, et al: CSF hypovolemia vs intracranial hypotension in "spontaneous intracranial hypotension syndrome." *Neurology* 60:941, 2003.

MOKRI B, HUNTER SF, ATKINSON JL, PIEPGRAS DG: Orthostatic headaches caused by CSF leak but with normal CSF pressures. *Neurology* 51:786, 1998.

MOKRI B, PARISI JE, SCHEITHAUER BW, et al: Meningeal biopsy in intracranial hypotension: Meningeal enhancement on MRI. *Neurology* 45: 1801, 1995.

PANULLO SC, REICH JB, KROL G, et al: MRI changes in intracranial hypotension. *Neurology* 43:919, 1993.

PAPPENHEIMER JR, HEISEY SR, JORDAN EF, DOWNER J: Perfusion of the cerebral ventricular system in unanesthetized goats. *Am J Physiol* 203:763, 1962.

PLEASURE SJH, ABOSCH A, FRIEDMAN, et al: Spontaneous intracranial hypotension resulting in stupor caused by diencephalic compression. *Neurology* 50:1854, 1998.

QUINCKE H: Die Lumbarpunktion des Hydrocephalus. *Klin Wochenschr* 28:929, 965, 1891.

RADHAKRISHNAN K, AHLSKOG JE, GARRITY JA, KURLAND LT: Idiopathic intracranial hypertension. *Mayo Clin Proc* 69:169, 1994.

RAICHLE ME, GRUBB RL, PHELPS ME, et al: Cerebral hemodynamics and metabolism in pseudotumor cerebri. *Ann Neurol* 4:104, 1978.

ROPPER AH (ed): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

ROPPER AH, MARMAROU A: Mechanism of pseudotumor in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 41:259, 1984.

ROSMAN NP, SHANDS KN: Hydrocephalus caused by increased intracranial venous pressure: A clinicopathological study. *Ann Neurol* 3:445, 1978.

ROSNER MJ, BECKER DP: Origin and evolution of plateau waves. *J Neurosurg* 60:312, 1984.

RUSSELL DS: *Observations on the Pathology of Hydrocephalus*. London, His Majesty's Stationery Office, 1949.

SAFA-TISSERONT V, THROMANN F, MALASSINE P, et al: *Anesthesiology* 95:2, 2001.

SAHS A, JOYNT RJ: Brain swelling of unknown cause. *Neurology* 6:791, 1956.

SCHIEVINK WI, MEYER FB, ATKINSON JL, MOKRI B: Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *J Neurosurg* 84: 598, 1996.

SECKL J, LIGHTMAN S: Cerebrospinal fluid neurohypophysial peptides in benign intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 1538, 1988.

SHINNAR S, GAMMON K, BERGMAN EW JR, et al: Management of hydrocephalus in infancy: Use of acetazolamide and furosemide to avoid cerebrospinal fluid shunts. *J Pediatr* 107:31, 1985.

SILVERBERG GD, LEVINTHAL E, SULLIVAN EV, et al: Assessment of low-flow CSF drainage as a treatment for AD: Results of a randomized pilot study. *Neurology* 59:1139, 2002.

SUGERMAN HJ, DEMARIA EJ, SISMANINS A: Gastric surgery for pseudotumor cerebri associated with obesity. *Ann Surg* 229:634, 1999.

SUGERMAN HJ, FELTON WL, SALVANT JB, et al: Effects of surgically induced weight loss on idiopathic intracranial hypertension in morbid obesity. *Neurology* 45:1655, 1995.

SYMONDS CP: Otitic hydrocephalus. *Brain* 54:55, 1931.

TRIPATHI BS, TRIPATHI RC: Vacuolar transcellular channels as a drainage pathway for CSF. *J Physiol (Lond)* 239:195, 1974.

VAN CREVEL H: Papilledema, CSF pressure, and CSF flow in cerebral tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:493, 1979.

WALCHENBACH R, GEIGER E, THOMEER RJ, et al: The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 72:503, 2002.

WALKER RWH: Idiopathic intracranial hypertension: Any light on the mechanism of raised pressure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:1, 2001.

WALL M, GEORGE D: Visual loss in pseudotumor cerebri. *Arch Neurol* 44:170, 1987.

WEED LH: Certain anatomical and physiological aspects of the meninges and cerebrospinal fluid. *Brain* 58:383, 1935.

CAPÍTULO 31

NEOPLASIAS INTRACRANEALES Y TRASTORNOS PARANEOPLÁSICOS

En términos generales, los tumores del sistema nervioso central (CNS) constituyen un capítulo sombrío pero fundamental de la medicina neurológica. Dicha importancia se deriva de diversos hechos: ocurren en grandes variedades; producen numerosos síntomas neurológicos a causa de su tamaño, localización y cualidades invasivas; suelen destruir los tejidos en los que se sitúan y desplazar los que los rodean; son causas frecuentes de aumento de la presión intracraneal (PIC) y, sobre todo, a menudo son mortales. Sin embargo, se han logrado avances médicos importantes gracias a los progresos de la anestesiología, las técnicas estereotáxicas y microquirúrgicas, la radioterapia y el empleo de los agentes quimioterapéuticos.

Los hechos más importantes que el clínico debe considerar son los siguientes:

1. En la cavidad craneal y en el conducto raquídeo se dan muchos tipos de tumores, tanto primarios como secundarios. Algunos son más frecuentes y tienden a afectar a grupos de edad específicos.
2. Algunos de estos tumores —como los craneofaringiomas, meningiomas y schwannomas— tienden a crecer en sitios particulares de la cavidad craneal y por ende producen ciertos síndromes neurológicos característicos.
3. La presencia de algunas enfermedades (como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida), un trastorno hereditario (como la neurofibromatosis) o algunos cánceres sistémicos predispone al desarrollo de tumores del sistema nervioso.
4. Las tasas de crecimiento e invasividad de los tumores varían; algunos, como el glioblastoma, son muy malignos, invasivos y de progreso rápido, y otros, como el meningioma, son benignos, progresan con lentitud y son compresivos. Estas peculiaridades patológicas son importantes porque tienen implicaciones clínicas valiosas, con frecuencia explican los estados clínicos de evolución lenta o rápida y permiten establecer un pronóstico bueno o malo.
5. Las neoplasias sistémicas, por mecanismos poco conocidos, tienen un efecto remoto en el sistema nervioso, muy diferente de sus efectos compresivos, infiltrativos o metastásicos. Además, estos efectos remotos, referidos como paraneoplásicos, pueden constituir la manifestación clínica inicial o única de una neoplasia subyacente.
6. Las neoplasias metastásicas son una causa mucho más común que los tumores primarios del encéfalo y la médula espinal, y ciertos cánceres muestran esta tendencia más que otros.

Incidencia de tumores del sistema nervioso central y sus tipos
En la actualidad, en Estados Unidos se estiman 540 000 muertes anuales por cáncer. El número de muertes por tumores primarios del encéfalo parece pequeño en términos comparativos (cerca de 18 000, la mitad por gliomas malignos), pero en general en otros 130 000 pacientes el encéfalo estaba afectado por metástasis al momento de la muerte. Por tanto, el encéfalo y sus cubiertas estuvieron afectados por neoplasias en algún momento durante la evolución de la enfermedad en alrededor de 25% de todos los pacientes con cáncer. En comparación, cada año ocurren unos 200 000 nuevos casos de cáncer de mama. Entre las causas de muerte por enfermedad intracraneal, sólo el accidente vascular cerebral supera los tumores en frecuencia. En contraste, los tumores primarios del encéfalo constituyen el tumor sólido más común en niños y representan 22% de todas las neoplasias de la infancia, los segundos en frecuencia después de la leucemia. Visto desde otra perspectiva, en Estados Unidos la incidencia anual de todos los tumores que afectan el encéfalo es de 46 por 100 000, y la de los tumores primarios del encéfalo, de 15 por 100 000.

Resulta difícil obtener cifras estadísticas precisas de los tipos de tumores intracraneales porque la mayor parte se obtiene de hospitales universitarios con centros neuroquirúrgicos especializados que atraen los casos que se diagnostican y tratan con más facilidad. Por ejemplo, con base en las cifras de Posner y Chernick es posible inferir que los tumores secundarios del encéfalo superan en gran medida a los primarios; incluso en las grandes series informadas en el pasado (las de Cushing, Olivecrona, Zülch y Zimmerman), sólo 4 a 8% de los casos fue de este tipo. En las estadísticas de necropsia de los hospitales municipales, en los que cabe esperar una selección más natural de los casos, las cifras de los tumores metastásicos varían con amplitud entre 20 y 42% (Rusell y Rubinstein). Aun estos números pueden quedar de manera errónea dentro de los límites más bajos del espectro puesto que el encéfalo no se examina con frecuencia en los pacientes con cáncer, y muchos de los individuos con tumores más benignos pueden haber encontrado su camino hacia los servicios neuroquirúrgicos especializados. Las cifras del cuadro 31-1 pueden considerarse representativas de esas calificaciones.

En términos generales, la mayor parte de los tumores cerebrales primarios se origina de células gliales —es decir, son gliomas—, una categoría que incluye astrocitomas (que se presentan en diferentes grados de malignidad), oligodendrogliomas, ependimomas (que pueden tener características tanto gliales como epiteliales) y otros tipos más raros. Otros tumores surgen de estructuras ectodérmicas relacionadas con el encéfalo (meningiomas); un grupo cada vez más importante proviene de linfocitos o sus histiocitos progenitores, es decir, células reticulares (linfomas del CNS); una constelación variada se origina de elementos neuronales precursores (neuroblastomas, meduloblastomas), células germinales (germinoma, craneofaringioma, teratoma, etc.) o de elementos endocrinos (adenoma hipofisario). En el cuadro 31-2 se proporciona una tabulación más reciente y detallada, recopilada por el *Central Brain Tumor Registry*. Un hecho notable en todas las series y que se destaca en el último cuadro, es la frecuencia más alta de ciertos tumores durante la niñez.

El principal cambio desde la primera edición de este libro (1977) es el aumento de la frecuencia de linfomas primarios del CNS. La incidencia de este tumor, antes llamado sarcoma de células reticulares, era casi insignificante cuando el cuadro 31-1 se elaboró por primera vez. Su número se triplicó en los hospitales de Estados Unidos en los últimos 25 años; en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* el incremento de la incidencia es aún más impresionante (DeAngelis). En la actualidad, en la mayor parte de las instituciones, uno de cada cinco o seis tumores encefálicos primarios es de ese tipo. Gran parte de este incremento se atribuye a las técnicas inmunopatológicas diagnósticas mejoradas

Cuadro 31-1
Tipos de tumor intracraneal en la serie combinada de Zülch, Cushing y Olivecrona, expresados en porcentajes del total (cerca de 15 000 casos)

TUMOR	PORCENTAJE DEL TOTAL
Gliomas[a]	
Glioblastoma multiforme	20
Astrocitoma	10
Ependimoma	6
Meduloblastoma	4
Oligodendrocitoma	5
Meningioma	15
Adenoma hipofisario	7
Neurinoma (schwannoma)	7
Carcinoma metastásico	6
Craneofaringioma, dermoide, epidermoide, teratoma	4
Angiomas	4
Sarcomas	4
Sin clasificar (sobre todo gliomas)	5
Diversos (pinealoma, cordoma, granuloma, linfoma)[b]	3
Total	100

[a] En *niños* las proporciones difieren: astrocitoma, 48%; meduloblastoma, 44%; ependimoma, 8%. Setenta por ciento de los gliomas en niños es infratentorial; en los adultos 70% es supratentorial. El craneofaringioma también ocurre sobre todo en los grupos de menor edad.
[b] La incidencia de los linfomas era insignificante cuando esta serie se recopiló, pero se incrementó de manera notable a partir de entonces (véase el texto).

y al incremento en el número de individuos que experimentan inmunosupresión, sobre todo aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), aunque al parecer también está en aumento en personas con función inmunológica ostensiblemente normal.

Clasificación y gradación de tumores del sistema nervioso
Existen muchos sistemas de clasificación y gradación de tumores intracraneales y con frecuencia son confusos para el neurólogo general. Casi todas las clasificaciones se han basado en la supuesta célula de origen de la neoplasia, en tanto que los sistemas de gradación tienen por objeto estimar el ritmo de crecimiento y la conducta clínica, pero con frecuencia los dos son concordantes. La clasificación más reciente de la OMS representa una consideración actual de especialistas en tumores pero, desafortunadamente, para la mayoría de los clínicos es muy difícil manejarla; en el artículo de Kleihues y colaboradores se encuentra una discusión de este sistema. A fin de que pueda comprenderse el mismo, los siguientes comentarios son una sinopsis extractada de 1) refinamientos modernos en el estudio histopatológico de gliomas, 2) el sistema de gradación numérico de Daumas-Duport y colaboradores (que se conoce asimismo como sistema St. Anne-Mayo), 3) el sistema de tres hileras de Ringertz (que se correlaciona más cercanamente con la supervivencia), y 4) la nueva tercera edición comentada de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (que incorpora el sistema Ringertz). A pesar de estos sistemas anatomopatológicos, cada vez es más evidente que la subclasificación de tumores por métodos moleculares adicionales tiene consecuencias prácticas (véase más adelante).

Los *tumores astrocíticos*, la forma más común de glioma, se subdividen en astrocitoma difuso bien diferenciado (grado II), astrocitoma anaplásico (grado III) y glioblastoma multiforme (grado IV). Éstos representan una gama en términos de potencial de crecimiento (grado de atipia nuclear, celularidad, mitosis y alteraciones vasculares) y pronóstico. Los glioblastomas, diferenciados por las características añadidas de necrosis y anaplasia de elementos no neurales (como proliferación vascular), se conciben aparte de los astrocitomas anaplásicos no sólo por su histología sino también por una edad de inicio más tardía y evolución más rápida. Los tumores clasificados con anterioridad como astrocitomas grado I son raros y difíciles de difrenciar de los hamartomas; en consecuencia, en la actualidad se omiten de la mayor parte de las clasificaciones. En el sistema de la OMS, el grado I se reserva a los astrocitomas pilocíticos (tumores bien diferenciados, sobre todo en niños y adultos jóvenes). De igual forma, los xantoastrocitomas pleomorfos (con células llenas de lípidos) y los astrocitomas subependimales de células gigantes (por lo general vinculados con esclerosis tuberosa) se situaron aparte por sus patrones de crecimiento, características anatomopatológicas y pronóstico diferentes.

Los *ependimomas* se subdividen en tipos celular, mixopapilar, de célula clara y mixto; el ependimoma anaplásico y el subependimoma se consideran por separado. Los criterios anatomopatológicos del astrocitoma maligno no se aplican al *oligodendroglioma,*

Cuadro 31-2
Frecuencia específica de edad de tipos de tumor con la edad (adaptado del *Central Brain Tumor Registry for the United States*, 1995-1999; www.cbtrus.org)

TUMOR	PORCENTAJE EN LA NIÑEZ	PORCENTAJE EN ADULTOS	PORCENTAJE EN ADULTOS MAYORES
Tumores neuroepiteliales (origen glial)	78.1	44.6	41.9
Astrocitoma pilocítico	19.8	0.7	0
Glioblastoma	3.8	23.2	29.3
Glioma maligno	8.9	1.5	3.1
Astrocitoma difuso	1.5	0.8	0.6
Astrocitoma anaplásico	2.5	4.4	2.7
Otro astrocitoma	9.2	4.1	3.8
Oligodendroglioma	2.3	3.4	0.7
Oligodendroglioma anaplásico	0.8	1.5	0.4
Ependimomas	6.4	0.5	0.4
Glioma mixto	0.8	1.1	0.2
Meduloblastoma embrionario/primitivo	16.0	0.5	0
Tumores meníngeos	4.3	29.9	39.6
Meningioma	3.1	28.4	39.1
Hemangioblastoma	0.8	1.2	0.4
Linfoma	0.5	2.4	2.7
Tumores selares	6.4	8.7	3.9
Adenoma hipofisario	0.8	8.0	3.8
Craneofaringioma	3.6	0.6	0
Tumores de nervios craneales y raquídeos	2.0	11.3	3.4
Tumores de células germinales	4.3	0	0
Extensión local de tumores regionales	0.5	0.2	0
No clasificados	3.8	2.8	8.5
Total	100.0	100.0	100.0

por las razones que se exponen más adelante. Los tumores que derivan del plexo coroideo se dividen en dos clases: papilomas y carcinomas, ambos raros. Los *meningiomas* se dividen en cuatro categorías con base en su citoarquitectura y origen genético: tipo meningotelial usual o sincitial, variantes fibroblástica y angioblástica y el tipo maligno. Los tumores de la glándula pineal, que no se incluyeron en las primeras clasificaciones, comprenden neoplasias de célula germinal, pineocitomas raros y pineoblastomas. El *meduloblastoma* se ha reagrupado con otros tumores de supuesto origen neuroectodérmico, es decir, neuroblastoma, retinoblastoma y ependimoblastoma.

También se consideran en una categoría aparte los tumores germinales de la línea media intracraneales, como germinoma, teratoma, coriocarcinoma y carcinoma del seno endodérmico. Un grupo diverso comprende linfoma reticular de célula grande (linfoma del CNS), hemangioblastoma, cordoma, hemangiopericitoma, espongioblastoma y ganglioneuroma.

Se piensa que los tumores de nervios craneales y periféricos se diferencian en tres tipos principales: schwannomas, neurofibromas y neurofibrosarcomas.

Biología de los tumores del sistema nervioso En la consideración de la biología de los tumores primarios del sistema nervioso, uno de los primeros problemas es el de la definición de neoplasia. Se sabe que diversas lesiones pueden simular tumores encefálicos en sus manifestaciones clínicas y su aspecto histológico, pero que en realidad son hamartomas y no tumores verdaderos. Un hamartoma es una "formación de tipo tumoral que tiene su base en desarrollo erróneo" (Russell) y experimenta pocos cambios durante la vida del huésped. La dificultad que se encuentra para distinguirlo de las neoplasias verdaderas, que son lesiones blastomatosas en evolución cuyas células constituyentes se multiplican sin límites, se ilustra con claridad en el caso de la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis de von Recklinghausen, en las que pueden encontrarse tanto hamartomas como neoplasias. En algunas lesiones expansivas —como ciertos astrocitomas cerebelosos, astrocitomas bipolares del puente y de los nervios ópticos, quistes cerebelosos de von Hippel-Lindau y teratomas pineales—, la distinción clara entre neoplasias y hamartomas a menudo es imposible.

Los múltiples estudios de la *patogénesis de los tumores cerebrales* arrojaron de manera gradual luz sobre su origen. Johannes Muller (1838), en su atlas *Structure and Function of Neoplasms*, enunció primero la idea atrayente de que los tumores podrían originarse en células embrionarias que quedaron en el encéfalo durante el desarrollo. Cohnheim (1878) amplió la idea al postular que la causa de los tumores era una anomalía de los primordios embrionarios. En 1918, Ribbert extendió aún más la hipótesis al sugerir que el potencial de diferenciación de estas células madres favorecía el crecimiento blastomatoso. La teoría de Cohnheim-Ribbert parece en especial aplicable a los tumores que se originan en tejidos vestigiales, como craneofaringiomas, teratomas, lipomas y cordomas, algunos de los cuales se parecen más a los hamartomas que a las neoplasias.

Durante muchos años la teoría histogenética de Bailey y Cushing (1926) dominó el pensamiento respecto a la patogénesis de los tumores primarios del CNS, la cual se basa en la embriología conocida o supuesta de las células nerviosas y gliales. Aunque ya no es un concepto popular, Bailey y Cushing añadieron el sufijo *blastoma* para indicar todos los tumores compuestos de células de aspecto primitivo, como glioblastoma y meduloblastoma. Una teoría importante es que casi todos los tumores se originan de la transformación neoplásica de células adultas maduras (*desdiferenciación*). Un astrocito, oligodendrocito, microgliocito o ependimocito normales se transforman en una célula neoplásica y a medida que se multiplica las células hijas se tornan anaplásicas variablemente, cada vez más conforme aumenta el grado de malignidad. (*Anaplasia* se refiere al estado indiferenciado más primitivo de las células constituyentes.) Sin embargo, en la actualidad se piensa que muchos tumores surgen de elementos más primitivos, en específico células madre, y es posible que la desdiferenciación ostensible sea un artefacto del aspecto histológico de los tumores.

La edad también es un factor importante en la biología de los tumores encefálicos. Meduloblastomas, espongioblastomas polares, gliomas del nervio óptico y pinealomas ocurren sobre todo antes de los 20 años de edad, y los meningiomas y glioblastomas son más frecuentes en el sexto decenio de vida. La herencia también es importante en la génesis de ciertos tumores, en particular retinoblastomas, neurofibromas y hemangioblastomas. Los raros trastornos familiares de las neoplasias endocrinas múltiples y los hamartomas múltiples se relacionan con incremento de la incidencia de tumores de la hipófisis anterior y meningiomas, respectivamente. En ocasiones también se informan glioblastomas y astrocitomas cerebrales en más de un miembro de una familia, pero el estudio de esas familias aún no descubre un factor genético identificable. Sólo en los gliomas que se acompañan de neurofibromatosis y esclerosis tuberosa y en el hemangioblastoma cerebeloso de la enfermedad de von Hippel-Lindau se cuenta con pruebas importantes de un aspecto hereditario determinante.

Aunque no se cuenta con evidencias directas de una relación entre los virus y los tumores primarios del sistema nervioso, la información epidemiológica y experimental —obtenida de estudios del papilomavirus humano y el de la hepatitis B, el Epstein-Barr y el virus linfotrópico T humano— indica que los virus son un factor de riesgo importante en ciertos tipos de cáncer humano. Algunos virus pueden inducir neuroblastomas y neurofibromas olfatorios en ratones transgénicos. Cada uno de estos virus posee un número pequeño de genes que se incorporan en un componente celular del sistema nervioso (por lo general, una célula que se divide como un astrocito, un oligodendrocito, un ependimocito, una célula endotelial o un linfocito). Se cree que el virus medra a expensas de las grandes concentraciones de nucleótidos y precursores de los aminoácidos y al mismo tiempo fuerza a la célula a salir de su ciclo reproductivo normal hacia un ciclo de duplicación sin limitaciones (Levine). El producto vírico se denomina oncogén debido a esa capacidad para transformar el genoma celular; estos oncogenes inmortalizan, por decirlo de alguna manera, la célula estimulada para que forme un tumor.

Características moleculares y genéticas de los tumores del encéfalo Todas las ideas anteriores se han propagado en los estudios del genoma humano, que llevaron a identificar ciertas aberraciones cromosómicas relacionadas con los tumores del sistema nervioso. De esos estudios surgió el concepto que señala que la biogénesis y progresión de tumores del encéfalo son consecuencia de defectos en el control del ciclo celular. Ciertos defectos moleculares predisponen a génesis tumoral; otros sustentan la progresión subsecuente y la transformación maligna acelerada. En efecto, este modelo presupone la adquisición de múltiples defectos con el tiempo. En algunos casos, la predisposición inicial es un defecto genético que se hereda por transmisión de la línea germinal y los fenómenos adicionales surgen como lesiones genéticas somáticas. Por ejemplo, las mutaciones en genes que normalmente suprimen la proliferación celular pueden establecer la base para el desarrollo tumoral. Por lo regular, estas mutaciones hereditarias sólo afectan una de las dos copias del gen supresor del tumor. Esta mutación no causa cáncer por sí misma. Sin embargo, si la segunda copia del gen adquiere una mutación (p. ej., por una toxina química o radiación), se pierde la función de supresión tumoral del gen y se torna probable la transformación cancerosa de la célula. Estos conceptos son compatibles con la observación de que muchos de los defectos génicos que predisponen a cáncer se heredan de manera dominante.

El modelo anterior ilustra bien el caso del astrocitoma. Entre las primeras alteraciones detectables se encuentran mutaciones que inactivan el gen supresor de tumor *p53* en el cromosoma 17p; más de la mitad de los astrocitomas tiene deleciones que incluyen este gen. Como se comenta más adelante, otros cambios tempranos comprenden la expresión excesiva de factores de crecimiento o sus receptores. Una vez que se desarrolla el tumor, la progresión a un grado más maligno de astrocitoma o a un glioblastoma puede desencadenarse por defectos en la vía de señalamiento del gen p16 del retinoblastoma, pérdida del cromosoma 10 (se observa casi en 90% de gliomas de alto grado) o expresión excesiva del gen de factor de crecimiento epidérmico. De hecho, resulta notable que el análisis de los patrones de estos defectos se correlacione con precisión con la etapa y características agresivas de estos tumores.

El conocimiento de las características moleculares de algunos otros tumores tiene gran valor clínico. Por ejemplo, como se comenta más adelante, los oligodendrogliomas que tienen deleciones combinadas en los cromosomas 1p y 19q responden bien a la quimioterapia, lo que puede aumentar la supervivencia más de 10 años. Este tipo de información puede evitar que el paciente que no responde reciba un tratamiento ineficaz, en ocasiones tóxico (véanse Reifenberger y Louis; Louis y col.).

Gran parte de la clasificación genética moderna de tumores del encéfalo proviene del *tour de force* técnico de microordenamientos génicos. Los patrones de estos múltiples análisis génicos pueden diferenciar algunos tipos de meduloblastomas de los tumores neuroectodérmicos primitivos de aspecto similar; los meduloblastomas expresan clases de genes que son característicos de células granulares del cerebelo, lo que sugiere que provienen de estas células. Asimismo, estas características de expresión génica confieren información pronóstica útil de una manera más general que la que se comentó para el oligodendroglioma. Por ejemplo, los meduloblastomas que expresan genes indicativos de diferenciación cerebelosa se acompañan de una supervivencia más prolongada que los que expresan genes relacionados con la división celular (Pomeroy y col.).

Además, como se comentó, casi en la mitad de los gliomas hay expresión desmesurada o una forma mutante de factor de crecimiento epidérmico (EGF) y de factor de transformación del crecimiento alfa (TGFα), lo que sugiere su influencia en la progresión de ciertos tipos de tumor. Otros factores tróficos se expresan en exceso en otras neoplasias del encéfalo y tal vez contribuyen a su morfología y patrón de crecimiento; por ejemplo, VEGF se encuentra en concentraciones muy elevadas en meningiomas, que son muy vasculares por naturaleza. Considerados en conjunto, estos hallazgos sugieren una estimulación autocrina de crecimiento por estos factores y quizá una interacción con algunos de los defectos génicos mencionados. Sin embargo, a pesar de que se resaltaron las alteraciones moleculares y cromosómicas, aún no se aclara si alguna de ellas es realmente causal (la hipótesis que se apoya en la actualidad) o sólo refleja un proceso genético aberrante que acompaña a la diferenciación del crecimiento y progresión tumorales.

Con base en esta nueva información molecular, los conocimientos sobre la patogénesis de las neoplasias se están moldeando a nuevas líneas conceptuales. En la discusión siguiente, relativa a tipos específicos de tumores, se presentan algunas particularidades de esos nuevos datos. En el artículo de Osborne y colaboradores se encuentra una revisión más extensa que incluye la heterogeneidad de hallazgos que sugieren alteraciones poligénicas en la mayor parte de los gliomas.

Fisiopatología de los tumores del encéfalo

La producción de síntomas por el crecimiento tumoral se basa en ciertos principios mecánicos y fisiológicos, algunos descritos en los capítulos 17 y 30. Allí se señaló que la cavidad craneal tiene un volumen restringido y que los tres elementos que contiene —el encéfalo (cerca de 1 200 a 1 400 ml), el líquido cerebroespinal (CSF; 70 a 140 ml) y la sangre (150 ml)— son hasta cierto punto incompresibles, en particular el parénquima cerebral, y que cada uno está sujeto a desplazamiento por una lesión expansiva. De acuerdo con la doctrina de Monro-Kellie, el volumen total de los tres elementos es constante y cualquier incremento en el volumen de uno se produce a expensas de uno o ambos de los restantes (cap. 30). El tumor que crece en una parte del encéfalo comprime el tejido encefálico y desplaza el CSF y la sangre; la PIC se incrementa una vez que se llega al límite de esa acomodación. La elevación de la PIC y la presión perióptica alteran el transporte axónico en el nervio óptico y el drenaje venoso desde la cabeza del nervio óptico y la retina, lo que se manifiesta como papiledema.

Sin embargo, debe señalarse que sólo unos cuantos tumores encefálicos producen papiledema y que muchos más —a menudo tan grandes como aquéllos— no lo hacen. Por tanto, cabe preguntarse si la doctrina de Monro-Kellie y sus relaciones simples de volumen intracraneal y presión del CSF son suficientes para explicar el desarrollo del aumento de la PIC y el papiledema en los tumores encefálicos. La discrepancia se debe a que, en un proceso lento como el crecimiento tumoral, el tejido cerebral es compresible en cierto grado, como cabría sospechar a causa de las grandes indentaciones del encéfalo producidas por los meningiomas.

Es posible que con el crecimiento tumoral se compriman las vénulas del tejido cerebral adyacente al tumor, lo que da por resultado elevación de la presión capilar, sobre todo en la sustancia blanca cerebral. El crecimiento lento de la mayor parte de los tumores permite la adaptación del encéfalo a los cambios del flujo sanguíneo cerebral y la PIC. Los mecanismos de compensación sólo fallan en las etapas avanzadas del crecimiento tumoral y tanto la presión del CSF como la PIC se elevan, con las consecuencias descritas en el capítulo 30. El tumor empieza a desplazar los tejidos una vez que la presión se incrementa en un compartimiento determinado del cerebro; por último sobreviene un desplazamiento de los tejidos a cierta distancia del tumor, lo que ocasiona los signos *falsos de localización* descritos en el capítulo 17. De hecho, las hernias transtentoriales, los signos corticoespinales paradójicos de Kernohan y Woltman, las parálisis de los nervios craneales abductor y oculomotor y la hidrocefalia secundaria se describieron originalmente en casos de tumores (véase más adelante “Desplazamientos y hernias del encéfalo”).

Edema cerebral Es un aspecto sustancial del crecimiento tumoral, pero también es importante en otros trastornos encefálicos como traumas, infarto masivo, hemorragia, absceso, hipoxia y otros estados tóxicos y metabólicos. El edema del encéfalo es un aspecto tan característico de las neoplasias cerebrales que éste es un momento adecuado para resumir lo que se sabe de este fenómeno.

Durante mucho tiempo se reconoció que los trastornos que producen edema periférico, como hipoalbuminemia e incremento de la presión venosa general, no tienen un efecto semejante sobre el encéfalo. En contraste, las lesiones que alteran la barrera hematoencefálica producen tumefacción rápida del tejido encefálico. Klatzo especificó dos categorías de edema: vasógeno y citotóxico. Fishman añade una tercera, que denomina *intersticial*. Un ejemplo del último es el edema que ocurre con la hidrocefalia obstructiva, en especial cuando se pierde el recubrimiento ependimario y se filtra CSF hacia los tejidos periventriculares en el espacio entre las células y la mielina. La mayoría de los neuropatólogos emplea el término *intersticial* para referirse a cualquier aumento del compartimiento intercelular extravascular del encéfalo; esto incluiría el edema vasógeno y el edema intersticial de Fishman.

El *edema vasógeno* es el tipo que se observa en la vecindad de los crecimientos tumorales y otros procesos localizados, así como en la lesión más difusa de los vasos sanguíneos (p. ej., encefalopa-

tía por plomo, hipertensión maligna). Casi se limita a la sustancia blanca y se evidencia mediante atenuación disminuida en el rastreo por tomografía por computadora (CT) y mediante hiperintensidad de las imágenes T2 de resonancia magnética (MRI). Se cree que la permeabilidad de las células endoteliales capilares aumenta, de modo que las proteínas del plasma entran en los espacios extracelulares (fig. 31-1*A*). La permeabilidad incrementada se atribuye a un defecto de las uniones apretadas de las células endoteliales, pero las pruebas con que se cuenta en la actualidad indican que el aumento del transporte vesicular a través de las células endoteliales es un elemento de mayor importancia. Factores trasudativos microvasculares, como proteasas liberadas por las células tumorales, contribuyen al predominio del edema vasógeno al debilitar la barrera hematoencefálica y permitir el paso de proteínas de la sangre. Los pequeños fragmentos proteínicos que se generan mediante la actividad de proteasas ejercen efectos vasógenos conforme se extienden por la sustancia blanca del encéfalo. Ésta es la base propuesta para la tumefacción regional, llamada también *edema cerebral localizado*, que rodea al tumor. Se demostró de manera experimental que el aumento de la permeabilidad varía en proporción inversa con el peso molecular de los diversos marcadores; por ejemplo, la inulina (con peso molecular de 5 000) entra en el espacio intercelular con más facilidad que la albúmina (peso molecular de 70 000).

Aún no se comprende bien la causa de la vulnerabilidad particular de la sustancia blanca al edema vasógeno; es probable que su organización estructural laxa ofrezca menos resistencia al líquido bajo presión que la sustancia gris. Asimismo, es posible que se relacione con las características morfológicas especiales de los capilares de la sustancia blanca. Cabría esperar que la acumulación del filtrado plasmático, con abundante contenido proteínico, en los espacios extracelulares y entre las capas de las vainas de mielina alterara el equilibrio iónico de las fibras nerviosas y trastornara su función, pero esto nunca se ha demostrado de manera satisfactoria.

Por el contrario, en el *edema citotóxico* todos los elementos celulares (neuronas, glía y células endoteliales) se embeben de líquido y se hinchan, con la reducción correspondiente del espacio del líquido extracelular.

Debido a que ocurre un movimiento de agua del compartimiento extracelular al intracelular, hay relativamente poco efecto de masa, muy opuesto a lo que se presenta con el escape vascular del edema vasógeno. Típicamente, este edema celular ocurre con una lesión hipóxica e isquémica. La supresión de oxígeno origina una falla de la bomba de sodio dependiente de ATP dentro de las células; se acumula sodio en ellas y a continuación agua (fig. 31-1*B*). Es preferible el término *edema celular* a *edema citotóxico* porque destaca el movimiento iónico intracelular y no la implicación de un factor tóxico. En la forma pura, suele deberse a hipoxia, pero también puede ser una complicación de la hipoosmolalidad aguda del plasma, como en la hiponatremia dilucional, la encefalopatía hepática aguda, la secreción inapropiada de hormona antidiurética o el síndrome de desequilibrio osmótico de la hemodiálisis (pág. 970). Posiblemente, con el infarto cerebral ocurren edema celular y vasógeno. Es notable que varias otras encefalopatías metabólicas y nutricionales comunes —como en la uremia normotensa y las

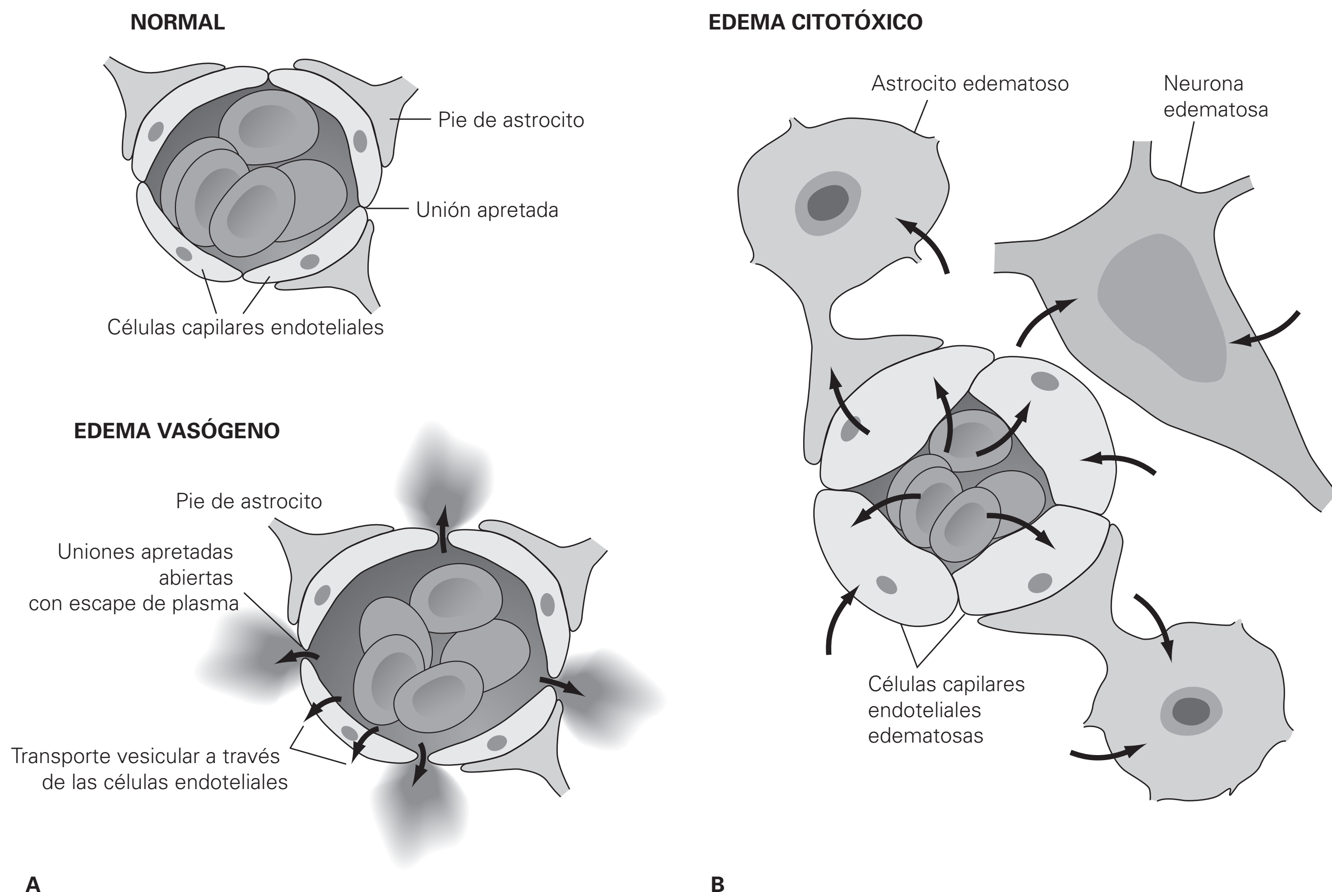


Figura 31-1. *A*, representación esquemática de los astrocitos y las células endoteliales de la pared capilar en el estado normal (*arriba*) y en el edema vasógeno (*abajo*). La permeabilidad incrementada en el edema vasógeno se debe en parte a un defecto de las uniones endoteliales apretadas, pero sobre todo al transporte vesicular activo a través de las células endoteliales. *B*, edema celular (citotóxico); se observa tumefacción de las células endoteliales, gliales y neuronales a expensas del espacio del líquido extracelular del encéfalo. (Tomada de Fishman, con autorización.)

carencias de tiamina y vitamina B_{12}— no se acompañan de edema vasógeno ni citotóxico.

El llamado *edema intersticial* (*hidrocefálico*) de Fishman es un trastorno reconocible pero tal vez con menos importancia clínica que el edema citotóxico o celular. Desde el punto de vista patológico, en el primer trastorno el edema se extiende sólo a una distancia de 2 a 3 mm desde la pared ventricular. Sin embargo, la MRI sugiere que el edema periventricular es más extenso que lo que se observa patológicamente. Además se cuenta con datos experimentales que muestran que la vía transependimaria o periventricular se emplea para la absorción del CSF en caso de hidrocefalia (Rosenberg y col.). Los autores prefieren referirse a este estado como edema intersticial periventricular relacionado con hidrocefalia a tensión.

Tratamiento del edema cerebral y presión intracraneal elevada (véase también pág. 766) Desde luego, el tratamiento definitivo de cualquier caso (resección de tumor, tratamiento de infecciones intracraneales, colocación de una derivación, etc.) depende de la enfermedad subyacente. En esta sección se consideran sólo las medidas terapéuticas que pueden aplicarse contra el propio edema y el aumento de la PIC que se produce en casos de tumor encefálico.

La administración de glucocorticoesteroides de alta potencia tiene un efecto benéfico sobre el edema vasógeno que acompaña a los tumores, tanto primarios como metastásicos, y que a veces inicia en horas. Es probable que estos esteroides actúen en forma directa sobre las células endoteliales y reduzcan su permeabilidad. Los esteroides ocasionan que el tejido encefálico normal se retraiga, con lo que reducen la PIC global. Por añadidura, fármacos como dexametasona disminuyen el edema vasógeno relacionado con los abscesos cerebrales y los traumas craneoencefálicos; su utilidad en casos de infartos, contusiones y hemorragias cerebrales es menos clara; tal vez reduzcan la tumefacción del tejido necrótico, pero no se cuenta con pruebas de que suceda lo mismo con el edema citotóxico o celular.

En los pacientes con un tumor cerebral es frecuente administrar dosis de dexametasona de cerca de 4 mg cada 6 h, o la dosis equivalente de metilprednisolona; sólo unos cuantos pacientes requieren un programa rígido, y la dosis que se administra con los alimentos y a la hora de dormir suele bastar para suprimir la cefalea y los signos focales de tumor. En algunos pacientes con grandes tumores y edema secundario notable a veces se logran beneficios ulteriores si se administran dosis muy altas de dexametasona, hasta un total de 100 mg al día o más. Es posible administrar una dosis inicial por vía intravenosa. Los efectos adversos graves de la administración sostenida de esteroides, incluso a dosis estándar, deben recordarse siempre, y por tanto el protocolo se ajusta con cuidado en relación con el efecto clínico deseado. También se reconoce que estos fármacos interfieren con el metabolismo de ciertos anticonvulsivos de uso frecuente en individuos con tumor cerebral.

En los pacientes que requieren líquidos intravenosos deben evitarse las soluciones que contienen agua que no se han ajustado con cantidades equivalentes de sodio ("agua libre"). Es preferible la solución salina normal (314 mosmol/L) y aceptable la de Ringer con lactato (osmolaridad, 289 mosmol/L), pero deben evitarse las soluciones de dextrosa sola en cualquier concentración (excepto D_5/SN) por su naturaleza hipoosmolar.

También la administración parenteral de soluciones hipertónicas (manitol, solución salina hipertónica, urea, glicerol), al cambiar agua desde el encéfalo hacia el plasma, es un medio eficaz a corto plazo para reducir el volumen encefálico y disminuir la PIC. Sin embargo, estos agentes afectan muy poco el edema. El manitol es el soluto osmótico que más se emplea. Se administra por vía parenteral una solución a 25% a dosis de 0.5 a 1 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 10 min. Las soluciones salinas hipertónicas (3 o 1.5%) tienen la misma eficacia. La urea se utiliza con menos frecuencia. El uso de glicerol no es muy favorecido en Estados Unidos a causa de su gran contenido calórico, pero se emplea en Europa, en especial porque puede tomarse por vía oral con el paciente como externo. La administración única de estos solutos tiene sólo un efecto breve, de algunas horas, puesto que logra una concentración equilibrada en el encéfalo; pero su empleo repetido bajo un programa regular puede producir reducción de la cefalea y estabilización de los efectos dañinos de las lesiones expansivas. Se dice que ciertos diuréticos, en particular acetazolamida y furosemida, tienen utilidad en casos especiales (edema intersticial, seudotumor cerebral) porque crean un estado hiperosmolar y reducen la formación de CSF. Sin embargo, sus efectos suelen ser transitorios.

Además de la diuresis, que puede elevar la osmolalidad del suero, los solutos altamente permeables como la glucosa ofrecen pocas ventajas para reducir el volumen cerebral, puesto que no crean un gradiente osmolar que desplace agua entre el encéfalo y los vasos sanguíneos. Es más, con la administración repetida de soluciones hiperosmolares o diuréticos, la osmolalidad del encéfalo se incrementa poco a poco como resultado de la adición de solutos intracelulares; por tanto, estos agentes no son adecuados para la administración prolongada. No se ha apoyado el concepto que indica que los agentes hiperosmolares podrían exagerar cambios tisulares encogiendo el tejido encefálico. El efecto neto de la terapéutica hiperosmolar se refleja de un modo general por el grado de hiperosmolaridad e hipernatremia.

La hiperventilación controlada es un método aprobado por el tiempo para reducir el volumen del encéfalo al producir alcalosis respiratoria y vasoconstricción; se emplea sobre todo en el trauma craneoencefálico con PIC elevada (cap. 55), durante las operaciones intracraneales y para tratar a los pacientes agudamente comatosos a causa del efecto de lesión expansiva del tumor, pero sus efectos son de duración limitada.

Desplazamientos y herniaciones del encéfalo (Véase también cap. 17) El problema de desplazamientos y herniaciones del encéfalo tiene importancia vital en todas las lesiones en masa, y los principios subyacentes son particularmente importantes en los tumores del encéfalo en crecimiento. En la página 310 se consideran los principales aspectos de este problema, en particular los mecanismos que producen coma. La presión por una masa dentro de cualquiera de los compartimientos durales causa desviaciones o herniación del tejido encefálico hacia un compartimiento adyacente en el que es más baja la presión. Las tres herniaciones bien conocidas son: *subfalcicular, transtentorial* y *cerebelo-agujero occipital* (véase fig. 17-1), y hay varias menos familiares (*cerebelo-tentorial hacia arriba, diencefálica-silla turca* y fosa *frontal orbitaria-craneal media*). Otro tipo es la herniación del encéfalo tumefacto a través de una abertura en la bóveda craneal, relacionada con una lesión u operación craneoencefálica (transcalvaria). Como se mencionó, en el capítulo 17 se comentan las herniaciones transtentoriales relacionadas sobre todo con el coma. En este inciso se destacan las que suelen observarse en casos de tumores del encéfalo. En los escritos de Meyer, Jefferson y Kernohan pueden consultarse las primeras descripciones de herniaciones.

La *herniación subfalcicular,* en la que se empuja la circunvolución (giro) cingular abajo de la hoz, ocurre con frecuencia, pero se sabe poco sobre sus manifestaciones clínicas, excepto que suele haber oclusión de una arteria cerebral anterior e infarto del lóbulo frontal. La *herniación cerebelo-agujero occipital* o *cono de presión,* descrita por Cushing en 1917, consiste en el desplazamiento hacia abajo de las partes mediales inferiores de los hemisferios del cerebelo (sobre todo los paraflóculos o amígdalas ventrales) a través el agujero occipital atrás de la médula cervical. El desplazamiento puede ser bilateral o, en casos de lesión cerebelosa de

un lado, ipsolateral. El desplazamiento bilateral suele resultar de un tumor calloso-frontal colocado centralmente o de tumefacción general del encéfalo y se acompaña del desplazamiento hacia abajo del tallo cerebral. También puede acompañarse de herniaciones lóbulo temporal-tentorial bilaterales. Las manifestaciones clínicas de la hernia cerebelosa hacia abajo están menos bien delineadas que las de la hernia tentorial del lóbulo temporal. Cushing consideró que los signos típicos de hernia cerebelosa consistían en crisis de extensión tónica y arqueamiento del cuello y el dorso, y extensión y rotación interna de las extremidades, con alteraciones respiratorias, irregularidades cardiacas (bradicardia o taquicardia) y pérdida del conocimiento. Otros signos de los tumores que evolucionan de manera subaguda son dolor en el cuello, cuello rígido, inclinación de la cabeza, parestesias en los hombros, disfagia y pérdida de los reflejos tendinosos en los brazos. Es difícil identificar los signos que se deben a la propia hernia cerebelosa y los que se relacionan con los efectos de la PIC y la hidrocefalia. Cabría sugerir que la inclinación de la cabeza, el cuello rígido, el arqueamiento cervical y las parestesias sobre los hombros son atribuibles a la hernia, y que los espasmos extensores tónicos de las extremidades y el cuerpo (las llamadas sacudidas cerebelosas) y el coma se deben a los efectos de compresión de la lesión cerebelosa sobre los elementos bulbares o los de la hidrocefalia sobre los elementos de la parte alta del tallo cerebral. En todo caso, el *paro respiratorio* es la consecuencia más temida y a menudo mortal de la compresión bulbar. Puede ocurrir de manera repentina, sin los signos mencionados. Las partes herniadas de la cara inferior del cerebelo pueden sufrir necrosis y edema por infarto, lo que incrementa la compresión bulbar.

En los casos de las lesiones cerebelosas que se expanden, también puede ocurrir *hernia del cerebelo hacia arriba* a través de la escotadura del tentorio. Sus efectos clínicos aún no se identifican con claridad, pero Cuneo y colaboradores atribuyeron la postura de descerebración y los cambios pupilares —al principio ambas pupilas están mióticas pero aún reactivas y progresan a anisocoria y dilatación— a este tipo de desplazamiento encefálico.

El conocimiento de los efectos de la PIC elevada, el edema vasógeno localizado y los desplazamientos de los tejidos y hernias son indispensables para comprender la conducta clínica de las neoplasias intracraneales y las lesiones expansivas de cualquier tipo. A menudo los síntomas de los tumores intracraneales se relacionan más con estos efectos que con la invasión o destrucción de las estructuras neurológicas por el tumor. Diversos signos de localización falsos (parálisis unilateral o bilateral del nervio abductor, cambios pupilares, signos ipsolaterales o bilaterales del fascículo corticoespinal, etc.) también se atribuyen a estos cambios mecánicos y desplazamientos tisulares.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LOS TUMORES ENCEFÁLICOS

Debe señalarse que al principio los tumores del encéfalo pueden presentarse sin síntomas. A menudo las únicas desviaciones a partir de lo que se considera normal consisten en mal carácter ligero, lentitud de la comprensión o pérdida de la capacidad para conservar la actividad mental; los signos de enfermedad cerebral focal faltan por completo. En algunos pacientes se observa un rasgo temprano de enfermedad cerebral en forma de hemiparesia progresiva (una crisis convulsiva que ocurre en una persona hasta ese momento sin problemas o algún otro síntoma), pero es posible que las evidencias no sean suficientes para garantizar el diagnóstico de tumor cerebral hasta que se efectúen estudios de imágenes. En un tercer grupo, la existencia de un tumor del encéfalo puede asumirse por la presencia de incremento de la PIC con signos focalizadores del tumor o sin ellos. En un cuarto grupo los síntomas son tan definidos que hacen probable no sólo que haya una neoplasia intracraneal, sino también que sea de un cierto tipo y se localice en una región particular. Estos crecimientos localizados pueden crear algunos síndromes que otras enfermedades rara vez ocasionan.

En la exposición ulterior de este tema los tumores intracraneales se consideran en relación con estos modos comunes de presentación clínica:

1. Pacientes que se presentan con trastorno general de la función cerebral, cefaleas o convulsiones.
2. Pacientes que muestran evidencias de aumento de la PIC.
3. Pacientes que se presentan con síndromes tumorales intracraneales específicos.

Pacientes que se presentan con trastorno general de la función cerebral, cefaleas o convulsiones

Hasta el advenimiento de los procedimientos modernos de imágenes, estos individuos eran los que planteaban las mayores dificultades para el diagnóstico y en quienes a menudo las decisiones se tomaban con un grado enorme de incertidumbre. Sus síntomas iniciales son vagos y los signos de enfermedad encefálica focal aparecen hasta que pasa cierto tiempo; cuando lo hacen, no siempre tienen un valor de localización preciso. En los pacientes de este grupo las manifestaciones usuales son trastornos de la función mental, cefaleas, mareos y convulsiones.

Cambios en la función mental Los síntomas tempranos pueden ser sutiles. Falta de aplicación persistente a las tareas diarias, irritabilidad injustificada, labilidad emocional, inercia mental, introspección deficiente, mente olvidadiza, reducción de los límites de la actividad mental (a juzgar por lo que se percibe mediante las introspecciones del paciente y lo que manifiesta en su conversación), indiferencia a las actividades sociales cotidianas y falta de iniciativa y espontaneidad —aspectos que pueden atribuirse de manera incorrecta a ansiedad o depresión—, constituyen las anomalías mentales que se observan en estas circunstancias clínicas. Somnolencia extraordinaria o apatía pueden ser características destacadas de este estado. Los autores buscaron un término adecuado para este complejo sintomático, que es el tipo más frecuente de trastorno mental encontrado en caso de enfermedad neurológica, pero ninguno parece apropiado. Se observan tanto reducción de la cantidad de los pensamientos y las acciones como lentitud en el tiempo de reacción. MacCabe se refiere a este trastorno como “astenia mental”, concepto que tiene el mérito de distinguirlo de la depresión. Los autores prefieren llamarlo *astenia psicomotora* o trastorno psicomotor general. El paciente acepta gran parte del cambio de su conducta con paciencia; si manifiesta alguna queja, ésta se refiere a que se siente débil, cansado o mareado (pero sin fenómenos rotatorios). Estos síntomas se vuelven más notorios en unas cuantas semanas o meses. Cuando se interroga al paciente, cada respuesta va precedida por una pausa prolongada; a veces el paciente no responde. En otros casos, en el momento en que el examinador decide que el paciente no escuchó la pregunta y se prepara para repetirla, recibe una respuesta apropiada, por lo general en pocas palabras. Es más, a menudo las respuestas son más inteligentes que lo que cabría esperar si se considera el estado mental tórpido del sujeto. Además, algunos individuos están evidentemente confundidos o dementes. Si el trastorno se deja sin tratamiento, el embotamiento y la somnolencia se incrementan de manera gradual y, por último, conforme el incremento de la PIC sobreviene, el paciente progresa hasta estupor o coma.

Los síntomas mentales de este tipo no pueden atribuirse a enfermedad en una zona particular del cerebro, pero los tumores que los producen afectan con mayor probabilidad las estructuras centrales, es decir, se localizan en la profundidad del encéfalo, de

modo que se altera la función de los mecanismos talamocorticales subyacentes a los estados de atención y alerta, y los sistemas de fibras largas de asociación de la sustancia blanca cerebral (afectando las zonas frontal, temporal y el cuerpo calloso). Es probable que estas características indiquen disfunción de los lóbulos frontales, aunque con la misma frecuencia el tumor está en otra parte del encéfalo.

Cefaleas (Véase también pág. 158) Son síntomas tempranos en cerca de la tercera parte de los pacientes con tumor cerebral y su naturaleza es variable. En algunos casos el dolor es ligero, de carácter sordo y episódico; en otros es intenso y sordo o agudo pero también intermitente. Si hay algunos aspectos característicos de la cefalea, éstos serían su ocurrencia nocturna o su presencia al despertar por la mañana y quizá su calidad no pulsátil profunda. Sin embargo, éstos no son atributos específicos, puesto que la migraña, las cefaleas vasculares hipertensivas, etc., también pueden iniciar en las primeras horas de la mañana o al despertar. Pero, como se comenta más adelante, si ocurren vómitos cuando el dolor de cabeza es más intenso, es muy probable un tumor. El dolor de cabeza en el occipucio y la nuca acompañado de vómitos indica un tumor en el cerebelo y el agujero occipital o cerca de ellos.

Los pacientes con tumores no siempre se quejan de dolor aunque éste se presente, pero pueden evidenciar su existencia al colocar las manos en la cabeza y mostrarse tensos. La aparición de la cefalea durante la evolución de un síndrome de astenia psicomotora sirve para aclarar el diagnóstico, pero no tanto como la ocurrencia de una crisis convulsiva.

El mecanismo de la cefalea aún no se dilucida por completo. En la mayor parte de los casos la presión del CSF es normal durante las primeras semanas en que la cefalea está presente y ésta sólo puede atribuirse a tumefacción local de los tejidos y deformación de los vasos sanguíneos en el tumor o sus alrededores. Más adelante, el dolor de cabeza parece relacionarse con aumentos de la PIC y por ello, como se comenta en el capítulo 10, se presenta temprano en la mañana después de estar acostado y de vomitar. Los tumores que se localizan por arriba del tentorio causan cefalea en el lado del tumor y su vecindad, en las regiones orbitofrontal, temporal o parietal; los tumores en la fosa posterior suelen ocasionar cefalea retroauricular u occipital ipsolateral. Con elevación de la PIC, la regla es la cefalea bifrontal o bioccipital, sin considerar la localización del tumor.

Vómitos y mareos Los vómitos aparecen en un número hasta cierto punto pequeño de pacientes con síndromes tumorales y suelen acompañar a la cefalea cuando ésta es intensa. Son más frecuentes con tumores de la fosa posterior. Los vómitos más persistentes (de varias semanas) que los autores observaron ocurrieron en pacientes con gliomas de la porción inferior del tallo cerebral, ependimomas del cuarto ventrículo y meningiomas subtentoriales. Algunos individuos pueden vomitar de manera inesperada y forzada, sin náuseas precedentes (vómitos en proyectil), pero otros sufren tanto náuseas como malestar intenso. Los vómitos no suelen relacionarse con la ingestión de alimentos; a menudo se presentan antes del desayuno.

La queja de *mareos* no es menos frecuente. Como regla, no se describen con precisión y consisten en una sensación no natural en la cabeza, acoplada con sentimientos de extrañeza e inseguridad cuando la posición de ésta se altera. El vértigo posicional franco puede ser un síntoma de tumor de la fosa posterior (cap. 15).

Convulsiones La ocurrencia de convulsiones focales o generalizadas es la otra manifestación importante, además del enlentecimiento de las funciones mentales y los signos de daño cerebral focal. Las convulsiones se observaron en 20 a 50% de todos los pacientes con tumores cerebrales en diversas series. *Una primera crisis convulsiva durante la vida adulta siempre sugiere tumor cerebral y en la experiencia de los autores es la manifestación inicial más común*. El significado localizador de los patrones de crisis se revisa en las páginas 275 a 278. Con más frecuencia las convulsiones que se deben a tumor cerebral tienen una presentación focal, es decir, son parciales, y después se generalizan. Puede haber una crisis convulsiva o muchas, y es posible que se presenten después de los otros síntomas o que los precedan por semanas o meses, o por varios años (en casos excepcionales, en los pacientes con astrocitoma de bajo grado, oligodendroglioma o meningioma). El estado epiléptico es raro como un hecho inicial, pero ocurrió en algunos pacientes de los autores. Como regla, las convulsiones responden a los fármacos anticonvulsivos estándar y también pueden mejorar después de la intervención quirúrgica para extirpar el tumor.

Síntomas y signos regionales o localizadores En los pacientes con astenia psicomotora, cefaleas y convulsiones, tarde o temprano se descubren signos cerebrales focales; algunos pacientes pueden presentarse por primera vez con esos signos. Sin embargo, al principio los signos focales suelen ser ligeros y sutiles. Con frecuencia la CT o la MRI descubre la presencia de un tumor antes de que los signos cerebrales focales o los signos de aumento de la PIC sean evidentes.

Los tumores cerebrales que con mayor probabilidad producen el síndrome descrito son: glioblastoma multiforme, astrocitoma, oligodendroglioma, ependimoma, carcinoma metastásico, meningioma y linfoma primario del encéfalo. En la sección siguiente se comentan los aspectos clínicos de estas enfermedades, que son los tumores más comunes del encéfalo en adultos.

Glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico (gliomas de alto grado) Estos tumores constituyen cerca de 20% de todos los tumores intracraneales, o 55% de todos los tumores del grupo de los gliomas, y más de 80% de los gliomas de los hemisferios cerebrales en los adultos. Aunque se localizan sobre todo en el cerebro, también pueden originarse en el tallo cerebral, el cerebelo y la médula espinal. La incidencia máxima ocurre en la parte media de la vida adulta (la edad media para la presentación del glioblastoma es de 56 a 60 años y de 46 años para el astrocitoma anaplásico), pero ningún grupo de edad está exento. La incidencia es más alta en hombres (proporción cercana a 1.6:1). Casi todos los gliomas de grado alto ocurren de manera esporádica, sin una predilección familiar.

Bailey y Cushing identificaron en forma definitiva el glioblastoma —que se conocía desde los tiempos de Virchow— como un glioma y por tanto le dieron un sitio en su clasificación histogenética. La mayor parte se origina en la sustancia blanca profunda e infiltra con rapidez y de manera extensa el encéfalo, algunas veces alcanza un tamaño enorme antes de llamar la atención médica. El tumor puede extenderse de la superficie meníngea a la pared ventricular, lo que tal vez explique el aumento de las proteínas en el CSF (más de 100 mg/100 ml en muchos casos) así como la pleocitosis ocasional de 10 a 100 células o más, en especial linfocitos. No obstante, el CSF puede ser normal. Las células malignas, que se transportan en el CSF, pueden formar focos a distancia en las raíces espinales o causar gliomatosis meníngea diseminada. Las metástasis extranerviosas, que afectan el hueso y los linfonodos, son muy raras; por lo general ocurren sólo después de efectuar craneotomía. Alrededor de la mitad de los glioblastomas ocurre en un lóbulo de un hemisferio o son bilaterales; entre 3 y 6% muestra focos multicéntricos de crecimiento y en consecuencia simula cáncer metastásico.

El tumor tiene un aspecto abigarrado, gris, rojo, anaranjado o pardo moteado, según el grado de necrosis y la presencia de hemorragia (reciente o antigua). En la imagen aparece una masa heterogénea, a menudo con un centro que es hipointenso en comparación con el encéfalo adyacente que demuestra un grosor irregular o un anillo delgado de intensificación, y está rodeada por edema.

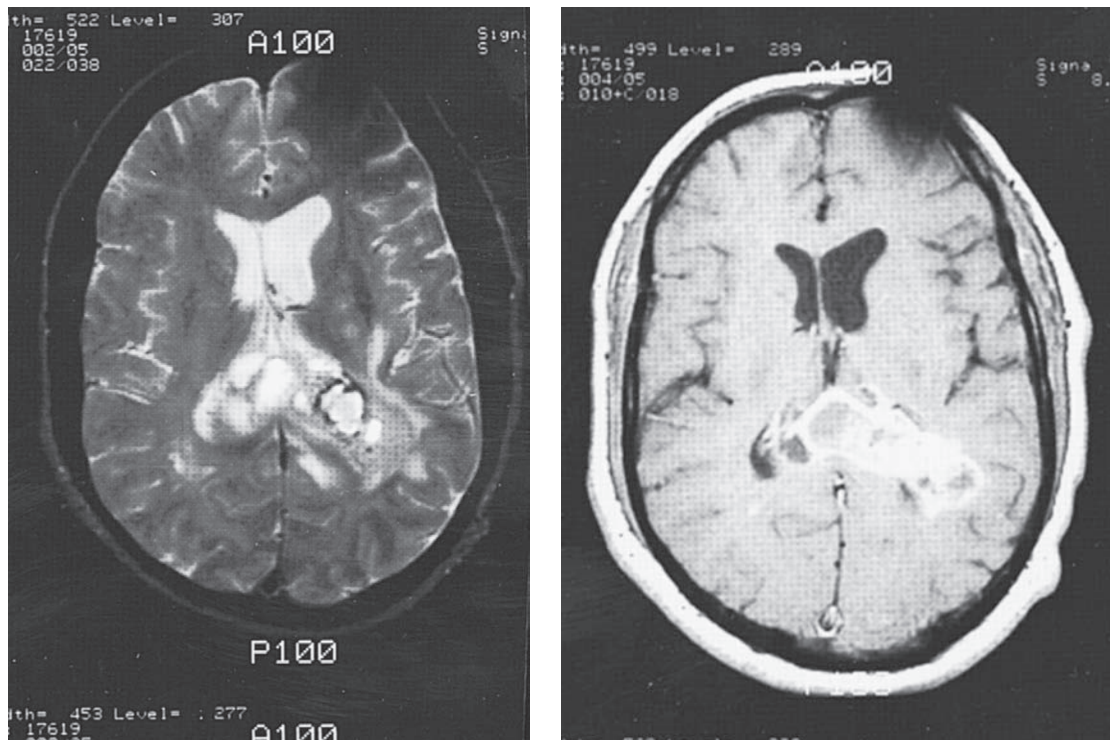


Figura 31-2. Astrocitoma maligno (glioblastoma multiforme). Las imágenes de MRI T2 sin intensificación (*izquierda*) y T1 intensificadas (*derecha*) ilustran un gran tumor en la profundidad del hemisferio cerebral izquierdo que afecta también el hemisferio cerebral derecho. El borde negro alrededor de una parte del tumor (*izquierda*) representa hemorragia. El paciente era un varón de 59 años de edad que experimentaba convulsiones.

Con frecuencia alguna parte del ventrículo lateral está deformada y tanto los ventrículos laterales como el tercer ventrículo pueden desplazarse en dirección contralateral (fig. 31-2).

Los hallazgos histológicos característicos del glioblastoma son gran celularidad con pleomorfismo de células y atipia nuclear; astrocitos identificables con fibrillas en combinación con formas primitivas en muchos casos; células tumorales gigantes y células en mitosis; hiperplasia de las células endoteliales de los vasos de pequeño calibre, y necrosis, hemorragia y trombosis vascular. Esta apariencia abigarrada distingue el glioblastoma de los gliomas anaplásicos de grado más bajo, que muestran mitosis frecuentes y características citógenas atípicas pero de ninguna manera áreas muy necróticas o hemorrágicas. Son las áreas necróticas y algunas veces las quísticas las que aparecen hipointensas en los estudios de imagenología. La vascularidad y los fibroblastos sufren una transformación sarcomatosa con abundancia de reticulina y colágena en el tejido circundante. Los cambios vasculares y del tejido conjuntivo sugieren que el tejido tumoral elabora un factor de crecimiento. En el pasado se pensó que el glioblastoma se derivaba y componía de células embrionarias primitivas, pero ahora se piensa que provienen de la anaplasia de astrocitos maduros. Es necesario destacar que en un tumor puede variar el grado histológico de un sitio a otro y es común que coexistan sitios de astrocitoma anaplásico y glioblastoma; en algunas neoplasias incluso hay sitios de astrocitoma bien diferenciado. Es necesario indicar que el componente más agresivo (p. ej., elementos glioblásticos) determina la conducta del tumor; hasta cierto grado, ésta se relaciona con algunas de las alteraciones genéticas mencionadas. En pacientes de edad avanzada con tumores que comienzan como glioblastomas es característica la amplificación del gen de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), en tanto que en individuos más jóvenes cuyos tumores evolucionan de un astrocitoma a un glioblastoma tienden a ocurrir mutaciones en el gen TP53.

La historia natural del glioblastoma no tratado se conoce bien. Menos de un quinto de los pacientes sobrevive un año después de la aparición de los síntomas y sólo 10% vive más de dos años (Shapiro). La edad es el factor pronóstico más importante en este grupo de tumores; menos de 10% de los pacientes de más de 60 años sobrevive 18 meses, en comparación con dos tercios de los pacientes de menos de 40 años. La supervivencia con un astrocitoma anaplásico es un poco mejor, por lo regular de tres a cinco años. Las causas inmediatas de la muerte suelen ser edema cerebral y aumento de la PIC. Más adelante se comentan las tasas de supervivencia con el tratamiento.

Por lo general, debe confirmarse el diagóstico con una biopsia estereotáxica o mediante una craneotomía encaminada al mismo tiempo a extirpar tanto tumor como sea posible. En la operación sólo es posible resecar parte del tumor; su multicentricidad y carácter difusamente infiltrativo desafían el uso del escalpelo. Sin embargo, al parecer, la resección parcial del tumor ("citorreducción") prolonga un poco la supervivencia.

Tratamiento Excepto por medidas paliativas, poco puede hacerse para alterar el curso del glioblastoma. Durante un periodo breve, los corticoesteroides, casi siempre dexametasona en dosis de 4 a 10 mg cada 4 a 6 h, son útiles si se observan síntomas de efecto de masa como cefalea o somnolencia; también los signos locales y el edema circundante tienden a mejorar. No se requieren anticonvulsivos a menos que ocurran crisis convulsivas, pero algunos neurólogos y neurocirujanos los administran para evitar las crisis. Las reacciones cutáneas graves (eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson) se presentan en pacientes que reciben fenitoína al mismo tiempo que la radiación craneal (Delatre y col.). La resección máxima factible suele combinarse con radiación del haz externo y quimioterapia. La radiación craneal total (4 500 cGy), con una dosis mayor en la región del tumor (1 500 a 2 000 cGy), incrementa la sobrevivencia cinco meses en prome-

dio (véase más adelante). La adición del agente quimioterapéutico carmustina (BCNU) aumenta la sobrevida sólo de manera modesta. Puede conseguirse una sobrevida un poco mayor si se administra una combinación de medicamentos como la PCV, que consiste en procarbacina, lomustina (CCNU) y vincristina (Levin y col.). El cisplatino y el carboplatino brindan una mejoría apenas mayor que la que se obtiene mediante reducción y radioterapia. En concordancia con la experiencia general en este campo, el informe del Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group concluyó que la quimioterapia tenía un beneficio claro pero pequeño. Hasta el momento, la braquiterapia (implantación de cuentas o agujas de yodo-125 o iridio-193) y una dosis elevada de radiación enfocada (radiocirugía estereotáxica) no modifican de manera significativa los tiempos de sobrevida.

Hay controversias sobre el tratamiento de un tumor que recurre después de la operación y radiación, una ocurrencia casi inevitable, y debe guiarse por la localización y el patrón de crecimiento de la neoplasia, la edad del paciente y el estado relativo de salud. Casi todos los glioblastomas recurren hasta 2 cm de su sitio original y 10% desarrolla lesiones adicionales en localizaciones distantes. La segunda operación a veces se efectúa por las recurrencias locales, lo mismo que la braquiterapia, ambas con resultados inciertos. El método más agresivo, un segundo procedimiento quirúrgico y quimioterapia, suele emplearse en pacientes menores de 40 años cuyo tratamiento original se practicó muchos meses antes. Si no se ha utilizado el régimen PCV antes comentado, en algunos casos de glioblastoma y astrocitoma anaplásico recurrentes se emplea esa combinación o el agente alquilante reciente y mejor tolerado temozolomida (que puede usarse si se administró previamente el régimen PCV). En general, estos medicamentos prolongan el intervalo asintomático pero tienen poco efecto en la supervivencia.

Según la descripción anterior, la sobrevida media para pacientes con glioblastoma que se someten a remoción quirúrgica agresiva y radioterapia es de 12 meses, en comparación con 7 a 9 meses sin dicho tratamiento. La sobrevida media en casos de astrocitoma anaplásico es mucho mayor: dos a cuatro años. Visto desde otra perspectiva, en una serie reciente grande la sobrevida posoperatoria de 18 meses fue de 15% en pacientes con glioblastoma y de 62% en aquellos con astrocitoma anaplásico.

Astrocitoma (astrocitoma bien diferenciado) Los astrocitomas bien diferenciados (grados I y II en las primeras clasificaciones), que constituyen 25 a 30% de los gliomas del encéfalo, pueden ocurrir en cualquier parte de este último o en la médula espinal. Los sitios favorecidos son cerebro, cerebelo, hipotálamo, nervios y quiasma ópticos y puente. En general, la localización del tumor parece estar influida por la edad del paciente. Los astrocitomas de los hemisferios cerebrales aparecen sobre todo en adultos que se encuentran entre el tercero y cuarto decenios de vida; los astrocitomas en otras partes del sistema nervioso, en particular fosa posterior y nervios ópticos, son más frecuentes en niños y adolescentes. Estos tumores también se clasifican de acuerdo con sus características histológicas en: anaplásico o bien diferenciado (protoplasmático o fibrilar), gemistocítico (células alargadas distendidas con material hialino y eosinófilo), pilocítico (células bipolares elongadas) y tipos mixtos de astrocitoma-oligodendroglioma. El tipo más común está compuesto de astrocitos fibrilares bien diferenciados. Las células del tumor contienen proteína ácida fibrilar glial (PAFG), que es un marcador diagnóstico útil en especímenes de biopsia. Como se comentó, algunos astrocitomas encefálicos se presentan como astrocitomas y glioblastomas mixtos. El tipo fibrilar de grado bajo más común corresponde a un grado II de la OMS y se diferencia del tumor pilocítico grado I de la OMS más benigno (véase pág. 578). El xantoastrocitoma pleomorfo más raro se clasificó asimismo como OMS II. Estas diferenciaciones se correlacionan en gran parte con la conducta biológica de los astrocitomas y en consecuencia tienen importancia pronóstica.

El astrocitoma cerebral es un tumor de carácter infiltrativo que crece con lentitud y muestra tendencia a formar grandes cavidades o seudoquistes. Otros tumores de esta categoría son no cavitados y de color blanco grisáceo, firme y hasta cierto punto avascular, casi indistinguible de la sustancia blanca normal, con la que se fusionan de manera imperceptible. Pueden depositarse gránulos finos de calcio en porciones del tumor, pero este hallazgo en un tumor intracerebral de crecimiento lento es más característico de un oligodendroglioma. El CSF es acelular; en algunos casos las únicas anomalías son el aumento de la presión y del contenido de proteínas. El tumor puede deformar los ventrículos laterales y el tercero, y desplazar las arterias cerebrales anterior y media (esto se observa en estudios de CT, arteriogramas por MRI y angiogramas ordinarios; fig. 31-3).

El síntoma inicial es una convulsión focal o generalizada en cerca de la mitad de los pacientes con astrocitoma y entre 60 y 75% de los individuos experimenta convulsiones recurrentes durante el curso de su enfermedad. Otros síntomas cerebrales sutiles sobrevienen después de meses o años. Las cefaleas y los signos de incremento de la PIC son fenómenos de aparición relativamente tardía.

La MRI puede ser útil para diferenciar los astrocitomas fibrilares de los pilocíticos. Estos últimos tienen una demarcación clara, con bordes lisos y poco edema. En la secuencia T1 de la MRI son isointensos o hipointensos, y en las secuencias T2, hiperintensos. Se observa una tendencia a una intensificación marcada de los tumores después de la infusión del gadolinio. La formación de quistes y los depósitos de pequeñas cantidades de calcio son comunes, en especial en los tumores cerebelosos. Los fibrilares tienen un aspecto menos estereotipado; por lo general toman la forma de una masa hipodensa con bordes poco definidos y poco o ningún reforzamiento (fig. 31-3).

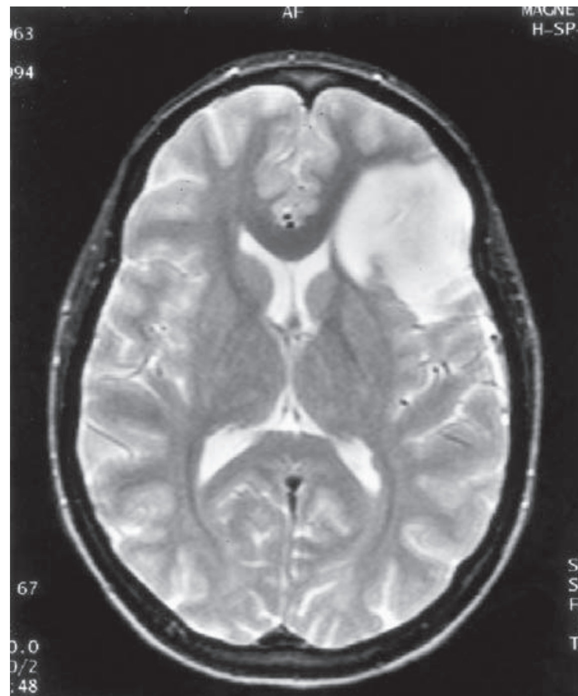


Figura 31-3. Astrocitoma de lóbulo frontal izquierdo; MRI de secuencia T2 que muestra un tumor infiltrante con un efecto mínimo de masa y edema ligero. El grado de intensificación varía.

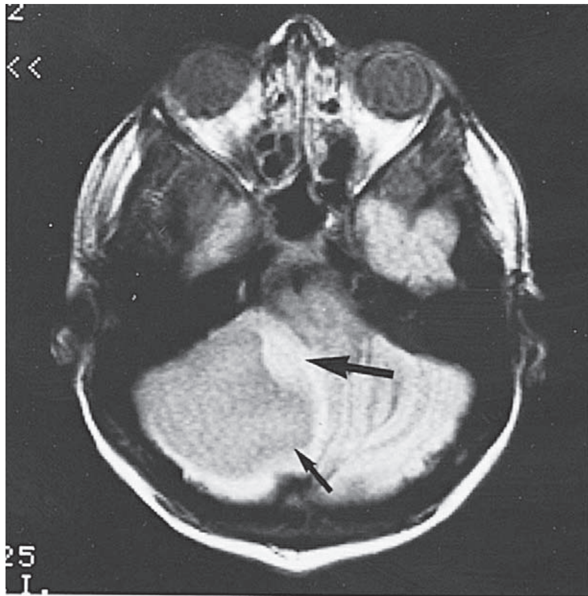


Figura 31-4. Astrocitoma quístico del cerebelo. La MRI demuestra el gran componente quístico del tumor (*flecha más pequeña*) y el componente de tejido sólido (*flecha de mayor tamaño*). (Tomada de Bisese JH: Cranial MRI, New York, McGraw-Hill, 1991, con autorización.)

En niños el tumor suele encontrarse en el cerebelo (fig. 31-4) y hacerse evidente mediante alguna combinación de inestabilidad de la marcha, ataxia unilateral e incremento de la PIC (cefaleas, vómitos). En contraste con el glioblastoma, el periodo promedio de supervivencia después del primer síntoma es de cinco a seis años en los astrocitomas cerebrales y de ocho años o más en los cerebelosos.

La resección de una parte del astrocitoma cerebral, en especial la quística, puede permitir la supervivencia en estado funcional durante muchos años. La conducta total del astrocitoma quístico del cerebro es en particular benigna. En estos casos, la resección del nódulo tumoral tiene gran importancia para prevenir las recurrencias. En series recientes el promedio de sobrevivencia a cinco años después del procedimiento quirúrgico exitoso fue mayor de 90% (Pencalet y col.). El resultado es menos seguro cuando el tumor también abarca el tallo cerebral y no puede resecarse con seguridad.

La historia natural de los gliomas de grado bajo es el crecimiento lento y al final la transformación maligna. La duración de la progresión y la latencia de las recurrencias con el tratamiento moderno pueden extenderse muchos años. Una revisión del resultado de estos tumores supratentoriales de grado bajo mostró que la sobrevivencia a 10 años después de la operación fue de 11 a 40% siempre que se administraran 5 300 cGy durante el posoperatorio (Shawn y col.). En pacientes más jóvenes, sobre todo si el examen neurológico es normal o casi normal, la radiación puede retrasarse y el curso del tumor valorarse mediante procedimientos frecuentes de imagenología.

Varios estudios concluyeron que *el retraso de la radiación en los pacientes más jóvenes puede evitar las consecuencias de demencia e hipopituitarismo* (véase el editorial, por Peterson y De Angelis), pero otros han sugerido que el tumor en sí mismo y los medicamentos anticonvulsivos causan más dificultades que la radiación en dosis altas. Los autores piensan que debe evitarse inicialmente la radiación porque carece de algún beneficio claro en la supervivencia. No obstante, un incremento de las convulsiones o el empeoramiento de los signos neurológicos obligan a regresar a la radiación o a una intervención quirúrgica adicional. Las operaciones repetidas prolongan la vida en algunos pacientes; la quimioterapia aún no tiene un sitio establecido en el tratamiento de astrocitomas puros de grado bajo. Sin embargo, como se describe más adelante, los tumores con un componente oligodendroglial suelen responder bien a la quimioterapia combinada que se utiliza para el tratamiento del oligodendroglioma anaplásico.

Más adelante en este capítulo se comentan las características especiales de astrocitomas del puente, hipotálamo, nervios ópticos y quiasma, que producen síndromes clínicos muy característicos y no se comportan como una masa central.

Gliomatosis cerebral En esta variante de gliomas de alto grado se observa una infiltración difusa de células gliales neoplásicas que abarca gran parte de un hemisferio cerebral o ambos y respeta los elementos neuronales sin que pueda identificarse una masa tumoral discreta. No se sabe si esta gliomatosis representa la transformación neoplásica de origen multicéntrico o la extensión directa de uno o más focos neoplásicos pequeños. Por estas razones, es imposible clasificar (o graduar) el tumor con el uso de los esquemas convencionales de tumores cerebrales.

Muchas series pequeñas de gliomatosis cerebral se informaron desde que Nevin introdujo el término en 1938, pero aún no surge ningún cuadro clínico característico (Dunn y Kernohan). Alteración del intelecto, cefalea, crisis epilépticas y papiledema son las principales manifestaciones y estos casos no pueden agruparse por separado sobre bases clínicas del astrocitoma maligno, en el que el tumor también puede ser más extenso de lo que la imagen macroscópica sugiere.

En la experiencia de los autores, si hay un síndrome que puede acompañarse temprano de gliomatosis es la anormalidad del lóbulo frontal no descrita, que en ocasiones se confunde con depresión o demencia subaguda, o es posible que la primera manifestación sea parálisis seudobulbar. El pronóstico es malo y por lo general se cumple pocos meses después de que se establece el diagnóstico.

Los estudios de CT e MRI revelan ventrículos pequeños y una o más áreas grandes, confluentes, de cambio de señal (fig. 31-5). Los estudios de imagen muestran de manera característica el tumor que cruza y engruesa el cuerpo calloso. La infusión de contraste y



Figura 31-5. Gliomatosis cerebral que invade ambos hemisferios. MRI RIAL (FLAIR) que muestra grandes áreas confluentes de afección. Se observa una ligera intensificación en los bordes de las lesiones después de la infusión de gadolinio, y el cuerpo calloso está engrosado. El paciente presentaba lentitud mental pero no tenía otros signos neurológicos.

la intensificación con gadolinio tienden a ser escasas; esto diferencia el tumor del linfoma cerebral, que por otra parte tiene un aspecto similar. El CSF es acelular, con ligera elevación de proteínas.

Tratamiento Estos tumores son tan infrecuentes que es difícil establecer juicios categóricos sobre la terapéutica; la respuesta total a cualquier tratamiento ha sido desalentadora y, como se mencionó, el pronóstico es muy malo. Los corticoesteroides tienen poco efecto clínico, quizá por la escasez de edema. Casi todos los estudios han sugerido beneficios con la radioterapia, pero la prolongación absoluta de la vida sólo ha sido de varias semanas (Leibel y col.). La adición de quimioterapia puede conferir un beneficio mínimo cuando se considera la supervivencia a un año. Si está infiltrada una región grande, en particular en el lóbulo temporal, la citorreducción quirúrgica puede prolongar la vida; de otra manera el procedimiento es inútil.

Oligodendroglioma Bailey y Cushing identificaron por primera vez este tumor en 1926, y Bailey y Bucy lo describieron de manera más completa en 1929. El tumor se deriva de los oligodendrocitos o sus células precursoras y puede aparecer a cualquier edad, más a menudo en el tercero y cuarto decenios de vida, con un incremento máximo temprano entre los 6 y los 12 años. Es hasta cierto punto infrecuente: constituye entre 5 y 7% de todos los gliomas intracraneales. Desde la época de las descripciones originales se reconoció que es más benigno que el astrocitoma maligno. Los varones superan a las mujeres en una proporción de 2:1. En algunos casos el tumor puede reconocerse en la intervención quirúrgica por su color rosado grisáceo y su forma multilobular, su avascularidad relativa, su firmeza (un poco más duro que el encéfalo circundante) y su tendencia a encapsularse y a formar calcio y pequeños quistes. Sin embargo, la mayor parte de los oligodendrogliomas es indistinguible de los otros gliomas y una proporción —hasta la mitad en algunas series— corresponde a oligoastrocitomas mixtos, lo que sugiere que su célula precursora es pluripotencial.

El oligodendrocito neoplásico tiene un núcleo redondo pequeño y un halo de citoplasma no teñido (aspecto de "huevo frito"). Las proyecciones celulares son pequeñas y embotadas, y sólo se visualizan con coloraciones de carbonato de plata. Algunos oligodendrocitos gliofibrilares tienen inmunorreactividad intensa a la proteína ácida fibrilar glial (PAFG), similar a los oligodendrocitos normales que forman mielina. Con frecuencia se observan calcificaciones microscópicas dentro del tumor y en el tejido encefálico inmediatamente adyacente.

Los sitios más frecuentes de este tumor son los lóbulos frontal y temporal (40 a 70%), a menudo en la profundidad de la sustancia blanca, con una banda de calcio pero poco edema circundante o ninguno. En ocasiones el tumor se presenta en un ventrículo lateral. Rara vez ocurre en otras partes del sistema nervioso. Al extenderse hacia la superficie pial o la pared ependimaria, el tumor puede hacer metástasis a distancia hacia los espacios ventriculosubaracnoideos, lo que constituye 11% de los casos de la serie de Polmeteer y Kernohan de gliomas con diseminación meníngea (menos frecuentes que el meduloblastoma y el glioblastoma; véase también Yung y col.). El tumor no se presta por sí mismo a clasificarse con la escala de gradación de los gliomas, pero la degeneración maligna —que se evidencia mediante mayor celularidad y mitosis numerosas y anormales— y la proliferación endotelial ocurren en cerca de la tercera parte de los casos. En ocasiones estos tumores se denominan *oligodendroblastomas*. Cualquier tipo celular puede ser anaplásico en los oligoastrocitomas.

El oligodendroglioma típico crece con lentitud. Como con los astrocitomas, el primer síntoma en más de la mitad de los pacientes es una convulsión focal o generalizada; las convulsiones suelen persistir durante muchos años antes de que otros síntomas se desarrollen. Cerca de 15% de los pacientes ingresa en el hospital con síntomas y signos tempranos de aumento de la PIC; un número incluso más pequeño presenta signos cerebrales focales (hemiparesia). Rigidez extrapiramidal unilateral, ataxia cerebelosa, síndrome de Parinaud, hemorragia intratumoral y oligodendrogliosis meníngea (parálisis de nervios craneales-espinales, hidrocefalia, linfocitos y células tumorales en CSF) son datos mucho menos frecuentes.

La apariencia en los estudios de imagen es variable, pero la más típica es una masa hipodensa cerca de la superficie cortical con bordes relativamente bien definidos. El calcio se ve en las imágenes de CT en más de la mitad de los casos y es un signo diagnóstico útil (fig. 31-6), pero también puede sugerir la posibilidad de una malformación arteriovenosa, un astrocitoma de grado bajo o un meningioma. Por lo general, los oligodendrogliomas no demuestran intensificación con el contraste, pero los anaplásicos y los tumores mixtos sí.

En los últimos años se logró un adelanto notable en el conocimiento de las aberraciones genéticas dentro de estos tumores y la relación de estos genes con el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Específicamente, la pérdida de ciertos alelos en el cromosoma 1p predice un grado alto de respuesta al régimen de quimioterapia PCV que se describe más adelante, y una pérdida similar en el cromosoma 19p se acompaña de una supervivencia larga.

Tratamiento El tratamiento convencional del oligodendroglioma consiste en resección quirúrgica seguida por radioterapia. Sin embargo, a causa de la incertidumbre respecto a la clasificación histológica de muchos de los casos informados, no está claro si la radioterapia se acompaña de supervivencia más prolongada. Es probable que los oligodendrogliomas bien diferenciados no deban recibir radiaciones. Como se mencionó, el importante descubrimiento de Cairncross y Mac Donald es que muchos oligodendrogliomas, en especial los anaplásicos, responden muy bien a fármacos quimioterapéuticos, en particular a un régimen PCV —una combinación de procarbacina, lomustina (CCNU) y vincristina administrados aproximadamente en seis ciclos. Por lo general, los oligodendrogliomas y astrocitomas mixtos deben tratarse como astrocitomas añadiendo quimioterapia para tratar

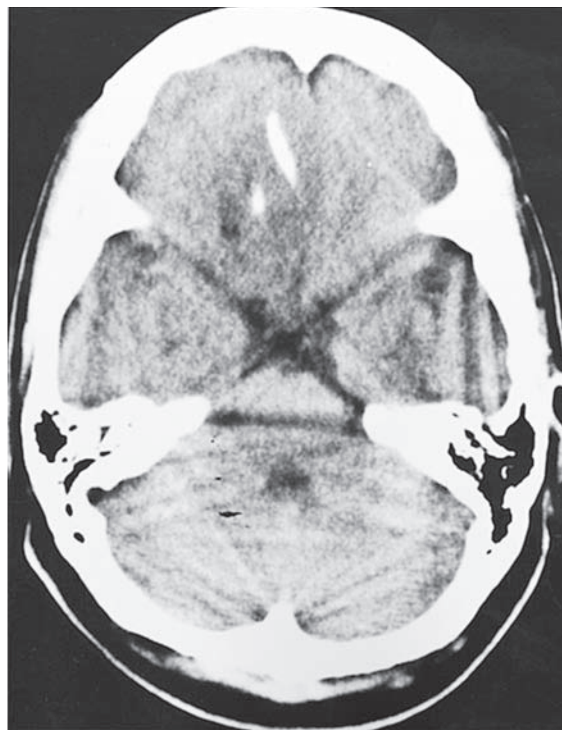


Figura 31-6. Oligodendroglioma indolente del lóbulo frontal con calcificación típica.

el componente oligodendroglial, como se recomienda en algunos centros. Ha sido muy interesante la identificación por Cairncross y otros de marcadores genéticos en oligodendrogliomas anaplásicos y posiblemente también en los de grado bajo (sobre todo en los cromosaomas 1p y 19p), que predicen una quimiorrespuesta notable al régimen PCV y, como se mencionó, prolongan la supervivencia. Por ejemplo, en 50 pacientes que habían perdido estas regiones en 19p pero sin otras aberraciones genéticas, la supervivencia mediana fue mayor de 10 años. Apenas comienzan a adoptarse estos hallazgos en la práctica clínica general y es probable que en poco tiempo se refinen (véanse Louis y col., y Reifenberger y Louis).

Ependimoma (Véase también pág. 567) Este tumor resultó más complejo y variable que otros gliomas. Diagnosticado correctamente por Virchow en 1863, Mallory sugirió por primera vez su origen en células ependimarias cuando encontró los blefaroplastos típicos (puntos citoplásmicos pequeños de tinción oscura que son los cuerpos basales de los cilios como se observa mediante microscopia electrónica). Bailey y Cushing reconocieron dos tipos: ependimoma y ependimoblastoma (éste con propiedades más malignas e invasivas). Hace poco se identificó un tipo mixopapilar, que sólo se localiza en el *filum terminale* de la médula espinal (cap. 44).

Los ependimomas se derivan de células ependimarias hasta cierto punto diferenciadas, es decir, las células que revisten los ventrículos del encéfalo y el conducto central de la médula espinal. Estas células poseen características tanto gliales como epiteliales. Como cabría esperar, los tumores crecen hacia los ventrículos o el tejido encefálico adyacente. El sitio cerebral más frecuente es el cuarto ventrículo; menos a menudo ocurren en los ventrículos laterales o el tercero (pág. 567). En la médula espinal la mayor parte de los ependimomas se origina en las regiones lumbosacras, a partir del cono o del *filum terminale*. A simple vista, los del cuarto ventrículo son de color rosado grisáceo, firmes y con forma de coliflor; los del cerebro, que se originan en la pared del ventrículo lateral, pueden ser grandes (varios centímetros de diámetro), de color gris rojizo, más blandos y delimitados con mayor claridad del tejido adyacente que los astrocitomas, pero no son encapsulados. Las células tumorales tienden a formar conductos (rosetas) o distribuciones circulares alrededor de los vasos sanguíneos (seudorrosetas). Algunos ependimomas, llamados epiteliales, son densamente celulares y anaplásicos; otros se distinguen mejor y forman papilas. Es probable que algunos de los tumores bien diferenciados del cuarto ventrículo se deriven de astrocitos subependimarios (véase más adelante en este capítulo y la fig. 31-12).

Los ependimomas anaplásicos se identifican por su gran actividad mitótica y proliferación endotelial, atipia nuclear y necrosis. Sin embargo, las correlaciones entre los aspectos histopatológicos y los resultados clínicos aún no se definen con claridad.

Cerca de 6% de todos los gliomas intracraneales corresponde a ependimomas; el porcentaje es más elevado en niños (8%). Alrededor de 40% de los ependimomas infratentoriales se produce durante el primer decenio de la vida, unos cuantos en el primer año. Los supratentoriales se distribuyen con más uniformidad entre todos los grupos de edad, pero en general la incidencia de la edad es menor que en otros gliomas malignos.

La *sintomatología* depende de la localización del tumor. Las manifestaciones clínicas de los tumores del cuarto ventrículo se describen más adelante en este capítulo; el punto a desarrollar en este momento es la presentación frecuente de hidrocefalia y signos de elevación de la PIC (que se manifiestan en niños por medio de letargo, náuseas, vómito y papiledema). Por lo demás, los ependimomas cerebrales se parecen a los otros gliomas en su expresión clínica. Ocurren crisis epilépticas en cerca de un tercio de los casos.

Las imágenes características son más bien diferentes de las de otros tumores. En los estudios de CT se observa una masa hiperdensa heterogénea bien delineada con reforzamiento de contraste. La calcificación y cierto grado de cambios quísticos son frecuentes en los tumores supratentoriales pero menos comunes en los infratentoriales. En los estudios de MRI aparecen signos mixtos característicos, por lo general hipointensos en las secuencias T1 e hiperintensos en la T2. *Una localización intraventricular apoya el diagnóstico de ependimoma*, pero también el meningioma y otros tumores pueden encontrarse en esta localización.

Tratamiento Es notable que el intervalo entre el primer síntoma y el diagnóstico varía de cuatro semanas —en los tipos más malignos— a siete u ocho años. En un estudio de vigilancia de 101 casos efectuado en Noruega, en el que los ependimomas constituyeron 1.2% de todos los tumores intracraneales primarios (y 32% de los tumores intraespinales), la supervivencia posoperatoria fue mala. Cuarenta y siete por ciento de los pacientes había fallecido en un año, pero 13% aún vivía después de 10. Sin duda, el pronóstico depende del grado de anaplasia (Mørk y Løken) y de si el tumor es operable. La remoción quirúrgica se complementa con radioterapia, en particular para hacer frente a la tasa elevada de siembra de los ventrículos y el eje espinal. En el tratamiento de los ependimoblastomas cerebrales a menudo se emplean fármacos antitumorales más radioterapia.

Meningioma (Véase también pág. 577) Es un tumor benigno que Matthew Bailie ilustró por primera vez en su *Morbid Anatomy* (1787) y que en 1831 Bright reconoció primero como tumor que se originaba en la duramadre o la aracnoides. Harvey Cushing lo analizó desde todos los puntos de vista y fue el tema de una de sus monografías más importantes. Los meningiomas representan cerca de 15% de todos los tumores intracraneales primarios; son más frecuentes en mujeres que en varones (2:1) y su incidencia máxima ocurre en el sexto y el séptimo decenios de la vida. Algunos son familiares. Se cuenta con evidencias de que las personas que se sometieron a radioterapia del cuero cabelludo o el cráneo muestran vulnerabilidad particular al desarrollo de meningiomas y de que los tumores aparecen a una edad más temprana en ellos (Rubinstein y col.). Se conocen varios informes de un meningioma que se desarrolla en el sitio de un trauma previo, como una línea de fractura, pero la vinculación es incierta.

Los defectos genéticos más frecuentes de los meningiomas son mutaciones truncantes (inactivantes) en el gen de neurofibromatosis 2 (merlin) en el cromosoma 22q. Éstos se encuentran en muchos meningiomas (p. ej., tipos fibroblástico y transicional) pero no en otros. Es probable que también influyan las deleciones merlin en los casos en que se pierde el brazo largo del cromosoma 22. En meningiomas de los tipos esporádico y asociado con neurofibromatosis (NF2) se encuentran otros defectos genéticos, como deleciones en los cromosomas 1p, 6q, 9p, 10q, 14q y 18q. Los meningiomas también elaboran una variedad de proteínas solubles, algunas de las cuales (factor de crecimiento endotelial vascular) son angiógenas y se relacionan tanto con la naturaleza vascularizada de estos tumores como con su notable edema circundante (véase Lamszus para mayores detalles). Algunos meningiomas contienen receptores de estrógenos y progesterona. Las implicaciones de estos hallazgos no son claras, pero pueden relacionarse con incremento de la incidencia del tumor en mujeres, tendencia a agrandarse durante el embarazo y una vinculación con el cáncer de glándula mamaria.

El origen preciso de los meningiomas aún no se define. Según Rubinstein, pueden originarse en los fibroblastos durales, pero en opinión de los autores es más claro en las células aracnoideas (meningoteliales), en particular las que forman las vellosidades aracnoideas. Puesto que cúmulos de células aracnoideas penetran la duramadre en mayor número en la vecindad de los senos veno-

sos, éstos son los sitios de predilección. A simple vista, el tumor es firme, de color gris y bien circunscrito, y adopta la forma del espacio en el que crece; por tanto, algunos tumores son planos y a manera de placas, y otros son redondos y lobulados. Pueden indentar el encéfalo y adquirir una cubierta de piaracnoides como parte de su cápsula, pero se delimitan claramente del tejido encefálico (extraaxiles) excepto en las circunstancias poco habituales de un meningioma invasivo. Rara vez se originan en células aracnoideas situadas dentro del plexo coroideo y en esos casos forman un meningioma intraventricular.

Desde el punto de vista microscópico, las células son hasta cierto punto uniformes, con núcleos redondeados o alargados, membrana citoplásmica visible y una tendencia característica de los tumores a rodearse unos a otros, con formación de espirales o verticilos y *cuerpos de psammoma* (concreciones calcificadas laminadas). Características notables bajo microscopia electrónica son la formación de interdigitaciones membranosas entre las células y presencia de desmosomas (Kepes). Cushing y Eisenhardt y, en fecha más reciente, la Organización Mundial de la Salud (Lopes y col.) dividieron los meningiomas en muchos subtipos según las variaciones mesenquimatosas, el carácter del estroma y su vascularidad relativa, pero el valor de esas clasificaciones es discutible. En la actualidad los neuropatólogos reconocen la forma meningotelial (sincitial) como la más frecuente. Se distingue con facilidad de los otros tumores no meningoteliales, como hemangiopericitomas, fibroblastomas y condrosarcomas.

Los sitios usuales en los que este tumor aparece son la región silviana, la superficie parasagital superior de los lóbulos frontal y parietal, el surco olfatorio, el ala menor del esfenoides, el tubérculo de la silla turca, la superficie superior del cerebelo, el ángulo pontocerebeloso y el conducto raquídeo. Algunos meningiomas —como los del surco olfatorio, el ala del esfenoides y el tubérculo de la silla turca— pueden manifestarse mediante síndromes muy particulares que son diagnósticos por sí mismos; éstos se describen más adelante en este capítulo. Rara vez son múltiples. Conforme se extienden por la superficie dural, a menudo invaden y erosionan los huesos del cráneo, incitan una reacción osteoblástica o incluso dan lugar a una exostosis en la superficie externa del cráneo. Las observaciones que siguen se aplican sólo a los meningiomas de las superficies parasagital, silviana y otras del cerebro.

Con frecuencia se encuentran meningiomas pequeños, menores de 2 cm de diámetro, en la necropsia de personas de edad madura y ancianas que no experimentaron síntomas durante su vida. Sólo alteran la función cuando exceden cierto tamaño e indentan el encéfalo. El tamaño que debe alcanzar antes de que los síntomas aparezcan varía según el espacio en el que el tumor crece y las distribuciones anatómicas circundantes. A menudo las convulsiones focales son un signo temprano de meningiomas que se sitúan sobre el cerebro. El meningioma frontoparietal parasagital puede causar debilidad espástica de progreso lento con adormecimiento de una pierna y más tarde de ambas, e incontinencia en las etapas tardías. Los tumores de localización silviana se manifiestan por una variedad de trastornos motores, sensitivos y afásicos de acuerdo con su localización y mediante crisis epilépticas.

En el pasado, antes de contar con las técnicas de imágenes del encéfalo, con frecuencia el meningioma originaba signos neurológicos durante muchos años antes del establecimiento del diagnóstico, lo que atestigua su tasa lenta de crecimiento. Incluso ahora, algunos tumores alcanzan un tamaño enorme hasta el punto de causar papiledema, antes de que el paciente acuda a la asistencia médica. Unos cuantos pueden identificarse en las radiografías simples del cráneo o en las imágenes de CT en los individuos con enfermedades neurológicas no relacionadas. El incremento de la PIC ocurre por último, pero es menos frecuente con los meningiomas que con los gliomas.

Como se mencionó antes, el diagnóstico de los meningiomas se facilita en gran medida gracias a su fácil visualización en la CT y la MRI con intensificación de contraste (figs. 31-7 y 31-8) así como mediante arteriografía, las cuales revelan su tendencia a calcificarse y vascularidad. Estos cambios se reflejan por una inten-

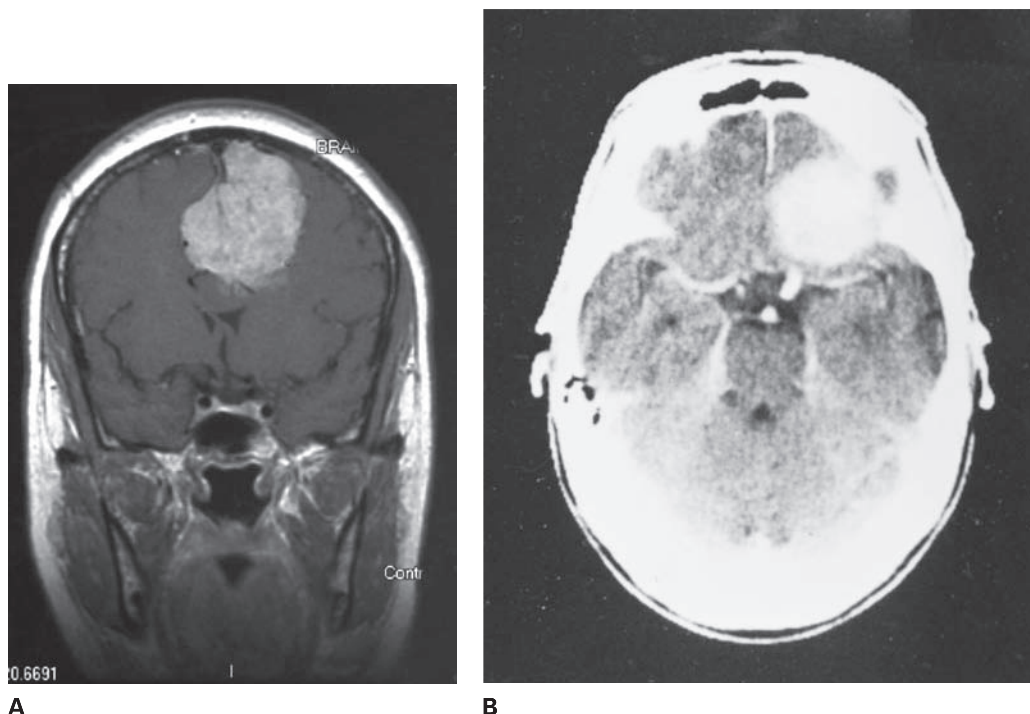


Figura 31-7. *A*, meningioma de la hoz cerebral, MRI con gadolinio. *B*, meningioma del ala del esfenoides. Tomografía por computadora intensificada con contraste.

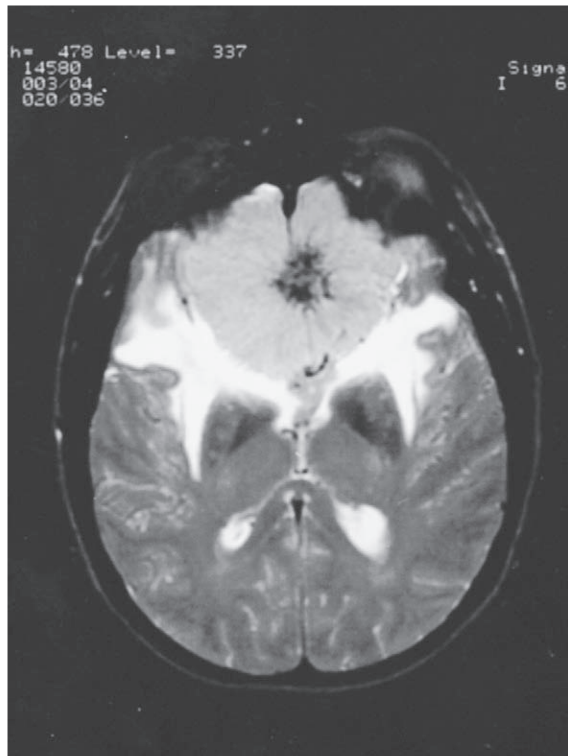


Figura 31-8. MRI de un meningioma con realce mediante gadolinio. Masa subfrontal grande con calcificación central y edema vasógeno circundante. Es característico del tumor el realce homogéneo.

sificación homogénea del contraste en los estudios de CT e MRI o por "rubor del tumor" en la angiografía. De manera característica, los meningiomas toman la forma de una masa contorneada lisa, a veces lobulada, con un borde contiguo a la superficie interna del cráneo o la duramadre falcial o tentorial. En el estudio de CT son isointensos o un poco hiperintensos a menos que se refuercen con infusión de contraste; la calcificación en la superficie externa o de manera heterogénea por toda la masa es común. Excepto por el efecto de masa que causan, son difíciles de apreciar en los estudios de MRI que se realizan sin gadolinio. La cantidad de edema que circunda el tumor es variable. Las proteínas del CSF suelen estar elevadas.

Tratamiento La resección quirúrgica debe lograr la curación permanente en todos los casos de tumor superficial accesible. La recurrencia es probable si la resección es incompleta, pero en algunos casos la tasa de crecimiento es tan lenta que puede haber una latencia de muchos años. Unos cuantos muestran cualidades malignas, es decir, índice mitósico elevado, atipia nuclear, pleomorfismo nuclear y celular notable e invasividad del encéfalo. Crecen de nuevo con rapidez si no se resecan por completo. Los tumores que se localizan por debajo del hipotálamo, a lo largo de la porción medial del hueso esfenoides y la región paraselar, o por delante del tallo cerebral, son los más difíciles de resecar por medios quirúrgicos. La invasión del hueso adyacente torna imposible retirarlos por completo. La radioterapia planeada con cuidado es benéfica en los casos inoperables y cuando el tumor se reseca de manera incompleta o manifiesta características malignas (Kornblith y col.). Los tumores más chicos de la base del cráneo pueden obliterarse o reducir mucho su tamaño mediante radiación enfocada, tal vez con menos riesgo del que un procedimiento quirúrgico podría representar (Chang y Alder). Es probable que la quimioterapia ordinaria sea ineficaz; el tratamiento hormonal con los agentes antiprogestágeno se emplea con resultados variables, pero aún se encuentra bajo estudio (McCutcheon). En fechas más recientes se sugirió que la hidroxiurea tiene la capacidad de encoger los meningiomas no resecables y recurrentes (Schrell y col.); este modo de tratamiento aún está en evaluación.

Linfoma primario del encéfalo Como se comentó, este tumor ha asumido una importancia cada vez mayor en los dos últimos decenios por su frecuencia en el sida y otros estados de inmunosupresión. Sin embargo, también ocurre cada vez con más frecuencia en personas con capacidad inmunitaria —un hallazgo sin explicación evidente (aunque se han formulado muchas teorías). Es mucho más frecuente en varones, con incidencia máxima en el quinto a séptimaodecenio, o en el tercero y cuarto en pacientes con sida.

Durante muchos años se pensó que estas neoplasias se originaban en la célula reticular y el tumor se consideraba un sarcoma de células reticulares. El histiocito y los microgliacitos meníngeos son las células equivalentes en el encéfalo de las células reticulares de los centros germinales de ganglios linfáticos. Más adelante, los linfocitos y linfoblastos intraencefálicos, que también son componentes importantes del tumor, llevaron a reclasificarlo como un linfoma (tipo histiocítico de célula grande). Con base en estudios inmunocitoquímicos, se reconoció que las células tumorales son linfocitos B. Hay una reacción de retículo fino entre las células reticulares derivadas de fibroblastos y la microglia o histiocitos. Según los datos actuales, la mayoría de los anatomopatólogos piensa que la célula tumoral es el linfocito B o linfoblasto, en tanto que el retículo fino y los "microgliacitos" son reacciones intersticiales secundarias. Los autores piensan que se encuentran los dos tipos de células y no han abandonado el concepto del origen en una célula reticular.

En contraste, los linfomas de célula T del sistema nervioso son raros pero ocurren tanto en pacientes con capacidad inmunitaria como en enfermos con inmunosupresión y sida. Tomando en cuenta que el encéfalo carece de tejido linfático, es incierta la forma en que se origina el tumor; una teoría sostiene que representa un linfoma sistémico con una propensión particular a dar metástasis hacia el sistema nervioso. Los autores no creen que ello sea probable; los linfomas sistémicos del tipo usual rara vez generan metástasis, como se comenta más adelante en "Afección del sistema nervioso en el linfoma sistémico".

El tumor puede originarse de manera primaria en cualquier parte del cerebro, el cerebelo o el tallo cerebral, con 60% en los hemisferios cerebrales; puede ser monofocal o multifocal. La localización periventricular es común. En 10 a 20% de los casos ocurre afección vítrea, uveal y retiniana (ocular); en esta circunstancia, la biopsia del vítreo puede ser diagnóstica, pero no se realiza a menudo. Dos tercios de los pacientes con linfoma ocular único tendrán afección cerebral en un año. La piaaracnoides puede infiltrarse y también se conoce una forma meníngea pura que comprende los nervios periféricos y craneales. La mayor parte de los casos de lo que se denomina *neurolinfomatosis* se presenta con polirradiculopatías dolorosas de predominio motor. Un paciente de los autores se presentó con paraparesia flácida y dolor de espalda y ciático; la MRI mostró tumor infiltrante en las raíces nerviosas de la cola de caballo y las meninges contiguas. En casos avanzados en los que se hizo necropsia, Lai y colaboradores presentaron pruebas de la presencia de depósitos microscópicos de tumor en muchas regiones del cerebro y no sólo en las áreas indicadas por realce nodular en MRI. Aún no se aclara si ello indica un origen diseminado o multifocal del linfoma del encéfalo.

El linfoma de células grandes primario forma una lesión de color gris rosado, blanda, mal definida e infiltrativa, en ocasiones difícil de distinguir del glioma maligno. La diseminación perivascular y meníngea resulta en siembra de células en el CSF, lo que tal vez explique la aparición multifocal del tumor en casi la mitad de los casos. El tumor es muy celular, con poca tendencia a la ne-

crosis. Los núcleos son ovales o en forma de frijol con citoplasma escaso y las figuras mitósicas son numerosas. Marcadores de células B aplicados a tejido fijado definen la población celular e identifican el tipo de célula tumoral. La capacidad de teñir el retículo y las células de microglia —estas últimas mediante el método de carbonato de plata de Hortega— también sirve para distinguir este tumor desde el punto de vista microscópico. No hay tejido tumoral fuera del encéfalo.

Debe mencionarse asimismo que varios casos de linfoma meníngeo y de nervios craneales de los autores con características histológicas similares al linfoma primario del CNS fueron complicaciones de leucemia linfática.

El linfoma primario que afecta el hemisferio cerebral sigue un curso clínico similar al del glioblastoma pero con una respuesta muy diferente al tratamiento. El intervalo entre el primer síntoma y la operación es de alrededor de tres meses. Cambios de la conducta y de la personalidad, confusión, mareos y signos cerebrales focales predominan sobre la cefalea y otros signos de incremento de la PIC como manifestaciones de presentación. Es posible que ocurran convulsiones, pero en la experiencia de los autores son menos comunes que como característica de introducción de gliomas. La mayor parte de los casos ocurre durante la vida adulta, pero algunos se observan en niños, en quienes el tumor puede simular la sintomatología cerebelosa del meduloblastoma. De tiempo en tiempo aparecen en la literatura casos raros que remiten de manera espontánea.

El hallazgo en la CT y en la MRI de una o varias tumoraciones periventriculares densas y homogéneas (fig. 31-9) es característico. Sin embargo, también aparecen reforzamientos nodulares anulares y cualquier parte del encéfalo puede afectarse. La apariencia radiológica en los pacientes con sida es menos predecible y puede ser difícil de distinguir de la toxoplasmosis u otros procesos que a menudo coexisten con el linfoma. Una característica es la desaparición de las lesiones o la resolución completa pero transitoria de la intensificación con contraste como respuesta a los corticoesteroides. La pleocitosis linfocítica y mononuclear del CSF es más frecuente que con los gliomas y los tumores metastásicos. La demostración inmunohistoquímica en el CSF de linfocitos monoclonales o una elevación de la microglobulina beta refiere una propagación leptomeníngea del tumor (Li y col.), pero con frecuencia el examen citológico del CSF es insuficiente para el diagnóstico.

Como ya se mencionó, los pacientes con sida y estados menos frecuentes de inmunodeficiencia (como síndrome de Wiskott-Aldrich y ataxia-telangiectasia) y los que reciben fármacos inmunosupresores durante periodos prolongados (como los que se someten a trasplante renal), muestran una susceptibilidad particular a desarrollar este tipo de linfoma cerebral primario. Muchos de los tumores en pacientes inmunosuprimidos contienen el genoma del virus de Epstein-Barr (EBV), lo que sugiere una función patogenética del virus (Bashir y col.); sin embargo, el genoma del EBV se encuentra en las células del linfoma en pacientes tanto inmunocompetentes como inmunosuprimidos (Hochberg y Miller). Algunas veces este tumor aparece como complicación de trastornos médicos que no están muy claros, como aumento de tamaño de las glándulas salivales y lagrimales (síndrome de Mikulicz). El método preferido para estableer el diagnóstico histológico en casos esporádicos es la biopsia estereotáxica por aguja. Pero en pacientes con sida, el diagnóstico diferencial de un nódulo solitario del encéfalo que se sospecha es un linfoma se facilita por la respuesta o falta de la misma al tratamiento para toxoplasmosis, el principal diagnóstico alternativo del linfoma del encéfalo (véase pág. 646). La disminución del tamaño de la lesión con medicamentos antimicrobianos hace innecesaria la biopsia.

Tratamiento Como los tumores son profundos y a menudo multicéntricos, la resección quirúrgica es ineficaz salvo en casos raros. El tratamiento con radiaciones craneales y corticoesteroides suele producir una reacción parcial o raras veces completa, como se señaló antes, pero el tumor reaparece en más de 90% de los pacientes. Hasta hace poco la supervivencia mediana de los pacientes tratados de esta manera era de 10 a 18 meses, pero menor en quienes expe-

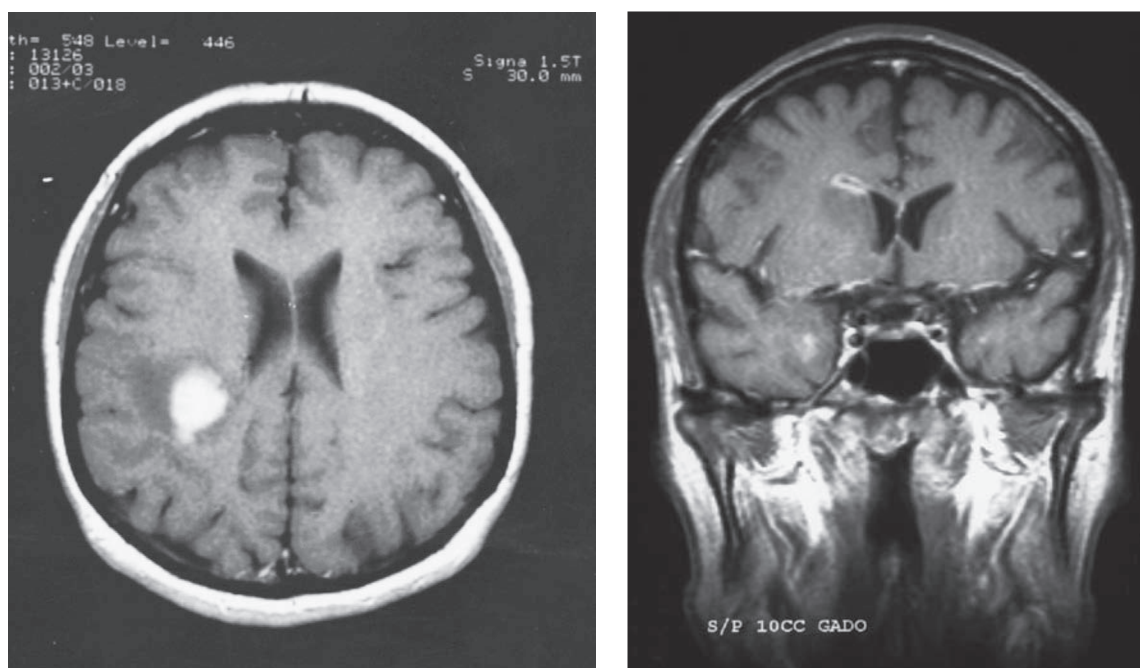


Figura 31-9. Linfoma cerebral. Estudios de MRI con infusión de gadolinio. *Izquierda:* MRI ponderada T1 de un linfoma nodular cerebral después de la infusión de gadolinio. *Derecha:* otro aspecto típico de una masa periventricular pequeña con realce anular con infiltración sutil de las regiones subependimarias.

rimentan sida o tienen un trastorno de las defensas de otro tipo. En pacientes inmunocompetentes la adición de metotrexato intratecal y arabinósido de citosina por vía intravenosa aumenta la supervivencia mediana a más de tres años (DeAngelis) y se conocen casos de curación aparente. Sin embargo, este tratamiento combinado se relaciona con un riesgo elevado de leucoencefalopatía (véase más adelante y la fig. 31-23) y causa considerables efectos colaterales sistémicos desagradables.

Los regímenes más recientes delineados por Glass y colaboradores, consistentes en varios ciclos de metotrexato intravenoso (3.5 g/m^2) y factor citrovorum, se administran a intervalos de dos a tres semanas y a veces se continúan de manera indefinida, si se toleran. Los efectos colaterales de estos tratamientos son mínimos y no hay necesidad de efectuar punciones lumbares repetidas o de colocar un reservorio de Ommaya. La mayoría de los pacientes de los autores no desarrolló mucositis o los otros efectos colaterales de la quimioterapia. El tratamiento de radiación puede usarse más adelante, pero se observa una alta incidencia de leucoencefalopatía tardía y demencia. El linfoma ocular se erradica sólo mediante radiación. Los corticoesteroides se agregan en cualquier momento conforme sea necesario para controlar los principales síntomas neurológicos. La sobrevivencia mediana se encuentra en el rango de 3.5 años con metotrexato intravenoso solo y cuatro años o más si la radiación se administra de manera subsecuente. Algunos pacientes sobreviven hasta 10 años.

Carcinoma metastásico Entre los tumores intracraneales secundarios sólo el carcinoma metastásico ocurre con frecuencia elevada. En ocasiones se encuentra un rabdomiosarcoma, un tumor de Ewing, un tumor carcinoide, etc., pero éstos son tan infrecuentes que sus metástasis cerebrales rara vez se convierten en motivo de preocupación diagnóstica. Tanto Rusciano y Burger como Posner revisaron muy a fondo la fisiopatología del carcinoma metastásico, los mecanismos biológicos complejos que gobiernan el desprendimiento de las células tumorales desde el sitio de crecimiento primario, su transporte hacia tejidos distantes y su implantación sobre el endotelio capilar del órgano particular en el que por último crecen.

Los estudios de necropsia descubren metástasis intracraneales en cerca de 25% de los pacientes que mueren por cáncer (Posner). Alrededor de 80% de las metástasis se encuentra en los hemisferios cerebrales y 20% en las estructuras de la fosa posterior, cuyo tamaño y peso relativos se corresponden de manera burda con estas partes del encéfalo y su riego sanguíneo. Los cánceres de pelvis y colon son excepcionales en este sentido, pues tienden a diseminarse hacia la fosa posterior. Las metástasis intracraneales adoptan tres patrones principales: de cráneo y duramadre, del propio encéfalo y de propagación difusa a través de las meninges craneoespinales (carcinomatosis meníngea). Casi tan comunes como las metástasis intracraneales son las vertebrales, que con el tiempo comprimen la médula espinal. Este problema se comenta en el capítulo 44. Los depósitos metastásicos en la médula espinal en sí mismos son raros pero se observan de tiempo en tiempo; son más comúnes, por ejemplo, que una mielopatía necrótica paraneoplásica (véase más adelante).

Las *metástasis en cráneo y duramadre* pueden ocurrir con cualquier tumor que haga metástasis hacia el hueso, pero muestran una frecuencia particular con los carcinomas de mama y próstata, y con el mieloma múltiple. Estos depósitos secundarios suelen producirse sin metástasis en el propio encéfalo y alcanzan el cráneo por la circulación general (como en el caso del carcinoma de mama) o por el plexo venoso vertebral de Batson —un sistema de venas sin válvulas que corre por toda la longitud de la columna vertebral desde las venas pélvicas hasta los grandes senos venosos del cráneo—, que deriva la circulación general (como en el carcinoma de la próstata). Los tumores metastásicos de la convexidad del cráneo suelen ser asintomáticos, pero los que se encuentran en la base pueden afectar las raíces nerviosas craneales o el cuerpo de la hipófisis. Las metástasis óseas se reconocen con facilidad en los estudios de hueso y CT, y casi todas son evidentes en las radiografías simples. A veces un carcinoma hace metástasis hacia la superficie subdural y comprime el encéfalo, como si fuera un hematoma subdural. Otros, quizá la mayoría, son asintomáticos.

Además de lo anterior, los carcinomas llegan al encéfalo por diseminación hematógena. Casi la tercera parte de éstos se origina en el pulmón y de ella la mitad lo hace en la mama; el melanoma es el tercer origen más frecuente y el tubo gastrointestinal (en particular colon y recto) y el riñón le siguen en frecuencia. Los carcinomas de vesícula biliar, hígado, glándula tiroides, testículo, útero, ovario, páncreas, etc., constituyen los casos restantes. Los tumores que se originan en próstata, esófago, bucofaringe y piel (excepto el melanoma) casi nunca hacen metástasis hacia la sustancia encefálica. Desde un punto de vista un tanto diferente, ciertas neoplasias son en especial proclives a generar metástasis hacia el encéfalo: 75% de los melanomas lo hace, al igual que 57% de los tumores testiculares y 35% de los carcinomas bronquiales, de los cuales 40% corresponde a tumores de células pequeñas (Posner y Chernick). Según estos investigadores, las metástasis cerebrales son solitarias en 47% de los casos, cifra un tanto más alta que la observada en el ejercicio de los autores y la informada por otros (Henson y Urich). Los tumores matastásicos de una sola pieza quizá provienen de riñones, mama, tiroides y del adenocarcinoma de pulmón. Los carcinomas de célula pequeña y los melanomas tienden a ser múltiples.

En general, la metástasis cerebral forma una masa circunscrita que suele ser sólida pero que a veces tiene una forma anular (es decir, quística); desencadena muy poca reacción glial pero un gran edema regional vasógeno. A menudo sólo el edema es evidente en los estudios de imagenología, hasta que la administración de contraste expone nódulos tumorales pequeños (fig. 31-10).

Las metástasis de melanoma y corioepitelioma suelen ser hemorrágicas, pero algunas de pulmón, tiroides y riñón también presentan esa característica. En varios de estos casos (una cuarta parte en algunas series) la primera manifestación de la metástasis es una hemorragia intratumoral. La frecuencia relativa de cáncer de pul-

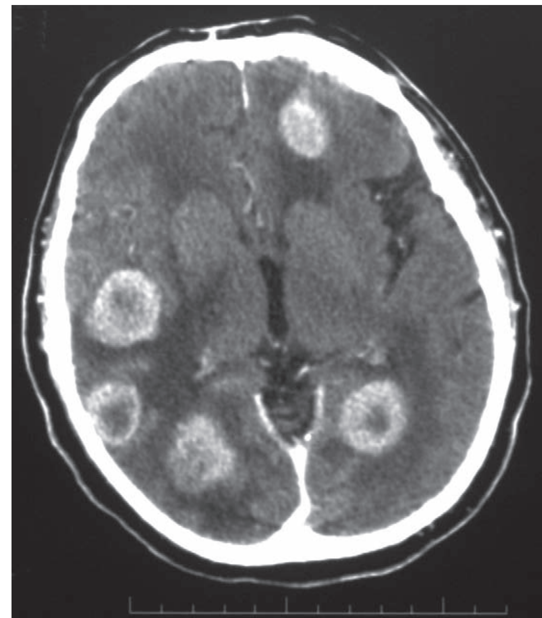


Figura 31-10. Estudio de CT reforzado con contraste que muestra múltiples metástasis del carcinoma broncógeno. Cada lesión está rodeada por edema.

món determina que sea el tumor metastásico que causa hemorragia más común, aunque sólo una proporción pequeña la presenta.

El cuadro clínico usual del *carcinoma metastásico del encéfalo* es muy similar al del glioblastoma multiforme. Cefalea, debilidad focal, anomalías mentales y de la conducta, convulsiones, ataxia, afasia y signos de aumento de la PIC —todos progresan de manera inexorable en unas cuantas semanas o meses— son manifestaciones clínicas frecuentes. Además pueden ocurrir diversos síndromes poco comunes. Uno que plantea dificultades diagnósticas especiales es un síndrome de trastorno cerebral difuso con cefalea, nerviosismo, depresión del humor, temblor, confusión y mente olvidadiza, semejante a la demencia hasta cierto punto rápida por enfermedad degenerativa. Las *metástasis en cerebelo*, con cefalea, mareos y ataxia (esta última se desencadena sólo al pedir al paciente que camine), son otros trastornos difíciles de diagnosticar. Las metástasis del tallo cerebral, que provienen con mayor frecuencia del pulmón, son raras pero características; causan diplopía, desequilibrio y parálisis facial, como en el caso típico descrito por Weiss y Richardson.

En raras ocasiones, el inicio de los síntomas de metástasis al encéfalo es súbito o "similar al accidente vascular cerebral", en vez de insidioso. Ciertos casos de presentación repentina pueden explicarse por hemorragia hacia el interior del tumor y otros quizá por embolia tumoral, que produce infarto cerebral con regresión temprana de los síntomas y progreso ulterior a causa de las metástasis que quedaron indemnes. Casi todos los casos son inexplicables. Asimismo, cuando en pacientes con un tumor ocurre un acontecimiento parecido a una apoplejía, debe sospecharse endocarditis no trombótica (marántica) con embolia cerebral. No es raro que alguna de estas manifestaciones neurológicas preceda a las del descubrimiento de un carcinoma pancreático, intestinal, gástrico, de mama o pulmonar.

El diagnóstico es relativamente fácil cuando cualquiera de los diversos síndromes clínicos que se deben a tumor metastásico se desarrolla por completo. Si sólo se presentan cefalea y vómitos, un error frecuente consiste en explicar estos síntomas con una base psicológica o atribuirlos a migraña o cefalea por tensión (pág. 158). Tal explicación sólo debe invocarse si el paciente tiene los síntomas estándar de una de estas enfermedades. La CT, con o sin contraste, identifica casi todas las metástasis que pueden medirse (1 cm). La MRI expone la enfermedad leptomeníngea acompañante y es más sensible para identificar los depósitos cerebelosos pequeños. *Los depósitos nodulares múltiples del tumor en el encéfalo que se observan en los estudios de imagen distinguen con más claridad el cáncer metastásico de otros tumores,* pero al mismo tiempo originan la posibilidad, en términos radiológicos, de un absceso cerebral.

Primero, es necesario diferenciar una enfermedad metastásica solitaria de un tumor primario del encéfalo. Tampoco deben confundirse las metástasis con ciertos síndromes neurológicos que en ocasiones acompañan a un carcinoma pero no se deben a invasión o compresión del sistema nervioso por el tumor. Estas últimas, que se denominan *trastornos paraneoplásicos,* incluyen polineuropatía (en especial con carcinoma del pulmón), polimiositis, degeneración cerebelosa (carcinoma del ovario y otros y enfermedad de Hodgkin), mielopatía necrosante (rara) y ciertos trastornos del encéfalo (leucoencefalopatía multifocal progresiva y "encefalitis límbica"). Estos síndromes paraneoplásicos se comentan más en "Efectos remotos de las neoplasias en el sistema nervioso".

Además de los trastornos mencionados, muchos pacientes con cáncer exhiben síntomas de trastorno del estado mental sin evidencias de metástasis o un trastorno paraneoplásico reconocible. Es probable que estos síntomas mentales se originen sobre la base de trastornos metabólicos generales y de reacciones a fármacos y psicológicas, y aún es necesario delinearlos con claridad. Problemas de este tipo se observaron en un porcentaje elevado de pacientes de cáncer atendidos en la consulta del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (Clouston y col.) y en los pacientes de los autores.

Tratamiento El tratamiento de los tumores secundarios (metastásicos) del sistema nervioso está sujeto a cambios. La mayoría de los programas actuales utiliza varias combinaciones de corticoesteroides, radiación del encéfalo, intervención quirúrgica y quimioterapia (véase la revisión de O'Neill y col.). Los corticoesteroides generan pronta mejoría, pero sus múltiples efectos adversos y la pérdida de eficacia con el tiempo limitan su empleo sostenido. La mayoría de los pacientes también se beneficia con la radiación encefálica total, que suele administrarse durante un periodo de dos semanas, en 10 dosis de 300 cGy cada una. La radioterapia enfocada ("cuchillo gamma") es una alternativa apropiada.

Los pacientes con una sola metástasis parenquimatosa (que se demuestra que es única mediante MRI intensificada con gadolinio) pueden someterse a resección quirúrgica en tanto el crecimiento del tumor primario y sus metástasis generales estén bajo buen control, y la metástasis cerebral sea accesible al cirujano y no se localice en un área encefálica motora o del lenguaje estratégica; por lo general, la resección va seguida por radioterapia de todo el encéfalo. Patchell y colaboradores demostraron que la supervivencia y el intervalo entre el tratamiento y las recurrencias son más largos, y que la calidad de vida es mejor en los pacientes que se tratan de esta manera en comparación con pacientes equiparables que reciben tratamiento sólo con radiación. Las metástasis simples o dobles del hipernefroma, el melanoma y el adenocarcinoma del tubo digestivo se prestan más a la remoción quirúrgica, algunas veces repetida. Diversas pruebas clínicas de pacientes con carcinoma de células pequeñas del pulmón (Nugent y col.) sugieren que la radiación profiláctica del neuroeje disminuye la ocurrencia de metástasis pero no prolonga la supervivencia. Asimismo, cada vez se cuenta con más evidencias de que algunos tumores metastásicos del encéfalo son muy sensibles a ciertos agentes quimioterapéuticos, sobre todo si el tumor primario también es sensible. Se cree que la quimioterapia intratecal e intraventricular carece de utilidad para el tratamiento de las metástasis parenquimatosas. La inmunoterapia aún no se emplea con amplitud.

No hay un concenso sobre el uso profiláctico de anticonvulsivos. Algunas pruebas tentativas apoyan su uso, pero —como se mencionó— es mayor la incidencia de reacciones cutáneas cuando se administra fenitoína y se proporciona radiación. Otros estudios, algunos bien controlados, no han mostrado beneficio para prevenir una primera convulsión en pacientes con un tumor primario o secundario del encéfalo.

A pesar de estas medidas terapéuticas, la supervivencia sólo se prolonga ligeramente. El periodo promedio de esta última, incluso con tratamiento, es de alrededor de seis meses, pero varía mucho y depende de la extensión de otras metástasis sistémicas. Entre 15 y 30% de los pacientes vive un año, y 5 a 10%, dos; la supervivencia puede ser mucho más prolongada con ciertos tumores radiosensibles (linfoma, carcinoma testicular, coriocarcinoma, algunos cánceres mamarios). Los pacientes con metástasis óseas tienden a vivir más que los que experimentan metástasis parenquimatosas y meníngeas.

Carcinomatosis meníngea ("meningitis carcinomatosa") En los casos de los autores, la diseminación generalizada de las células tumorales a través de las meninges y los ventrículos es el patrón en cerca de 5% de las metástasis neurológicas de adenocarcinoma de mama, pulmón y tubo digestivo, melanoma, leucemia de la infancia y linfoma sistémico.

Con ciertos carcinomas, en especial el gástrico en la experiencia de los autores, puede ser la primera manifestación de una enfermedad neoplásica, aunque con mayor frecuencia ha existido el tumor primario y se está tratando.

Son comunes, pero no invariables, dolor de cabeza o espalda, a menudo con ciática. Las principales manifestaciones han

sido polirradiculopatías (en particular de la cola de caballo), múltiples parálisis de nervios craneales y un estado de confusión, y muchos casos se restringen a uno de estos subsíndromes. Sólo muy pocos pacientes tienen un síndrome meníngeo no complicado de dolor de cabeza, náuseas y meningismo, pero en muchos casos estas características se presentan tarde en la evolución. En el síndrome meníngeo puro hay a continuación delirio, estupor y coma. Pueden presentarse signos neurológicos y convulsiones, y un poco menos de la mitad de los enfermos desarrolla hidrocefalia. Éste es uno de los diagnósticos neurológicos más engañosos. Puede causar una polirradiculopatía dolorosa o indolora y simular una polineuropatía; en varias ocasiones ha hecho que los autores consideren erróneamente el diagnóstico de una polineuropatía inflamatoria. Es particularmente sugestiva la combinación de una neuropatía craneal, como debilidad facial unilateral, pérdida de la audición o parálisis ocular motora, con debilidad bilateral asimétrica de las extremidades. Todos estos síndromes suelen evolucionar en forma subaguda durante semanas con una fase más rápida a medida que progresa la afección.

El diagnóstico puede establecerse en la mayor parte de los casos al identificar células tumorales en el CSF mediante citometría de flujo, citospín, centrifugación o filtrado de miliporo. Es posible que se requiera más de un examen, con el uso de una gran cantidad de CSF. Incremento de la presión, elevación de las concentraciones de proteínas, disminución de las de glucosa y pleocitosis linfocítica son otros hallazgos frecuentes del CSF. No obstante, en unos cuantos pacientes el CSF se mantiene normal. La medición de ciertos marcadores bioquímicos del cáncer en el CSF —como deshidrogenasa de lactato, glucuronidasa beta, microglobulina-β_2 y antígeno carcinoembrionario— ofrece otro medio para establecer el diagnóstico y vigilar la respuesta al tratamiento. Estos marcadores tienden a ser anormales en las lesiones malignas hematológicas pero también se alteran en algunos casos de infección intracraneal y metástasis parenquimatosas (Kaplan y col.). En algunos casos de carcinomatosis meníngea también ocurren metástasis parenquimatosas.

Asimismo, se conoce un melanoma maligno primario raro de las meninges que actúa en forma similar a la menigitis carcinomatosa. Una característica distintiva es CSF sanguinolento. El pronóstico es tan desalentador como el de la meningitis carcinomatosa metastásica.

El pronóstico de este padecimiento es muy malo (una excepción es la infiltración linfomatosa); rara vez el paciente sobrevive más de uno a tres meses, tal vez varias semanas más si tiene éxito el tratamiento. Un signo maligno es una encefalopatía debida a la infiltración difusa de las meninges encefálicas.

Tratamiento Éste consiste en radioterapia de las regiones sintomáticas seguida por administración intraventricular de metotrexato, pero estas medidas rara vez estabilizan los síntomas neurológicos durante más de unas cuantas semanas. El metotrexato se administra en el ventrículo lateral por medio de un reservorio de Ommaya (10 mg diluidos en agua) o en el espacio subaracnoideo lumbar a través de una aguja de punción lumbar (12 a 15 mg). Se cuenta con diversos regímenes, entre ellos la instilación diaria durante tres a cuatro días seguida por radiaciones, o dosis de metotrexato los días 1, 4, 8, 11 y 15. La afección de los nervios craneales o la encefalopatía causada por infiltración diseminada de las meninges craneales se trata con radiación encefálica total de 3 000 cGy, que se administra en fracciones de 300 cGy/día durante 10 días. La infiltración de las raíces espinales responde a la radiación espinal y los tratamientos regionales tienen utilidad temporal para la siembra local de las raíces lumbares. La duración mediana de la supervivencia después del diagnóstico de carcinomatosis meníngea fue de seis meses en la gran serie informada por Wasserstrom y colaboradores, pero sólo de 43 días en la serie de Sorenson y colaboradores. La leucoencefalopatía que puede seguir al uso combinado de metotrexato intratecal y radioterapia se describe más adelante. La mejor respuesta al tratamiento se observa en los pacientes con linfoma y cánceres mamario y pulmonar de células pequeñas; la respuesta de los casos de infiltración meníngea por melanoma, otros cánceres pulmonares y adenocarcinoma es muy mala.

Afección del sistema nervioso central en la leucemia Casi la tercera parte de todos los pacientes con leucemia tiene evidencias de infiltración difusa de las leptomeninges y las raíces nerviosas craneales y espinales en la necropsia (Barcos y col.). La incidencia es más elevada en la leucemia aguda que en la crónica y mayor en la leucemia linfocítica que en la mielocítica; es más frecuente en niños que en adultos. La mayor incidencia ocurre en niños con leucemia linfocítica aguda (linfoblástica) que recaen después del tratamiento con quimioterapia combinada (60 a 70% al momento de la muerte). El cuadro clínico y del CSF de la leucemia meníngea es muy semejante al de la carcinomatosis meníngea, que se describió antes, con la consideración de que es más probable encontrar células leucémicas mediante examen citológico del CSF. El tratamiento de los dos trastornos también es similar.

Los estudios de Price y Johnson demostraron que la leucemia del CNS es sobre todo una enfermedad pial. Las primeras pruebas de leucemia se identifican en las paredes de las venas piales, con células que flotan con libertad en el CSF o sin ellas. El infiltrado leucémico en el material patológico estudiado por los autores se extiende hacia los espacios perivasculares profundos, donde a menudo queda confinado por la membrana pial-glial; en esta etapa el CSF contiene de manera consistente células leucémicas. Según la gravedad de la afección meníngea, por último ocurre transgresión de la membrana pial-glial con grados variables de infiltración parenquimatosa por cúmulos de células leucémicas. Las hemorragias de tamaños variables son otras complicaciones frecuentes y a veces resultan mortales. El cloroma, un tumor sólido de color verdoso de células leucémicas mielógenas, puede afectar la duramadre o con menor frecuencia el cerebro, pero es muy poco común.

La radiación craneal, combinada con administración de metotrexato por vías intratecal o intravenosa, es eficaz para prevenir y tratar la afección meníngea de la leucemia de la infancia. Sin embargo, esta modalidad se acompaña de *leucoencefalopatía necrosante* definida en un número importante de pacientes. Esta complicación neurológica puede aparecer varios días o algunos meses después de la última administración de metotrexato y varios meses después de concluir la radioterapia (Robain y col.). La leucoencefalopatía ocurre más a menudo y es más grave cuando se emplean las tres modalidades de tratamiento, es decir, radiación craneal y administración intratecal e intravenosa de metotrexato. Los síntomas iniciales —que consisten en apatía, somnolencia, depresión y trastornos de la conducta— evolucionan en unas cuantas semanas para incluir ataxia cerebelosa, espasticidad, parálisis seudobulbar, anomalías motoras extrapiramidales y mutismo acinético. Zonas hipodensas de tamaño variable aparecen en la CT, pero —a diferencia de lo que ocurre con la metástasis tumoral— no se produce intensificación con contraste. Por medio de la MRI, estas lesiones de metotrexato son hiperintensas en las imágenes de secuencia T2, pero tienen bordes poco demarcados en comparación con la necrosis por radiación pura (véase más adelante). En algunos pacientes la enfermedad se estabiliza o mejora, con la resolución correspondiente de las lesiones. Más a menudo el individuo queda con secuelas persistentes graves; en la mayoría la muerte sobreviene en varias semanas o algunos meses después del inicio. Focos de necrosis por coagulación de tamaño y gravedad variables se encuentran por toda la sustancia blanca cerebral y en menor extensión en el tallo cerebral. En las lesiones más pequeñas es evidente una topografía perivascular de desintegración tisular. La patogénesis de este trastorno no está cla-

ra. Al parecer, la lesión por radiación es el factor más importante, acoplada con la edad del paciente (la mayoría tiene menos de cinco años de edad). Se especula que la radiación desintegra la barrera hematoencefálica y permite que el metotrexato lesione la mielina. La falta de circulación en las zonas necróticas previene la licuefacción habitual y la cavitación final. En este sentido, semeja la necrosis por radiación.

Afección del sistema nervioso en el linfoma sistémico La compresión extradural de la médula espinal o de la cola de caballo es la complicación neurológica más frecuente de todos los tipos de linfoma, el resultado de la extensión desde las vértebras o los linfonodos paravertebrales. El tratamiento consiste en radiaciones o descompresión quirúrgica si se carece de diagnóstico tisular. El linfoma sistémico rara vez hace metástasis hacia el encéfalo. En una revisión de más de 100 necropsias en el *Mallory Institute of Pathology*, R. D. Adams (colega de los autores) observó sólo media docena de casos en los que los pacientes con enfermedad de Hodgkin tenían depósitos de células tumorales en el encéfalo y en ninguno de estos casos hubo metástasis intracerebrales de mieloma múltiple o plasmacitoma (Sparling y col.). En la serie de Levitt y colaboradores, constituida por 592 pacientes con linfoma no Hodgkin, se identificaron sólo ocho casos con metástasis intracerebrales. Es mucho más frecuente la diseminación meníngea del linfoma no Hodgkin, cuyos cuadros clínico y del CSF son semejantes a los de la leucemia y la carcinomatosis meníngeas antes descritos. En los casos raros de afección meníngea con linfoma de Hodgkin puede presentarse pleocitosis eosinófila. La diseminación leptomeníngea ocurre más a menudo en los linfomas de alto grado con cambios difusos (más que nodulares) en los linfonodos. Las parálisis de los nervios craneales son comunes, con predilección por el nervio vestibulococlear y la cola de caballo se afecta al final en la mayor parte de los casos. El tratamiento óptimo aún no se define. Se logran buenos resultados relativos con la radioterapia y la quimioterapia sistémica e intraventricular.

Linfoma intravascular (angioendoteliomatosis maligna, linfoma angiotrópico o angioblástico y granulomatosis linfomatoide) Estos padecimientos relacionados se presentan en este inciso con otras formas de linfoma, aunque su conducta clínica concuerda más con un proceso vasculítico y es difícil diagnosticarlos. A pesar de que se consideran raros, los autores atienden un nuevo caso cada año en sus servicios.

La nomenclatura es confusa y el término original, *granulomatosis linfomatoide*, no tiene aceptación universal como equivalente del proceso aclarado en fecha más reciente de linfoma intravascular; es más preciso considerarlo un proceso prelinfomatoso. Según la descripción original de Liebow y colaboradores, la granulomatosis linfomatoide es una enfermedad sistémica con cambios pulmonares, dérmicos y linfonodulares, y afección del CNS en cerca de 30% de los casos. Los cambios se confinan al sistema nervioso en una pequeña proporción de individuos. Según Katzenstein y colaboradores, un linfoma maligno sistémico se desarrolla en alrededor de 12% de los pacientes de esta clase, pero otros notaron esta transformación en un número mucho más alto.

El *linfoma angiocéntrico, o intravascular*, se considera como una neoplasia multifocal de linfocitos anaplásicos grandes que infiltra las paredes de los vasos sanguíneos y las zonas circundantes (Sheibani y col.) o que crece intravascularmente y causa oclusión de vasos de tamaño pequeño o moderado; de aquí las diversas designaciones alternativas para el mismo proceso patológico. La enfermedad puede diferenciarse del linfoma del encéfalo, que es típicamente “angiocéntrico”, lo que significa centrado alrededor de vasos, pero el linfoma del encéfalo no invade y ocluye selectivamente estructuras vasculares. Hay lesiones de varios tamaños en el encéfalo y en la médula espinal que representan los efectos combinados de la oclusión de vasos pequeños e infiltración concéntrica del tejido adyacente por células neoplásicas. En la mitad de los pacientes están afectados los vasos meníngeos y las células neoplásicas han incitado una respuesta inflamatoria que puede detectarse en el líquido raquídeo, aunque en éste no se encuentran células malignas. En unos cuantos casos también se afectaron por la neoplasia los nervios periféricos, o más particularmente las raíces, y los autores observaron dos casos con una paraplejía flácida por esta causa.

Aunque el origen linfoide de las células anaplásicas ahora es clara, no todas ellas son células T, como un tiempo se creyó; un número equivalente tiene las características de células B. Además, en muchos casos porciones del genoma del virus Epstein-Barr (EBV) pueden aislarse de células malignas B en el interior de infiltrados pleocelulares. Por estas razones, se propone que el trastorno representa una proliferación de células B inducida por el EBV con una notable reacción inflamatoria de células T (Guinee y col.).

Debido a la localización y tamaño inconsistentes de las lesiones del sistema nervioso, no hay un síndrome uniforme, pero debe sospecharse la enfermedad en pacientes con una encefalopatía subaguda e indicaciones de lesiones focales del encéfalo y la médula espinal o de raíces nerviosas. En algunos casos, un componente temprano notable es dolor de cabeza. Uno de los pacientes de los autores tuvo convulsiones intermitentes tres meses antes de confusión y encefalopatía progresiva. La variedad de presentaciones clínicas destaca en una revisión de ocho casos por Beristain y Azzarelli y el artículo de Glass y colaboradores. Todos tuvieron signos cerebrales focales, siete tenían demencia, cinco convulsiones y dos mielopatía. Como se mencionó, algunos de los casos de los autores también habían presentado una paraplejía flácida debida a infiltración de las raíces de la cola; otros autores también han comentado esta afección periférica. Sólo unos cuantos pacientes tendrán lesiones pulmonares infiltrativas nodulares o múltiples, lesiones de la piel o adenopatía; casi todos los casos de los autores estaban restringidos al encéfalo y la médula espinal, pero otras publicaciones sugieren una enfermedad sistémica en una gran proporción.

La MRI muestra múltiples anormalidades nodulares o variegadas en toda la sustancia blanca del encéfalo en imágenes T2 ponderadas; la mayor parte de las lesiones se realza con gadolinio. En uno de los casos estudiados por los autores hubo numerosas lesiones hemorrágicas. Sólo es posible establecer el diagnóstico definitivo a través de una biopsia del tejido pulmonar o nervioso afectado radiológicamente que incluye numerosos vasos sanguíneos intrínsecos. Una característica diagnóstica útil es la presencia de anticuerpos a antígenos nucleares citoplásmicos (c-ANCA), que se encuentran en algunos casos igual que en varios otros procesos vasculíticos y granulomatosos. Unos cuantos pacientes de los autores también tuvieron crecimiento suprarrenal o renal, posiblemente debido a infiltración de los vasos de estos órganos por la neoplasia. El líquido raquídeo tiene pleocitosis linfocítica y aumento de preoteínas variables, pero no se encuentran células malignas. Se dice que en la mayoría de los pacientes están elevados el índice de sedimentación y LDH sérica, pero los autores no han tenido esta experiencia.

Igual que las lesiones desmielinizantes y linfomatosas, estas anomalías pueden remitir por un tiempo en respuesta al tratamiento con corticoesteroides y se produce cierta mejoría clínica. La evolución tiende a ser indolente y a remitir durante meses o años, aunque uno de los pacientes de los autores murió a las pocas semanas a pesar del tratamiento. En pocos casos la radiación total del encéfalo fue exitosa para prolongar la sobrevivencia, pero el panorama es malo en la mayor parte de los casos.

Un número incierto de estos pacientes tenía sida (ninguno en el grupo de los autores). La enfermedad debe diferenciarse de esclerosis múltiple, linfoma del encéfalo, gliomatosis del encéfalo y un proceso que la simula bastante: sarcoidosis (que produce lesiones en el encéfalo y los pulmones); también debe diferenciarse de

vasculitis cerebrales y la enfermedad de Behçet, pero el linfoma intravascular suele progresar más rápidamente que la mayor parte de estos trastornos.

Sarcomas del encéfalo Son tumores malignos compuestos por células que se derivan de los elementos del tejido conjuntivo (fibroblastos, rabdomiocitos, lipocitos, osteoblastos, células de músculo liso). Toman sus nombres de su derivación histogenética: es decir, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma osteógeno, condrosarcoma y, a veces, del tejido del que las células forman parte, como sarcomas adventicios y hemangiopericitoma.

Todos estos tumores son raros. Constituyen entre 1 y 3% de los tumores intracraneales, según la cantidad de neoplasias que se elijan para incluirlos en este grupo (véase adelante). En ocasiones uno o más depósitos cerebrales de los tumores de estos tipos se producen como metástasis de un sarcoma en otro órgano. Otros son primarios en la cavidad craneal y exhiben como una de sus propiedades únicas tendencia a producir metástasis hacia tejidos no nerviosos, hecho raro en el caso de los tumores gliales primarios. El desarrollo de unos cuantos sarcomas cinco a 10 años después de la radiación o después de la radiación del encéfalo con haz de protones (en un caso entre 3 000 pacientes conocidos por los autores) es un hecho alarmante. Los fibrosarcomas se presentaron después de la radiación de adenomas hipofisarios y el sarcoma osteógeno tras otros tipos de radiación, todos localizados en hueso o meninges. La experiencia de los autores con el hemangiopericitoma se limita a dos lesiones intracraneales que simularon meningiomas y otras dos en la médula espinal cervical alta que causaron cuadriparesia subaguda y que al principio se pensó que eran polineuropatías.

Es probable que otros diversos tumores cerebrales —descritos en la bibliografía—, como sarcomas, sean tumores de otros tipos. El "sarcoma monstruocelular" de crecimiento rápido y muy maligno de Zülch o el "fibrosarcoma de células gigantes" de Kernohan y Uihlein, llamados así por sus células gigantes multinucleadas, fueron reinterpretados por Rubinstein como formas de glioblastoma de células gigantes o de glioblastoma y fibrosarcoma mixto. Según él, el "hemangiopericitoma de las leptomeninges", que Kernohan y Uihlein también clasificaron como una forma de sarcoma cerebral, es una variante del meningioma angioblástico de Bailey y Cushing.

Pacientes con tumor que se presentan sobre todo con signos de incremento de la presión intracraneal

Cierto número de pacientes, cuando se les ve por primera vez, muestran los síntomas y signos característicos de aumento de la PIC: cefaleas bifrontales y bioccipitales periódicas que despiertan al paciente durante la noche o se presentan al despertar, vómitos en proyectil, torpeza mental, marcha inestable, incontinencia de esfínteres y papiledema. Casi todos estos síntomas y el incremento de la PIC son resultado de hidrocefalia.

El problema diagnóstico se resuelve por CT o MRI, que deben obtenerse en todos los pacientes con síntomas de incremento de la PIC con o sin signos focales. *Los tumores que más se presentan de esa forma son meduloblastoma, ependimoma del cuarto ventrículo, hemangioblastoma del cerebelo, pinealoma, quiste coloide del tercer ventrículo y, con menor frecuencia, craneofaringioma o tumor alto de la médula espinal*. Además, en algunos de los gliomas cerebrales que se describieron en la sección precedente, en particular los del cuerpo calloso y los lóbulos frontales y la gliomatosis del cerebro, a veces la PIC elevada precede a los signos cerebrales focales.

Meduloblastoma, neuroblastoma y retinoblastoma

Meduloblastoma El meduloblastoma es un tumor embrionario de crecimiento rápido que se origina en la parte posterior del vermis cerebeloso y el techo neuroepitelial del cuarto ventrículo en niños. Explica 20% de los tumores cerebrales de la infancia. Rara vez se presenta en otra parte del cerebelo u otras partes del encéfalo en adultos (Peterson y Walker).

El origen de este tumor permaneció en duda durante mucho tiempo. Bailey y Cushing crearon el término *meduloblastoma*, aunque nunca se han identificado meduloblastos en el encéfalo humano fetal o adulto; no obstante, el término se mantiene por su familiaridad. El criterio actual consiste en que este tumor se origina en "células madres" que no pudieron madurar y diferenciarse hasta su estado normal de detención del crecimiento. Conservan su capacidad para dividirse de manera infinita. El tumor puede diferenciarse de modo unipotencial o pluripotencial, lo que varía de un caso a otro. Esto explica las variantes histológicas reconocidas, desde meduloblastoma indiferenciado por diversas etapas hasta meduloblastoma con componentes gliales, neuronales e incluso mioblásticos. En la mitad de los casos de meduloblastoma se observa la formación de rosetas, muy característica del neuroblastoma que se comenta más adelante.

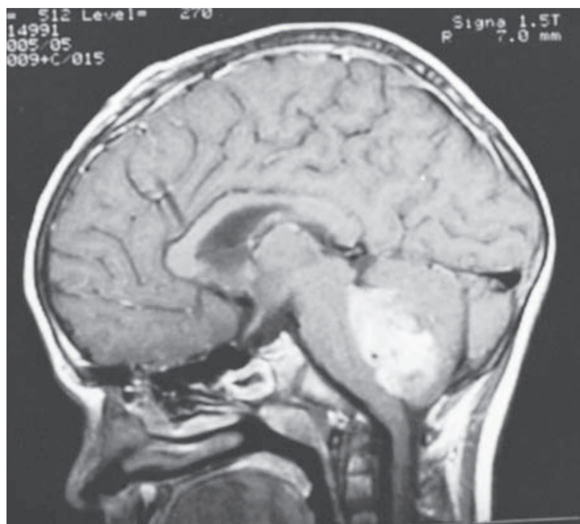
Las cualidades genéticas moleculares relacionan el meduloblastoma con los retinoblastomas y ciertos tumores de células pineales, y rara vez con enfermedades autosómicas dominantes como el carcinoma nevoide de células basales. La variante histológica más frecuente, reconocida por Hortega en su trabajo clásico de la histología de los tumores cerebrales, es el "glioblastoma isomórfico", a partir del cual se derivan tanto astrocitos como oligodendrocitos.

Estudios de líneas celulares de meduloblastomas humanos revelan una pérdida de información genética en la parte distal del cromosoma 17, más allá de la región *p53*. Schmidek propuso que ello explica la transformación neoplásica de células madre del cerebelo, en diversas etapas de su diferenciación, en células tumorales. Asimismo, es notable que los meduloblastomas se encuentran en el síndrome de Gorlin, causado por mutaciones en el gen que codifica "remiendos", el receptor del ligando Sonic Hedgehog, y en el síndrome de Turcot, debido a mutaciones en los genes de reparación de DNA (Louis y col.). Otra línea de investigación implica con firmeza el virus JC, el mismo agente que causa la leucoencefalitis multifocal progresiva (cap. 33). Khalili y colaboradores encontraron las secuencias genómicas de ese virus en 72% de los tumores humanos y en un modelo transgénico experimental en el que se expresa la proteína JC y se caracteriza por un tumor cerebeloso que recuerda el meduloblastoma. Los neuroblastomas difieren de los meduloblastomas cuando se analizan por medio de marcadores genéticos, según se indica más adelante.

La mayoría de los pacientes está conformada por niños de cuatro a ocho años de edad; los varones superan a las mujeres en una proporción de 3:2 o 3:1 en las múltiples series informadas. Como regla, los síntomas están presentes durante uno a cinco meses antes del establecimiento del diagnóstico. El cuadro clínico es distintivo y se deriva de la hidrocefalia secundaria y la elevación de la PIC como resultado de bloqueo del cuarto ventrículo. De manera típica, el niño pierde la atención, vomita en forma repetida y experimenta cefalea matutina. El primer diagnóstico que se sugiere puede ser enfermedad gastrointestinal o migraña abdominal. Sin embargo, la marcha torpe, las caídas frecuentes, la diplopía y el estrabismo conducen pronto a la exploración neurológica y al descubrimiento de papiledema o parálisis del nervio abductor. Con excepción de una proporción pequeña de los pacientes, en todos hay papiledema para cuando el neurólogo los atiende. Sin embargo, cuando el tumor está localizado en el cerebelo lateral o encéfalo, como suele observarse en adultos, los signos de aumento de la PIC pueden demorarse. Los mareos (de posición) y el nistagmo son frecuentes. Un pequeño porcentaje de pacientes experimenta pérdida sensorial ligera en un lado de la cara y debilidad facial leve. La inclinación de la cabeza, con el occipucio desplazado hacia atrás y apartándose del lado del tumor, indica hernia cerebelosa en desarrollo. Rara vez los signos de raíces espinales y las metástasis subaracnoideas preceden a los

signos cerebelosos. Es posible que ocurran metástasis extranerviosas (linfonodos cervicales, pulmón, hígado, hueso), casi siempre después de craneotomía, que permite a las células tumorales llegar a los linfáticos del cuero cabelludo. En casos raros las células tumorales pueden ser de origen sanguíneo y dar metástasis a pulmón o hígado. En las etapas tardías de la enfermedad se presentan ataques de descerebración ("accesos cerebelosos").

La imagen radiológica también es característica: alta intensidad de la señal en las imágenes de MR tanto en secuencias T1 como T2, intensificación heterogénea pero de menor extensión que la típica de los gliomas y, desde luego, localización típica adyacente al cuarto ventrículo y crecimiento en su interior con forma de hongo. Con frecuencia el tumor llena el cuarto ventrículo e infiltra su piso (fig. 31-11). El tumor puede sembrarse en las superficies ependimaria y meníngea de la cisterna magna y alrededor de la médula espinal. El tumor es sólido, de color gris rosáceo y casi bien demarcado del tejido cerebral adyacente. Es muy celular y las células son pequeñas y organizadas en forma muy compacta, con núcleos hipercromáticos, escaso citoplasma, muchas mitosis y una tendencia a formar racimos o seudorrosetas. El tejido intersticial está disperso.



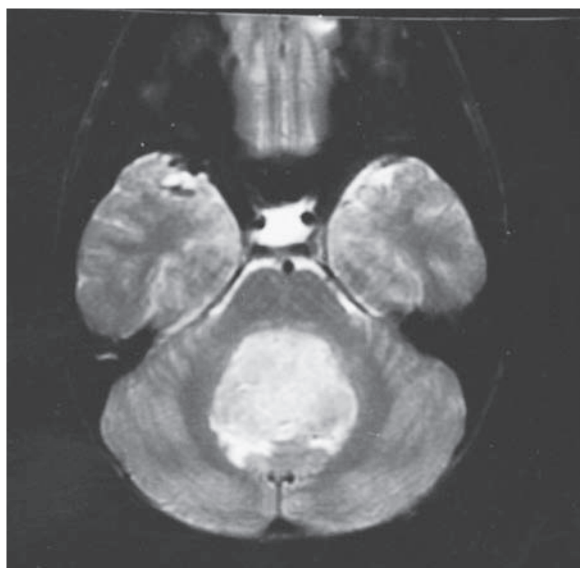


Figura 31-11. Meduloblastoma. MRI en el plano sagital (*arriba*) y en el plano axil (*abajo*) que ilustran afección del vermis cerebeloso y obliteración neoplásica del cuarto ventrículo.

Tratamiento El tratamiento inicia con resección máxima del tumor. La adición de quimioterapia y radioterapia a todo el neuroeje mejora la tasa de supervivencia libre de la enfermedad y su duración incluso en los niños que tienen los tumores más extensos en el momento del diagnóstico (Packer). La combinación de resección quirúrgica, radiación de todo el neuroeje y quimioterapia permite la supervivencia a cinco años en más de 80% de los casos. La presencia de características desmoplásicas (es decir, formación de tejido conjuntivo) se acompaña de mejor pronóstico. La invasión del tallo cerebral, las metástasis subaracnoideas espinales, la remoción incompleta y la edad muy temprana de inicio (niños menores de tres años) reducen el periodo de supervivencia.

Neuroblastoma Éste, el tumor sólido más común en la infancia, es un tumor un poco diferente de tipo histológico casi idéntico, que se origina en la médula suprarrenal y a veces hace metástasis con amplitud. Suele permanecer extradural si invade las cavidades craneal y espinal. Puede ocurrir *polimioclono con opsoclono* como una complicación paraneoplásica, como se revisa más adelante. Una forma rara de meduloblastoma neuroblástico en los adultos tiende a ser más benigna (Rubinstein).

Retinoblastoma Otro tumor relacionado de manera estrecha es el *retinoblastoma*. Es el tumor maligno extracraneal más frecuente de la lactancia y la infancia. En 80% de los casos se presenta antes del quinto año de la vida. Es un tumor de células pequeñas con neurofibrillas y, como el neuroblastoma, muestra una tendencia a formar rosetas, que son características histológicas diagnósticas. El tumor se desarrolla dentro del ojo y quizás el lactante y el niño pequeño no se percatan de la ceguera que les produce. Se observa con facilidad con el oftalmoscopio, puesto que se origina en las células de la retina en desarrollo. Se identificó una proteína anormal codificada por un gen supresor del crecimiento o antioncógeno, que ya se mencionó en relación con la genética de los tumores del encéfalo.

Se postula que una mutación heredada afecta un alelo del gen normal y que el tumor sólo se desarrolla si éste se acompaña de una mutación que elimina la función del segundo alelo. El reconocimiento y las radiaciones o la intervención quirúrgica tempranos logran la curación.

Ependimoma y papiloma del cuarto ventrículo Como se señaló antes en este capítulo, los *ependimomas* surgen de las células de revestimiento en las paredes de los ventrículos. Según Fokes y Earle, cerca de 70% de esos tumores se origina en el cuarto ventrículo (fig. 31-12). En el examen de necropsia se observa que algunos de esos tumores, si son pequeños, protruyen hacia el cuarto ventrículo y nunca producen síntomas. Aunque la incidencia de los ependimomas supratentoriales se extiende con uniformidad durante toda la vida, los del cuarto ventrículo ocurren sobre todo durante la infancia. En la gran serie de Fokes y Earle (83 casos), 33 se presentaron durante el primer decenio de la vida, 6 durante el segundo y 44 después de los 20 años de edad. Los varones se afectan con una frecuencia cercana al doble que las mujeres.

Los ependimomas suelen originarse en el piso del cuarto ventrículo y extenderse a través de los agujeros de Luschka y de Magendie, y pueden invadir el bulbo raquídeo. Estos tumores producen un síndrome clínico muy similar al del meduloblastoma excepto por su evolución más prolongada y su falta de signos cerebelosos tempranos. Las características histológicas de este tumor se describieron en una sección anterior de este capítulo. El grado de cambio anaplásico varía y tiene importancia pronóstica. La forma más anaplásica es el *ependimoblastoma*, un tumor muy agresivo que entra en el espectro de tumores neuroectodérmicos primitivos (véase más adelante).

Los síntomas pueden presentarse durante uno o dos años antes del diagnóstico y la operación. Cerca de dos terceras partes de los pacientes llegan a manos del médico a causa de aumento de la PIC; vómitos, dificultades para deglutir, parestesias de las extremidades, dolor abdominal, vértigos, flexión del cuello o inclinación de la cabeza son manifestaciones comunes en los restantes. Algunos

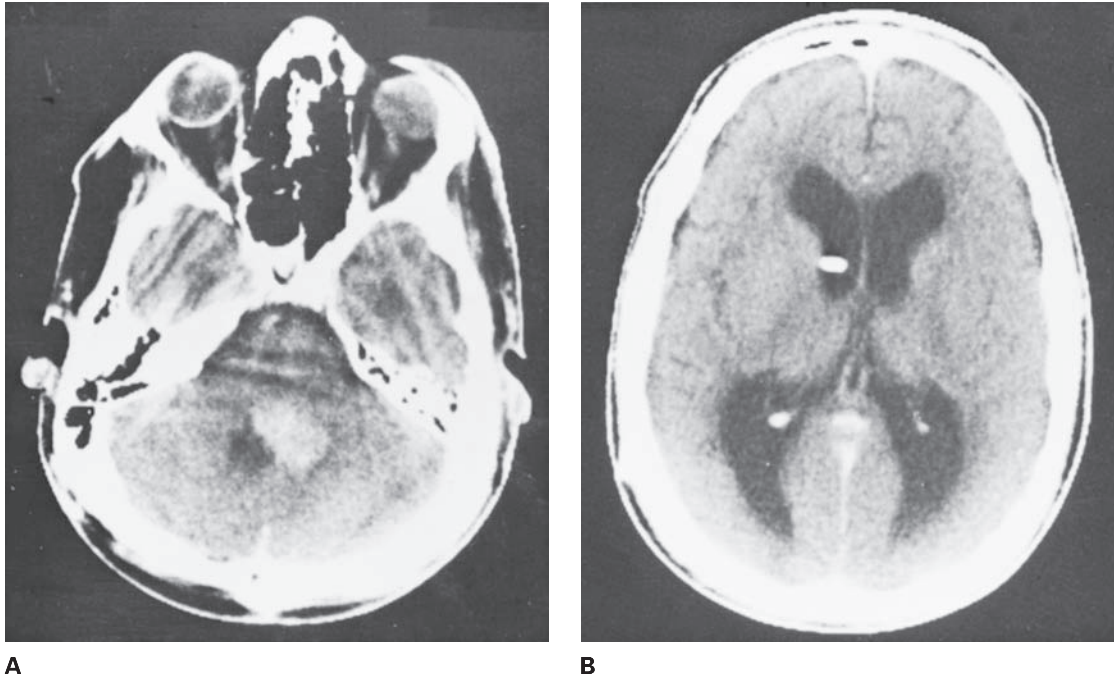


Figura 31-12. Ependimoma del cuarto ventrículo. *A*, ependimoma en crecimiento hacia el exterior del cuarto ventrículo. *B*, imagen de CT intensificada con contraste en una niña de cuatro años de edad que presentaba signos de aumento de la PIC. Nótese la hidrocefalia y el extremo del tubo de derivación en el ventrículo lateral derecho.

pacientes con herniación cerebelosa tienen aversión a sentarse y presentan nistagmo vertical hacia abajo. La remoción quirúrgica ofrece la única esperanza de sobrevivir. La adición de radioterapia y a veces la derivación ventriculoperitoneal del CSF pueden prolongar la vida. El ependimoma mixopapilar de la médula espinal y el *filum terminale* se estudian con los tumores de la médula espinal (pág. 1080).

Los *papilomas del plexo coroideo* se presentan con una frecuencia cercana a una quinta parte de la de los ependimomas. Se forman sobre todo en los ventrículos laterales y el cuarto ventrículo, y en ocasiones también en el tercero. Dos estudios autorizados (Laurence y col.; Matson y Crofton) ofrecen tasas de localizaciones en los ventrículos laterales, tercero y cuarto de 50, 10 y 40%, respectivamente. El tumor, que adopta la forma de un plexo coroideo gigantesco, tiene como elemento celular el epitelio cuboideo del plexo, que desde el punto de vista embriológico se relaciona de manera estrecha con el ependimoma. Es posible que un antígeno del oncogén T (tumor) del virus SV40 (Schmidek) participe en la inducción del tumor. En esencia, son tumores de la infancia. Cerca de 50% produce síntomas durante el primer año de la vida y 75% lo hace en el primer decenio. En los pacientes más jóvenes el síndrome de presentación suele ser el de hidrocefalia, que a menudo se agrava en forma aguda por hemorragia; puede haber papiledema, un hallazgo poco usual en el lactante hidrocefálico con agrandamiento de la cabeza. Cefaleas, letargo, estupor, debilidad espástica de las piernas, marcha inestable y diplopía son más frecuentes en el niño de mayor edad. A veces los pacientes se presentan con un síndrome del ángulo pontocerebeloso (véase más adelante), en el que es probable que el tumor surja desde el plexo coroideo y se proyecte hacia el nicho lateral del cuarto ventrículo. Se cree que una consecuencia del tumor es el incremento de la formación de CSF que contribuye a la hidrocefalia. Algunos de los tumores adquieren atributos más malignos (mitosis, atipia de los núcleos) e invaden el encéfalo circundante. Tienen la apariencia de los carcinomas y pueden confundirse con una metástasis epitelial desde un sitio extracraneal.

El tratamiento mediante resección quirúrgica suele ser curativo, pero quizá se necesite primero practicar una derivación ventricular paliativa si el estado del paciente no permite la intervención quirúrgica. El pronóstico de los raros carcinomas del plexo coroideo es malo.

Tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP) Este término lo introdujeron Hart y Earle en 1973 para describir tumores que tienen características histológicas de meduloblastoma pero que ocurren en localización supratentorial. Este grupo comprende varios tumores de la lactancia y la infancia poco diferenciados o embrionarios: meduloblastoma, neuroblastoma, retinoblastoma, ependimoblastoma y pineoblastoma (descrito más adelante). Otros autores ampliaron la categoría de los TNEP para incluir todas las neoplasias del CNS de origen neuroectodérmico. Con el advenimiento de las técnicas inmunohistoquímicas, muchas de estas neoplasias de la infancia poco diferenciadas se reconocieron como gliomas de células pequeñas (Friede y col.) y otras pudieron clasificarse como otros tipos de neoplasias primitivas mediante el estudio ultraestructural. El término *tumores neuroectodérmicos primitivos* gusta mucho a algunos patólogos, pero contribuye poco al conocimiento de su origen embrionario indiferenciado. En términos prácticos, el pronóstico y tratamiento de todos estos tumores son muy similares, sin importar el nombre que reciban (véase Duffner y col.). Como se describió, en la actualidad se utilizan ciertos patrones de expresión génica para distinguir este grupo de neoplasias de los meduloblastomas histológicamente similares.

Hemangioblastoma del cerebelo Este tumor se refiere también en relación con la enfermedad de von Hippel-Lindau (pág. 873). El síndrome está constituido por mareos, ataxia de la marcha o de las extremidades de un lado, síntomas y signos de incremento de la PIC por compresión del cuarto ventrículo y en algunos casos angioma retiniano o quistes hepáticos y pancreáticos relacionados (descubiertos mediante CT o MRI). Se observa una tendencia tardía a desarrollar tumores malignos renales o suprarrenales. Muchos pacientes experimentan policitemia, que se debe a la elaboración de un factor eritropoyético por el tumor.

La edad de inicio es entre los 15 y 50 años. Negros, blancos y asiáticos se afectan por igual. La herencia dominante está bien reconocida. Seizinger y colaboradores localizaron un defecto en un gen supresor de tumor (llamado VHL) en el cromosoma 3p, en casos relacionados con carcinoma de células renales y feocromocitoma (véase cap. 38).

El diagnóstico puede establecerse por el aspecto en la MRI de un quiste cerebeloso que contiene una lesión nodular incrementada en su pared. A menudo el hemangioma retiniano acompañante se descubre mediante el mismo procedimiento de imágenes. También la imagen angiográfica es característica: un cúmulo muy apretado de pequeños vasos sanguíneos que forman una masa de 1 a 2 cm de diámetro (fig. 31-13). La craneotomía con abertura del quiste cerebeloso y resección del nódulo hemangioblastomatoso mural puede ser curativa. La tasa de recurrencias es elevada si no se reseca todo el tumor, incluso el nódulo. En la serie de Boughey y colaboradores, la lesión se resecó con buenos resultados en 80% de sus pacientes. Quince por ciento, en quienes una lesión cerebelosa aislada parecía haberse resecado por completo, desarrolló tumores recurrentes. En fechas más recientes varios grupos han utilizado la embolización endovascular del nódulo vascular antes de la intervención quirúrgica, pero aún no se aclara si ello disminuye la incidencia de recurrencias. Asimismo, se está llevando a cabo el tratamiento con dosis pequeñas de radiación enfocada, pero debe considerarse experimental en tanto no se disponga de más resultados.

Con frecuencia los hemangioblastomas de la médula espinal se vinculan con una lesión siringomiélica (más de 70% de los casos); tales lesiones pueden ser múltiples y se localizan sobre todo en las columnas posteriores. Un hemangioblastoma retiniano puede ser el hallazgo inicial y es posible que produzca ceguera si no se trata mediante láser. Los hijos de un individuo con hemangioblastoma del cerebelo deben examinarse con regularidad en busca de lesión ocular y carcinoma de células renales. Nuevas lesiones pueden formarse en un periodo de varios años en tanto el paciente se encuentra bajo observación.

Pinealoma Existe mucha incertidumbre respecto a la clasificación apropiada de estos tumores. Al principio se pensó que estaban compuestos por células pineales, de aquí que se consideraran *pinealomas* verdaderos, un término sugerido por Krabbe, Globus y Silbert, quienes pensaron que los tumores se originaban en células pineales embrionarias. Pero más tarde Russell señaló que algunos tumores de la región pineal en realidad son teratomas atípicos similares al seminoma del testículo. En la actualidad se reconocen cuatro tipos de tumores pineales: *germinoma* (teratoma atípico), *pinealoma* (pineocitoma y pineoblastoma), *teratoma* verdadero con derivados celulares de las tres capas germinales y *glioma* que se origina en células astrogliales del cuerpo pineal.

El *germinoma* es una masa definida y firme que suele alcanzar 3 a 4 cm en su diámetro mayor. Comprime los tubérculos cuadrigéminos posteriores y en ocasiones la superficie posterior del cerebelo, y estrecha el acueducto de Silvio. A menudo se extiende hacia delante en dirección al tercer ventrículo y en consecuencia tiende a comprimir el hipotálamo. Un germinoma puede surgir también en el piso del tercer ventrículo; éste se conoce como pinealoma ectópico o *germinoma supraselar*. Al microscopio estos tumores están compuestos por grandes células epiteliales esféricas separadas por una red de tejido conjuntivo reticular que contiene muchos linfocitos.

De los cuatro grupos de tumores pineales, aproximadamente la mitad son germinomas. Los teratomas y gliomas verdaderos son relativamente raros. Se afectan niños, adolescentes y adultos jóvenes —más los varones. Sólo rara vez se atiende a un paciente con un tumor pineal que se desarrolló después de los 30 años de edad.

El *pineocitoma* y el *pineoblastoma* reproducen la estructura normal de la glándula pineal. Estos tumores aumentan de tamaño la glándula, son invasivos a nivel local y pueden extenderse hacia el tercer ventrículo y sembrarse a lo largo del neuroeje. Sus características de crecimiento se parecen a las del germinoma. Desde el punto de vista citológico, el pineocitoma es un tumor moderadamente celular que no tiene ninguno de los atributos histológicos de la

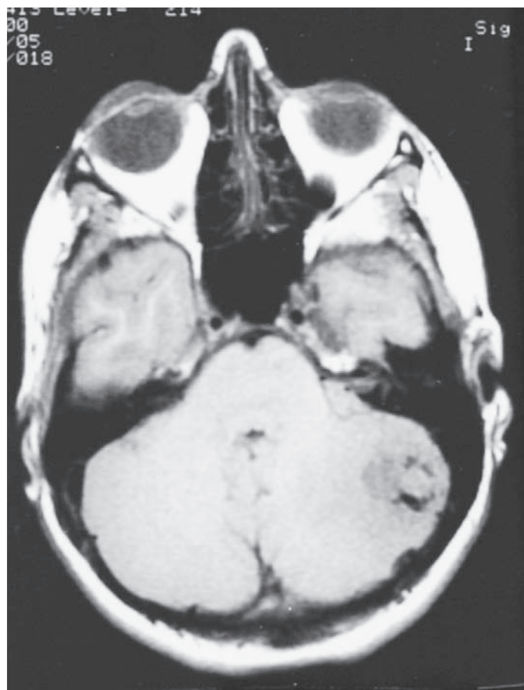
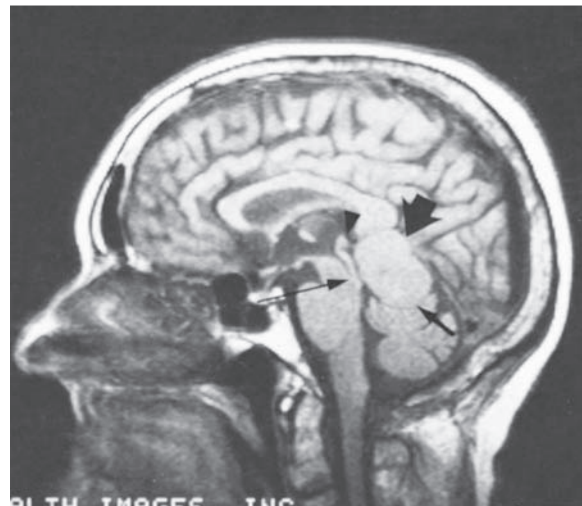




Figura 31-13. Hemangioblastoma. La MRI en el plano axil (*izquierda*) ilustra el tumor y el edema acompañante en el hemisferio cerebeloso izquierdo. La angiografía vertebral izquierda selectiva (*derecha*) define un nódulo hipervascular con venas de drenaje dilatadas.

anaplasia. Las células tumorales tienden a formar distribuciones circulares, llamadas rosetas pineocitomatosas. Los pineocitos pueden impregnarse mediante métodos de carbonato de plata y algunos contienen el antígeno retiniano S de las células fotorreceptoras. Los pineoblastomas son muy celulares y se componen de pequeñas células indiferenciadas semejantes en cierto grado a los meduloblastos. El *teratoma* y los *quistes dermoides* y *epidermoides* carecen de características especiales; algunos son muy benignos. Los *gliomas* tienen las características morfológicas ordinarias de un astrocitoma de grados variables de malignidad. En algunos casos el síndrome clínico de los diversos tipos de los tumores pineales consiste sólo en síntomas y signos de incremento de la PIC. Además de esto, los signos de localización más característicos son incapacidad para mirar hacia arriba y pupilas un poco dilatadas que reaccionan a la acomodación pero no a la luz (síndrome de Parinaud). Algunas veces la ataxia de las extremidades, los movimientos coreicos o la debilidad espástica aparecen durante las etapas tardías de la enfermedad. No está claro si los síntomas oculares y motores se deben a compresión neoplásica de los brazos conjuntivos o de otras estructuras tegmentarias de la parte alta del mesencéfalo o a hidrocefalia (dilatación de la parte posterior del tercer ventrículo). Es probable que ambos mecanismos operen. Ocurre pubertad precoz en los varones que albergan un germinoma. Aunque la glándula pineal es la que produce la melatonina, como se comenta en la página 482, en pacientes con estos tumores no se afecta el sueño en grado importante. Es útil medir la melatonina en CSF y suero sobre todo para detectar la recurrencia del tumor después de la extirpación quirúrgica. El diagnóstico se efectúa mediante rastreo de CT o MRI (fig. 31-14). El CSF puede contener células tumorales y linfocitos pero también puede ser por completo normal.

Tratamiento Antes estas lesiones se consideraban inoperables. Sin embargo, el empleo del microscopio operatorio ahora hace posible resecarlas mediante un acceso supracerebeloso o transtentorial. Se aconseja la operación con finalidades de resección y diagnóstico histológico, porque cada tipo de tumor pineal debe tratarse de manera diferente. Es más, en ocasiones se encuentra un quiste aracnoideo que sólo requiere resección. Los germinomas deben resecarse en todo lo posible y administrarse radiaciones a todo el neuroeje. El empleo de quimioterapia en adición o como sustituto de la radiación craneal aún está en evaluación (Allen). Varios pacientes de los autores sobrevivieron más de cinco años después de la remoción de gliomas pineales.



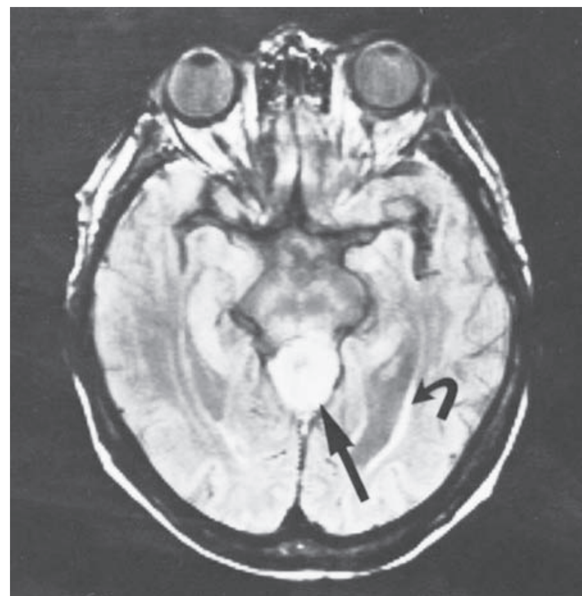


Figura 31-14. Pinealoma. La MRI en el plano sagital (*arriba*) muestra el tumor (*flecha grande*), que comprime el vermis superior (*flecha más pequeña*) y el acueducto (*flecha de tallo largo*). Un corte axil (*abajo*) muestra el tumor y la evidencia de hidrocefalia (*flecha curva*), tal vez resultado de compresión del acueducto. (Tomada de Bisese JH: *Cranial MRI,* New York, McGraw-Hill, 1991, con autorización.)

Otros germinomas, gangliocitomas y tumores neuronales-gliales mixtos Los tumores de células germinales malignas que ocurren en localizaciones distintas al cuerpo pineal suelen encontrarse en el espacio supraselar y rara vez en el techo del tercer ventrículo. El germinoma es la más frecuente de las neoplasias de este raro grupo, que también abarca coriocarcinoma, carcinoma de células embrionarias, tumores del seno endodérmico y teratomas malignos. Ciertos marcadores bioquímicos de estos tumores son de interés y además tienen utilidad clínica porque pueden identificarse en muestras de sangre y CSF. El coriocarcinoma elabora la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (HCG) y el coriocarcinoma y los teratomas inmaduros generan fetoproteína alfa. Los germinomas típicos contienen estos dos marcadores en cantidades ligeramente elevadas. Con mucha frecuencia estos marcadores indican la presencia de tumores mixtos complejos de células germinales.

Los *gangliomas y los tumores neuronales-gliales mixtos* son tipos especiales de tumores, más frecuentes en los jóvenes y de malignidad variable pero por lo general de bajo grado. Se componen tanto de células gliales diferenciales, casi siempre astrocitos, como de neuronas en grados diversos de diferenciación. Estas últimas, que pueden parecer células gliales, se identifican mediante tinción de Nissl, tinciones argénticas y reacciones inmunoquímicas para las proteínas citoesqueléticas. Es difícil separar algunos de estos tumores del desarrollo de hamartomas o los tuber ventriculares de la esclerosis tuberosa.

El tipo que mejor se conoce se denomina *gangliocitoma*, una de cuyas formas es el gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos). Es una lesión de evolución lenta que forma una masa en el cerebelo; ésta se compone de células gránulos, de Purkinje y gliales. En este tumor se reproduce, de manera desorganizada, la estructura del cerebelo. La importancia de distinguir esta enfermedad de los otros tumores cerebelosos radica en su potencial falta de crecimiento y pronóstico favorable. Si causa síntomas, debe extirparse.

Otras formas de gangliocitomas incluyen *ganglioglioma infantil desmofílico, algunos xantoastrocitomas y los neuroepiteliomas disembrioplásicos*. A menudo se localizan cerca de los ventrículos y pueden inducir hidrocefalia. Muchos de estos tumores son raros y afectan sobre todo a los niños, razones por las que no se discuten más a fondo aquí. Pueden encontrarse descripciones excelentes en las monografías de Russell y Rubinstein, y de Levine y Schmidek, lo mismo que en el artículo de Zentner y colaboradores.

Quiste coloide (parafisario) y otros tumores del tercer ventrículo El más importante de éstos es el tumor coloide, que se deriva, según la creencia general, de células ependimarias de una estructura vestigial del tercer ventrículo que se conoce como paráfisis. Los quistes que se forman en esta estructura siempre se sitúan en la porción anterior del tercer ventrículo, entre los agujeros interventriculares, y se unen al techo del ventrículo (fig. 31-15). Su tamaño varía entre 1 y 4 cm de diámetro, son ovales o redondos con superficie externa lisa y están llenos de material gelatinoso resplandeciente que contiene diversos mucopolisacáridos. La pared está compuesta por una capa de células epiteliales, algunas ciliadas, rodeadas por una cápsula de tejido conjuntivo fibroso. Aunque congénitos, los quistes nunca se manifiestan clínicamente por sí mismos sino hasta la vida adulta, cuando bloquean el tercer ventrículo y producen hidrocefalia obstructiva.

Este tumor debe sospecharse en los pacientes que se presentan con cefaleas bifrontales o bioccipitales intermitentes graves, en ocasiones modificadas por la postura (obstrucción de "válvula esférica" del tercer ventrículo), o con crisis de cefalea y obnubilación mental, incontinencia, inestabilidad de la marcha, parestesias bilaterales, visión mortecina y debilidad de las piernas con caídas repentinas pero sin pérdida del conocimiento ("ataques de caídas", véase pág. 329). La inclinación del cuerpo ocasiona incremento o inicio de la cefalea y pérdida del equilibrio. Sin embargo, este síndrome obstructivo intermitente es raro en la experiencia de los autores. Más a menudo el paciente no tiene cefalea y muestra síntomas de hidrocefalia a presión normal. Los cambios sutiles de la conducta son frecuentes y unos cuantos pacientes, como lo enfatizaron Lobosky y colaboradores, experimentan confusión leve y cambios de la personalidad que pueden llegar al extremo de conducta psicótica. En la experiencia de los autores, la cefalea o las dificultades para la marcha suelen presentarse en ese momento.

Durante muchos años el tratamiento consistió en resección quirúrgica, que siempre entraña un riesgo, pero también se obtienen resultados satisfactorios mediante derivación ventriculoperitoneal del CSF, que deja la tumoración benigna intacta. La descompresión del quiste mediante aspiración bajo control estereotáxico es un procedimiento cada vez más en boga.

Otros tumores que se encuentran en el tercer ventrículo y que originan sobre todo síntomas obstructivos son los craneofaringiomas (véase en seguida), los papilomas del plexo coroideo y los ependimomas (descritos antes).

Quiste aracnoideo ("seudotumor localizado") Esta lesión, que tal vez sea congénita, se presenta en la clínica a todas las edades, pero sólo se evidencia en la vida adulta, cuando ocasiona síntomas de incremento de la PIC y algunas veces signos focales cerebrales o cerebelosos que simulan neoplasia intracraneal. Es posible que se presenten convulsiones pero no son características; los autores sólo han visto un caso. Macrocrania y transiluminación unilateral extensa son características distintivas en lactantes y niños pequeños. Estos quistes suelen yacer en el surco lateral; a veces son interhemisféricos y se localizan en la región pineal o bajo el cerebelo. Pueden alcanzar gran tamaño, al punto de agrandar la fosa media y elevar el ala menor del esfenoides, pero no se comunican con el ventrículo. Rara vez uno de esos quistes cubre por completo la superficie de ambos hemisferios cerebrales y crea la llamada hidrocefalia externa (pág. 533).

Los quistes se reconocen con facilidad (a menudo de manera accidental) en estudios sin intensificación de CT o MRI, que muestran un defecto tisular circunscrito lleno de líquido que tiene la misma densidad que el CSF (Gandy y Heier). Si estos quistes son por completo asintomáticos, debe dejárseles en paz; si son sintomáticos, se indican nuevos estudios (MRI) para no pasar por alto un hematoma subdural crónico, con el que a menudo están relacionados y que puede pasar inadvertido en el estudio de CT sin intensificación. Los quistes aracnoideos supraselares se revisan más adelante (pág. 577). Los quistes crecientes o sintomáticos se tratan con marsupialización o, menos preferible, mediante derivación del quiste al espacio subaracnoideo.

Pacientes que presentan síndromes tumorales intracraneales específicos

En este grupo de tumores los síntomas y signos de trastorno cerebral general y aumento de la presión se presentan de manera tardía o no ocurren. En cambio, se originan y progresan con lentitud síndromes especiales que se refieren a lugares intracraneales particulares. El diagnóstico correcto se establece mediante la localización precisa de la lesión a partir de los datos neurológicos y por el razonamiento de que la etiología debe ser neoplásica a causa de la naturaleza afebril y el progreso sostenido de la enfermedad. Por lo general, la investigación mediante CT, MRI y otros estudios especiales confirma la impresión clínica.

Los tumores que producen estos síndromes intracraneales únicos son el *neuroma acústico* y otros tumores del ángulo pontocerebeloso, el *craneofaringioma*, los *adenomas hipofisarios* y los incrementos de tamaño de la silla turca no neoplásicos, los *meningiomas* del reborde esfenoidal y el surco olfatorio, el *glioma de los nervios y el quiasma ópticos*, el *glioma pontino,* el *cordoma* y el *condrosarcoma*, los *tumores del glomo yugular y el cuerpo carotídeo*, así como otros tumores que erosionan la base del cráneo.

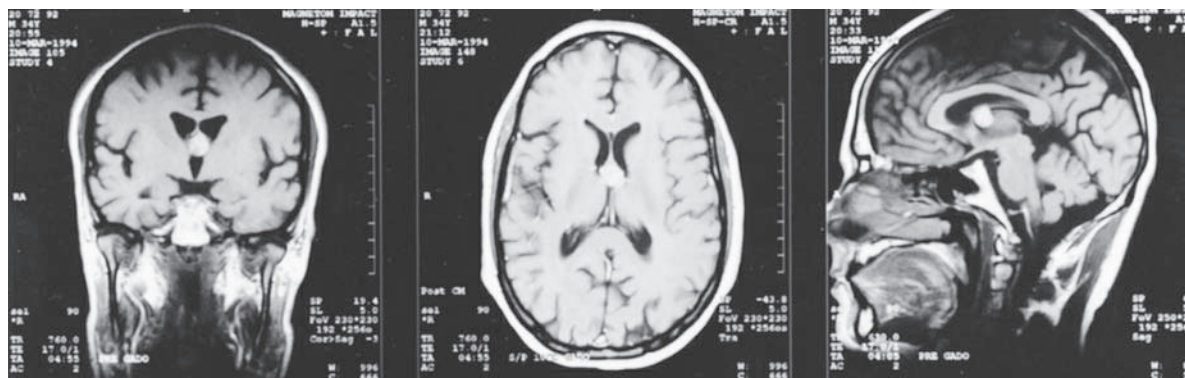


Figura 31-15. Quiste coloide del tercer ventrículo. Estudios de MRI en los planos sagital y axil. Casi todos los casos presentan también hidrocefalia, que no es visible aquí.

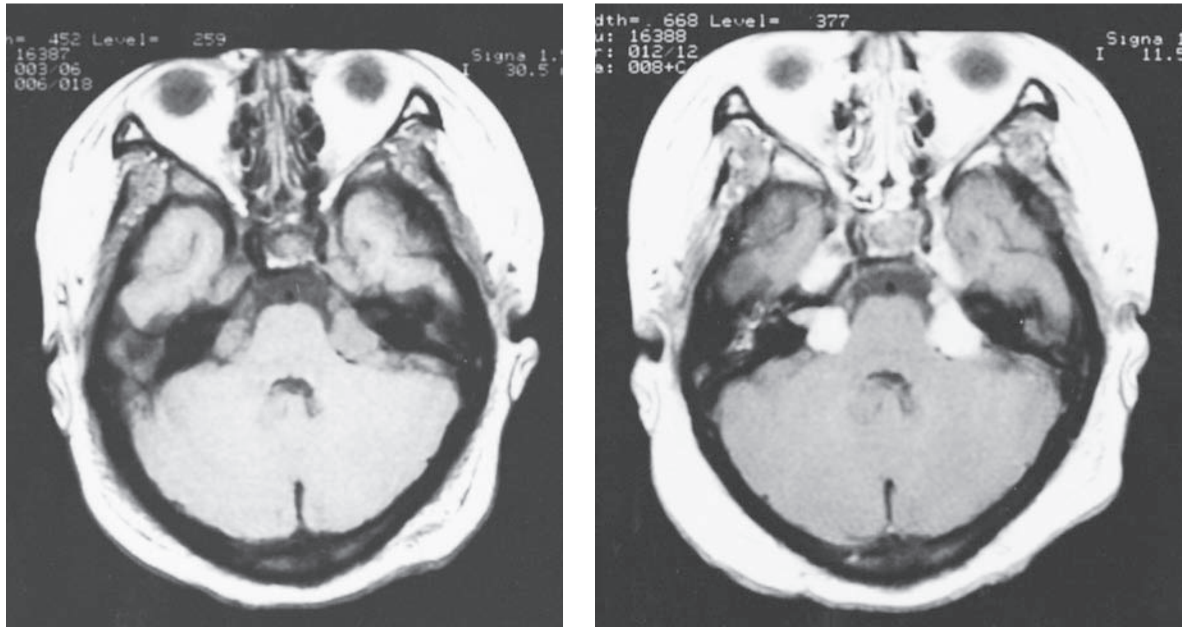


Figura 31-16. Schwannomas acústicos bilaterales en neurofibromatosis del tipo 2. MRI en el plano axil, sin intensificación (*izquierda*) y con ella (*derecha*).

Neuroma acústico (schwannoma vestibular) La primera descripción de este tumor como entidad patológica se debe a Sandifort y data de 1777, y el primero en diagnosticarlo desde el punto de vista clínico fue Oppenheim, en 1890; se reconoció por primera vez como entidad tratable por medios quirúrgicos cerca del cambio de siglo. La monografía de Cushing (1917) es fundamental y los documentos publicados por House y Hitselberger, y por Ojemann y colaboradores, ofrecen descripciones excelentes de las pruebas diagnósticas y el tratamiento quirúrgico modernos así como bibliografías muy amplias.

Cada año se diagnostican en Estados Unidos unos 3 000 nuevos casos de neuroma acústico (tasa de incidencia de 1 por 100 000 por año). A veces el tumor ocurre como parte de la neurofibromatosis de von Recklinghausen, caso en el que adopta una de dos formas. En la enfermedad clásica de von Recklinghausen (neurofibromatosis periférica o del tipo 1, véase pág. 869), un schwannoma puede afectar de manera esporádica el nervio vestibulococlear, por lo general durante la vida adulta, y del mismo modo puede afectar cualquier otro nervio craneal (en particular el trigémino) o cualquier raíz nerviosa espinal. Rara vez, si es que alguna, ocurren neuromas acústicos bilaterales en esta forma de la enfermedad. Sin embargo, los neuromas acústicos bilaterales constituyen la piedra angular de la neurofibromatosis del tipo 2 definida desde el punto de vista genético, en la que casi siempre se presentan antes de los 21 años de edad y muestran una tendencia hereditaria firme (autosómica dominante) (fig. 31-16). Los schwannomas se distinguen de los neurofibromas (compuestos tanto por células de Schwann como fibroblastos) que se encuentran en los nervios periféricos en la enfermedad de von Recklinghausen del tipo 1. Un pequeño porcentaje de los neurofibromas se vuelve maligno, un fenómeno en extremo raro en los schwannomas.

En este contexto, cabe comentar que hay una forma de schwannomatosis familiar caracterizada por múltiples schwannomas sin tumores vestibulares, que se mapea genéticamente al cromosoma 22, pero es distinta de la neurofibromatosis 2 (NF2). Aún no se define el defecto génico primario en la schwannomatosis familiar (McCollin y col.).

El neuroma acústico ordinario del adulto se presenta como un tumor solitario. Por ser un schwannoma, se origina en un nervio. El examen de los tumores pequeños revela que suelen tener su origen en la división vestibular del nervio vestibulococlear, justo dentro del conducto auditivo interno (fig. 31-17). Conforme el schwannoma del octavo nervio crece, se extiende hacia la fosa posterior para ocupar el ángulo que forman el cerebelo y el puente (ángulo pontocerebeloso). En esa posición lateral, comprime los nervios craneales facial y trigémino, y menos a menudo el glosofaríngeo y vago, que se afectan en diversas combinaciones. Más tarde se desplaza y comprime el puente y la parte lateral del bulbo raquídeo, y obstruye la circulación del CSF; muy rara vez constituye una fuente de hemorragia subaracnoidea.

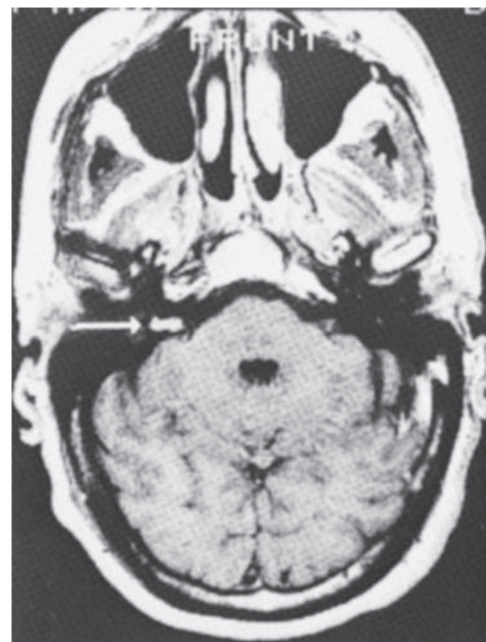


Figura 31-17. Estudio de MRI de un neuroma acústico pequeño que muestra el realce usual con gadolinio.

Ciertos datos biológicos asumen importancia clínica. La incidencia más elevada se produce en el quinto y el sexto decenios de la vida, y ambos sexos se afectan por igual. La ocurrencia familiar marca sólo los tumores que son parte de la enfermedad de von Recklinghausen.

El síntoma más temprano que los 46 pacientes de la serie que Ojemann y colaboradores informaron fue pérdida de la audición (33 de 46 pacientes), cefalea (4), trastorno del sentido del equilibrio (3), marcha inestable (3) o dolor facial, zumbidos y debilidad facial, cada uno en un solo caso. Algunos pacientes solicitaron atención médica poco después de la aparición del síntoma inicial y otros lo hicieron más tarde, tras la ocurrencia de otros síntomas. Por lo general, el cuadro clínico era bastante complejo en el momento de la primera exploración neurológica. Una tercera parte de los pacientes estaban afectados por vértigo relacionado con náuseas, vómitos y presión en el oído. Los síntomas vertiginosos difirieron de los de la enfermedad de Ménière en que los ataques discretos separados por periodos de anormalidad fueron raros. El vértigo coincidió más o menos con la pérdida de la audición y los zumbidos (más a menudo campanilleo unilateral de tono elevado, a veces un rugido de maquinaria o sonido silbante, como el de una tetera con agua en ebullición). Para entonces, muchos de los pacientes se quejaron también de inestabilidad, en especial al cambiar de posición con rapidez (p. ej., al girar el cuerpo), y esto pudo haber interferido con el trabajo y otras actividades. Algunos de los pacientes tratados por los autores ignoraron su sordera durante muchos meses o incluso años; a menudo la primera indicación del tumor en ellos fue su necesidad de emplear el oído no acostumbrado para hablar por teléfono. Otros negaron estos síntomas hasta el punto en que llegaron con trastornos de la mentalidad, desequilibrio e incontinencia de esfínteres por compresión del tallo cerebral e hidrocefalia secundaria.

Los *hallazgos neurológicos* en el momento de la exploración en la serie antes mencionada fueron los siguientes: afección del nervio vestibulococlear (ramas auditivas y vestibulares) en 45 de los 46 pacientes, debilidad facial que incluyó trastornos del gusto (26 pacientes), pérdida de la sensibilidad sobre la cara (26), anomalías de la marcha (19) y ataxia unilateral de las extremidades (9). Sólo unos cuantos sujetos presentaron desigualdades de los reflejos y parálisis de los nervios accesorio e hipogloso. Los signos de aumento de la PIC aparecen de manera tardía y se observan en no más de 25% de los pacientes de los autores. Estos datos son comparables con los informados por House y Hitselberger, y Harner y Laws.

La CT intensificada con contraste identifica casi todos los neuromas acústicos que miden más de 2 cm de diámetro y que se proyectan más de 1.5 cm hacia el ángulo pontocerebeloso. Los tumores intracanaliculares mucho más pequeños pueden detectarse con confianza mediante MRI reforzada con gadolinio (fig. 31-17), un procedimiento que en general es más útil para la determinación del tamaño y la relación anatómica de estos tumores. La valoración audiológica y vestibular incluye las diversas pruebas descritas en el capítulo 15 y es probable que la respuesta evocada auditiva del tallo cerebral sea la más sensible. En combinación, permiten localizar la sordera y el trastorno vestibular en los nervios coclear y vestibular más que en sus órganos terminales. Las proteínas del CSF están elevadas hasta en dos terceras partes de los pacientes (>100 mg/100 ml en la tercera parte) y el schwannoma acústico sin manifestaciones clínicas es una de las causas de la elevación inesperada de proteínas en el CSF cuando se efectúa punción lumbar por otros motivos.

Tratamiento El tratamiento de preferencia en la mayor parte de los casos consiste en resección quirúrgica. Muchos neurocirujanos que tienen gran experiencia con estos tumores prefieren la operación microquirúrgica suboccipital transmeatal (Martuza y Ojemann). En la mayor parte de los casos el nervio facial puede preservarse mediante vigilancia transoperatoria de las respuestas auditivas del tallo cerebral y electromiografía (EMG) de este nervio; en manos experimentadas, la audición se preserva en cerca de un tercio de los pacientes en los que los tumores miden menos de 2.5 cm de diámetro. Si no se intenta salvar la audición, los tumores pequeños pueden resecarse con seguridad por medio de un acceso translaberíntico. Una alternativa es la radiación gamma enfocada o de protones, que controla el crecimiento de muchos de los tumores más pequeños. En una serie grande de pacientes tratados con radiocirugía las funciones motoras y sensitivas faciales se preservaron en tres cuartos de los casos y no se detectaron nuevos déficit neurológicos al cabo de 28 meses de observación (Kondziolka y col.). Esta conducta es preferible en pacientes de mayor edad con pocos síntomas, pero cada vez se adopta más para otros enfermos. Las tasas de pérdida de la audición y entumecimiento facial y debilidad son comparables o más bajas que con la intervención quirúrgica, pero en casi todas las series el periodo de seguimiento es menor de cinco años (Flickinger y col.). Al parecer, en casos de tumor recurrente también son preferibles la radiación enfocada con el cuchillo gamma o acelerador lineal en lugar de una operación.

Otros tumores de la región del ángulo cerebelopontino En ocasiones *el neurinoma o schwannoma del ganglio trigémino (de Gasser) o de los nervios craneales vecinos y el meningioma del ángulo pontocerebeloso* pueden ser indistinguibles del neuroma acústico. Los tumores del trigémino deben considerarse siempre si la sordera, los zumbidos y la falta de respuesta a la estimulación calórica ("laberinto muerto") no son los síntomas iniciales del síndrome del ángulo pontocerebeloso. El *colesteatoma* verdadero (*quiste epidermoide*) es un tumor hasta cierto punto raro que más a menudo se localiza en el ángulo pontocerebeloso, donde puede simular neuroma acústico pero suele producir debilidad facial más grave. Es posible que el derrame del contenido del quiste ocasione meningitis química intensa. Otros trastornos que se incluyen en el diagnóstico diferencial son tumor del glomo yugular (véase adelante), cáncer metastásico, meningitis sifilítica, quiste aracnoideo, malformaciones vasculares y plasmacitoma epidural del peñasco del temporal. Todos estos trastornos pueden producir un síndrome del ángulo pontocerebeloso, pero es más probable que sólo causen parálisis unilaterales de los nervios craneales más bajos, y su trayectoria temporal tiende a diferir de la del neuroma acústico. En ocasiones un tumor que se origina en el puente o en el cuarto ventrículo (ependimoma, astrocitoma, papiloma, neuroblastoma), o un carcinoma nasofaríngeo, se manifiesta como un síndrome del ángulo pontocerebeloso.

Craneofaringioma (quiste epidermoide supraselar, tumor de la bolsa de Rathke o del conducto hipofisario, adamantinoma) Son tumores epitelioides histológicamente benignos que se cree se originan de restos celulares (remanentes de la bolsa de Rathke) en la unión del tallo infundibular y la hipófisis. Para cuando el tumor alcanza un diámetro de 3 a 4 cm, casi siempre es quístico y con calcificación parcial. Por lo general, yace por arriba de la silla turca, deprime el quiasma óptico y se extiende hacia el tercer ventrículo. Con menos frecuencia es subdiafragmático, es decir, está dentro de la silla, donde comprime el cuerpo hipofisario y erosiona una parte de la pared de la silla o un proceso clinoideo; rara vez ocasiona dilatación de la silla como un adenoma hipofisario. Los tumores grandes pueden obstruir el flujo de CSF. El tumor es oval, redondo o lobulado y tiene una superficie lisa. La pared del quiste y las partes sólidas del tumor consisten en cordones y ovillos de células epiteliales (a menudo con puentes intercelulares y queratohialina) separados por una red laxa de células estrelladas. Si hay puentes entre las células tumorales, que tienen un origen epitelial, el tumor se clasifica como un *adamantinoma*. El quiste contiene un líquido albuminoso oscuro, cristales de colesterol y depósitos de calcio; el calcio puede verse en radiografías simples o imágenes de CT de la región supraselar en 70 a 80% de los casos. La silla bajo el tumor

tiende a aplanarse y alargarse. La mayoría de los pacientes la conforman niños, pero el tumor no es raro en adultos y algunos de los pacientes de los autores tienen hasta 60 años de edad.

El síndrome de presentación puede ser el de incremento de la PIC, pero con más frecuencia toma la forma de una combinación de un trastorno hipofisario-hipotalámico-quiasmático. A menudo los síntomas son perennes y de larga duración. Los hallazgos más frecuentes en niños son pérdida visual y diabetes insípida, seguidos por adiposidad, retraso en el desarrollo físico y mental (síndrome de Froehlich o Lorain, véase pág. 486), cefaleas y vómito. El trastorno visual toma la forma de disminución de la visión, defectos del campo visual por lesiones quiasmáticas, atrofia óptica y papiledema, como pusieron de relieve hace mucho Kennedy y Smith. Las manifestaciones habituales en los adultos son deterioro de la libido, amenorrea, debilidad espástica ligera de una o ambas piernas, cefaleas y papiledema, disminución de la visión y dificultad de pensamiento y confusión. Uno de los casos más notables en la experiencia de los autores fue una enfermera de edad madura que se tornó distraída e ineficaz en el trabajo y durante muchos meses se pensó que simplemente estaba deprimida. Con frecuencia se observa que más tarde ocurren somnolencia, parálisis ocular, diabetes insípida y alteraciones de la regulación de la temperatura (que indica afección hipotalámica). La rotura espontánea de la lesión quística puede provocar una meningitis aséptica grave, en ocasiones con depresión de la glucosa en el CSF.

En el *diagnóstico diferencial* de los diversos síndromes de craneofaringioma a menudo un cuidadoso análisis clínico es más informativo que los procedimientos de laboratorio. Entre los últimos, la MRI es la que proporciona la información más útil. Con frecuencia el tumor muestra incremento de la señal en las imágenes de la secuencia T1 a causa del contenido de colesterol. Por lo general el quiste es isointenso por sí mismo, como el CSF, pero a veces puede causar un decremento de la señal en T2.

Tratamiento Las técnicas microquirúrgicas modernas, reforzadas mediante tratamiento con corticoesteroides antes y después de la operación, y el cuidadoso control de la temperatura y el equilibrio hídrico en el posoperatorio permiten la escisión exitosa de todo el tumor o parte de él en casi todos los casos. Aunque los tumores más pequeños pueden resecarse por medio de un acceso transesfenoidal, el intento de remoción total requiere craneotomía y se mantiene como un reto por la frecuente adherencia de la masa a las estructuras circundantes (Fahlsbuch y col.). La remoción parcial casi asegura la recurrencia de la masa tumoral, por lo general en menos de tres años, y los riesgos quirúrgicos de una segunda operación son considerables (10% de mortalidad en series grandes). En 21 de los 35 pacientes de los autores sólo fue posible la remoción parcial; ocho de éstos murieron, la mayoría en el primer año posoperatorio. Algunas veces la aspiración estereotáxica es un procedimiento paliativo útil, lo mismo que la radioterapia y la derivación ventricular en pacientes con tumores sólidos, no resecables. Después de resecar el tumor se requiere restitución endocrina por tiempo indefinido.

Tumor del glomo yugular Aunque este tumor es hasta cierto punto raro, tiene interés particular. Es un tumor muy vascularizado de color rojo purpúreo compuesto por grandes células epitelioides distribuidas en un patrón alveolar y posee una red capilar abundante. Se cree que el tumor se deriva de cúmulos minúsculos de células de paraganglioma no cromafines (cuerpos del glomo) que se encuentran sobre todo en la adventicia de la cúpula del bulbo yugular (*glomo yugular*) justo por debajo del piso del oído medio, pero también en muchos otros sitios en el hueso temporal y alrededor del mismo. Estos cúmulos de células son parte del sistema quimiorreceptor que incluye también cuerpos carotídeos, vagales, ciliares y aórticos.

El síndrome típico consiste en sordera parcial, parálisis facial, disfagia y atrofia unilateral de la lengua en combinación con un pólipo vascular en el meato auditivo externo y una masa palpable por debajo y por delante de la apófisis mastoides, a menudo con un soplo que el paciente puede oír (“soplo autoaudible”). Otras manifestaciones neurológicas son parálisis del nervio frénico, adormecimiento de la cara, síndrome de Horner, ataxia cerebelosa y epilepsia del lóbulo temporal. El agujero yugular se erosiona (fenómeno visible en las radiografías de la base del cráneo) y las proteínas del CSF pueden estar elevadas. Este tumor afecta a las mujeres en mayor número que a los varones y la incidencia máxima ocurre durante la parte media de la vida adulta. El tumor crece con lentitud durante un periodo de muchos años, a veces 10 a 20 o más. El tratamiento consiste en mastoidectomía radical y remoción del tumor de tanto como sea posible, seguidas por radioterapia. La operación de dos etapas intracraneal y extracraneal combinadas resultó curativa en muchos casos (Gardner y col.). En el artículo de Kramer se encuentra una explicación detallada de este tumor.

Tumor del cuerpo carotídeo (paraganglioma) Por lo general, es un tumor benigno pero con potencial maligno que se origina en un pequeño agregado de células de tipo neuroectodérmico. El cuerpo carotídeo normal es pequeño (4 mm en su diámetro mayor y 10 mg de peso) y se localiza en la bifurcación de la arteria carótida primitiva. Las células son de tamaño uniforme, tienen citoplasma abundante, son ricas en sustancia P y sensibles a los cambios de PO_2, PCO_2 y pH (es decir, son quimiorreceptoras; no deben confundirse con barorreceptoras). Los tumores que se originan de estas células son idénticos en apariencia a los tumores de otros órganos quimiorreceptores (paragangliomas). Resulta interesante que son 12 veces más frecuentes en individuos que viven en grandes altitudes.

La presentación clínica usual es la de una masa indolora en un lado del cuello por debajo del ángulo del maxilar inferior; por tanto, debe distinguirse del quiste del surco braquial, el tumor mixto de glándulas salivales y los carcinomas y aneurismas de la región. Conforme el tumor crece (a una tasa estimada de 2 cm de diámetro cada cinco años) puede afectar los nervios simpático, glosofaríngeo, vago, espinal accesorio e hipogloso (síndrome del espacio retroparotídeo; véase cap. 47). En algunos casos se observa pérdida de la audición, zumbidos y vértigo. Los tumores del cuerpo carotídeo son origen de ataques isquémicos transitorios en 5 a 15% de los 600 o más casos informados. Una de las presentaciones más interesantes es con apnea del sueño, sobre todo con tumores bilaterales (véase más adelante); tanto la depresión respiratoria como la labilidad de la presión arterial son problemas posoperatorios comunes. Sólo ocurre transformación maligna en 5% de los casos.

Se informa un paraganglioma similar del nervio vago; ocurre de manera característica en el ganglio yugular o nodoso pero puede surgir en cualquier sitio a lo largo de la trayectoria del nervio. Estos tumores también pueden experimentar transformación maligna, hacer metástasis e invadir la base del cráneo.

De igual modo, se observa un tumor del cuerpo carotídeo distinto del tumor del glomo yugular en combinación con neurofibromatosis de von Recklinghausen. Se conocen casos familiares, en especial con tumores bilaterales de los cuerpos carotídeos (cerca de 5% de estos tumores es bilateral). El tratamiento debe consistir en resección quirúrgica con embolización intravascular previa o sin ella; no se aconseja radioterapia.

Adenomas hipofisarios (Véase también pág. 486) Los tumores que se originan en la hipófisis anterior tienen gran interés para los neurólogos porque a menudo causan síntomas visuales o de otras clases relacionados con afección de los elementos anatómicos que bordean la silla turca antes de que se haga evidente un trastorno endocrino. Los tumores hipofisarios se vinculan con la edad; se vuelven cada vez más numerosos con cada decenio; hacia los 80 años se encuentran adenomas pequeños en más de 20% de las hipófisis. Se cree que en algunos casos un estímulo para la formación

del adenoma es insuficiencia endocrina de órgano terminal, como sucede, por ejemplo, en la atrofia ovárica que induce la formación de un adenoma basófilo. Sólo una proporción pequeña agranda la silla, es decir, como se comenta más adelante, casi todos son "microadenomas".

Con base en los métodos convencionales de tinción con hematoxilina-eosina, las células de la glándula hipófisis normal se clasificaron durante muchos años como cromófobas, acidófilas y basófilas, presentes en una relación de 5:4:1. Más a menudo los adenomas de la hipófisis están compuestos por células cromófobas (4 a 20 veces más frecuentes que los adenomas de células acidófilas). La incidencia de adenomas de células basófilas es incierta. En la actualidad el estudio histológico se basa en técnicas de tinción con inmunoperoxidasa, que definen la naturaleza de las hormonas dentro de las células hipofisarias, tanto de la glándula normal como de la glándula adenomatosa. Estos métodos muestran que tanto las células cromófobas como las acidófilas pueden producir prolactina, hormona del crecimiento (GH) y hormona estimulante de la tiroides (TSH), en tanto que las células basófilas elaboran hormona adrenocorticotrópica (ACTH), lipotropina beta, hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH).

El desarrollo de métodos sensibles (radioinmunoensayo) para medir las hormonas hipofisarias en suero hizo posible la identificación de la presencia de adenomas en una etapa temprana de su desarrollo y la designación de diversos tipos de adenomas hipofisarios con base en el trastorno endocrino. Las pruebas hormonales para la identificación de los adenomas hipofisarios, que de preferencia deben efectuarse en una clínica de endocrinología, se listan en el cuadro 31-3. Entre 60 y 70% de los tumores, tanto en varones como en mujeres, secreta prolactina. Alrededor de 10 a 15% secreta hormona del crecimiento, y un número más pequeño, hormona adenocorticotrópica. Los que secretan gonadotropinas y TSH son muy raros. Estos tumores pueden ser monohormonales o plurihormonales y cerca de la tercera parte se compone de células no funcionales (nulas).

Los tumores hipofisarios suelen surgir como nódulos discretos en la porción anterior de la glándula (adenohipófisis). Son de color gris rojizo, blandos (casi gelatinosos) y a menudo parcialmente quísticos, con un reborde de calcio en algunos casos. Las células adenomatosas se distribuyen de manera difusa o en diversos patrones, con poco estroma y vasos sanguíneos escasos; con menos frecuencia la estructura es de tipo sinusoidal o papilar. Variabilidad de la estructura nuclear, hipercromatismo, pleomorfismo celular y figuras mitóticas se interpretan como signos de malignidad, que es en extremo rara. Los tumores que miden menos de 1 cm de diámetro se conocen como microadenomas y al principio están confinados a la silla turca. Conforme el tumor crece, comprime primero la glándula hipófisis; a continuación, al extenderse hacia arriba y hacia el exterior de la silla, comprime el quiasma óptico; por último, conforme el crecimiento prosigue, puede extenderse hacia el seno cavernoso, el tercer ventrículo, los lóbulos temporales o la fosa posterior. El reconocimiento de un adenoma cuando aún se halla confinado a la silla tiene importancia práctica considerable porque durante esta etapa es posible la remoción total del tumor mediante resección transesfenoidal o alguna forma de radiocirugía estereotáxica, con prevención del daño ulterior a la estructura glandular normal y el quiasma óptico. La penetración del diafragma de la silla turca por el tumor y la invasión de los elementos circundantes dificultan el tratamiento.

Cuadro 31-3
Pruebas hormonales para la detección de adenomas hipofisarios

HORMONA	PRUEBA
Prolactina	Concentración sérica de prolactina pruebas de reto con clorpromacina o TRH, supresión de L-dopa
Somatotropina (GH)	Concentración sérica de GH, glucagon, L-dopa, supresión de glucosa y GH, somatomedina C
Adrenocorticotropina	Cortisol sérico, esteroides urinarios, prueba de la metirapona, supresión de dexametasona
Gonadotropina	FSH sérica, LH, estradiol, testosterona, estimulación con GnRH
Tirotropina	TSH, T_4, TRH
Vasopresina	Osmolalidad urinaria y sérica después de la restricción de agua por deficiencia de hormona; sin restricción de agua por exceso de hormona

FSH = hormona estimulante del folículo; LH = hormona luteinizante; GnRH = hormona liberadora de gonadotropina; TRH = hormona liberadora de tirotropina; T_4 = tiroxina; TSH = hormona estimulante de la tiroides; GH = hormona del crecimiento.

Los adenomas hipofisarios llegan a la atención del médico a causa de anomalías endocrinas o visuales. Las cefaleas se presentan con casi la mitad de los macroadenomas pero no son parte del síndrome de los microadenomas. El trastorno visual suele ser una *hemianopsia bitemporal completa o parcial*, que se desarrolla de manera gradual y puede no ser evidente para el paciente (véase la descripción de los síndromes quiasmáticos en la pág. 206). Muy al principio, las partes superiores de los campos visuales pueden ser las más afectadas. Un número pequeño de pacientes está casi ciego de un ojo y tiene una hemianopsia temporal en el otro. Menos a menudo se encuentran escotomas hemianópsicos centrales bitemporales. El quiasma posfijado puede comprimirse de manera que interrumpe algunas de las fibras retinianas nasales, que, conforme se decusan, se proyectan hacia la base del nervio óptico opuesto (rodilla de Wilbrand). Esto da por resultado un escotoma central en uno o ambos lados (síndrome de unión), así como un defecto del campo temporal (fig. 13-2). Las cabezas del nervio óptico son visiblemente atróficas si el trastorno visual es de larga duración. En 5 a 10% de los casos el adenoma hipofisario se extiende hacia el seno cavernoso y causa alguna combinación de parálisis motoras oculares. Otras anomalías neurológicas raras son convulsiones por indentación del lóbulo temporal, rinorrea de CSF y diabetes insípida, hipotermia y somnolencia por compresión hipotalámica.

Respecto al diagnóstico diferencial, la *hemianopsia bitemporal con una silla normal* indica que probablemente la lesión causal es un aneurisma sacular del círculo de Willis o un meningioma del tubérculo pituitario.

Los principales síndromes endocrinos relacionados con los adenomas hipofisarios se describen en las páginas siguientes. Su clasificación puede encontrarse en la monografía editada por Kovacs y Asa. Las revisiones de Klibanski y Zervas, y de Pappas y colaboradores contienen una discusión detallada del diagnóstico y el tratamiento de los adenomas hipofisarios secretores de hormonas; asimismo, se recomienda la reciente revisión de las características neurológicas de los tumores hipofisarios de Anderson y colaboradores. También es digno de atención el síndrome catastrófico de apoplejía hipofisaria que se comenta más adelante.

Síndrome de amenorrea y galactorrea Como regla, este síndrome se manifiesta durante los años de la vida reproductiva. Los antecedentes suelen descubrir que la menarquía ocurrió a la edad apropiada; la amenorrea primaria es rara. Un antecedente común es que la paciente tomó anticonceptivos orales y luego encontró, cuando dejó de hacerlo, que el ciclo menstrual no se restableció de manera espontánea. A la exploración puede no haber anomalías distintas de la galactorrea. Las concentraciones séricas de prolactina se incrementan (casi siempre exceden 100 ng/ml). En general, el tamaño del tumor (prolactinoma) es mayor cuanto más larga es la duración de la amenorrea y más elevada la concentración sérica de prolactina. Las concentraciones elevadas de prolactina distinguen este

trastorno de la galactorrea idiopática, en la que la concentración sérica de prolactina es normal.

Los varones con tumores secretores de prolactina rara vez experimentan galactorrea y suelen presentarse con un tumor de mayor tamaño y quejas como cefalea, impotencia y anomalías visuales. En las personas normales la concentración sérica de prolactina se incrementa en grado notable en respuesta a la administración de clorpromacina o de hormona liberadora de tirotropina (TRH); los pacientes con un tumor secretor de prolactina no muestran esta reacción. Con los grandes tumores que comprimen el tejido hipofisario normal también se trastornan las funciones tiroidea y suprarrenal. Debe hacerse notar que los grandes adenomas hipofisarios no funcionales también producen hiperprolactinemia modesta al deformar el pedículo de la hipófisis y reducir la liberación de dopamina hacia las células productoras de prolactina.

Acromegalia Este trastorno consiste en crecimiento acral y prognatismo en combinación con visceromegalia, cefalea y diversos trastornos endocrinos (hipermetabolismo, diabetes mellitus). La apariencia facial y corporal muy característica, bien conocida por todos los médicos, se debe a producción excesiva de hormona del crecimiento (GH) después de la pubertad; antes de ésta, la secreción excesiva de GH conduce a gigantismo. En un número pequeño de pacientes acromegálicos se encuentra secreción excesiva tanto de GH como de prolactina, que al parecer se derivan de dos poblaciones distintas de células tumorales. El diagnóstico de este trastorno, que a menudo se retrasa mucho, se basa en los cambios clínicos característicos, la identificación de valores séricos elevados de GH (0.10 ng/ml) y la falla del incremento de la concentración sérica de GH en respuesta a la administración de glucosa o TRH. Se introdujo el nuevo antagonista del receptor de hormona del crecimiento pegvisomant, a fin de reducir muchas de las manifestaciones de la acromegalia (véase el editorial por Ho).

Enfermedad de Cushing Descrita en 1932 por Cushing, este trastorno tiene una frecuencia de sólo la cuarta parte de la acromegalia. Existe una diferencia entre la *enfermedad de Cushing* y el *síndrome de Cushing*, como se indica en el capítulo 27. El primer término se reserva para los casos debidos a secreción excesiva de ACTH por la hipófisis, que a su vez ocasiona hiperplasia suprarrenal; la base usual es un adenoma hipofisario. El *síndrome de Cushing* se refiere a los efectos del exceso de cortisol de cualquier origen: administración excesiva de esteroides (causa más frecuente), adenoma de la corteza suprarrenal y carcinoma bronquial productor de ACTH, y muy rara vez otros carcinomas que producen ACTH. Los efectos clínicos son los mismos en todos estos trastornos y consisten en obesidad del tronco, hipertensión, debilidad muscular, amenorrea, hirsutismo, estrías abdominales, glucosuria, osteoporosis y, en algunos casos, un trastorno mental característico (pág. 978).

Aunque Cushing se refirió originalmente a la enfermedad como basofilia hipofisaria y la atribuyó a un adenoma basófilo, el cambio patológico puede consistir sólo en hiperplasia de las células basófilas o en un microadenoma no basófilo. La silla turca rara vez está aumentada de tamaño; por tanto, los síntomas o signos visuales causados por afección del quiasma o los nervios ópticos, o por extensión hacia el seno cavernoso, son infrecuentes. El diagnóstico de la enfermedad se establece al demostrar incremento de las concentraciones plasmáticas y urinarias de cortisol; estas concentraciones no se suprimen con la administración de dosis hasta cierto punto pequeñas de dexametasona (0.5 mg cuatro veces al día), pero sí con dosis altas (8 mg al día). Una concentración baja de ACTH y alta de cortisol en sangre, el incremento del cortisol libre en la orina y la falta de supresión de la función suprarrenal después de administrar grandes dosis de dexametasona son evidencias de un origen suprarrenal del síndrome de Cushing, por lo general un tumor y con menos frecuencia hiperplasia micronodular de la glándula suprarrenal.

Diagnóstico del adenoma hipofisario Éste es casi seguro cuando un síndrome quiasmático se combina con un síndrome endocrino de tipo hipopituitario o hiperpituitario. Los datos de laboratorio confirman la presencia de un trastorno endocrino, como se describió antes, y en ocasiones se observa la silla turca abombada en las radiografías simples de cráneo. Los pacientes en los que se sospecha un adenoma hipofisario pero con radiografías simples normales deben examinarse mediante MRI. Este procedimiento permite identificar los adenomas hipofisarios hasta de 3 mm de diámetro y muestra las relaciones del tumor con el quiasma óptico. Asimismo, constituye un medio para vigilar la respuesta del tumor al tratamiento (fig. 31-18). Debe recordarse que en condiciones normales el tejido hipofisario está realzado en la TC y la MRI; en consecuencia, los tumores pequeños destacan como nódulos sin realce.

Es posible que tumores distintos de los adenomas hipofisarios expandan la silla turca. El crecimiento puede deberse a un craneofaringioma intraselar, un aneurisma carotídeo o un quiste de la glándula hipófisis. Los quistes intraselares revestidos por epitelio son lesiones raras. Se originan en la extremidad apical del saco de Rathke, que puede persistir como hendidura entre los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis. Aún más raros son los quistes intraselares que carecen de túnica epitelial y contienen un líquido denso de color pardo oscuro, producto de hemorragias intermitentes. Ambos tipos de quiste intraselar pueden comprimir la hipófisis e imitar los efectos supresores endocrinos de los adenomas hipofisarios. Las neoplasias que se originan en la nasofaringe o en los senos paranasales pueden invadir la silla y la glándula hipófisis, lo mismo que las lesiones sarcoides en la base del encéfalo. Además es posible que la hipófisis sea sitio de metástasis, la mayor parte

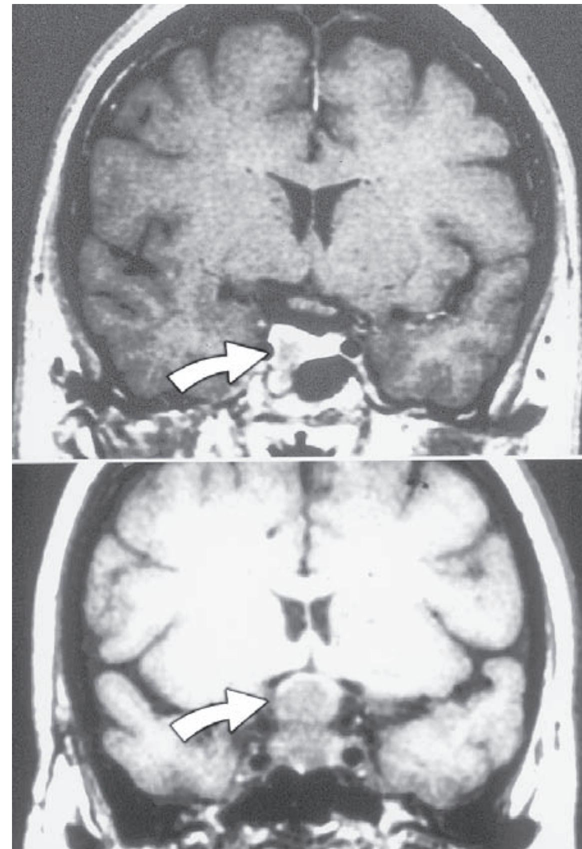


Figura 31-18. Tumores hipofisarios. Figura superior: MRI de secuencia T1 coronal resaltada. Un microadenoma se observa como un nódulo hipointenso (*flecha*) dentro de la hipófisis con señal normal. El quiasma óptico se ve justo por arriba de la glándula. Figura inferior: MRI no contrastada. Macroadenoma (*flecha*) que comprime el quiasma óptico.

proveniente de pulmón y mama (Morita y col.); dan lugar a diabetes insípida, insuficiencia hipofisaria o dolor orbitario y rara vez son la primera indicación de un tumor sistémico.

Síndrome de silla vacía El *aumento de tamaño no tumoral de la silla ("silla vacía")* es más común que los trastornos mencionados. Es resultado de un defecto del diafragma dural, que ocurre sin una causa evidente o en los estados de incremento de la PIC, como el seudotumor cerebral (pág. 538) o la hidrocefalia, o después de la resección quirúrgica de un adenoma hipofisario o un meningioma del tubérculo selar, o de apoplejía hipofisaria (véase en seguida). La aracnoides que cubre el diafragma de la silla se abomba hacia abajo a través del defecto dural y la silla aumenta de tamaño de manera gradual, al parecer por la presión y las pulsaciones del CSF que se aplican a sus paredes. Durante el proceso la hipófisis se aplana, a veces en grado extremo; sin embargo, las funciones de la glándula pueden mantenerse intactas. A veces ocurre herniación del quiasma óptico hacia abajo y puede producir trastornos visuales que simulan los del adenoma hipofisario (Kaufman y col.). Como se mencionó, la hemianopsia bitemporal por lo general se debe a una lesión supraselar primaria (aneurisma sacular de la porción distal de la arteria carótida, meningioma o craneofaringioma).

Tratamiento Varía según el tipo y el tamaño del tumor, el estado de los sistemas endocrino y visual, y la edad y los planes reproductivos de la paciente. La administración del agonista de la dopamina *bromocriptina* (que inhibe la prolactina) a la dosis inicial de 0.5 a 1.25 mg al día con los alimentos puede ser el único tratamiento necesario para los prolactinomas pequeños e incluso grandes, y es un auxiliar muy útil para tratar el síndrome de amenorrea y galactorrea. La dosis se incrementa en 2.5 mg o menos cada tantos días hasta obtener una respuesta terapéutica. Bajo la influencia de la bromocriptina el tumor disminuye de tamaño en algunos días, las concentraciones de prolactina descienden y el defecto de los campos visuales mejora.

Algunos casos de acromegalia también responden a la administración de bromocriptina, pero aún más al *octreótido*, un análogo de la somatostatina. La dosis inicial de octreótido es de 200 mg/día, que aumenta en dosis divididas hasta 1 600 mg en incrementos semanales de 200 mg. En la serie de Lambert de pacientes acromegálicos las concentraciones de hormona del crecimiento se normalizaron y el tamaño del tumor se redujo en 12 de 15 casos. El tratamiento con bromocriptina u octreótido debe ser continuo para prevenir las recaídas. Los más recientes análogos de la somatostatina de liberación lenta y los agonistas de la dopamina de acción prolongada, como la carbegolina, se desarrollaron para emplearse en pacientes que no responden a los agentes convencionales (Colao y Lombardi).

Si el paciente no tolera la bromocriptina (o, en el caso de la acromegalia, el octreótido y los fármacos recientes ya mencionados) el tratamiento es quirúrgico, mediante un acceso microquirúrgico transesfenoidal, a fin de resecar por completo el tumor y preservar la función hipofisaria normal. Por desgracia, cerca de 15% de los tumores secretores de GH y de los prolactinomas reaparece en un año. Por ello, la resección incompleta o la recurrencia del tumor (o los que no responden al tratamiento hormonal) debe seguirse por radioterapia.

Otra alternativa terapéutica es la radiación con haz de protones o alguna otra forma de radiocirugía estereotáxica *en tanto no esté en peligro la visión y no exista otra necesidad urgente de operar*. Estas formas de radiación pueden enfocarse con precisión sobre el tumor y lo destruyen. Kjellberg y colaboradores trataron mediante radiación con haz de protones cerca de 1 100 adenomas hipofisarios sin una sola defunción y con pocas complicaciones (Kliman y col.). Todo lo que se requiere es una exposición única breve a través de la piel y el cráneo intactos. A continuación se presenta un déficit endocrino en la mayor parte de los casos, que debe corregirse con terapéutica de restitución hormonal. El tratamiento con haz de protones sólo está disponible en unos cuantos centros en el mundo, pero algunos métodos equivalentes ("cuchillo gamma", acelerador lineal) son más accesibles. La ventaja de estos métodos radioterapéuticos consiste en que el tumor rara vez recurre. Una desventaja es que el efecto de la radiación sólo se obtiene hasta muchos meses después. Estrada y sus colegas también informaron que puede emplearse el tratamiento con un haz de radiación externa después del fracaso de la operación transesfenoidal para la enfermedad de Cushing. Al cabo de cerca de 3.5 años, 83% de sus pacientes no mostró signos de crecimiento tumoral. Sin embargo, se informa deterioro de la memoria después del tratamiento de radiaciones de cualquier tipo.

Las grandes extensiones extraselares de un crecimiento hipofisario deben resecarse mediante craneotomía, a través de acceso transfrontal, seguida por radioterapia. Con frecuencia quedan defectos en el campo visual, pero puede anticiparse una mejoría de la visión.

Apoplejía hipofisaria Este síndrome, que Brougham y colaboradores describieron primero, se produce como resultado de infarto de un adenoma que sobrepasó su riego sanguíneo (véase también pág. 486). Se caracteriza por inicio agudo de cefalea, oftalmoplejía, amaurosis bilateral y somnolencia o coma, con hemorragia subaracnoidea o pleocitosis e incremento de las proteínas en el CSF. Los estudios de CT y MRI muestran infarto del tumor, a menudo con hemorragia, en y por arriba de la silla turca aumentada de tamaño. La apoplejía hipofisaria pone en peligro la vida a menos que el estado addisoniano agudo se trate con dexametasona (6 a 12 mg cada 6 h). La otra complicación temible es ceguera. Si no hay una mejoría después de 24 a 48 horas o la visión está notablemente afectada, se indica descompresión transnasal de la silla. Los factores que pueden precipitar necrosis o hemorragia de un tumor hipofisario son anticoagulación, pruebas de función hipofisaria, radiación, tratamiento con bromocriptina y traumatismo de la cabeza; sin embargo, casi todos los casos de necrosis ocurren de manera espontánea. Algunos adenomas hipofisarios curaron a causa de este accidente.

Necrosis isquémica de la hipófisis, seguida por hipopituitarismo, ocurre bajo gran variedad de circunstancias clínicas, las más frecuentes se presentan en el parto o el periodo posparto (síndrome de Sheehan).

Meningioma del reborde esfenoidal Este tumor se sitúa sobre el ala menor del hueso esfenoides (fig. 31-7*B*). Conforme crece, puede expandirse en sentido medial para afectar los elementos de la pared del seno cavernoso, hacia adelante en dirección a la órbita, o en sentido lateral hacia el hueso temporal. Setenta y cinco por ciento de estos tumores se produce en mujeres y la edad promedio de inicio es 50 años. Los síntomas más característicos son exoftalmos unilateral de desarrollo lento, abombamiento ligero del hueso en la región temporal y evidencias radiológicas de engrosamiento o erosión del ala menor del hueso esfenoides. Las variantes del síndrome clínico incluyen anosmia, parálisis oculomotora, oftalmoplejía dolorosa (síndromes de fisura esfenoidal y de Tolosa-Hunt, véase cuadro 47-2), ceguera y atrofia del nervio óptico en un ojo, a veces con papiledema del otro (síndrome de Foster Kennedy), cambios mentales, convulsiones ("crisis uncinadas") e incremento de la PIC. En muy pocos casos se escucha un soplo craneal sobre un tumor muy vascularizado. En el diagnóstico diferencial deben considerarse los sarcomas que se originan en los huesos craneales, el carcinoma metastásico, el osteoma orbitoetmoidal, el tumor óseo benigno de células gigantes, los tumores del nervio óptico y los angiomas de la órbita. Los estudios de CT e MRI proporcionan el diagnóstico definitivo. El tumor puede resecarse sin lesión ulterior del nervio óptico si no hay invasión ósea.

Meningioma del surco olfatorio Este tumor se origina en las células aracnoideas a lo largo de la lámina cribosa. El diagnóstico

depende de la identificación de anosmia ipsolateral o bilateral, o ceguera ipsolateral o bilateral, a menudo con atrofia óptica y cambios mentales. Los tumores pueden alcanzar un tamaño enorme antes de llegar a la atención del médico. Si la anosmia es unilateral, el paciente rara vez la informa. El trastorno visual unilateral puede consistir en desarrollo lento de un escotoma central. Los trastornos psicológicos usuales consisten en abulia, confusión, mente olvidadiza y jocosidad inapropiada (*Witzelsucht*) (véase pág. 394). El paciente puede ser indiferente a su ceguera o hacer bromas respecto de ella. Suelen haber cambios radiográficos a lo largo de la lámina cribosa. La MRI es diagnóstica. La extirpación es posible, salvo en el caso de tumores de mayor tamaño.

Meningioma del tubérculo selar Cushing fue el primero en describir el síndrome que este tumor causa. Sus 23 pacientes fueron mujeres. Los síntomas de presentación incluyeron falla visual: hemianopsia bitemporal de progreso lento con silla de tamaño normal. Con frecuencia los defectos de los campos eran asimétricos, lo que indicaba afección quiasmática y del nervio óptico combinada. Por lo general, no se encuentra déficit hipotalámico o hipofisario. La resección completa es posible si el tumor no es demasiado grande. La radioterapia es lo indicado cuando la remoción es incompleta o el tumor reaparece o experimenta cambios malignos. Entonces el pronóstico es reservado; varios pacientes de los autores murieron a los pocos años.

Glioma del tallo cerebral Los astrocitomas del tallo cerebral son tumores de crecimiento hasta cierto punto lento que infiltran los fascículos y los núcleos. Producen un cuadro clínico variable según la localización en el bulbo raquídeo, el puente o el mesencéfalo. Más a menudo este tumor inicia durante la infancia (la edad de presentación más frecuente es siete años) y 80% aparece antes del vigésimo primer cumpleaños. Por lo general, los síntomas están presentes durante tres a cinco meses antes de que el paciente busque atención médica. En la mayor parte de los casos la manifestación inicial es parálisis de uno o más nervios craneales, casi siempre el abductor y el facial en un lado, seguida por signos de los fascículos largos: hemiparesia, ataxia unilateral, ataxia de la marcha, paraparesia y trastornos hemisensitivos y de la mirada. En los pacientes restantes los síntomas ocurren en orden inverso, es decir, los signos de los fascículos largos preceden a las anomalías de los nervios craneales. Los individuos de este último grupo sobreviven más que los que tienen una enfermedad que inició con parálisis de los nervios craneales. La combinación de una o varias parálisis de nervios craneales en un lado y signos de los fascículos motores, sensitivos o de ambos tipos en el otro, indica siempre enfermedad del tallo cerebral. Pueden ocurrir cefalea, vómitos y papiledema, por lo general de manera tardía durante la evolución de la enfermedad y en ocasiones con prontitud. La evolución progresa con lentitud durante varios años, a menos que alguna parte del tumor se torne más maligna (astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme) o se extienda hacia las meninges (gliomatosis meníngea), caso en el que la enfermedad puede matar al paciente en meses.

El problema principal en el diagnóstico consiste en distinguir esta enfermedad de una forma pontina de esclerosis múltiple, una malformación vascular del puente (casi siempre hemangioma cavernoso) o una encefalitis de tallo cerebral, y en diferenciar entre los tipos focal y difuso del glioma (véase más adelante). El procedimiento de mayor utilidad para el diagnóstico y el pronóstico es la MRI (fig. 31-19).

El informe de un estudio de imágenes y clínico cuidadoso de 87 pacientes que Barkovich y colaboradores efectuaron enfatiza la importancia de distinguir entre los tumores difusamente infiltrativos y los nodulares focales. En el tipo difuso más frecuente se observa un efecto de masa con una señal hipointensa en las MRI de secuencia T1 e incremento heterogéneo en las señales T2, lo que refleja edema e infiltración tumoral. Estos tumores difusamente infiltrativos, que suelen mostrar crecimiento asimétrico del puente, tienen peor pronóstico que los focales o nodulares, que tienden a producirse en el dorso del tallo cerebral y a menudo protruyen de manera exofítica. Unos cuantos casos de glioma difuso del tallo cerebral requieren exploración quirúrgica para establecer el diagnóstico (inspección y tal vez biopsia). Sin embargo, las características histológicas de una muestra mínima de biopsia del tumor no tienen utilidad particular para determinar el pronóstico o el tratamiento, y el criterio general consiste en evitar la intervención quirúrgica a menos que el tumor tenga una conducta clínica extraordinaria o no se ajuste al aspecto típico del tipo difuso en la MRI.



Figura 31-19. Glioma pontino. MRI de secuencia T1 que muestra una masa quística con captación periférica notable de gadolinio. El paciente era un varón de tres años de edad con déficit progresivo de los nervios craneales y los fascículos largos.

Tratamiento Consiste en radiaciones; si la PIC se incrementa como resultado de hidrocefalia, la derivación ventricular del CSF se vuelve necesaria. La quimioterapia adyuvante aún no muestra utilidad (Kornblith y col.). Una serie de 16 pacientes tratados por Pollack y colaboradores destaca el hecho de que los tumores focales y exofíticos del tallo cerebral casi siempre son astrocitomas de grado bajo; estos tumores, en contraste con los del tipo más difuso, suelen responder bien a la resección parcial y permiten una supervivencia prolongada porque recurren con lentitud y no experimentan transformación maligna. Los gangliocitomas y los astrogangliocitomas mixtos son imitadores raros del glioma nodular del tallo cerebral. El más raro higroma quístico del tallo cerebral (fig. 31-19), un tumor pilocítico semejante a su contraparte en el cerebelo, se trata mediante resección del nódulo mural y, como ya se mencionó, tiene un pronóstico excelente. Landofi y colaboradores enfatizaron que la sobrevivencia es más larga en adultos con glioma pontino (media de 54 meses) en comparación con los niños. La mayoría de los pacientes con tumores pontinos familiares tiene gliomas malignos.

Glioma de los nervios y el quiasma ópticos Este tumor, como el glioma del tallo cerebral, se produce más a menudo durante la infancia o la adolescencia. En 85% de los casos aparece antes de los 15 años de edad (promedio de 3.5 años) y es dos veces más frecuente en las niñas (Cogan). Los síntomas iniciales consisten en oscurecimiento de la visión con campos constreñidos, seguido por

defectos bilaterales de los campos visuales de los tipos homónimo, heterónimo y a veces bitemporal, que progresan hasta ceguera y atrofia óptica con papiledema o sin él. La proptosis ocular por una masa orbitaria es el otro síntoma principal. A veces se observan signos hipotalámicos (adiposidad, poliuria, somnolencia y atrofia genital) como resultado de la propagación proximal del tumor. La CT, la MRI y el ultrasonido suelen revelar el tumor y las radiografías muestran un aumento de tamaño del agujero óptico (mayor de 7 mm). Este hallazgo y la falta de abombamiento de la silla turca o de calcificación supraselar excluyen la presencia de adenoma hipofisario, craneofaringioma, enfermedad de Hand-Schüller-Christian y sarcoidosis. Los otros tumores que causan ceguera y proptosis en los adolescentes y los adultos jóvenes son los meningiomas esfenoidales mediales, del surco olfatorio e intraorbitarios (meningioma de la vaina del nervio óptico). La extirpación quirúrgica puede ser curativa si todo el tumor es prequiasmático (la configuración menos común). Para los tumores que infiltran el quiasma o causan síntomas regionales e hidrocefalia, todo lo que puede ofrecerse es resección parcial seguida por radioterapia. Tanto gliomas como lesiones glióticas no tumorales (hamartomatosas) de los nervios ópticos pueden ocurrir en la enfermedad de von Recklinghausen; en ocasiones esta última es imposible de distinguir de los gliomas del nervio óptico.

Cordoma Es una neoplasia blanda, de tipo gelatinoso y color rosado grisáceo que se origina en residuos del notocordio primitivo y se localiza con más frecuencia a lo largo del clivo (desde el dorso de la silla hasta el agujero magno) y en la región sacrococcígea. Afecta a los varones más que a las mujeres, por lo general al principio y hacia la mitad de la vida adulta, y siempre debe sospecharse en los síndromes que comprenden nervios craneales múltiples o la cola de caballo. Cerca de 40% de los cordomas se presenta en estos dos extremos del neuroeje; los restantes se encuentran en cualquier punto entre ellos. El tumor está constituido por cordones o masas de grandes células con gránulos de glucógeno en su citoplasma y a menudo con núcleos múltiples y material mucoide intracelular. Los cordomas son localmente invasivos, en especial del hueso circundante, pero no hacen metástasis. El síndrome neurológico craneal es notable en que pueden afectarse todos los nervios craneales, desde el segundo hasta el duodécimo, o cualquier combinación de ellos, en uno o en ambos lados. En la serie de Kendell y Lee los signos relacionados fueron dolor facial, sordera conductiva y ataxia cerebelosa, el resultado de compresión pontobulbar y cerebelosa. Un signo característico es el dolor en el cuello que se extiende hacia la bóveda craneal al flexionar el cuello. Los tumores en la base del cráneo pueden destruir el clivo y abultarse hacia la nasofaringe, lo que ocasiona obstrucción y secreciones nasales, y a veces disfagia. La extensión hacia el espacio epidural cervical puede causar compresión medular. Por tanto, el cordoma es una de las lesiones que pueden presentarse como una masa tanto intracraneal como extracraneal; los otros son meningioma, neurofibroma, tumor del glomo yugular y carcinoma de los senos o la faringe. Las radiografías simples de la base del cráneo, además de la MRI, son importantes en el diagnóstico. Los granulomas de la línea media (de Wegener) y la sarcoidosis deben diferenciarse. El condrosarcoma del clivo produce un síndrome similar.

El tratamiento del cordoma consiste en resección quirúrgica y radioterapia (haz de protones o radiación gamma enfocada). Esta forma terapéutica logró la curación a cinco años en cerca de 80% de los pacientes.

Neoplasias nasofaríngeas que erosionan la base del cráneo (carcinoma de células transicionales, tumor de Schmincke) Son tumores bastante frecuentes en un hospital general; se originan en la mucosa de los senos paranasales o la nasofaringe cerca de la trompa de Eustaquio, es decir, la fosa de Rosenmüller. Además de los síntomas de enfermedad nasofaríngea o sinusal, que quizá no sean característicos, pueden ocurrir dolor y adormecimiento faciales (nervio trigémino), parálisis del abductor y parálisis de otros nervios craneales. El diagnóstico depende de la inspección y la biopsia de la masa nasofaríngea o un linfonodo cervical afectado y las evidencias radiológicas de erosión de la base del cráneo. La centelleografía ósea y la CT son útiles en el diagnóstico (fig. 47-5, pág. 1188). El tratamiento consiste en resección quirúrgica (en algunos casos) y radioterapia. El carcinoma de los senos etmoidales o esfenoidales y la neuropatía posradiación, que se presentan años después del tratamiento de un tumor nasofaríngeo, pueden producir cuadros clínicos semejantes y son difíciles de diferenciar. Las técnicas de imagenología especiales, como las imágenes de secuencia de difusión, ayudan a distinguirlas. Varios síndromes que resultan de los tumores nasofaríngeos se revisan en el capítulo 47, "Enfermedades de los nervios craneales".

Otros tumores de la base del cráneo Además del meningioma y los tumores que se listaron antes, existe un gran número y variedad de tumores, raros desde luego, que se derivan de tejidos de base del cráneo, los senos paranasales, los oídos, etc., y que originan ciertos síndromes distintivos. Esta categoría incluye osteomas, condromas, fibromas osificantes, tumores óseos de células gigantes, lipomas, epidermoides, teratomas, tumores mixtos de la glándula parótida y hemangiomas y cilindromas (carcinomas quísticos adenoideos que se originan en las glándulas salivales) de los senos y la órbita (en muy pocos casos una lesión sarcoide produce el mismo efecto). La mayor parte de estos tumores es benigna, pero algunos entrañan el potencial de cambio maligno. A este grupo deben añadirse el *estesioneuroblastoma* (de la cavidad nasal) con extensión hacia la fosa anterior y los tumores malignos que hacen metástasis hacia los huesos de la base del cráneo (próstata, pulmón y mama son los orígenes más frecuentes) o que los afectan como parte de una neoplasia multicéntrica, por ejemplo, linfoma primario, mieloma múltiple, plasmacitoma y depósitos leucémicos.

En esta región también se observan *quistes aracnoideos supraselares*. El CSF fluye hacia arriba desde la cisterna interpeduncular, pero es atrapado por arriba de la silla por una aracnoides engrosada (membrana de Liliequist). Conforme el CSF se acumula, forma un quiste que se invagina hacia el interior del tercer ventrículo; la cúpula del quiste puede bloquear de manera intermitente los agujeros de Monro y ocasionar hidrocefalia (Fox y Al-Mefty). El niño con este trastorno efectúa un movimiento curioso de aprobación y balanceo de la cabeza, similar a una muñeca con la cabeza pesada que descansa sobre un resorte en espiral. Benton y colaboradores lo designan "síndrome de cabeza de muñeca balanceante"; puede curarse mediante vaciamiento del quiste. Estas lesiones supraselares también pueden causar tipos de nistagmo en vaivén, pendulares y en sacudida. Los detalles sobre la histopatología, embriogénesis y sintomatología de estos tumores raros son muy variados como para incluirse en un libro de texto dedicado a principios de neurología.

Los cuadros 31-4 y 47-1 (éste en pág. 1180), adaptados del servicio de neurocirugía grande de Bingas en Berlín, resumen los hechos que se conocen sobre los síndromes focales de la base del cráneo; se recomiendan como referencias su artículo autorizado y el más reciente por Morita y Piepgras, ambos en el *Handbook of clinical neurology.*

En la actualidad las técnicas de imagen modernas ayudan a aclarar muchos de los problemas diagnósticos que estos tumores plantean. La MRI tiene utilidad particular para delinear las estructuras de la base del encéfalo y la parte superior de la región cervical. La CT también puede determinar los valores de absorción del propio tumor y el sitio de erosión ósea. Cuando la lesión se analiza de esta manera, a veces es posible establecer un diagnóstico etiológico. Por ejemplo, el valor de absorción del tejido lipomatoso es distinto al del tejido encefálico, los gliomas, la sangre y el calcio.

Cuadro 31-4

Síndromes clínicos más importantes causados por tumores de la base del cráneo (véanse también cuadros 47-1 y 47-2)

SITIO DE LA LESIÓN	EPÓNIMO	SÍNTOMAS CLÍNICOS	ETIOLOGÍA[a]
Parte anterior de la base del cráneo		Trastornos olfatorios (anosmia unilateral o bilateral), posiblemente trastornos psiquiátricos, convulsiones.	Tumores que invaden la parte anterior de la base del cráneo desde el seno frontal, la cavidad nasal o el hueso etmoides, osteomas. Meningiomas del surco olfatorio.
Fisura orbitaria superior	Rochon-Duvigneau; síndrome de la fosa pterigopalatina (Behr) y de la base de la órbita (DeJean) que inicia con una lesión de las ramas maxilar y pterigoidea, y que evoluciona hasta el síndrome de la fisura orbitaria superior.	Lesiones de los nervios oculomotor, troclear y abductor, y la primera división del trigémino con oftalmoplejía, dolor y trastornos sensoriales en el área de V_1; a menudo exoftalmos, ciertos trastornos vegetativos.	Tumores: meningiomas, osteomas, quistes dermoides, tumores de células gigantes, tumores de la órbita, tumores nasofaríngeos, rara vez gliomas del nervio óptico; granulomas eosinófilos, angiomas, infecciones locales o vecinas, traumas.
Vértice de la órbita	Jacod-Rollet (a menudo en combinación con el síndrome de la fisura orbitaria superior); síndrome infraclinoideo de Dandy.	Trastornos visuales, escotoma central, papiledema, atrofia del nervio óptico; exoftalmos ocasional, quemosis.	Glioma del nervio óptico, aneurisma infraclinoideo de la arteria carótida interna, traumas, tumores orbitarios, enfermedad de Paget.
Seno cavernoso	Foix-Jefferson; síndrome de la fisura esfenopetrosa (Bonnet y Bonnet) que corresponde en parte al síndrome de Raeder del seno cavernoso.	Oftalmoplejía causada por lesiones de los nervios oculomotor, troclear, abductor y a menudo trigémino, exoftalmos, trastornos vegetativos. Jefferson distinguió tres síndromes: 1) el anterosuperior, correspondiente al síndrome de la fisura orbitaria superior; 2) el medio, que produce oftalmoplejía y lesiones de V_1 y V_2, y por último 3) el caudal, que además afecta todo el nervio trigémino.	Tumores de la región selar y paraselar, aneurismas infraclinoideos de la arteria carótida interna, tumores nasofaríngeos, fístulas del seno cavernoso y la arteria carótida (traumáticas), tumores de la fosa craneal media, por ejemplo, condromas, meningiomas y neurinomas.
Vértice del peñasco del temporal	Gradenigo-Lannois	Lesiones de los nervios trigémino y abductor con neuralgia, trastornos sensoriales y motores, y diplopía.	Procesos inflamatorios (otitis), tumores como colesteatomas, condromas, meningiomas y neurinomas del ganglio de Gasser y la raíz del trigémino, sarcomas primario y secundario de la base del cráneo.

Esfenoides y peñasco del temporal (síndrome petroesfenoidal)	Jacod	Oftalmoplejía causada por pérdida de la función de los nervios oculomotor, troclear y abductor, amaurosis, neuralgia del trigémino tal vez con signos sensoriales.	Tumores del esfenoides y el peñasco del temporal, y la fosa craneal media, tumores nasofaríngeos, metástasis.
Agujero yugular	Vernet	Lesiones de los nervios glosofaríngeo, vago y accesorio con trastornos de la deglución; fenómeno de la cortina; trastornos sensoriales de lengua, paladar blando, faringe y laringe; ronquera; debilidad de los músculos esternocleidomastoideos y trapecios.	Tumores del glomo yugular, neurinoma de los nervios craneales octavo, noveno, décimo y undécimo; condromas, colesteatomas, meningiomas, tumores nasofaríngeos, y auditivos; infecciones, angiomas, rara vez traumas.
Cóndilos occipitales anteriores	Collet-Sicard (Vernet-Sargnon)	Pérdida de la función del nervio hipogloso (pérdida de la movilidad normal de la lengua) además de los síntomas del agujero yugular.	Tumores de la base del cráneo, el oído y la glándula parótida; infiltrados leucémicos; aneurismas, angiomas e inflamaciones.
Espacio retroparotídeo (síndrome retrofaríngeo)	Villaret	Lesiones del grupo inferior de nervios (Collet- Sicard) y síndrome de Bernard-Horner con ptosis y miosis.	Tumores del espacio retroparotídeo (carcinomas, sarcomas), traumas, inflamaciones.
Mitad de la base del cráneo	Garcin (Guillain-Alajouanine-Garcin); descrito también por Hartmann en 1904	Pérdida de la función de los 12 nervios craneales en un lado; en muchos casos quedan indemnes nervios craneales aislados; rara vez hay signos de elevación de la PIC o síntomas del fascículo piramidal.	Tumores nasofaríngeos, tumores primarios de la base del cráneo, infiltrados leucémicos de las meninges basales, traumas, metástasis.
Ángulo pontocerebeloso		Pérdida de la función del nervio vestibulococlear (pérdida de la audición, vértigo, nistagmo); trastornos cerebelosos; lesiones de los nervios craneales trigémino, facial y, quizá, glosofaríngeo y vago. Signos de elevación de la PIC, síntomas del tallo cerebral.	Neuromas acústicos (elevación de las proteínas en el CSF), meningiomas, colesteatomas, metástasis, tumores cerebelosos, neurinomas del grupo caudal de nervios y el nervio trigémino, procesos vasculares como angiomas, aneurismas basilares.

[a] Los depósitos metastásicos pueden producir cualquiera de estos síndromes.

FUENTE: adaptado de Bingas.

Las centelleografías óseas (con tecnecio y galio) muestran con fidelidad notable las lesiones destructivas activas, pero aun cuando éstas se ven, en algunos casos puede ser difícil obtener una biopsia satisfactoria.

Tumores del agujero magno Los tumores en la región del agujero magno tienen importancia particular a causa de la necesidad de distinguirlos de enfermedades como esclerosis múltiple, malformación de Chiari, siringomielia y anomalías óseas de la unión craneocervical. No reconocer estos tumores es un asunto grave puesto que casi todos son benignos y extrabulbares, es decir, en potencia resecables y curables. Si pasan inadvertidos, son mortales porque comprimen el bulbo raquídeo y la médula espinal.

Aunque estos tumores no son numerosos (cerca de 1% de todos los tumores intracraneales e intraespinales), diversos investigadores recopilaron varias series de cierto número de casos (véase FB Meyer y col. para encontrar una bibliografía completa). En todas las series los tipos más frecuentes son meningiomas, schwannomas, neurofibromas y quistes dermoides; otros, todos raros, comprenden teratomas, dermoides, granulomas, hemangiomas cavernosos, hemangioblastomas, hemangiopericitomas, lipomas y carcinomas epidurales.

El dolor en las regiones suboccipital o cervical posterior, sobre todo en el lado del tumor, suele ser la primera y por mucho la más común de las quejas. En algunos de los casos el dolor se extiende hacia el hombro e incluso el brazo. Esta última localización es más frecuente en los tumores que se originan en el conducto raquídeo y se extienden en sentido intracraneal. Por motivos inciertos, el dolor puede referirse hacia la parte baja de la espalda, incluso hacia el final de la columna vertebral. Puede reconocerse dolor tanto espinal como de las raíces, este último por afección de las raíces C2 o C3, o ambas. Una secuencia característica pero no invariable de acontecimientos consiste en debilidad de un hombro y un brazo que progresa hacia la pierna ipsolateral y luego hacia la pierna y el brazo opuestos (parálisis "en el sentido de las manecillas del reloj", pág. 52); es causada por invasión del tumor sobre la decusación de los fascículos corticoespinales. A veces sólo ambas extremidades superiores se afectan; de manera sorprendente, puede haber debilidad atrófica de la mano o el antebrazo, o incluso de los músculos intercostales con disminución de los reflejos tendinosos bastante por debajo del nivel del tumor, una observación que Oppenheim realizó primero y que los autores de este libro han podido confirmar. También se produce afección de los fascículos sensoriales; más a menudo la sensibilidad de la columna posterior es la que se trastorna en uno o ambos lados, con patrones de progreso semejantes a los de la parálisis motora. Otra queja inesperada es la sensación de frío intenso en el cuello y los hombros, lo mismo que la aparición de "bandas" de hiperestesia alrededor del cuello y la parte dorsal de la cabeza. En unos cuantos casos se demuestra pérdida sensorial bibraquial segmentaria y con frecuencia se informa signo de Lhermitte (en realidad un síntoma) de sensaciones de tipo eléctrico por toda la columna vertebral y las extremidades al doblar el cuello hacia delante. Los signos de los nervios craneales que se observan más a menudo e indican extensión intracraneal son disfagia, disfonía, disartria y hombro caído (a causa de afección de los nervios vago, hipogloso y espinal accesorio); nistagmo y crisis de diplopía; pérdida de la sensibilidad sobre la cara y debilidad facial unilateral o bilateral, y síndrome de Horner.

Por lo general, la evolución clínica de estas lesiones se extiende por dos años o más, con fluctuaciones desorientadoras e inexplicables. Con los *quistes dermoides* de la región cervical superior, como en el caso que Adams y Wegner informaron, pueden ocurrir remisiones completas y prolongadas de la cuadriparesia. El procedimiento diagnóstico importante es la MRI (fig. 31-20) y, si no está disponible, la mielografía CT.

Los tumores del agujero occipital deben diferenciarse de la esclerosis multiple medular o del tallo cerebral-cerebelo, la malformación de Chiari con fístula y la aracnoiditis adhesiva crónica. La neuralgia occipital persistente con un síndrome de agujero occipital sugiere en particular un tumor en ese sitio. El tratamiento incluye excisión quirúrgica (véase Hakuba y col.) seguida de radiación enfocada si la resección no fue completa y se sabe que la neoplasia es radiosensible.



Figura 31-20. La MRI sagital T1 demuestra un meningioma justo por debajo del agujero magno.

EFECTOS REMOTOS DE LAS NEOPLASIAS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO (TRASTORNOS PARANEOPLÁSICOS) (Cuadro 31-5)

En los últimos 50 años se describió un grupo de trastornos neurológicos que ocurren en pacientes con carcinomas o algún otro tipo de neoplasia aun cuando el sistema nervioso no sea el sitio de metástasis o invasión directa o compresión por el tumor. Estos llamados *trastornos paraneoplásicos* no son específicos del cáncer ni se limitan a éste, pero las dos alteraciones se relacionan con mucha mayor frecuencia de lo que el azar podría explicar. Asumen una importancia especial porque en muchos casos se presenta el síndrome neurológico antes de encontrar el tumor subyacente. Algunos trastornos paraneoplásicos que comprenden los nervios y los músculos —a saber, polineuropatía, polimiositis y síndrome miasténico-miopático de Lambert-Eaton— se describen en las páginas 1194 y 1259, respectivamente. En esta sección se presentan otros procesos paraneoplásicos que afectan la médula espinal, el cerebelo, el tallo cerebral y los hemisferios cerebrales.

Descripciones completas de los trastornos paraneoplásicos pueden encontrarse en los artículos de Posner, Darnell y Posner, y de Dropcho. Algunos de estos trastornos se relacionan con autoanticuerpos IgG (cuadro 31-5), pero debe insistirse en que a pesar de las vinculaciones de anticuerpos con síndromes específicos, no siempre se relacionan con cánceres particulares. Además, los mis-

Cuadro 31-5
Principales trastornos paraneoplásicos y anticuerpos relacionados

TRASTORNO NEUROLÓGICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	AUTOANTICUERPO PREDOMINANTE	TUMOR
Degeneración cerebelosa	Ataxia, subaguda	Anti-Yo (anticélula de Purkinje)	Ovario, trompa de Falopio, pulmón, enfermedad de Hodgkin (anti-Tr)
Encefalomielitis	Confusión, signos del tallo cerebral, mielitis, subagudos	Anti-Hu (ANNA 1) Anti-Ma	Pulmón de célula pequeña, neuroblastoma, próstata, mama, Hodgkin, testículo (Ma)
Opsoclono-mioclono-ataxia	Trastorno de la motilidad ocular, marcha atáxica	Anti-Ri (ANNA 2)	Mama, trompa de Falopio, pulmón de célula pequeña
Degeneración de la retina	Escotomas, ceguera, tumefacción del disco	Antirrecoverina (anti-CAR)	Pulmón de célula pequeña, timoma, célula renal, melanoma
Neuropatía y neuronopatía sensoriales agudas	Pérdida sensorial distal o proximal	Anti-Hu (ANNA 1)	Pulmón de célula pequeña, Hodgkin, otros linfomas
Síndrome miasténico de Eaton-Lambert	Debilidad fatigadora proximal, síntomas autónomos (boca seca)	Anticanal del calcio controlado por voltaje (VGCG)	Pulmón de célula pequeña, Hodgkin, otros linfomas
Síndrome de hombre rígido	Espasmos y rigidez musculares	Antianfifisina	Mama
Corea	Coreoatetosis bilateral	Anti-Hu, CRMP-5	Pulmón, Hodgkin, otros
Neuropatía óptica	Ceguera	Anti-CRMP-5	Pulmón

[a] En casi todos los casos, es un autoanticuerpo el que se relaciona con un tipo de tumor específico y no el síndrome clínico (p. ej., cáncer de pulmón de célula pequeña y polineuropatía con ANNA 1, cáncer de mama con anticuerpo anticélula de Purkinje, tumores del testículo con anti-Ma). Pueden ocurrir síndromes similares a cada uno de los anteriores con el cáncer de pulmón de célula no pequeña y linfomas, pero con mayor frecuencia sin anticuerpos detectables.

mos síndromes y anticuerpos rara vez ocurren sin un tumor evidente.

El cáncer de pulmón de célula pequeña, el adenocarcinoma de mama y ovario y la enfermedad de Hodgkin son los tumores que más se relacionan con estos trastornos, pero los síndromes paraneoplásicos neurológicos sólo ocurren en una proporción muy pequeña de estos casos.

Se conoce poco del mecanismo por el que los carcinomas producen sus efectos remotos. Quizá la teoría más plausible, como se sugirió antes, es que tienen una base autoinmunitaria. De acuerdo con esta teoría, ciertos tumores y neuronas centrales y periféricas comparten moléculas antigénicas. La respuesta inmunitaria se dirige entonces al antígeno compartido tanto en el tumor como en el sistema nervioso. La evidencia para dicha respuesta autoinmunitaria la ejemplifica con más claridad el síndrome de Lambert-Eaton, en el que un anticuerpo derivado de un tumor se fija en los canales de calcio regulados por voltaje en las uniones neuromusculares (cap. 53).

Además, en algunos tipos de trastornos paraneoplásicos, pruebas importantes indican que el tumor incitante tiene receptores para el anticuerpo en su superficie y la autounión de este último puede inhibir el crecimiento del tumor. Se piensa que ello explica la dificultad para detectar cánceres de pulmón de célula pequeña diminutos que sustentan algunos de los síndromes paraneoplásicos. Sin embargo, cabe señalar que no se ha comprobado que la supresión o eliminación del anticuerpo origine crecimiento del tumor.

Degeneración cerebelosa paraneoplásica

Durante muchos años se consideró que este trastorno era muy raro, pero tal vez es el más característico de los síndromes paraneoplásicos. En la revisión de este tema realizada en 1970 los autores encontraron sólo 41 casos verificados por medio de patología; en una revisión subsecuente (Henson y Urich) sólo pudieron añadirse unos cuantos casos más. La incidencia real es mucho más alta que lo que estas cifras indican. En una serie de 1 700 necropsias consecutivas de adultos del *Cleveland Metropolitan General Hospital* se encontraron cinco casos de degeneración cerebelosa relacionada con neoplasia. En la experiencia de Henson y Urich cerca de la mitad de los pacientes con degeneración cerebelosa cortical no familiar de inicio tardío tarde o temprano albergó una neoplasia. Se han publicado grandes series de casos de la Clínica Mayo y el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (Hammock y col.; Anderson y col.). Los autores ven tres pacientes o más cada año pero también han encontrado numerosos casos de un síndrome idéntico sin cáncer obvio ni anticuerpos (Ropper).

En cerca de la tercera parte de los casos la neoplasia subyacente se encontró en el pulmón (más a menudo un carcinoma de células pequeñas), una cifra que refleja la incidencia elevada de este tumor. Sin embargo, la relación con el carcinoma ovárico y el linfoma, en particular enfermedad de Hodgkin, que constituyen alrededor de 25 y 15%, respectivamente, son mucho más altas de lo que cabría esperar con base en la frecuencia de estas lesiones malignas. Los carcinomas de mama, intestino, útero y otras vísceras explican la mayor parte de los casos restantes (Posner).

De manera característica, los síntomas cerebelosos tienen inicio insidioso y progreso sostenido durante un periodo de semanas a meses; los signos cerebelosos se reconocen antes que los de la neoplasia relacionada en más de la mitad de los casos. La ataxia simétrica de la marcha y de las extremidades que afecta los brazos y las piernas de manera más o menos igual, la disartria y el nistagmo son las manifestaciones ordinarias. Un hecho notable en los casos completamente desarrollados ha sido la gravedad de la ataxia, igualada por muy pocas otras enfermedades. En ocasiones se vinculan mioclono y opsoclono o un temblor mioclónico de frecuencia muy rápida ("ojos danzantes-pies danzantes", como se comenta más adelante). Además, con gran frecuencia hay síntomas y signos que no son de naturaleza cerebelosa, por lo regular diplopía, vértigo, signos de Babinski (comunes en los casos de los autores), pérdida sensorioneural de la audición, trastornos de la motilidad ocular y alteración del afecto y la mentalidad —hallazgos que sirven para diferenciar la degeneración paraneoplásica de la alcohólica y otras

variedades de degeneración cerebelosa. Se resaltan bien en la serie de 47 pacientes reunidos por Anderson y colaboradores y los 55 de Peterson y colaboradores, quienes tabularon las características neurológicas adicionales.

El CSF puede mostrar pleocitosis leve e incremento de las proteínas, o tal vez sea por completo normal. El rastreo por CT y la MRI pueden revelar que no hay una anomalía al principio de la evolución de la enfermedad, pero después de unos cuantos meses puede aparecer atrofia del tallo cerebral y el cerebelo. La señal de las imágenes T2 de la sustancia blanca cerebelosa se incrementa en unos cuantos casos (Hammock y col.) pero los autores aún no la han observado (fig. 31-21).

Desde el punto de vista patológico, existen cambios degenerativos difusos de la corteza cerebelosa y los núcleos cerebelosos profundos. Las células de Purkinje son las más afectadas y todas las partes de la corteza cerebelosa se alteran. Rara vez se encuentran cambios degenerativos relacionados en la médula espinal, que afectan las columnas posteriores y los fascículos espinocerebelosos. A menudo las lesiones cerebelosas se acompañan de cúmulos perivasculares y meníngeos de células inflamatorias. Henson y Urich consideran los cambios inflamatorios como un proceso independiente, parte de una encefalomielitis paraneoplásica subaguda (véase adelante). Esta opinión recibe apoyo del hallazgo de que los anticuerpos específicos relacionados con la degeneración cerebelosa difieren de los que se encuentran en las lesiones inflamatorias paraneoplásicas de otras partes del sistema nervioso.

Es posible encontrar anticuerpos anticélulas de Purkinje (llamados “anti-Yo”) en el suero de casi la mitad de los pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica y en la gran mayoría de los relacionados con carcinoma de mama o del aparato genital femenino; en consecuencia, se han relacionado cercanamente el síndrome clínico y este anticuerpo. (Hu, otro anticuerpo paraneoplásico, y Yo se tomaron de los nombres de los pacientes en quienes se encontró por primera vez el anticuerpo.) Por ejemplo, en la serie de la Clínica Mayo de 32 enfermos con degeneración cerebelosa paraneoplásica, 16 presentaron esos anticuerpos; todas eran mujeres y la mayoría con cánceres mamarios y ováricos. Anderson y colaboradores publicaron una proporción similar pero señalaron que mediante técnicas especiales es posible encontrar varios anticuerpos anti-Purkinje además del altamente característico. Ocurrió la muerte en 4 a 18 meses. En un número igual de casos sin anticuerpos, la mitad son varones con cáncer de pulmón y unos cuantos tienen anticuerpos circulantes a otro tipo (“anti-Hu”) relacionados con la encefalitis paraneoplásica que se comenta más adelante. Ello deja una proporción sin anticuerpo circulante pero en la que se aloja un tumor oculto que debe buscarse con otras pruebas auxiliares. En otro grupo pequeño, debe admitirse que no es posible encontrar un tumor subyacente a pesar de exámenes extensos, incluso en la necropsia (Ropper). En estos casos ha variado de manera considerable la tasa de mortalidad de seis meses a varios años y depende de la conducta del tumor subyacente.

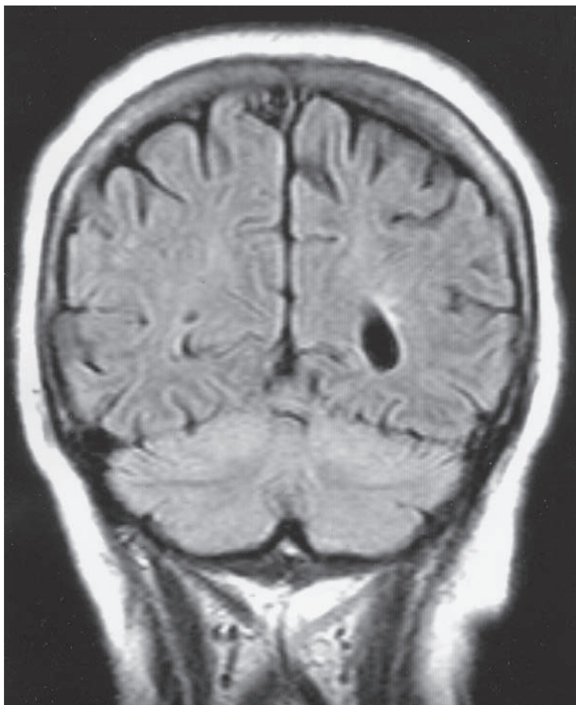


Figura 31-21. Degeneración cerebelosa paracarcinomatosa. El estudio de MRI muestra realce sutil difuso de la corteza del cerebelo.

No se sabe si los anticuerpos son simples marcadores de un tumor subyacente, o son agentes de destrucción de las células de Purkinje. Se encontró que se unen a una proteína C-myc que al parecer inicia la degeneración de las células de Purkinje. Sin considerar la importancia patógena de estos anticuerpos, su hallazgo en un paciente con el trastorno neurológico típico tiene importancia diagnóstica considerable. Como se mencionó antes, la presencia de un anticuerpo típico contra las células de Purkinje sugiere con firmeza un cáncer mamario u ovárico subyacente, que puede ser asintomático y lo suficientemente pequeño para resecarse con buenos resultados. Otros anticuerpos se encuentran en forma ocasional, como los dirigidos contra un receptor de glutamato en pacientes con enfermedad de Hodgkin (Smith y col.). Como se indica en el cuadro 5-1, el diagnóstico diferencial es amplio. Las principales consideraciones son una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, cerebelitis posinfecciosa y varias intoxicaciones.

Tratamiento Es muy poco lo que puede hacerse para modificar los síntomas cerebelosos, aunque se han registrado varios pacientes en los que hubo remisión parcial o completa de los síntomas después de extirpar el tumor primario (Paone y Jeyasingham). Además, en algunos casos acompañados de enfermedad de Hodgkin han mejorado espontáneamente los síntomas cerebelosos. Informes preliminares del intercambio agresivo de plasma o tratamiento con globulina inmunitaria intravenosa temprano en la evolución sugieren cierto beneficio, pero no debe asumirse que esta conducta tendrá éxito en la mayoría de los pacientes, y la experiencia de los autores en más de 10 casos ha sido desalentadora.

Síndrome de opsoclono-mioclono-ataxia

Por lo general, este síndrome es una manifestación de un neuroblastoma en niños, pero ocurre en adultos sobre todo relacionado con cáncer de mama y de células pequeñas de pulmón. La característica única es una respuesta a los corticoesteroides y la ACTH en la mayoría de los niños y en algunos adultos, así como la resolución de los signos neurológicos cuando el neuroblastoma se reseca. Un subgrupo de pacientes con cáncer de mama produce un anticuerpo que tiene las características de unión neuronal nuclear del anticuerpo anti-Hu (anticuerpo antineuronal tipo 1), pero se dirige a un antígeno diferente de fijación de RNA dentro de la célula. Por tanto, se le llama *anti-Ri* (*anticuerpo antineuronal tipo 2*). Este anticuerpo no se encuentra en el síndrome de opsoclono-atáxico del neuroblastoma y se presenta sólo en raras ocasiones con el cáncer de células pequeñas de pulmón. También se observa un número limitado de pruebas serológicas positivas en niños con opsoclono, al parecer sin un tumor subyacente. Pocos de esos pacientes tuvieron pleocitosis ligera; la MRI suele ser normal. Se informan síndromes más complejos con el anticuerpo anti-Ri que incluyen rigidez y mioclono por estímulos sensitivos intensos, además de los rasgos característicos del opsoclono y la ataxia.

Los hallazgos neuropatológicos no son característicos; se describe pérdida celular ligera en la capa de células de Purkinje, olivas inferiores y tallo cerebral, con cambios inflamatorios ligeros (Luque y col.).

Además de cáncer mamario, los autores observaron un caso de opsoclono-mioclono en una mujer de mediana edad con carcinoma bronquial y también en un hombre con carcinoma gástrico. Casos similares ocurren con ataxia cerebelosa y un temblor irregular, que los autores interpretan como de carácter mioclónico. Se encontró que esos pacientes tienen una marcada degeneración de los núcleos dentados. El pronóstico en este síndrome es un poco mejor que el de las otras enfermedades paraneoplásicas, pero además de un ensayo de ACTH, es muy poco lo que puede hacerse aparte de buscar el tumor y resecarlo si es posible.

Encefalomielitis relacionada con carcinoma

Diversos autores describen la ocurrencia de cambios encefalomielíticos regionales y bilaterales relacionados con carcinoma (Corsellis y col., Henson y Urick, Posner). En la mayor parte de los casos informados, el proceso encefalítico se acompañaba de carcinoma bronquial, por lo general del tipo de células pequeñas, pero pueden participar todos los tipos de neoplasia. Desde el punto de vista histológico, los trastornos paraneoplásicos de este grupo se caracterizan por pérdida extensa de células nerviosas acompañada de proliferación microglial, manchas pequeñas de necrosis y formación notable de manguitos perivasculares por linfocitos y monocitos. Se observan focos de infiltración linfocítica en las leptomeninges. Estos cambios patológicos pueden afectar el encéfalo y la médula espinal de manera difusa, pero más a menudo predominan en un sitio particular del sistema nervioso, en especial los lóbulos temporales y los núcleos adyacentes (“encefalitis límbica”, fig. 31-22), el tallo cerebral (en particular el bulbo raquídeo), el cerebelo (véase antes) y la sustancia gris de la médula espinal. Desde luego, los síntomas dependen de la localización e intensidad de los cambios inflamatorios y pueden sobreponerse. Casi todos los casos son subagudos, lo que significa progresión en unas cuantas semanas o meses, pero con frecuencia los principales síntomas en la forma leve se presentan en unos cuantos días. Se han publicado casos raros de remisión.

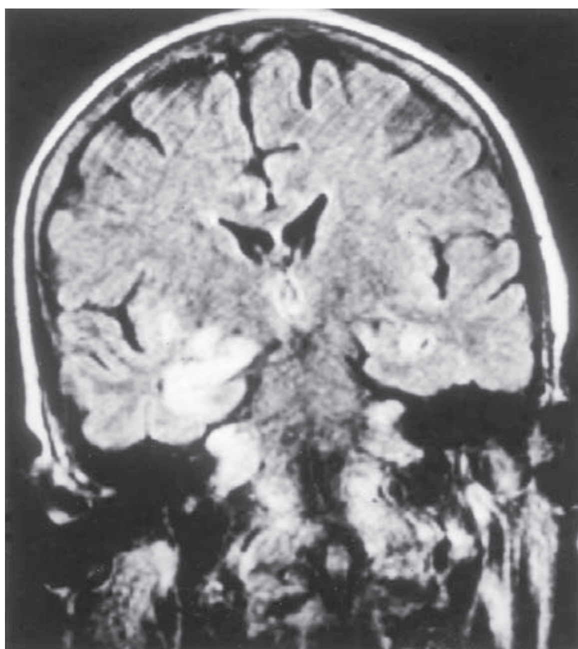


Figura 31-22. MRI RIAL (FLAIR) coronal de una mujer con “encefalitis límbica” paraneoplásica relacionada con cáncer de pulmón y una pleocitosis ligera pero sin autoanticuerpos detectables. El hipocampo y las regiones adyacentes están afectados. De acuerdo con el criterio patológico, se demostró gliosis e infiltrado inflamatorio mínimo en estas regiones.

Ansiedad y depresión, estado de confusión y agitación, alucinaciones, defectos de la memoria de retención (síndrome de Korsakoff) y demencia —aislados o en diversas combinaciones— son las manifestaciones principales de la llamada *encefalitis límbica* (Gultekin y col.). Vértigo, nistagmo, ataxia, náuseas y vómitos, así como diversas parálisis oculares y de la mirada, reflejan la presencia de *encefalitis paraneoplásica en el tallo cerebral*. Como se indicó, a estos síntomas puede sumarse ataxia cerebelosa, y en otro grupo se presenta una neuropatía sensorial. Los autores han visto casos de este trastorno que sólo incluyen el mesencéfalo y otros que afectan el bulbo, estos últimos con patrones respiratorios inusitados que incluyen jadeo, suspensión respiratoria en la inspiración y falta de coordinación vocal-respiratoria, y otros más con corea y características ganglionares basales adicionales. Es posible apreciar la gran variedad de presentaciones clínicas con la serie de Graus y colegas de 200 pacientes: neuropatía sensorial, 54%; ataxia cerebelosa, 10%; encefalitis límbica, 9%, y otras que incluyeron múltiples sitios, en 11%. En la mayor parte de esos casos, la MRI muestra cambios en la señal T2 en las regiones afectadas; en pacientes graves es posible observar zonas de necrosis focal. Con este trastorno se han observado convulsiones extrañas que incluyen epilepsia parcial continua, pero deben ser raras. Es posible que los síntomas sensoriales se relacionen con pérdida neuronal en las astas posteriores, aunada a pérdida de neuronas en los ganglios de las raíces dorsales (neuronopatía sensorial y neuropatía sensorial), como se mencionó y se comenta más adelante. En estos casos han fracasado todos los intentos para aislar un virus.

Puede haber una *amiotrofia* de progreso lento, simétrica o asimétrica de los brazos y con menos frecuencia de las piernas; en dos pacientes de los autores estuvo relacionada con cambios inflamatorios en los cuernos ventrales de la sustancia gris de la médula espinal (véase más adelante). También se conoce una forma caracterizada sobre todo por degeneración corticoespinal, pero no se encontró en el material revisado por los autores.

Los estudios patológicos no aclaran estas formas de trastorno paraneoplásico. En algunos pacientes no se observaron cambios demostrables en el cerebro, aunque tuvieron demencia avanzada durante su vida. En contraste, pueden encontrarse cambios inflamatorios diseminados sin que se registren anomalías clínicas durante la vida. Los autores consideran que estos resultados, en apariencia paradójicos, tal vez tengan que ver con la extensión de los exámenes clínicos y patológicos.

La mayoría de los pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas y encefalomielitis paraneoplásica tiene anticuerpos IgG policlonales circulantes (llamados *anti-Hu* o *anticuerpos antineuronales del tipo 1*) que se fijan a los núcleos de las neuronas en muchas regiones del encéfalo y la médula espinal, las células ganglionares de la raíz dorsal y las neuronas vegetativas periféricas. Los anticuerpos son reactivos con ciertas proteínas fijadoras del RNA nuclear. Rara vez los cánceres de próstata y mama y el neuroblastoma producen un anticuerpo semejante. El título de anticuerpo es más alto en CSF que en suero (igual que anti-Yo en la degeneración cerebelosa), lo que indica la producción de anticuerpo en el sistema nervioso. En muchos pacientes con cáncer de célula pequeña que son neurológicamente normales se encuentran títulos bajos de anti-Hu, tal vez porque estos tumores sólo han expresado valores bajos de antígenos que son reconocidos por anti-Hu. En fechas recientes se identificaron anticuerpos a canales de potasio controlados por voltaje en pacientes con encefalitis límbica sin cáncer (Vincent y col.).

A pesar de unos cuantos informes de mejoría con el recambio plasmático o la administración intravenosa de gammaglobulina, los

resultados del tratamiento han sido desalentadores. Sin embargo, los pocos pacientes que mejoraron recibieron tratamiento desde el inicio de sus síntomas y ésta puede ser una manera de limitar la pérdida neuronal.

Neuronopatía sensorial paraneoplásica

(Véase también pág. 1128)

Este síndrome paraneoplásico característico también se acompaña de anticuerpo anti-Hu. (Sin embargo, cabe resaltar que es más común que el cáncer sistémico se acompañe de una neuropatía sobre todo sensorial no descrita, y puede estar o no con el anticuerpo anti-Hu.) La neuronopatía y neuropatía sensoriales fueron descritas por primera vez por Denny-Brown en 1948 y son notables porque sirvieron para introducir el concepto actual de enfermedad neurológica paraneoplásica. Los síntomas iniciales en ambos procesos son entumecimiento o parestesias, en ocasiones dolorosas, en una extremidad o en los dos pies. Al inicio puede haber dolores lancinantes. En algunos casos, en el transcurso de unos días —pero con más frecuencia en semanas— los síntomas al inicio focales se tornan bilaterales y pueden diseminarse a todas las extremidades, sus porciones proximales y a continuación al tronco. Esta diseminación y distribución proximal y la inclusión de cara, cuero cabelludo —y con frecuencia las mucosas bucal y genital— caracterizan al proceso como una ganglionitis y radiculitis sensoriales y sugieren un proceso paraneoplásico. A medida que progresa la enfermedad, se reducen de manera considerable todas las formas de sensaciones, lo que da por resultado una *ataxia incapacitante* y movimientos seudoatetoides de las manos estiradas. Se pierden los reflejos, pero se conserva parte de la fuerza. En ocasiones se relaciona con *disfunción autónoma* —que incluye estreñimiento o íleo, síndrome seco, arreflexia pupilar e hipotensión ortostática. Asimismo, se ha registrado como un fenómeno paraneoplásico (*disautonomía paraneoplásica)* una forma casi pura de insuficiencia autónoma periférica.

Uno de los pacientes tratados por los autores, con neuropatía sensitiva, experimentó atonía gástrica acompañada de aspiración mortal después de vomitar, y otro murió a causa de arritmia cardiaca inesperada. Muy al principio de la enfermedad los estudios electrofisiológicos son normales, pero dan paso a pérdida de todos los potenciales sensoriales, algunas veces con indicaciones de neuropatía motora leve.

El CSF suele mostrar elevación de las proteínas y unos cuantos linfocitos. Como con la encefalomielitis paraneoplásica, en la mayor parte de los casos que se acompañan de cáncer pulmonar de células pequeñas se demuestra el anticuerpo anti-Hu. Como se mencionó, con frecuencia ocurren juntas neuropatía y encefalomielitis. La neuronopatía-ganglionopatía sensoriales relacionadas con enfermedad de Sjögren y una variedad idiopática carecen de este anticuerpo, lo que determina que su presencia sea un marcador seguro de cáncer de pulmón en pacientes con neuropatía sensorial. La enfermedad paraneoplásica es resistente a todas las formas de tratamiento y la mayoría de los pacientes muere en el transcurso de meses, pero hay informes de remisiones breves con el intercambio de plasma y la globulina gamma intravenosa aplicada al inicio de la enfermedad. La resección del tumor pulmonar suele detener la progresión de la enfermdad neurológica.

Este trastorno se comenta con más detalle en el capítulo 46. Cabe mencionar que es necesario diferenciar una polineuropatía sensorial por fármacos quimioterapéuticos —en especial los basados en platino y la vincristina— de la neuropatía anti-Hu.

Mielopatía carcinomatosa necrosante y neuronopatía motora

Además de la degeneración subaguda de haces de la médula espinal que puede relacionarse con la degeneración paraneoplásica del cerebelo (véase antes), se ha descrito una forma progresivamente rápida de degeneración más dispersa de la médula espinal (Mancall y Rosales). La mielopatía se caracteriza por un déficit sensoriomotor que asciende con rapidez y provoca la muerte en unas cuantas semanas. Hay necrosis en general simétrica de las sustancias gris y blanca de la mayor parte de la médula espinal. Esta *mielopatía* necrosante es rara y mucho menos común que la compresión de la médula espinal por cáncer, incluso menos frecuente que las metástasis intramedulares. De hecho, es incierto el estado de mielopatía necrosante como un efecto remoto del carcinoma.

Henson y Urich llamaron la atención sobre otro trastorno raro de la médula espinal que suele relacionarse con el carcinoma pulmonar. Toma la forma de grandes lesiones necróticas cuneiformes diseminadas por toda la médula, que afectan sobre todo la sustancia blanca de las columnas posteriores y laterales. Las correlaciones clínicas de este trastorno tampoco están claras.

La *neuropatía motora subaguda* es un trastorno más de la médula espinal que ocurre como efecto remoto de carcinoma broncógeno, enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, como se mencionó antes en la sección relativa a encefalomielitis (Schold y col.). Algunos casos toman la forma de debilidad motora pura benigna de las extremidades, con evolución y gravedad independientes de la neoplasia subyacente. Otros casos son graves y progresivos y causan insuficiencia respiratoria y muerte, por lo que simulan esclerosis lateral amiotrófica (ELA); algunos de éstos muestran el anticuerpo anti-Hu (Verma y col.; Forsyth y col.). El cambio neuropatológico básico es agotamiento de las células del asta anterior; también se observan cambios inflamatorios y neurofagia, como en la poliomielitis crónica. Asimismo, los pocos casos sometidos a necropsia muestran gliosis de las columnas posteriores, lo que señala afección asintomática de la neurona sensitiva primaria y reducción del número de células de Purkinje.

Forsyth y colaboradores dividieron sus casos de *síndromes paraneoplásicos de neurona motora* en tres grupos: 1) amiotrofia de progresión rápida y fasciculaciones con o sin reflejos vigorosos —sus tres pacientes presentaron anticuerpos anti-Hu, dos con cáncer de células pequeñas de pulmón y uno con cáncer de próstata—; 2) un síndrome de predominio corticoespinal que afecta la musculatura bucofaríngea y de las extremidades, sin evidencias definitivas de desnervación, y que de esta manera semeja la esclerosis lateral primaria —todos eran pacientes con cáncer de la glándula mamaria pero ninguno mostró anticuerpos antineuronales—, y 3) un síndrome indiferenciable de la ELA en seis pacientes con cáncer de mama o de células pequeñas de pulmón, enfermedad de Hodgkin o cáncer de los ovarios, ninguno de los cuales tuvo anticuerpos antineuronales. En los dos últimos grupos no es posible tener la certeza de que el trastorno no fue una ocurrencia al azar de la variedad idiopática de enfermedad de neurona motora. No obstante, ésta es una causa tan rara de la última afección que en los casos típicos de ELA no se requiere una valoración para tumor.

Otros trastornos paraneoplásicos

En fechas recientes se han detectado varios anticuerpos, como CRMP-5 y anti-Mal y anti-Ma2, en casos de encefalomielitis del tallo cerebral; los últimos reaccionan en forma cruzada con antígenos testiculares (Dalmau y col; Voltz y col.). Aunque raros, son diversos los síndromes clínicos que se vinculan al anticuerpo anti-Ma y a tumores testiculares: límbicos, tallo cerebral, inflamación hipotalámica y un síndrome atáxico-opsoclónico que es más típico del anticuerpo anti-Ri (véase antes). Los informes indican que el anticuerpo CRMP-5 (proteína mediadora que responde a colapsina) recién descubierto es el segundo más frecuente después de anti-Hu. El origen más común en la serie de Yu y colaboradores fue

el carcinoma de pulmón, con unos cuantos de los casos debidos a timoma, célula renal y otras neoplasias. Las características clínicas han sido tan diversas como con el anti-Hu; incluyen convulsiones, demencia, confusión, depresión, una variedad de neuropatías periféricas y craneales y, como hecho sorprendente, el síndrome de Lambert-Eaton.

Neuropatía óptica El síndrome vinculado al anticuerpo CRMP más específico es una neuropatía óptica, según lo describieron Cross y colaboradores. Hay pérdida visual subaguda, tumefacción del disco y una reacción celular en el vítreo. La mayoría de los pacientes tiene características de otro síndrome paraneoplásico. Otros han destacado la ocurrencia de corea como un síntoma de presentación y de alteraciones gangionares basales en imágenes de resonancia magnética (MRI). Para los autores es difícil comprender las características clínicas aparte de la neuropatía óptica (realmente una neuritis óptica), pero sugieren un tipo de encefalitis inflamatoria perivenosa y neuritis comparable a los síndromes anti-Hu. Quizá este anticuerpo explica algunos de los síndromes extraños que progresan en forma subaguda y que con anterioridad se pensó que eran negativos a anticuerpo; pueden incluirse pruebas para este anticuerpo cuando se sospecha un síndrome paraneoplásico extraño. La heterogeneidad de la respuesta de anticuerpo a estas proteínas expresadas explicaría las diferentes manifestaciones clínicas del proceso inmunitario, pero aún no existen pruebas seguras de su sitio patogenético.

Síndrome del hombre rígido En ocasiones este trastorno (pág. 1279) ocurre como un síndrome paraneoplásico. Grados menores de rigidez leve inexplicable se observan de cuando en cuando, quizá por pérdida de las interneuronas de la médula espinal. Folli y colaboradores describieron tres casos de lo que podría llamarse síndrome “de la mujer rígida” en pacientes con cáncer de mama que desarrollaron un estado de hiperexcitabilidad motora generalizada y rigidez. Estas pacientes no tenían anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico, como en el “síndrome del hombre rígido”, pero al parecer había anticuerpos contra otra proteína sináptica.

Retinopatía En los últimos años se han publicado varios casos de retinopatía como un síndrome paraneoplásico distinto de la neuropatía óptica descrita. El proceso maligno subyacente más común ha sido el carcinoma de célula pequeña. Casi en la mitad de los casos publicados, los síntomas retinianos se presentaron varios meses antes de descubrirse el tumor. La lesión se encuentra en las células fotorreceptoras y se han identificado en el suero anticuerpos antirretinianos (dirigidos contra una proteína que une calcio, la recoverina). Las principales características clínicas son fotosensibilidad, escotomas anulares y atenuación de las arteriolas de la retina; Jacobson y colaboradores sugieren que constituyen una tríada diagnóstica.

El síndrome de Lambert-Eaton es el síndrome paraneoplásico más común; ya se dijo que se acompaña de anticuerpos dirigidos contra canales de calcio. El trastorno se aborda en la página 1259. Como se comentó, los síndromes de núcleos basales, la corea en particular, se acompañan de anticuerpos anti-Hu y CRMP-5. De tiempo en tiempo se publica en la literatura un síndrome de mioclono sin ataxia ni opsoclono, quizá derivado de una de las enfermedades de anticuerpo mejor caracterizadas.

Baloh y colaboradores describieron otro síndrome peculiar relacionado con el cáncer de próstata que sólo se ha encontrado en una ocasión, antes de descubrirse la mayor parte de los anticuerpos paraneoplásicos que se conocen en la actualidad. Estos pacientes muestran signos del tallo cerebral, en particular pérdida de la mirada horizontal, y espasmos facial y faríngeo o mioclono abdominal. No se sabe si este proceso debe considerarse parte de uno u otro de los síndromes de anticuerpo conocidos, pero es notable porque, además, el cáncer de próstata rara vez da lugar a una enfermedad paraneoplásica.

Actualmente no es posible valorar los informes de casos aislados que relacionan la neuromielitis y neuritis ópticas con neoplasias.

Lesión encefálica por radiaciones

Es apropiado estudiar aquí la lesión del SNC por radiaciones puesto que ocurre sobre todo en relación con el tratamiento de los tumores encefálicos. Se describen tres síndromes de lesión por radiación: agudo, temprano retrasado y tardío retrasado, aunque estas etapas a menudo se mezclan entre sí. La reacción aguda puede iniciar durante la última parte de una serie de tratamientos fraccionados o poco después. Es posible que ocurra una crisis convulsiva, empeoramiento transitorio de los síntomas del tumor o signos de aumento de la PIC. El EEG puede revelar ondas delta pero con actividad de fondo preservada. Aunque el trastorno se atribuye a edema cerebral, éste no es perceptible en las MRI. Su origen se desconoce. Los síntomas desaparecen en días a semanas. Suelen administrarse corticoesteroides, pero su efecto es incierto, excepto en los casos que se acompañan de edema demostrable.

El síndrome temprano retrasado es el que plantea más problemas en la experiencia de los autores. Como sucede con el síndrome agudo, los síntomas focales del tumor pueden incrementarse y, según se observa en la MRI (figura 31-23), su tamaño aumenta, lo que plantea la posibilidad de crecimiento tumoral ulterior, pero también en este caso los síntomas suelen resolverse en seis a ocho semanas. El examen de necropsia descubre desmielinización extensa, pérdida de oligodendrocitos más allá de los confines del tumor y grados variables de necrosis tumoral. Es posible que la dexametasona acelere la resolución.

La lesión tardía retrasada es la más grave de las tres complicaciones. En estos casos se encuentra —en los tejidos adyacentes a una neoplasia cerebral, la hipófisis u otras estructuras de la cabeza y el cuello— necrosis por coagulación de la sustancia blanca encefálica y a veces del tallo del encéfalo. En algunas regiones los

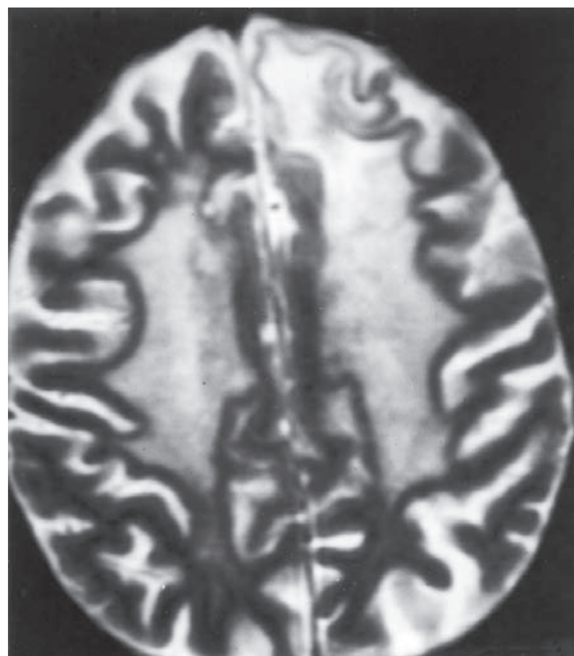


Figura 31-23. La MRI muestra un cambio por radiación temprano retrasado en la sustancia blanca de ambos lóbulos frontales, es particularmente grave sobre la derecha en la región del glioma tratado.

tejidos experimentan ablandamiento y licuefacción, con formación de cavidades. En los grados menos graves de lesión el proceso es sobre todo desmielinizante, con preservación parcial de los axones. Las reacciones tardías parecen deberse a cambios vasculares como resultado de la energía radiante. A menudo se multiplican las células endoteliales y, como la ionización lesiona las células que se dividen, los más vulnerables son los vasos sanguíneos. El resultado es engrosamiento hialino de los vasos con necrosis fibrinoide y microtrombosis generalizada. Se produce un grado menor de lesión de las células gliales. Las neuronas son hasta cierto punto resistentes.

Los síntomas de lesión tardía, que sobrevienen en un plazo de tres meses a muchos años después de la radioterapia, son los de una tumoración que evoluciona de manera subaguda y son difíciles de distinguir de los del crecimiento tumoral o de una demencia subaguda. El patrón clínico varía según el sitio de la lesión: convulsiones focales o generalizadas, trastornos de la función mental y en ocasiones aumento de la PIC. La radiación encefálica total global del tumor o la leucemia linfoblástica aguda puede producir zonas multifocales de necrosis y cambios espongiformes holohemisféricos en la sustancia blanca, con atrofia cerebral difusa y aumento de tamaño de los ventrículos. Las principales características clínicas de dicho estado son demencia progresiva, ataxia e incontinencia urinaria (DeAngelis y col.). En su forma más leve no se observan cambios radiográficos además de los del tumor, pero el paciente se torna mentalmente mudo, muestra ligera desinhibición y a menudo está somnoliento durante periodos largos del día. El panhipopituitarismo es otra complicación de la radioterapia encefálica total, sobre todo en niños que sufren retraso del crecimiento. La necrosis de la médula espinal por radiación se estudia más adelante en la página 1055.

Desde luego, las dosis totales y fraccionadas de radiación y el tiempo durante el que el tratamiento se administra son factores importantes en la producción de necrosis por radiación, pero las cantidades exactas que producen esta lesión no pueden establecerse. Los niveles aceptados de radiación de campo grande se aproximan a 6 000 cGy, a condición de que se administren en dosis diarias pequeñas (200 a 300 cGy) cinco días a la semana por un periodo de seis semanas [1 cGy = 100 rads (dosis de radiación absorbida), o 100 ergs por gramo de material radiado]. En los resultados deben influir otros factores aún no definidos, ya que cursos similares de radioterapia pueden dañar a un paciente y no afectar a otro. Ya se comentó la encefalopatía necrosante grave consecutiva al uso combinado de metotrexato (por vía intratecal pero asimismo intravenosa) en "Afección del sistema nervioso en la leucemia" (padecimiento en que se describió por primera vez y con más frecuencia).

La CT muestra una lesión de baja densidad intensificada con contraste y en la angiografía se observa una masa avascular. La MRI es un tanto más sensible para distinguir entre la necrosis por radiaciones y el tumor y los productos peritumorales, pero la forma más confiable para establecer esta distinción es la tomografía de emisión de positrones (PET), y tal vez elimine la necesidad de biopsia (Glantz y col.). La tomografía de emisión de fotón único (SPECT) puede tener la misma utilidad para este propósito (Carvalho y col.). El tratamiento consiste en administrar corticoesteroides, que pueden causar la regresión de los síntomas y del edema que rodea la lesión. Es posible que se necesiten dosis muy altas, 40 mg o más, de dexametasona (o su equivalente). La resección quirúrgica se ha intentado rara vez, con resultados indiferentes.

También se sabe que las radiaciones pueden inducir la producción de tumores, casi siempre sarcomas (Cavin y col.). Aunque es un hecho bien comprobado, ocurre en muy pocos casos y sólo después de un intervalo de muchos años. Los autores también observaron dos casos de fibrosarcoma de la región del plexo braquial en el campo de radiación por tumores mamarios (Gorson y col.). Estas lesiones aparecieron más de 10 años después del tratamiento inicial y se registran muchos casos de latencias incluso más largas.

Los tumores de la médula espinal y los nervios periféricos se describen en los capítulos 44 y 46, respectivamente. En los capítulos 43 y 46 se comentan los diversos efectos neurológicos de la quimioterapia para tumores sistémicos, en especial la polineuropatía.

BIBLIOGRAFÍA

ADAMS RD, WEGNER W: Congenital cyst of the spinal meninges as cause of intermittent compression of the spinal cord. *Arch Neurol Psychiatry* 58:57, 1947.

ALLEN JC: Controversies in the management of intracranial germ cell tumors. *Neurol Clin* 9:441, 1991.

ANDERSON JR, ANTOUN N, BURNET N, et al: Neurology of the pituitary gland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:703, 1999.

ANDERSON NE, ROSENBLUM MK, POSNER JB: Paraneoplastic cerebellar degeneration: Clinical-immunologic correlations. *Ann Neurol* 24:559, 1998.

AYATA C, ROPPER AH: Ischaemic brain edema. *J Clin Neurosci* 9:113, 2002.

BAILEY P, BUCY PC: Oligodendrogliomas of the brain. *J Pathol Bacteriol* 32:735, 1929.

BAILEY P, CUSHING H: *A Classification of Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis*. Philadelphia, Lippincott, 1926.

BALOH RW, DEROSSETT SE, CLOUGHESSY TF, et al: Novel brainstem syndrome associated with prostate carcinoma. *Neurology* 43:2591, 1993.

BARCOS M, LANE W, GOMEZ GA, et al: An autopsy study of 1,206 acute and chronic leukemias (1958–1982). *Cancer* 60:827, 1987.

BARKOVICH AJ, KRISCHER J, KUN LE, et al: Brainstem gliomas: A classification system based on magnetic resonance imaging. *Pediatr Neurosurg* 16:73, 1993.

BASHIR RM, HARRIS NL, HOCHBERG FH, SINGER RM: Detection of Epstein-Barr virus in CNS lymphomas by in situ hybridization. *Neurology* 39:813, 1989.

BENTON JW, NELLHAUS G, HUTTENLOCHER PR, et al: The bobble-head doll syndrome. *Neurology* 16:725, 1966.

BERISTAIN X, AZZARELLI B: The neurological masquerade of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol* 59:439, 2002.

BIGNER DD, MCLENDON RE, BRUNER JM (eds): *Russell and Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System*, 6th ed. London, Arnold, 1998.

BINGAS B: Tumors of the base of the skull, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 17. Amsterdam, North-Holland, 1974, pp 136–233.

BOUGHEY AM, FLETCHER NA, HARDING AE: Central nervous system hemangioblastoma: A clinical and genetic study of 52 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:644, 1990.

BROUGHAM M, HEUSNER AP, ADAMS RD: Acute degenerative changes in adenomas of the pituitary body—with special reference to pituitary apoplexy. *J Neurosurg* 7:421, 1950.

BURGER PC: Malignant astrocytic neoplasms: Classification, pathologic anatomy and response to treatment. *Semin Oncol* 13:16, 1986.

CAIRNCROSS JG, MACDONALD DR: Chemotherapy for oligodendroglioma: Progress report. *Arch Neurol* 48:225, 1991.

CARVALHO PA, SCHWARTZ RB, ALEXANDER E, et al: Detection of recurrent gliomas with quantitative thallium-201/technetium-99m HMPAO single-photon emission computerized tomography. *J Neurosurg* 77:565, 1992.

CAVIN LW, DALRYMPLE GV, MCGUIRE EL, et al: CNS tumor induction by radiotherapy: A report of four new cases and estimate of dose required. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:399, 1990.

CHANG SD, ALDER JR: Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. *Neurosurgery* 41:1019, 1997.
CLOUSTON PD, DEANGELIS LM, POSNER JB: The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 31:268, 1992.
COGAN DG: Tumors of the optic nerve, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 17. Amsterdam, North-Holland, 1974, pp 350–374.
COLAO A, LOMBARDI G: Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 352:1455, 1998.
CORSELLIS JAN, GOLDBERG GJ, NORTON AR: Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 91:481, 1968.
CROSS SA, SALOMANO DR, PARISI JE, et al: Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann Neurol* 54:38, 2003.
CUNEO RA, CARONNA JJ, PITTS L, et al: Upward transtentorial herniation. Seven cases and literature review. *Ann Neurol* 36:618, 1979.
CUSHING H: Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Am J Med Sci* 124:375, 1902.
CUSHING H: *The Pituitary Body and Its Diseases*. Philadelphia, Lippincott, 1912.
CUSHING H: *Tumors of the Nervus Acousticus and Syndrome of the Cerebellopontine Angle*. Philadelphia, Saunders, 1917.
CUSHING H: *Intracranial Tumors: Notes upon a Series of 2000 Verified Cases with Surgical-Mortality Percentages Pertaining Thereto*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1932.
CUSHING H, EISENHARDT L: *Meningiomas*. New York, Hafner, 1962.
DALMAU J, GULTEKIN H, VOLTZ R, et al: Ma1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by serum of patients with paraneoplastic disorders. *Brain* 122:27, 1999.
DARNELL RB, POSNER JB: Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 349:1543, 2003.
DAUMAS-DUPORT C, SCHEITHAUER B, O'FALLON J, KELLY P: Grading of astrocytomas: A simple and reproducible method, *Cancer* 62:2152, 1988.
DEANGELIS LM: Primary central nervous system lymphoma: A new clinical challenge. *Neurology* 41:619, 1991.
DEANGELIS LM: Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology* 9:63, 1995.
DEANGELIS LM, DELATTRE J-Y, POSNER JB: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39:789, 1989.
DELATTRE J-Y, SAFAI B, POSNER JB: Erythema multiforme and Stevens Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. *Neurology* 38:194, 1988.
DROPCHO EJ: Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders: Mechanisms, diagnosis and therapeutic options. *Ann Neurol* 37(S1):102, 1995.
DUFFNER PK, COHEN ME: Primitive neuroectodermal tumors, in Vecht CJ, Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 28. Amsterdam, Elsevier, 1997, pp 221–227.
DUFFNER PK, COHEN ME, MYERS MH, HEISE HW: Survival of children with brain tumors: SEER program, 1973–1980. *Neurology* 36:597, 1986.
DUNN J, KERNOHAN JW: Gliomatosis cerebri. *Arch Pathol* 64:82, 1957.
ESTRADA J, BORONAT M, MIELGO M, et al: The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 336:172, 1997.
FAHLSBUSCH R, HONEGGER J, PAULIS W, et al: Surgical treatment of craniopharyngiomas: Experience with 168 patients. *J Neurosurgery* 90: 237, 1999.
FEIGENBAUM L, UEDA H, JAY G: Viral etiology of neurological malignancies in transgenic mice, in Levine AJ, Schmidek HH (eds): *Molecular Genetics of Nervous System Tumors*. New York, Wiley-Liss, 1993, pp 153–161.
FISHMAN RA: *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992.
FLICKINGER JC, KONDZIOLKA D, NIRANJAN A, et al: Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years' experience using current methods. *Neurosurgery* 94:1, 2001.
FOKES EC JR, EARLE KM: Ependymomas: Clinical and pathological aspects. *J Neurosurg* 30:585, 1969.
FOLLI F, SOLIMENA M, COFIELL R, et al: Autoantibodies to a 128-kD synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 328:546, 1993.
FORSYTH PA, DALMAU J, GRAUS F, et al: Motor neuron syndromes in cancer patients. *Ann Neurol* 41:722, 1997.
FOX JL, AL-MEFTY O: Suprasellar arachnoid cysts: An extension of the membrane of Liliequist. *Neurosurgery* 7:615, 1980.
FRIEDE RL, JANZER RC, ROESSMANN U: Infantile small-cell gliomas. *Acta Neuropathol* 57:103, 1982.
GANDY SE, HEIER LA: Clinical and magnetic resonance features of primary intracranial arachnoid cysts. *Ann Neurol* 21:342, 1987.
GARDNER G, COCKE EW JR, ROBERTSON JT, et al: Combined approach surgery for removal of glomus jugulare tumors. *Laryngoscope* 87:665, 1977.
GLANTZ MJ, COLE BF, FRIEDBERG MH, et al: A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium in adults with newly discovered brain tumors. *Neurology* 46:985, 1996.
GLANTZ MJ, HOFFMAN JM, COLEMAN RE, et al: Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by F18 FDG-PET. *Ann Neurol* 29:347, 1991.
GLASS J, GRUBER ML, CHER L, HOCHBERG FH: Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: Long-term outcome. *J Neurosurg* 81:188, 1994.
GLASS J, HOCHBERG FH, TULTAR DC: Intravascular lymphomatosis. A systemic disease with neurologic manifestations. *Cancer* 71:3156, 1993.
GLIOMA META-ANALYSIS TRIALISTS (GMT) GROUP: Chemotherapy in adult high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359:1015, 2002.
GLOBUS JH, SILBERT S: Pinealomas. *Arch Neurol Psychiatry* 25:937, 1931.
GORSON KC, MUSAPHIR S, LATHI ES, WOLFE G: Radiation-induced malignant fibrous histiocytoma of the brachial plexus. *J Neurooncol* 26:73, 1995.
GRAUS F, KEIME-GUIBERT F, RENE R, et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: Analysis of 200 patients. *Brain* 124:1138, 2001.
GUINEE D JR, JAFFE E, KINGMA D, et al: Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 18:753, 1994.
GULTEKIN SH, ROSENFELD MR, VOLTZ R, et al: Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurologic symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 123:1481, 2000.
HAKUBA A, HASHI K, FUJITANI K, et al: Jugular foramen neurinomas. *Surg Neurol* 11:83, 1979.
HAMMOCK JF, KIMMEL DW, O'NEILL BP, et al: Paraneoplastic cerebellar degeneration: A clinical comparison of patients with and without Purkinje cell antibodies. *Mayo Clin Proc* 65:1423, 1990.
HARNER SG, LAWS ER: Clinical findings in patients with acoustic neurinoma. *Mayo Clin Proc* 58:721, 1983.
HARPER CG, STEWART-WYNNE EG: Malignant gliomas in adults. *Arch Neurol* 35:731, 1978.
HART MN, EARLE KM: Primitive neuroectodermal tumors of children. *Cancer* 32:890, 1973.
HENSON RA, URICH H: *Cancer and the Nervous System*. Oxford, England, Blackwell, 1982.
HO KK: Place of pegvisomant in acromegaly. *Lancet* 358:1743, 2001.
HOCHBERG FH, MILLER DC: Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 68:835, 1988.
HOUSE WF, HITSELBERGER WE: Acoustic tumors, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 17. Amsterdam, North-Holland, 1974, pp 666–692.
JACOBSON DM, THIRKILL CE, TIPPING SJ: A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 28:162, 1990.
JEFFERSON G: The tentorial pressure cone. *Arch Neurol Psychiatry* 40: 837, 1938.

Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A, et al: Leptomeningeal metastases: Comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphoma, and leukemias. *J Neurooncol* 9:225, 1990.

Katzenstein AA, Carrington CB, Liebow AA: Lymphomatoid granulomatosis. A clinicopathologic study of 12 cases. *Cancer* 43:360, 1979.

Kaufman B, Tomsak RL, Kaufman BA, et al: Herniation of the suprasellar visual system and third ventricle into empty sellae: Morphologic and clinical considerations. *Am J Roentgenol* 152:597, 1989.

Kendell BE, Lee BCP: Cranial chordomas. *Br J Radiol* 50:687, 1977.

Kennedy HB, Smith RJ: Eye signs in craniopharyngioma. *Br J Ophthalmol* 59:689, 1975.

Kepes JJ: *Meningiomas: Biology, Pathology, and Differential Diagnosis*. New York, Masson, 1982.

Kernohan JW, Sayre GP: *Tumors of the Central Nervous System*: Fasc 35. *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1952.

Kernohan JW, Uihlein A: *Sarcomas of the Brain*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1962.

Kernohan JW, Woltman HW: Incisura of the crus due to contralateral brain tumor. *Arch Neurol Psychiatry* 21:274, 1929.

Khalili K, Krynska B, Del Valle L, et al: Medulloblastomas and the human neurotropic polyomavirus JC virus. *Lancet* 353:1152, 1999.

Klatzo I: Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 26:1, 1967.

Kleihues P, Louis DN, Scheitthauer BW, et al: The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 215, 2002.

Klibanski A, Zervas NT: Diagnosis and management of hormonesecreting pituitary adenomas. *N Engl J Med* 324:822, 1991.

Kliman B, Kjellberg RN, Swisher B, Butler W: Proton beam therapy of acromegaly: A 20-year experience, in Black PM et al (eds): *Secretory Tumors of the Pituitary Gland*. New York, Raven Press, 1984, pp 191–211.

Kondziolka D, Lunsford D, McLaughlin MR, Flickinger JC: Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuroma. *N Engl J Med* 339:1426, 1998.

Kornblith PL, Walker MD, Cassady JR: *Neurologic Oncology*. New York, Lippincott, 1987, pp 159–161.

Kovacs K, Asa SL: *Functional Endocrine Pathology*. Boston, Blackwell Scientific, 1991.

Kramer W: Glomus jugulare tumors, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 18. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 435–455.

Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM: Primary CNS lymphoma. A whole brain disease? *Neurology* 59:1557, 2002.

Lamberts SWJ: The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors. *Endocrinol Rev* 9:417, 1988.

Lamszus K: Meningoma pathology, genetics, and biology. *J Neuropathol Exp Neurol* 63:275, 2004.

Landolfi JC, Thaler HT, DeAngelis LM: Adult brainstem gliomas. *Neurology* 51:1136, 1998.

Laurence KM, Hoare RD, Till K: The diagnosis of choroid plexus papilloma of the lateral ventricle. *Brain* 84:628, 1961.

Leibel SA, Scott CB, Loeffler JS: Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas with radiation therapy. *Semin Oncol* 21: 198, 1994.

Levin VA, Edwards MS, Wright DC, et al: Modified procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV 3) combination chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors. *Cancer Treat Rep* 64:237, 1980.

Levine AJ: Tumor suppressor genes, in Levine AJ, Schmidek HH (eds): *Molecular Genetics of Nervous System Tumors*. New York, Wiley-Liss, 1993, pp 137–143.

Levine AJ: The oncogenes of the DNA tumor viruses, in Levine AJ, Schmidek HH (eds): *Molecular Genetics of Nervous System Tumors*. New York, Wiley-Liss, 1993, pp 145–151.

Levitt LJ, Dawson DM, Rosenthal DS, Moloney WC: CNS involvement in the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 45:545, 1980.

Li C-Y, Witzig TE, Phyliky RL, et al: Diagnosis of B-cell non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system by immuno-cytochemical analysis of cerebrospinal fluid lymphocytes. *Cancer* 57:737, 1986.

Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ: Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 3:457, 1972.

Lobosky JM, Vangilder JC, Damasio AR: Behavioural manifestations of third ventricular colloid cysts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 1075, 1984.

Lopes MBS, Vandenberg SR, Scheithauer BW: The World Health Organization classification of nervous system tumors in experimental neurooncology, in Levine AJ, Schmidek HH (eds): *Molecular Genetics of Nervous System Tumors*. New York, Wiley-Liss, 1993, pp 1–36.

Louis DN, Pomeroy SL, Cairncross JG: Focus on central nervous system neoplasia. *Cancer Cell* 1:125, 2002.

Ludwig CL, Smith MT, Godfrey AD, Armbrustmacher VW: A clinicopathological study of 323 patients with oligodendrogliomas. *Ann Neurol* 19:15, 1986.

Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al: Anti-Ri: An antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 29:241, 1991.

MacCabe JJ: Glioblastoma, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 18. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 49–71.

MacCollin M, Willett C, Heinrich B, et al: Familial schwannomatosis: Exclusion of the NF-2 locus as the germline event. *Neurology* 60: 1968, 2003.

Mancall EL, Rosales RK: Necrotizing myelopathy associated with visceral carcinoma. *Brain* 87:639, 1964.

Martuza RL, Ojemann RG: Bilateral acoustic neuromas: Clinical aspects, pathogenesis and treatment. *Neurosurgery* 10:1, 1982.

Matson DD, Crofton FDL: Papilloma of choroid plexus in childhood. *J Neurosurg* 17:1002, 1960.

McCutcheon IE: Management of benign and aggressive intracranial meningiomas. *Oncology* 10:747, 1996.

Meyer A: Herniation of the brain. *Arch Neurol Psychiatry* 4:387, 1920.

Meyer FB, Ebersold MJ, Reese DF: Benign tumors of the foramen magnum. *J Neurosurg* 61:136, 1984.

Morita A, Meyer FB, Laws ER: Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg* 89:69, 1998.

Morita A, Piepgras DG: Tumors of the base of the skull, in Vinken PJ, Bruyn GW, Vecht C (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 68. Amsterdam, Elsevier 1997, pp 465–496.

Mørk SJ, Løken AC: Ependymoma—A follow-up study of 101 cases. *Cancer* 40:907, 1977.

Nugent JL, Bunn PA, Matthews MJ, et al: CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer* 44:1885, 1979.

Ojemann RG,Montgomery W,Weiss L: Evaluation and surgical treatment of acoustic neuroma. *N Engl J Med* 287:895, 1972.

Olivecrona H: The surgical treatment of intracranial tumors, in *Handbuch der Neurochirurgie*. Vol IV. Berlin, Springer-Verlag, l967, pp 1–300.

O'Neill BP, Buckner JC, Coffey RJ, et al: Brain metastatic lesions. *Mayo Clin Proc* 69:1062, 1994.

Osborne RH, Houlsen MP, Tijssen CC, et al: The genetic epidemiology of glioma. *Neurology* 57:1751, 2001.

Packer RJ: Chemotherapy for medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors of the posterior fossa. *Ann Neurol* 28:823, 1990.

Paone JF, Jeyasingham K: Remission of cerebellar dysfunction after pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. *N Engl J Med* 302:156, 1980.

Pappas CTE, White WL, Baldree ME: Pituitary tumors: Anatomy, microsurgery, and management. *Barrows Neurol Inst Q* 6:2, 1990.

Patchell RA, Tibbs PA,Walsh JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322:494, 1990.

Pencalet P, Maixner W, Sainte-Rose C, et al: Benign cerebellar astrocytoma in children. *J Neurosurg* 90:265, 1999.

Peterson K, DeAngelis LM: Weighing the benefits and risks of radiation therapy for low-grade glioma. *Neurology* 56:1225, 2001.

Peterson K, Rosenblum MK, Katanider H, Posner JB: Paraneoplastic cerebellar degeneration: I. A clinical analysis of anti-Yo antibodypositive patients. *Neurology* 42:1931, 1992.

Peterson K, Walker RW: Medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor in 45 adults. *Neurology* 45:440, 1995.

Pollack IF, Hoffman HJ, Humphreys RP, et al: The long-term outcome after surgical resection of dorsally exophytic brain-stem gliomas. *J Neurosurg* 78:859, 1993.

Pollock BE, Huston J: Natural history of asymptomatic colloid cysts of the third ventricle. *J Neurosurg* 91:364, 1999.

Polmeteer FE, Kernohan JW: Meningeal gliomatosis. *Arch Neurol Psychiatry* 57:593, 1947.

Pomeroy SL, Tamayo P, Gassenbeek M, et al: Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature* 415:436, 2002.

Posner J, Chernik NL: Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 19:575, 1978.

Posner JB: Primary lymphoma of the CNS. *Neurol Alert* 5:21, 1987.

Posner JB: *Neurologic Complications of Cancer*. Philadelphia, Davis, 1995.

Price RA, Johnson WW: The central nervous system in childhood leukemia: I. The arachnoid. *Cancer* 31:520, 1973.

Reifenberger G, Louis DN: Oligodendroglioma: Toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology. *J Neuropath Exp Neurol* 62:111, 2003.

Ribbert H: *Geschwulstlehre*. Bonn, Verlag Cohen, 1904.

Ringertz N: Grading system of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand* 27:51, 1950.

Robain O, Dulac O, Dommergues JP, et al: Necrotising leukoencephalopathy complicating treatment of childhood leukaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:65, 1984.

Ropper AH: Seronegative, non-neoplastic acute cerebellar degeneration. *Neurology* 43:1602, 1993.

Rosenberg GA, Saland L, Kyner WT: Pathophysiology of periventricular tissue changes with raised CSF pressure in cats. *J Neurosurg* 59: 606, 1983.

Rubinstein AB, Shalit MN, Cohen ML, et al: Radiation-induced cerebral meningioma: A recognizable entity. *J Neurosurg* 61:966, 1984.

Rubinstein LJ: Embryonal central neuroepithelial tumors and their differentiating potential. *J Neurosurg* 62:795, 1985.

Rubinstein LJ: *Tumors of the Central Nervous System*: Fasc 6, 2nd series. *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1972.

Rusciano D, Burger MM: Mechanisms of metastasis, in Levine AJ, Schmidek HH (eds): *Molecular Genetics of Nervous System Tumors*. New York, Wiley-Liss, 1993, pp 357–369.

Russell DS: Cellular changes and patterns of neoplasia, in Haymaker W, Adams RD (eds): *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1982, pp 1493–1515.

Schmidek HH: Some current concepts regarding medulloblastomas, in Levine AJ, Schmidek HH (eds): *Molecular Genetics of Nervous System Tumors*. New York, Wiley-Liss, 1993, pp 283–286.

Schold SC, Cho E-S, Somasundaram M, Posner JB: Subacute motor neuronopathy: A remote effect of lymphoma. *Ann Neurol* 5:271, 1979.

Schrell UM, Rittig NG, Anders M, et al: Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J Neurosurg* 86:840, 1997.

Seizinger BR, Roulean GA, Ozelius LJ, et al: Von Hippel–Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal carcinoma. *Nature* 332:268, 1988.

Shapiro WR: Therapy of adult malignant brain tumors: What have the clinical trials taught us? *Semin Oncol* 13:38, 1986.

Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BS, et al: Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 70:853, 1989.

Sheibani K, Battifora H, Winberg CD, et al: Further evidence that "malignant angioendotheliomatosis" is an angiotropic large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 314:943, 1986.

Smitt PS, Kinoshita A, Leeuw B, et al: Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 342: 21, 2000.

Sorenson SC, Eagan RT, Scott M: Meningeal carcinomatosis in patients with primary breast or lung cancer. *Mayo Clin Proc* 59:91, 1984.

Sparling HJ, Adams RD, Parker F: Involvement of the nervous system by malignant lymphoma. *Medicine* 26:285, 1947.

Tomlinson BE, Perry RH, Stewart-Wynne EG: Influence of site of origin of lung carcinomas on clinical presentation and central nervous system metastases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:82, 1979.

Verma A, Berger JR, Snodgrass S, Petito C: Motor neuron disease: A paraneoplastic process associated with anti-Hu antibody and smallcell lung carcinoma. *Ann Neurol* 40:112, 1996.

Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al: Potassium channel antibodyassociated encephalopathy: A potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 127:701, 2004.

Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al: A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 340:1788, 1999.

Waga S, Morikawa A, Sakakura M: Craniopharyngioma with midbrain involvement. *Arch Neurol* 36:319, 1979.

Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB: Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: Experience with 90 patients. *Cancer* 49:759, 1982.

Weiss HD, Richardson EP: Solitary brainstem metastasis. *Neurology* 28:562, 1978.

Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al: CRMP-5 neuronal antibody: Marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 49:164, 2001.

Yung WA, Horten BC, Shapiro WR: Meningeal gliomatosis: A review of 12 cases. *Ann Neurol* 8:605, 1980.

Zentner J, Wolf HK, Ostertun B, et al: Gangliogliomas: Clinical, radiological, and histopathological findings in 51 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1497, 1994.

Zimmerman HM: Brain tumors: Their incidence and classification in man and their experimental production. *Ann NY Acad Sci* 159:337, 1969.

Zülch KJ: *Brain Tumors, Their Biology and Pathology*, 3rd ed. New York, Springer-Verlag, 1986.

CAPÍTULO 32

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO (BACTERIANAS, MICÓTICAS, ESPIROQUETÓSICAS, PARASITARIAS) Y SARCOIDOSIS

Este capítulo se enfoca sobre todo en las infecciones piógenas o bacterianas del sistema nervioso central (CNS), como meningitis bacteriana, tromboflebitis séptica, absceso cerebral, absceso epidural y empiema subdural. Las infecciones granulomatosas del CNS —en particular tuberculosis, sífilis, otras infecciones por espiroquetas y algunas infecciones micóticas— también se discuten con cierto detalle. Asimismo, se presta consideración al sarcoide, enfermedad granulomatosa de causa no identificada, y las infecciones e infestaciones del CNS por riquetsias, protozoarios, gusanos y piojos.

Otras infecciones del sistema nervioso se tratan de manera más apropiada en secciones diversas de esta obra. Las anormalidades por exotoxinas bacterianas, como difteria, tétanos y botulismo, se estudian con otras toxinas que afectan el sistema nervioso (cap. 43). La lepra, que en esencia es una enfermedad de los nervios periféricos, se incluye en el capítulo 46 y la triquinosis, una infección especial de los músculos, se describe en el capítulo 48. Las infecciones víricas del sistema nervioso se tratan en un capítulo dedicado a ellas en virtud de su frecuencia e importancia (cap. 33).

INFECCIONES PIÓGENAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las infecciones piógenas alcanzan las estructuras intracraneales por una de dos vías: diseminación hematógena (émbolos de bacterias o trombos infectados) o extensión desde las estructuras craneales (oídos, senos paranasales, focos osteomielíticos en el cráneo, heridas craneales penetrantes o trayectos sinusales congénitos). En algunos casos, la infección es yatrógena y se introduce en el curso de una intervención quirúrgica cerebral o espinal, la colocación de una derivación ventriculoperitoneal o, en raras ocasiones, por una aguja de punción lumbar. Cada vez más la infección es nosocomial, es decir, adquirida en las instituciones hospitalarias; en los hospitales urbanos la meningitis nosocomial es tan frecuente como las variedades que no se adquieren en esos lugares (Durand y col.).

Se sabe sorprendentemente poco acerca de los mecanismos de la diseminación hematógena porque el material humano de necropsia rara vez proporciona la información respecto de este punto y los experimentos en animales consistentes en inyección de bacterias virulentas en la sangre suministran resultados un tanto contradictorios. El sistema nervioso no parece infectarse en la mayor parte de los casos de bacteriemia o septicemia; aun así, en ciertos casos el único antecedente manifiesto de meningitis es la bacteriemia por neumonía o endocarditis. La característica notable de la formación de absceso cerebral es la resistencia del tejido cerebral a la infección. La inyección directa de bacterias virulentas en el cerebro de un animal rara vez resulta en un absceso. En realidad, el trastorno se produce de manera sostenida sólo al inyectar medio de cultivo junto con las bacterias o al causar necrosis del tejido en el momento en que se inoculan las bacterias. En seres humanos, el infarto del tejido cerebral por oclusión arterial (trombosis o embolia) u oclusión venosa (tromboflebitis) parece ser un antecedente común y quizá necesario.

El mecanismo de la meningitis y el absceso cerebral por infección del oído medio y los senos paranasales es más fácil de comprender. Los espacios epidural y subdural del cráneo casi nunca son los sitios de las infecciones que se transportan por la sangre, en contraste con el espacio epidural espinal, donde tales infecciones casi siempre se introducen por la vía hematógena. Más aún, los huesos y la duramadre del cráneo (que en esencia constituye el periostio interior de los huesos craneales) protegen la cavidad craneal contra el ingreso de bacterias. Este mecanismo protector puede fracasar si hay supuración en el oído medio, las celdillas mastoideas o los senos frontales, etmoidales y esfenoidales. Están demostradas dos vías desde estos sitios de origen: a) pueden formarse trombos infectados en las venas diploicas y extenderse a lo largo de estos vasos hasta llegar a los senos durales (en los que drenan las venas diploicas) y, desde aquí, en sentido retrógrado, a lo largo de las venas meníngeas hacia el encéfalo; b) puede formarse un foco osteomielítico, con erosión de la tabla interna del hueso e invasión de la duramadre, espacio subdural, piaracnoides e incluso el encéfalo. Los autores observaron cada una de estas vías en algunos casos mortales de absceso epidural, empiema subdural, meningitis, sinusitis venosa craneal y tromboflebitis meníngea y absceso encefálico. Sin embargo, la vía por la que se produjo la infección no puede identificarse en muchos casos que llegan a la necropsia.

Con infección hematógena durante la evolución de una bacteriemia un solo tipo de microorganismo virulento logra casi siempre entrar en la cavidad craneal. En el adulto, los microorganismos patógenos más frecuentes son neumococos (*Streptococcus pneumoniae*), meningococos (*Neisseria meningitidis*), *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* y estafilococos; en el neonato, *Escherichia coli* y estreptococo del grupo B; y en el lactante y el niño, *H. influenzae*. En contraste, cuando se producen émbolos de material séptico desde infecciones pulmonares, fístulas arteriovenosas pulmonares o lesiones cardiacas congénitas, o bien la infección se extiende en forma directa desde los oídos o los senos, puede transmitirse más de un tipo de flora bacteriana común en estas fuentes. Tales “infecciones mixtas” plantean problemas terapéuticos difíciles. En estos últimos trastornos algunas veces la demostración de los microorganismos causantes fracasa, incluso a partir del pus de un absceso (en particular por técnicas inadecuadas de cultivo para microorganismos anaerobios y el uso previo de antibióticos). Las infecciones que siguen a los procedimientos neuroquirúrgicos o la inserción de un dispositivo craneal suelen ser estafilocócicas; un pequeño número se debe a flora mixta, incluidos anaerobios o microorganismos entéricos. En la determinación del microorganismo invasor más probable debe tomarse en cuenta la edad del paciente, la presentación clínica de la infección (adquirida en la comunidad, posquirúrgica o nosocomial), el estado inmunológico del individuo y las evidencias de enfermedades sistémicas y craneales locales.

MENINGITIS BACTERIANA AGUDA (LEPTOMENINGITIS)

Biología de las meningitis bacterianas

El efecto inmediato de las bacterias u otros microorganismos en el espacio subaracnoideo consiste en inducir una reacción inflamatoria en la piamadre y aracnoides y el líquido cerebroespinal (CSF). Puesto que el espacio subaracnoideo continúa alrededor del encéfalo, la médula espinal y los nervios ópticos, cualquier agente infeccioso que entre a alguna parte del espacio puede extenderse con rapidez por todo éste, incluso a los sitios más recónditos; en otras palabras, la meningitis siempre es cerebroespinal. La infección llega también a los ventrículos encefálicos, ya sea de modo directo desde los plexos coroideos o por reflujo a través de los agujeros de Magendie y Luschka.

La primera reacción a las bacterias o sus toxinas es hiperemia de las vénulas y los capilares meníngeos, además de incremento de la permeabilidad de estos vasos, seguido en poco tiempo por exudación de proteínas y migración de neutrófilos hacia la piamadre y el espacio subaracnoideo. El volumen del exudado subaracnoideo aumenta con rapidez, en particular alrededor de la base del encéfalo, y se extiende por las vainas de los nervios craneales y espinales y, por una distancia muy corta, hacia los espacios perivasculares de la corteza. Durante los primeros días, las células predominantes son neutrófilos maduros e inmaduros, muchos de ellos con bacterias fagocitadas. En unos cuantos días, los linfocitos y los histiocitos aumentan gradualmente en números relativos y absolutos. Durante este tiempo se produce exudado de fibrinógeno, que se convierte en fibrina después de unos días. En la parte final de la segunda semana aparecen células plasmáticas y su número se incrementa de manera subsecuente. Casi al mismo tiempo el exudado celular se vuelve organizado en dos capas: una exterior, justo por debajo de la membrana aracnoides, constituida por neutrófilos y fibrina, y una interior, cerca de la piamadre, compuesta sobre todo por linfocitos, células plasmáticas y células mononucleares o macrófagos. Aunque los fibroblastos empiezan a proliferar con prontitud, no son muy notables hasta la parte tardía de la evolución, durante la cual forman parte de la organización del exudado, lo que resulta en fibrosis de la aracnoides y loculación de sacos de exudado.

Durante el proceso de resolución las células inflamatorias desaparecen casi en el mismo orden en que aparecieron. Los neutrófilos comienzan a desintegrarse para el cuarto o quinto día y poco después, con el tratamiento, no aparecen nuevos. Los linfocitos, las células plasmáticas y los macrófagos desaparecen con más lentitud y algunos linfocitos y células mononucleares pueden permanecer en números pequeños por varios meses. La totalidad de la resolución depende en gran medida de la etapa en la que la infección se detiene. Quizá no se encuentre ningún cambio residual en la aracnoides si se controla en las fases incipientes. Después de una infección de varias semanas de duración sobreviene proliferación fibrosa permanente de las meninges que da lugar a una aracnoides engrosada, empañada u opaca y, a menudo, adherencias entre la piamadre y la aracnoides e incluso entre la aracnoides y la duramadre.

Desde las etapas incipientes de la meningitis también se observan cambios en las arterias subaracnoideas pequeñas y de tamaño intermedio. Las células endoteliales se edematizan, multiplican y apiñan en la luz. Esta reacción aparece en 48 a 72 horas y se incrementa durante los días siguientes. La vaina adventicia del tejido conjuntivo se infiltra con neutrófilos. En ocasiones se forman focos de necrosis en la pared arterial. Neutrófilos y linfocitos migran desde la adventicia hacia la región subíntima y a menudo forman una capa definida. Más tarde se presenta fibrosis de la subíntima. Ésta es la característica sobresaliente de casi todos los tipos de infecciones subagudas y crónicas de las meninges, pero de manera más notable de las meningitis tuberculosa y sifilítica (arteritis de Heubner). En las venas también puede ocurrir edema de las células endoteliales e infiltración de la adventicia. No se observa formación de la capa subíntima, como sucede en las arteriolas, pero puede haber infiltración difusa de toda la pared del vaso. En las venas afectadas de esta manera es en las que se encuentran más a menudo necrosis focal de la pared vascular y trombos murales. No suele desarrollarse tromboflebitis cortical de las venas de mayor tamaño antes del final de la segunda semana de la infección.

La inusual prominencia de los cambios vasculares se relaciona con sus peculiaridades anatómicas. La adventicia de los vasos subaracnoideos, tanto de arteriolas como de vénulas, está formada en realidad por una cubierta de membrana aracnoides, que siempre participa en el proceso infeccioso. Por lo tanto, en cierto sentido la pared vascular externa se afecta desde el inicio del proceso inflamatorio: una vasculitis infecciosa. La ocurrencia mucho más frecuente de trombosis en las venas que en las arterias tal vez se explique por las paredes más delgadas y el flujo más lento (quizás estasis) de sangre en las primeras.

Aunque los nervios espinales y craneales están rodeados por exudado purulento desde el principio de la infección, las vainas perineurales se infiltran por células inflamatorias sólo después de varios días. En casos excepcionales se produce infiltración del endoneurio y degeneración de las fibras mielínicas en algunos nervios, lo que conduce a formación de macrófagos grasos y proliferación de células de Schwann y fibroblastos. Más a menudo las fibras nerviosas sufren poco daño o ninguno. En ocasiones se encuentran infiltrados celulares en los nervios ópticos o los bulbos olfatorios.

La membrana aracnoides tiende a funcionar como una barrera eficaz contra la diseminación de la infección, pero de todas maneras puede ocurrir cierta reacción del espacio subdural (derrames subdurales). Esto se observa mucho más a menudo en los lactantes que en los adultos; según Snedeker y colaboradores, cerca de 40% de los lactantes con meningitis que tienen menos de 18 meses de edad desarrolla derrames subdurales. Como regla no hay pus subdural, sólo un exudado amarillento. En un porcentaje incluso más elevado de los casos se reconocen cantidades pequeñas de exudado fibrinoso en los cortes microscópicos que incluyen la duramadre craneal y en particular la espinal.

La acumulación de grandes cantidades de exudado fibrinopurulento alrededor de la médula espinal bloquea el espacio subaracnoideo espinal. La hidrocefalia se produce a causa del exudado en los agujeros de Magendie y Luschka o en el espacio subaracnoideo alrededor del puente y el mesencéfalo, que interfiere con el flujo de CSF desde los nichos laterales del cuarto ventrículo y la cisterna magna hacia las cisternas basales y las convexidades cerebrales. En las últimas etapas, las adherencias subaracnoideas fibrosas son un factor adicional y a veces el más importante porque interfieren con la circulación del CSF. Una secuela tardía infrecuente de la meningitis bacteriana es la *aracnoiditis adherente crónica* o *meningomielitis crónica*.

En las etapas tempranas de la meningitis pueden identificarse muy pocos cambios en la sustancia del encéfalo. Aparecen neutrófilos en los espacios perivasculares de Virchow-Robin, pero sólo entran en el encéfalo si hay necrosis. Después de varios días, los números de células de la microglia y los astrocitos aumentan, al principio en la zona más exterior y más tarde en todas las capas de la corteza. Los cambios relacionados de las células nerviosas pueden ser muy ligeros. Desde luego, cierto trastorno de las neuronas corticales debe ocurrir desde el principio de la infección para explicar la aparición de estupor, coma y crisis convulsivas que se observan tan a menudo, pero es necesario que transcurran varios días antes que pueda demostrarse algún cambio al microscopio. No está claro si estos cambios corticales son resultado de la difusión de toxinas desde las meninges, un trastorno circulatorio o algún otro

factor, como elevación de la presión intracraneal. Dicho de otra manera, los cambios anteriores no se deben a la invasión del parénquima cerebral por bacterias y, por lo tanto, deben considerarse como una encefalopatía no infecciosa. Cuando los macrófagos y los astrocitos se exponen a endotoxinas *in vitro*, las células sintetizan y liberan citocinas, de las cuales las más importantes son la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral. Se cree que estas citocinas estimulan y modulan la respuesta inmunológica local, pero también pueden afectar neuronas corticales.

En las etapas incipientes de la meningitis puede haber pocos cambios en el epéndimo y los tejidos subependimarios, pero en las etapas tardías siempre se identifican cambios definidos. El hallazgo más notorio es la infiltración de los espacios perivasculares subependimarios, y a menudo del tejido encefálico por leucocitos neutrófilos, y más tarde por linfocitos y células plasmáticas. La microglia y los astrocitos proliferan y estos últimos superan y sepultan en ocasiones los residuos de la túnica ependimaria. Los autores piensan que las bacterias pasan a través del recubrimiento ependimario y establecen esta reacción inflamatoria en parte porque esta secuencia de acontecimientos se favorece por una hidrocefalia en desarrollo, que estira y rompe el recubrimiento ependimario. Las acumulaciones de astrocitos subependimarios protruyen en el ventrículo y dan lugar a la ependimitis granular, que si es notable puede estrechar y obstruir el acueducto de Silvio. Al principio, el plexo coroideo se congestiona, pero en unos cuantos días se infiltra con neutrófilos y linfocitos y por último puede quedar cubierto por exudado. Como en el caso del exudado meníngeo, más tarde predominan linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Al final sobreviene la organización del exudado que cubre el plexo.

A medida que cualquier meningitis se vuelve crónica, el exudado de la piaracnoides tiende a acumularse alrededor de la base del encéfalo (meningitis basilar), lo que obstruye el flujo del CSF y produce hidrocefalia. El exudado también rodea los nervios craneales y causa neuropatías focales.

El lector puede tener dudas acerca de esta larga exposición de asuntos que son más patológicos que clínicos, pero sólo el conocimiento de los aspectos morfológicos de la meningitis permite comprender el estado clínico y sus secuelas. Las reacciones meníngeas y ependimarias a la infección bacteriana y las correlaciones clínicas de estas reacciones se resumen en el cuadro 32-1, que debe consultarse junto con esta sección.

Tipos de meningitis bacteriana

Casi cualquier bacteria que logra entrar en el cuerpo puede producir meningitis, pero son mucho más frecuentes *H. influenzae, N. meningitidis* y *S. pneumoniae*, que constituyen cerca de 75% de los casos esporádicos. En la actualidad, la infección por *L. monocytogenes* es el cuarto tipo más común de meningitis bacteriana no traumática o no quirúrgica en adultos. Los siguientes son causas menos habituales: *S. aureus* y estreptococos de los grupos A y D, por lo general en relación con absceso cerebral, absceso epidural, traumatismo craneoencefálico, procedimientos neuroquirúrgicos o tromboflebitis craneal; *E. coli* y estreptococos del grupo B en neonatos y las otras *Enterobacteriaceae* como *Klebsiella, Proteus* y *Pseudomonas*, que suelen introducirse como consecuencia de punción lumbar, anestesia raquídea o procedimientos de derivación para aliviar la hidrocefalia. Agentes patógenos meníngeos más raros son *Salmonella, Shigella, Clostridium, Neisseria gonorrhoeae* y *Acinetobacter calcoaceticus*, que puede ser difícil de distinguir de *Haemophilus* y *Neisseria*. En áreas endémicas, las *infecciones por micobacterias* (que se consideran más adelante) son tan frecuentes como las que se deben a otros agentes bacterianos. También asumen mayor importancia en los países desarrollados conforme el número de personas inmunosuprimidas aumenta.

Epidemiología

Las formas neumocócica, influenzal (*H. influenzae*) y meningocócica de la meningitis tienen distribución mundial y ocurren sobre todo durante el otoño, el invierno y la primavera y predominan en varones. Cada una tiene una incidencia anual hasta cierto punto constante, aunque parecen desarrollarse epidemias de meningitis meningocócica en ciclos aproximados de 10 años. Las cepas resistentes a fármacos aparecen con una frecuencia variable y dicha información, obtenida de los informes nacionales de vigilancia emitidos por los *Centers for Disease Control and Prevention* e informes de agencias locales y la vigilancia de infecciones en hospitales, tiene gran importancia práctica.

La meningitis por *H. influenzae*, que antes se hallaba en especial en lactantes y niños pequeños, se erradicó casi por completo en este grupo de edad como resultado de los programas de vacunación en los países desarrollados. Este microorganismo aún es común en naciones menos desarrolladas y ahora presenta una frecuencia creciente en los adultos (en Estados Unidos hay 15 000 casos por año). La *meningitis meningocócica* ocurre más a menudo en niños y adolescentes, pero también se observa a lo largo de la mayor parte de la vida adulta, con una brusca caída de su incidencia después de los 50 años de edad. La *meningitis neumocócica* predomina en los adultos muy jóvenes y viejos. Además del relacionado con la vacunación contra *H. influenzae*, quizás el mayor cambio en la epidemiología de la meningitis bacteriana es el incremento de la incidencia de infecciones nosocomiales, que explica 40% de los casos en los grandes hospitales urbanos (Durand y col.); los bacilos gramnegativos y los estafilococos representan una gran proporción de éstas. Resulta notable el informe de Schuchat y colaboradores, quienes encontraron que la incidencia general de meningitis bacteriana en Estados Unidos se redujo a la mitad en 1995, casi cinco años después de la introducción de la vacuna conjugada de *H. influenzae*. La tasa de incidencia anual (por 100 000) de los patógenos causantes es como sigue: *S. pneumoniae*, 1.1; *N. meningitidis*, 0.6; estreptococos del grupo B (neonatos), 0.3; *L. monocytogenes*, 0.2; y *H. influenzae*, 0.2.

Patogenia

Los tres agentes patógenos meníngeos más frecuentes son habitantes de la nasofaringe en una parte importante de la población y dependen de los antígenos antifagocíticos capsulares o de superficie para sobrevivir en los tejidos del huésped infectado. En gran medida expresan su patogenicidad por proliferación extracelular. Con base en la frecuencia con la que se detecta el estado de portador, es evidente que la colonización nasal no es una explicación suficiente para la infección de las meninges. Los factores que predisponen al paciente colonizado a la invasión del torrente sanguíneo, que es la ruta usual por la que las bacterias alcanzan las meninges, se desconocen pero incluyen antecedentes de infecciones víricas de las vías respiratorias superiores o, en el caso del *S. pneumoniae*, infecciones del pulmón. Una vez transportados por la sangre, es evidente que los neumococos, *H. influenzae* y los meningococos muestran una predilección única por las meninges, aunque los factores precisos de los que esta localización meníngea depende no están claros. Tampoco se sabe si los microorganismos entran en el CSF por el plexo coroideo o los vasos meníngeos. Se ha postulado que la alteración de la barrera hematocerebroespinal por traumatismos, endotoxinas circulantes o infección vírica inicial de las meninges facilita la entrada de las bacterias en el espacio subaracnoideo. Estos microorganismos, que son comensales en la mayoría de las personas, crean inmunidad, aunque las bacterias pueden penetrar la mucosa. Ciertas características del gérmen incrementan su capacidad para causar

Cuadro 32-1
Correlaciones clinicopatológicas en las reacciones meníngeas agudas, subagudas y crónicas

I. Inflamación meníngea aguda:
  A. *Piaracnoiditis pura*: cefalea, cuello rígido, signos de Kernig y Brudzinski. Estos signos dependen de la activación de reflejos protectores que acortan la columna vertebral y la inmovilizan. La extensión del cuello y la flexión de las caderas y las rodillas reducen el estiramiento sobre los elementos raquídeos inflamados; la resistencia a la flexión del cuello hacia delante (signo de Brudzinski) y la extensión de las piernas (signo de Kernig) abarca maniobras que se oponen a estos reflejos flexores protectores.
  B. *Encefalopatía subpial*: confusión, estupor, coma y convulsiones se relacionan con esta lesión. Las bacterias no penetran el tejido que está por debajo de la membrana pial; por ello es probable que el cambio sea tóxico (p. ej., citocinas). En algunos casos estos síntomas tienen como base un infarto cerebral por trombosis de una vena cortical.
  C. *Afección inflamatoria o vascular de las raíces de los nervios craneales*: parálisis oculares, debilidad facial y sordera son los signos clínicos principales. *Nota*: la sordera puede deberse también a infección del oído medio, extensión de la infección meníngea hacia el oído medio o efectos tóxicos de agentes antimicrobianos.
  D. *Trombosis de las venas meníngeas*: pueden aparecer crisis convulsivas focales, defectos cerebrales focales como hemiparesia, afasia (rara vez avanzada), el tercero o cuarto días siguientes al inicio de la infección meníngea, pero más a menudo después de la primera semana. Puede haber un infarto de la médula espinal.
  E. *Ependimitis, plexitis coroidea*: se duda que haya efectos clínicos reconocibles además de los de la meningitis y la hidrocefalia acompañantes.
  F. *Hernia cerebelosa o de hemisferio cerebral*: se debe a tumefacción (como en B) que causa compresión de la médula espinal cervical con cuadriplejía o signos de compresión mesencefálica del tercer nervio.

II. Formas más subagudas y crónicas de la meningitis:
  A. *Hidrocefalia a tensión*, causada al principio por exudado purulento alrededor de la base del encéfalo, más tarde por fibrosis meníngea y rara vez por estenosis del acueducto. En adultos se observan grados variables de alteración de la conciencia, posturas de descorticación (brazos en flexión, piernas extendidas), reflejos de empuñadura y succión e incontinencia de esfínteres. La presión del CSF puede estar elevada al principio; es posible que disminuya hasta límites normales (hidrocefalia a presión normal) conforme los ventrículos aumentan de tamaño y los plexos coroideos se comprimen. En los lactantes y los niños pequeños los signos principales son aumento del tamaño de la cabeza, abombamiento frontal, incapacidad para mirar hacia arriba (los ojos se vuelven hacia abajo y los párpados se retraen cuando el niño hace esfuerzos para mirar hacia arriba, lo que se conoce como signo de “puesta del sol o crepuscular”); en su forma más leve hay sólo retraso psicomotor, inestabilidad de la marcha e incontinencia.
  B. *Derrame subdural*: trastorno del estado de alerta, rechazo de los alimentos, vómito, inmovilidad, fontanelas abombadas y persistencia de la fiebre a pesar de la normalización del CSF. En lactantes, el derrame produce transiluminación intensificada. La principal posibilidad es tromboflebitis con infarto del encéfalo subyacente si la fiebre está presente pero la presión del CSF es normal y si los signos cerebrales de un lado son evidentes.
  C. *Infarto venoso o arterial extenso*: hemiplejía unilateral o bilateral, rigidez de descorticación o descerebración, ceguera cortical, estupor o coma con convulsiones o sin ellas.

III. Efectos tardíos o secuelas:
  A. *Fibrosis meníngea alrededor de los nervios ópticos o de la médula y las raíces espinales*: ceguera y atrofia óptica y paraparesia espástica con pérdida de la sensibilidad en los segmentos inferiores del cuerpo (aracnoiditis optoquiasmática y meningomielitis, respectivamente).
  B. *Meningoencefalitis crónica con hidrocefalia*: demencia, estupor o coma y parálisis (p. ej., parálisis general del demente). Si las raíces lumbosacras posteriores están lesionadas de manera crónica, el resultado es síndrome tabético.
  C. *Hidrocefalia persistente en el niño*: ceguera, detención de toda la actividad mental, hemiplejía espástica bilateral.

infección; ello es cierto en particular con los meningococos (véase Rosenstein y col.).

Las vías distintas a la corriente sanguínea por las que las bacterias pueden lograr acceso a las meninges son defectos neuroectodérmicos congénitos, sitios de craneotomía, enfermedades del oído medio y senos paranasales, en particular fístulas perilinfáticas, fracturas del cráneo y, en los casos de infección recurrente, desgarros durales por traumatismos remotos menores o mayores. En ocasiones, un absceso cerebral se rompe hacia el espacio subaracnoideo o los ventrículos, con lo que las meninges quedan infectadas. El aislamiento de estreptococos anaerobios, *Bacteroides, Actinomyces* o una mezcla de microorganismos del CSF debe sugerir la posibilidad de un absceso cerebral con meningitis relacionada.

Aspectos clínicos

Adultos y niños Los efectos clínicos iniciales de las meningitis bacterianas agudas son fiebre, cefalea intensa y rigidez de cuello (resistencia al movimiento pasivo al flexionar la cabeza hacia delante), algunas veces con crisis convulsivas generalizadas y un trastorno de la conciencia (es decir, somnolencia, confusión, estupor y coma). La flexión a nivel de la cadera y la rodilla como reacción a la flexión del cuello hacia delante (signo de Brudzinski) y la incapacidad para extender por completo las piernas (signo de Kernig) tienen el mismo significado que la rigidez del cuello, pero se inducen de manera menos consistente. En esencia, todos estos signos son parte de un reflejo flexor protector (una de las reacciones “nocifensivas” en términos de Fulton). La rigidez del cuello que forma parte de la rigidez paratónica o extrapiramidal no debe confundirse con la observada en la irritación meníngea. La primera es casi igual en todas las direcciones de los movimientos, en contraste con la de la meningitis, que se reconoce sólo o de manera predominante cuando se efectúa flexión hacia delante. Aún se discute si hay rigidez en los pocos grados iniciales de flexión del cuello o en la parte subsecuente del movimiento que es más específica para meningitis. En la experiencia de los autores, ha sido más sensible la última pero también se ha comprobado que es errónea para otros

trastornos; en consecuencia, la primera puede ser más específica de meningitis. El diagnóstico de la meningitis se dificulta cuando las manifestaciones iniciales consisten sólo en fiebre y cefalea, cuando la rigidez del cuello aún no se desarrolla y sólo se observa dolor en el cuello o el abdomen, o un estado de confusión febril o delirio. Además, la rigidez del cuello puede no ser evidente en el paciente profundamente estuporoso o comatoso ni en el lactante, como se indica más adelante.

Los síntomas que el síndrome meníngeo comprende son comunes a los tres tipos principales de meningitis bacterianas, pero ciertas características clínicas y el contexto en el que cada uno de ellos ocurre se correlacionan más de cerca con un tipo que con otro.

Siempre debe sospecharse *meningitis meningocócica* cuando la evolución es demasiado rápida (el delirio y el estupor pueden sobrevenir en cuestión de horas), cuando inicia mediante una erupción petequial o purpúrica, o por equimosis grandes y un aspecto lívido de la piel de las partes inferiores del cuerpo, en caso de un choque circulatorio y en especial durante los brotes locales de meningitis. Debido a que casi la mitad de las infecciones meníngeas se acompaña de un exantema petequial, su presencia exige instituir de inmediato antibioticoterapia, si bien con ciertas infecciones víricas (echovirus serotipo 9 y algunos otros enterovirus) es posible observar un exantema similar y asimismo en infecciones por *Staphylococcus aureus* y rara vez con otras meningitis bacterianas.

A la *meningitis neumocócica* la precede a menudo una infección pulmonar, de oídos, senos paranasales o válvulas cardiacas. De igual modo, debe sospecharse una causa neumocócica en alcohólicos, pacientes esplenectomizados, en los muy ancianos y en aquellos con meningitis bacterianas recurrentes, trayectos de senos dérmicos, anemia de células falciformes ("autoesplenectomizados") y fractura de la base del cráneo. Por otro lado, la meningitis por *H. influenzae* suele ocurrir después de infecciones de las vías respiratorias superiores y del oído en niños.

Los cuadros clínicos particulares sugieren otras causas bacterianas específicas. La meningitis en presencia de furunculosis o tras un procedimiento neuroquirúrgico debe plantear la posibilidad de infección por estafilococo positivo a coagulasa. Las derivaciones ventriculovenosas, que se insertan para el control de la hidrocefalia, son en particular proclives a la infección por estafilococos negativos a coagulasa. La infección por HIV, los trastornos mieloproliferativos o linfoproliferativos, los defectos en los huesos craneales (tumor, osteomielitis), las enfermedades de la colágena, el cáncer metastásico y el tratamiento con agentes inmunosupresores son situaciones clínicas que favorecen la invasión por agentes patógenos como Enterobacteriaceae, *Listeria, Acinetobacter calcoaceticus* y *Pseudomonas*, y algunas veces parásitos.

Los signos cerebrales focales en las etapas tempranas de la enfermedad, aunque rara vez notorios, son más frecuentes en las meningitis neumocócica y por *H. influenzae*. Algunos signos cerebrales focales transitorios pueden representar fenómenos posictales (parálisis de Todd); otros pueden relacionarse con una meningitis focal extraordinariamente intensa, por ejemplo acumulación de material purulento en una fisura de Silvio. Se observan crisis convulsivas más a menudo en la meningitis por *H. influenzae*. Aunque las crisis convulsivas son más comunes en lactantes y niños, resulta difícil juzgar su importancia porque los niños pequeños pueden convulsionarse a causa de fiebre de cualquier origen. Las lesiones cerebrales focales persistentes o las convulsiones resistentes al tratamiento, que se desarrollan más a menudo durante la segunda semana de la infección meníngea, se deben a una vasculitis infecciosa, como se describió antes —casi siempre con oclusión de las venas cerebrales superficiales e infarto del tejido cerebral. Las anomalías de los nervios craneales son muy frecuentes con meningitis neumocócica, el resultado de invasión de los nervios por exudado purulento y tal vez cambios isquémicos conforme el nervio atraviesa el espacio subaracnoideo.

Lactantes y neonatos Se dice que la meningitis bacteriana aguda durante el primer mes de la vida es más frecuente que en cualquier periodo subsecuente de 30 días. Supone diversos problemas especiales. Desde luego, los lactantes no pueden quejarse de cefalea, la rigidez del cuello quizás esté ausente y el médico cuenta sólo con signos inespecíficos de enfermedad general —fiebre, irritabilidad, somnolencia, vómitos y convulsiones— y una fontanela abombada que sugiere la presencia de infección meníngea. Se observan signos de irritación meníngea, pero sólo en el curso tardío de la enfermedad. Las claves para el diagnóstico oportuno son índice elevado de sospecha y empleo amplio de la punción lumbar. Esta última tiene importancia crucial y debe efectuarse antes de administrar cualquier antibiótico por otras infecciones neonatales. El régimen antibiótico suficiente para controlar un caso de septicemia puede permitir que la infección meníngea se vuelva latente y se reactive con más intensidad una vez que el tratamiento antibiótico para la infección general se interrumpe.

Algunos otros hechos de la evolución natural de la meningitis neonatal son notables. Es más frecuente en varones que en mujeres, con una tasa aproximada de 3:1. Las anormalidades obstétricas durante el tercer trimestre (nacimiento prematuro, trabajo de parto prolongado, rotura prematura de membranas fetales) ocurren a menudo en las madres de lactantes que desarrollan meningitis en las primeras semanas de la vida. El factor de mayor importancia en la patogenia de la meningitis es la infección materna (casi siempre una infección de vías urinarias o fiebre puerperal de causa no identificada). La infección en la madre y el lactante se debe con más frecuencia a enterobacterias gramnegativas, en particular *E. coli* y estreptococos del grupo B, y menos veces a *Pseudomonas, Listeria, S. aureus* o *epidermidis* (antes llamado *albus*), y estreptococos del grupo A. El análisis del material de necropsia indica que en la mayor parte de los casos la infección se produce en el momento del nacimiento o cerca de éste, aunque los signos clínicos de infección tal vez no se evidencien hasta que pasan varios días o una semana.

En los lactantes con meningitis hay que anticipar un *derrame subdural* unilateral o bilateral cualquiera que sea el tipo de bacteria. De acuerdo con Snedeker y colaboradores, la edad temprana, la evolución rápida de la enfermedad, una baja cuenta de células polimorfonucleares y una marcada elevación de las proteínas en el CSF se correlacionan con la formación de derrames. También estos atributos incrementan en grado considerable la posibilidad de que la meningitis se relacione con signos neurológicos. La transiluminación del cráneo es el método más sencillo para demostrar la presencia de derrame, pero la CT y la MRI son las pruebas diagnósticas definitivas. Cuando se aspira, la mayor parte de los derrames resulta estéril. Se necesitan aspiraciones sucesivas si la recuperación se retrasa y los signos neurológicos persisten. De acuerdo con la experiencia de los autores y la de otros, los pacientes en los que la meningitis se complica por derrames subdurales no son más propensos a experimentar signos neurológicos residuales respecto de los que no tienen derrames.

Examen del líquido cerebroespinal

Como ya se indicó, *la punción lumbar es una parte indispensable de la exploración de los pacientes con síntomas y signos de meningitis o cualquier individuo en quien se sospeche este diagnóstico*. La bacteriemia no es una contraindicación para la punción lumbar. Si se cuenta con pruebas clínicas de una lesión focal con elevación de la presión intracraneal, una primera etapa prudente es el estudio de CT e MRI de cráneo en busca de una lesión que ocupa espacio, pero en *la mayor parte de los casos esto no es necesario y la administración de antibióticos no debe demorarse*. Como intento para determinar la utilidad del estudio de CT antes de una punción lumbar, Hasbun y colaboradores identificaron varias características clínicas que era probable que se vincularan con una anormalidad en el estudio de pacientes con sospecha de meningitis; incluyeron una convulsión reciente, coma o confusión, parálisis de la mirada y otras. En opinión

de los autores, el hallazgo más sobresaliente fue que sólo 2% de 235 sujetos tuvó una lesión focal en masa que se juzgó como un riesgo para punción lumbar; muchos otros presentaron hallazgos interesantes en la CT, incluidos algunos con efecto de masa difuso. Este estudio no aclara completamente el problema de la seguridad de la punción lumbar, pero destaca que no es probable que los individuos que carecen de datos neurológicos mayores tengan hallazgos en este estudio que impidan la punción lumbar. Cualquier coagulopatía que implica el riesgo de una complicación hemorrágica por la punción lumbar debe revertirse a la brevedad, si es posible.

El dilema relacionado con el riesgo de promover la producción de hernia transtentorial o cerebelosa con la punción lumbar, incluso sin una masa cerebral, como se indica en los capítulos 2 y 17, se resuelve de modo favorable al efectuar la punción ante la sospecha razonable de meningitis. Las estimaciones más elevadas del riesgo se derivan de estudios como el de Rennick, quien informó una incidencia de 4% de empeoramiento en 445 niños sometidos a punción lumbar para el diagnóstico de meningitis aguda; la mayoría de las series suministra un número menor. Debe señalarse que un cono de presión cerebelosa (herniación amigdalina) puede ocurrir en la meningitis fulminante independiente de la punción lumbar; por lo tanto, es probable que el riesgo del procedimiento sea menor de lo que suele establecerse.

La *presión* del CSF se eleva de manera tan consistente (arriba de 180 mmH_2O) que el registro de una presión normal al inicio de la punción lumbar en un sujeto con sospecha de meningitis bacteriana origina la posibilidad de que la aguja tenga una oclusión parcial o el espacio subaracnoideo espinal esté bloqueado. Las presiones mayores de 400 mmH_2O sugieren la presencia de edema cerebral y el potencial para una herniación cerebelosa. Muchos neurólogos están a favor de la administración de manitol intravenoso si la presión es tan alta, pero esta práctica no asegura evitar la herniación.

La *pleocitosis* es diagnóstica. El número de leucocitos en el CSF varía de 250 a 100 000 por milímetro cúbico, pero el número habitual fluctúa entre 1 000 y 10 000. A veces, en caso de meningitis neumocócica y por influenza, el CSF contiene gran número de bacterias pero muy pocos neutrófilos durante estas primeras horas. Las cuentas de células superiores a 50 000 por milímetro cúbico originan la posibilidad de un absceso cerebral que se rompió hacia un ventrículo. Los neutrófilos predominan (85 a 95% del total), pero se encuentra una proporción incrementada de células mononucleares conforme la infección prosigue, sobre todo en la meningitis tratada de manera parcial. En las etapas tempranas, el examen citológico cuidadoso puede descubrir que algunas de las células mononucleares son mielocitos o neutrófilos jóvenes. Más tarde, a medida que el tratamiento logra su efecto, las proporciones de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos se incrementan de manera sostenida.

En la meningitis rara vez hay una hemorragia profusa o cantidades sustanciales de glóbulos rojos en el CSF y las excepciones son la meningitis por carbunco (véase Lanska) y ciertas infecciones víricas raras (Hantavirus, dengue, virus Ebola, etc.) y algunos casos de meningoencefalitis amebiana.

El contenido de *proteínas* es mayor de 45 mg/100 ml en más de 90% de los pacientes y en la mayoría se halla en los límites de 100 a 500 mg/100 ml. Por lo general, el contenido de *glucosa* disminuye hasta una concentración menor de 40 mg/100 ml, o menos de 40% de la concentración sanguínea de glucosa (medida de manera concomitante o en la hora anterior) en tanto esta última sea menor de 250 mg/100 ml. Sin embargo, en los *casos* atípicos o *negativos al cultivo* deben considerarse otros trastornos que se relacionan con reducción de la glucosa en el CSF. Éstos incluyen hipoglucemia de cualquier origen, sarcoidosis del CNS, meningitis micótica o tuberculosa y algunos casos de hemorragia subaracnoidea, carcinomatosis meníngea, inflamación por craneofaringioma o teratoma inducida por medios químicos o gliomatosis meníngea.

La *tinción de Gram del sedimento del CSF* permite identificar el agente causal en la mayor parte de los casos de meningitis bacteriana; los neumococos y *H. influenzae* se identifican de modo más fácil que los meningococos. Es posible que los números pequeños de diplococos gramnegativos contenidos en los leucocitos sean indistinguibles del material nuclear fragmentado, que también puede ser gramnegativo y de la misma forma que las bacterias. En estos casos, la delgada película de CSF sin centrifugar conduce por sí misma a la interpretación morfológica de manera más sencilla que el frotis del sedimento. El error más frecuente cuando se interpretan los frotis de CSF teñidos con tinción de Gram consiste en considerar los gránulos o los desechos precipitados como cocos grampositivos, o confundir los neumococos con *H. influenzae*. Estos últimos microorganismos pueden teñirse con intensidad en los polos de modo que dan la impresión de ser diplococos grampositivos y los neumococos viejos pierden a menudo su capacidad para adoptar una coloración grampositiva.

Los cultivos del CSF, que son positivos en 70 a 90% de los casos de meningitis bacteriana, se obtienen de mejor manera mediante la colección del líquido en un tubo estéril para inocular de inmediato placas de sangre, chocolate y agar de MacConkey, tubos de tioglucolato (para anaerobios) y al menos un cultivo más. La ventaja de usar estos medios consiste en que pueden cultivarse grandes cantidades de CSF. La importancia de obtener cultivos sanguíneos se discute más adelante.

El problema de identificar los microorganismos causales que no pueden cultivarse, en particular en pacientes que recibieron antibióticos, se supera mediante la aplicación de varias técnicas especiales de laboratorio. Una de ellas es la contrainmunoelectroforesis (CIE), técnica sensible que permite identificar los antígenos bacterianos en el CSF en cuestión de 30 a 60 minutos. Tiene utilidad especial en los sujetos con meningitis tratada de manera parcial, en los que el CSF aún contiene antígenos bacterianos pero no microorganismos identificados en frotis o que crecen en cultivo. Otros métodos serológicos de desarrollo más reciente, como el radioinmunoensayo, la aglutinación de partículas de látex y la prueba de inmunoabsorbancia ligada a enzimas (ELISA), pueden ser incluso más sensibles que la CIE. Un argumento en contra de estos procedimientos señala que no son costeables porque —en casi todos los casos en los que el antígeno puede detectarse— la tinción de Gram también muestra el microorganismo. El punto de vista de los autores es que las pruebas más caras aún son de cierta utilidad, sobre todo si la tinción de Gram es difícil de interpretar y cuando una o más dosis de antibióticos mostraron cultivos negativos. La amplificación genética mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es el avance más reciente y la técnica más sensible. El diagnóstico rápido podrá facilitarse conforme más se use en los laboratorios clínicos (Desforges; Naber), pero aun así es necesario promover el empleo cuidadoso de las preparaciones de tinción de Gram.

No es muy útil medir la concentración de los iones de cloruro en el CSF, pero suele encontrarse que es baja, lo que refleja deshidratación y niveles séricos de cloro bajos. En contraste, la deshidrogenasa de lactato (LDH) en el CSF, aunque se mide con poca frecuencia, puede tener valor diagnóstico y pronóstico. Un incremento de la actividad total de LDH se observa de manera consistente en los individuos que experimentan meningitis bacteriana; en su mayor parte se debe a las fracciones 4 y 5, que se derivan de los granulocitos. Las fracciones 1 y 2 de la LDH, que al parecer se derivan del tejido encefálico, sólo están un poco elevadas en caso de meningitis bacteriana pero se incrementan en forma aguda en los pacientes que sufren secuelas neurológicas o que fallecen más tarde. Las enzimas lisosómicas del CSF —derivadas de leucocitos, células meníngeas o plasma— también pueden estar aumentadas en la meningitis, pero la relevancia clínica de esta observación aún no se establece. Las concentraciones de ácido láctico en el CSF (determinadas mediante cromatografía de gas o análisis enzimático) también se elevan en las meningitis bacteriana y micótica (por arriba de 35 mg/100 ml) y pueden ayudar a distinguir estos trastornos de las meningitis víricas, en las que las concentraciones de ácido láctico se mantienen normales.

Otros datos de laboratorio Además de los cultivos del CSF *deben obtenerse siempre hemocultivos* porque son positivos en 40 a 60% de los sujetos con meningitis por *H. influenzae*, meningocócica y neumocócica y es posible que ofrezcan el único indicio definitivo respecto del agente causal. Los cultivos sistemáticos de la bucofaringe son a menudo tan confusos como útiles porque los neumococos, *H. influenzae* y los meningococos son habitantes habituales de la garganta de las personas sanas. En contraste, los *cultivos de la nasofaringe* pueden contribuir al diagnóstico, aunque muchas veces de forma tardía; la identificación de *H. influenzae* encapsulado o meningococos con grupos distintivos puede proporcionar un indicio etiológico de la infección meníngea. Por el contrario, la ausencia de dicho hallazgo antes del tratamiento antibiótico hace poco probable el origen por *H. influenzae* y meningococos. En general, la cuenta de leucocitos en la sangre está elevada y suelen estar presentes formas inmaduras. La meningitis puede complicarse después de varios días por hiponatremia grave, resultante de secreción inapropiada de hormona antidiurética (ADH).

Estudios radiológicos En los pacientes con meningitis bacteriana son esenciales las radiografías de tórax porque pueden descubrir una zona de neumonitis o absceso. Las radiografías de los senos paranasales y del cráneo suministran indicios de la presencia de osteomielitis craneal, sinusitis paranasal, mastoiditis u osteomielitis craneal, pero todos estos elementos anatómicos se observan mejor en los estudios de CT, que ocupan el lugar de las radiografías ordinarias en la mayor parte de los casos. La CT tiene utilidad particular en la identificación de lesiones que erosionan el cráneo o la columna vertebral y establecen una ruta de invasión bacteriana, como los tumores o defectos de la pared de los senos paranasales, así como durante la demostración de un absceso cerebral o empiema subdural. La MRI reforzada con gadolinio muestra el exudado meníngeo y la reacción cortical, y ambos tipos de imagen, con las técnicas apropiadas, delinean oclusiones venosas e infartos adyacentes.

Meningitis bacteriana recurrente

Se observa más a menudo en personas sometidas a algún tipo de derivación ventriculovenosa para el tratamiento de la hidrocefalia o quienes tienen una abertura dural cerrada de manera incompleta después de la intervención. Cuando la recurrencia no tiene un origen franco, siempre debe sospecharse un seno neuroectodérmico congénito o una conexión fistulosa entre los senos paranasales y el espacio subaracnoideo. En estos últimos casos la fístula tiene con más frecuencia un origen traumático (fractura previa de la base del cráneo) que uno congénito, aunque el intervalo entre la lesión y la crisis inicial de meningitis puede ser de varios años. Los sitios de traumatismo son los senos frontales o etmoidales, o la lámina cribosa, y *S. pneumoniae* es el agente patógeno más usual. Muchas veces refleja el predominio de estas cepas en los portadores nasales. Estos casos suelen tener buen pronóstico; la mortalidad es mucho menor que en los casos ordinarios de meningitis neumocócica.

La *rinorrea de CSF* se presenta en la mayor parte de los pacientes con meningitis postraumática, pero puede ser transitoria y difícil de identificar. Su presencia se sospecha por el inicio reciente de anosmia o la ocurrencia de secreción nasal acuosa de sabor salado cuyo volumen se incrementa cuando la cabeza está erguida. Una forma de confirmar la presencia de derrames del CSF consiste en medir la concentración de glucosa en las secreciones nasales; por lo general contienen poca, pero en la rinorrea de CSF la cantidad de glucosa se aproxima a la obtenida por punción lumbar (dos tercios del valor sérico). El sitio de un derrame de CSF se demuestra algunas veces mediante la inyección de un colorante, albúmina radiactiva o un material de contraste hidrosoluble en el espacio subaracnoideo espinal para después detectar su aparición en las secreciones nasales o su sitio de salida con estudios de CT. Esta prueba se realiza mejor después que la infección aguda cesa. La persistencia de la rinorrea del CSF requiere reparación quirúrgica.

Diagnóstico diferencial

No es difícil el diagnóstico de meningitis bacteriana a condición de que se conserve un índice alto de sospecha. *En pacientes febriles con letargo, dolor de cabeza o confusión de inicio súbito –incluidos quienes tienen febrícula– por lo general debe efectuarse una punción lumbar,* si no hay una explicación obvia de su estado. Es en particular importante recordar la posibilidad de meningitis en enfermos somnolientos, febriles y sépticos en una unidad de cuidado intensivo cuando no es aparente una fuente clara de fiebre. Una sepsis abrumadora por sí misma o la insuficiencia múltiple de órganos que ésta genera puede causar encefalopatía, pero si se presenta meningitis es imperativo identificarla de manera temprana para decidir el antibiótico de elección. Lo mismo puede decirse del sujeto alcohólico confuso. Con mucha frecuencia los síntomas se atribuyen a la intoxicación o la abstinencia alcohólicas, o bien a encefalopatía hepática, hasta que el examen del CSF revela meningitis. Aunque este método puede resultar negativo en muchos exámenes del CSF, es preferible a la consecuencia de pasar por alto una meningitis bacteriana. La meningitis vírica (que es por mucho más común que la meningitis bacteriana), la hemorragia subaracnoidea, la meningitis química (posterior a punción lumbar, anestesia raquídea o mielografía) y las meningoencefalitis tuberculosa, por leptospiras y sarcoide y hongos forman parte del diagnóstico diferencial, como se expone en secciones posteriores.

Diversas meningitis no bacterianas también deben considerarse en el diagnóstico diferencial cuando la meningitis recurre de manera repetida y todos los cultivos son negativos. Este grupo incluye infecciones por virus de Epstein-Barr (EBV); enfermedad de Behçet, que se caracteriza por ulceración recurrente de la mucosa bucofaríngea, uveítis, orquitis y meningitis; la llamada meningitis de Mollaret, que consiste en crisis recurrentes de fiebre y cefalea además de signos de irritación meníngea (y que en muchos casos se debe a herpes simple, como se señala en el cap. 33), y el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, en el que la meningitis recurrente se relaciona con iridociclitis y despigmentación del pelo y la piel. En estos tipos recurrentes el CSF puede albergar un gran número de linfocitos y polimorfonucleares pero no bacterias, y el contenido de glucosa no se reduce (véase la discusión de la meningitis crónica y recurrente en la pág. 635). Las meningitis carcinomatosa y linfomatosa rara vez se presentan como una forma fulminante de meningitis bacteriana, como se analiza en el capítulo 31, pero en ocasiones lo hacen y la fórmula del CSF puede ser similar. Pocas veces un caso fulminante de angitis cerebral o linfoma intravascular aparece con cefalea, fiebre y confusión en conjunción con una reacción inflamatoria meníngea.

Las otras enfermedades supurativas intracraneales y su diferenciación de la meningitis bacteriana se estudian más adelante en este capítulo.

Tratamiento

La meningitis bacteriana es una urgencia médica. Las primeras medidas terapéuticas tienen como finalidad mantener la presión arterial, tratar el choque séptico (restitución de volumen, terapia con agentes presores) y elegir un antibiótico bactericida para el microorganismo establecido o sospechado que sea capaz de entrar en el CSF en cantidades eficaces. *El tratamiento debe iniciarse mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas* y modificarse más tarde de acuerdo con los hallazgos. Aunque antes bastaba

Cuadro 32-2
Tratamiento empírico de la meningitis bacteriana

EDAD DEL PACIENTE	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO[a]
0 a 4 semanas	Cefotaxima más ampicilina
4 a 12 semanas	Cefalosporina de tercera generación más ampicilina (más dexametasona)
3 meses a 18 años	Cefalosporina de tercera generación más vancomicina (± ampicilina)
18 a 50 años	Cefalosporina de tercera generación más vancomicina (± ampicilina)
>50 años	Cefalosporina de tercera generación más vancomicina más ampicilina
Estado de inmunocompromiso	Vancomicina más ampicilina y ceftacidima
Fractura de la base del cráneo	Cefalosporina de tercera generación más vancomicina
Traumatismo craneoencefálico; procedimiento neuroquirúrgico	Vancomicina más ceftacidima
Derivación del CSF	Vancomicina más ceftacidima

[a] Para todas las edades a partir de los tres meses en adelante un tratamiento alterno incluye meropenema más vancomicina (no proporciona cobertura contra *Listeria*). Para la alergia grave a la penicilina se consideran vancomicina y cloranfenicol (para meningococos) y trimetoprima/sulfametoxazol (para *Listeria*). Se informa una alta tasa de fracaso con cloranfenicol en pacientes con neumococo resistente al medicamento.

con la penicilina para tratar casi todas las meningitis adquiridas fuera del hospital, la elección inicial del antibiótico se complica cada vez más por la aparición de cepas resistentes de las bacterias causantes de la meningitis. La selección de fármacos para combatir las infecciones nosocomiales plantea dificultades especiales.

En los últimos años muchos informes documentaron una incidencia creciente de neumococos aislados que también tienen una relativa alta resistencia a la penicilina, que alcanza 50% en algunos países europeos. Los cálculos actuales para algunas áreas de Estados Unidos refieren que 15% de estos aislados es hasta cierto grado resistente a la penicilina (la mayor parte tiene un nivel relativamente bajo de resistencia). En el decenio de 1970 se reconocieron las cepas de *H. influenzae* tipo B, productoras de lactamasa beta y por tanto resistentes a la ampicilina y la penicilina. En la actualidad, 30% de los aislados de *H. influenzae* producen la enzima lactamasa beta, pero casi todos aún son sensibles a las cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones (cefotaxima, cefoperazona, ceftizoxima, etc.).

Quagliarello y Scheld revisaron las recomendaciones para la institución de un tratamiento empírico de las meningitis, que se resume con modificaciones en el cuadro 32-2. Es probable que en niños y adultos los mejores agentes terapéuticos iniciales para los tres tipos principales de meningitis adquiridas en la comunidad sean las cefalosporinas de tercera generación. En áreas con números sustanciales o crecientes de neumococos muy resistentes a la penicilina debe prestarse consideración a la adición de vancomicina y rifampicina hasta que la susceptibilidad del microorganismo aislado se establezca. Debe añadirse ampicilina al régimen en los casos en los que se sospecha meningitis por *Listeria*. El cloranfenicol es una alternativa adecuada cuando la alergia grave a la penicilina y las cefalosporinas impiden su administración.

Los aislados de sangre o CSF de un microorganismo muy resistente exigen utilizar ceftriaxona, con adición de vancomicina y rifampicina. Cuando menos en Estados Unidos, *N. meningitidis* aún es muy sensible a la penicilina y ampicilina. Variaciones regionales y cambios constantes en los microorganismos infectantes inducidos por antibióticos subrayan la necesidad de recordar constantemente la resistencia farmacológica en el área local del médico, en especial en infecciones neumocócicas. Durante todo el curso terapéutico es necesario tener acceso a un laboratorio confiable que pueda llevar a cabo pruebas de resistencia farmacológica rápidas y detalladas.

En los casos de meningitis por *S. aureus*, incluidas las secundarias a procedimientos neuroquirúrgicos y lesión encefálica grave, la administración de vancomicina y cefepima es una conducta razonable; este segundo fármaco suministra mejor actividad contra *S. aureus* que la ceftacidima (ambos son ineficaces para los patógenos resistentes a la meticilina). El tratamiento puede alterarse o simplificarse mediante el uso de vancomicina o nafcilina solas tras determinar la sensibilidad del microorganismo. Las dosis recomendadas de los principales antibióticos se indican en el cuadro 32-3 y el antibiótico de elección para el tratamiento óptimo de bacterias específicas aisladas se lista en el cuadro 32-4.

Duración del tratamiento La mayor parte de los casos de meningitis bacteriana debe tratarse durante un periodo de 10 a 14 días, excepto cuando hay un foco parameníngeo de infección persistente (origen ótico o sinusal). Los antibióticos se administran en dosis completas por vía parenteral (de preferencia intravenosa) durante todo el periodo de tratamiento. Los fracasos terapéuticos con ciertos fármacos, de manera notable la ampicilina, pueden atribuirse a la administración oral o intramuscular, que tiene como resultado concentraciones insuficientes en el CSF. No se requieren punciones lumbares repetidas para valorar los efectos del tratamiento en

Cuadro 32-3
Dosis de antimicrobianos recomendadas para la meningitis bacteriana en adultos con funciones renal y hepática normales[a]

ANTIMICROBIANO	DOSIS DIARIA TOTAL	INTERVALO POSOLÓGICO, HORAS
Amicacina[b]	15 mg/kg	8
Ampicilina	12 g	4
Cefepima	4-6 g	8-12
Cefotaxima	12 g	4-6
Ceftacidima	6 g	8
Ceftriaxona	4 g	12-24
Cloranfenicol[c]	6 g	6
Ciprofloxacina	800-1 200 mg	12
Gentamicina[b]	5 mg/kg	8
Linezolida	1 200 mg	12
Meropenema[d]	3-6 g	8
Nafcilina	9-12 g	4
Oxacilina	9-12 g	4
Penicilina G	24 millones de unidades	4
Quinupristán-dalfopristán	22.5 mg/kg	8
Rifampicina[e]	600 mg	24
Tobramicina[b]	5 mg/kg	8
Trimetoprima-sulfametoxazol[f]	20 mg/kg	6-12
Vancomicina[b,g]	2-3 g	6-12

[a] A menos que se indique, el tratamiento se administra por vía intravenosa.
[b] No se utilizan aminoglucósidos como tratamiento único para meningitis. Deben vigilarse las concentraciones séricas máxima y mínima.
[c] Se recomiendan dosis más altas para meningitis neumocócica.
[d] Riesgo de convulsiones con meropenema.
[e] Administración oral.
[f] Dosis basada en el componente trimetoprima.
[g] Quizá sea necesario vigilar las concentraciones en CSF en pacientes muy graves. Se dispone de nuevos fármacos para infecciones estafilocócicas resistentes a meticilina, pero aún no se estudian bien en la meningitis estafilocócica: linezolida, quinupristino-dalfopristina y daptomicina.

Cuadro 32-4
Terapéutica antimicrobiana específica para la meningitis aguda

MICROORGANISMO	TERAPÉUTICA ESTÁNDAR	TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS
Bacterias		
Haemophilus influenzae		
Negativo a lactamasa B	Ampicilina	Cefalosporina de tercera generación;[a] cloranfenicol
Positivo a lactamasa B	Cefalosporina de tercera generación[a]	Cloranfenicol; cefepima
Neisseria meningitidis	Penicilina G o ampicilina	Cefalosporina de tercera generación;[a] cloranfenicol
Streptococcus pneumoniae		
CIM de penicilina <0.1 μg/ml (sensible)	Penicilina G o ampicilina	Cefalosporina de tercera generación;[a] cloranfenicol; vancomicina más rifampicina
CIM de penicilina 0.1-1.0 μg/ml (sensibilidad intermedia)	Cefalosporina de tercera generación[a]	Vancomicina; meropenema
CIM de penicilina ≥2.0 μg/ml (muy resistente)	Vancomicina más cefalosporina de tercera generación	Meropenema
Enterobacteriaceae	Cefalosporina de tercera generación[a]	Meropenema; fluoroquinolona; trimetoprima/sulfametoxazol, o cefepima
Pseudomonas aeruginosa	Ceftacidima o cefepima[b]	Meropenema; fluoroquinolona;[b] pipericilina
Listeria monocytogenes	Ampicilina o penicilina G[b]	Trimetoprima/sulfametoxazol
Streptococcus agalactiae	Ampicilina o penicilina G[b]	Cefalosporina de tercera generación;[a] vancomicina
Staphylococcus aureus		
Sensible a meticilina	Nafcilina u oxacilina	Vancomicina
Resistente a meticilina[d]	Vancomicina[c]	Linezolida, quinupristán-dalfopristán, daptomicina
Staphylococcus epidermidis		Vancomicina[c]

Clave: CIM = concentración inhibidora mínima.
[a] Cefotaxima o ceftriaxona.
[b] Debe considerarse la adición de un aminoglucósido.
[c] Debe considerarse la adición de rifampicina.
[d] Linezolida, quinupristán-dalfopristán y daptomicina son las alternativas más recientes para *Staphylococcus* resistentes a meticilina, pero se han estudiado pocos casos.

tanto se produzca una mejoría clínica progresiva. La glucosa del CSF puede permanecer baja muchos días tras la desaparición de los otros signos de infección y sólo debe causar preocupación si las bacterias persisten y el paciente se mantiene febril y enfermo.

La prolongación de la fiebre o la aparición tardía de somnolencia, hemiparesia o convulsiones debe suscitar la sospecha de derrame subdural, mastoiditis, trombosis de los senos, flebitis de las venas corticales o yugulares o absceso cerebral; todos requieren que la terapéutica continúe por un periodo más largo. La recaída bacteriológica después de interrumpir el tratamiento exige su reinstitución inmediata.

Corticoesteroides Los primeros estudios controlados no demostraron efectos benéficos de los corticoesteroides en el tratamiento de la meningitis piógena. El valor terapéutico de la dexametasona en niños y adultos que experimentan meningitis se reevaluó en estudios más recientes. En niños, aunque la mortalidad no se modificó en el principal estudio que condujeron Lebel y colaboradores, la fiebre cedió con mayor rapidez y la incidencia de sordera neurosensorial y otras secuelas neurológicas se redujo, sobre todo en los pacientes que presentaban meningitis por *H. influenzae*. Con estas bases se recomienda que el tratamiento de la meningitis de la infancia incluya la administración de dexametasona a dosis altas (0.15 mg/kg cuatro veces al día durante cuatro días), instituida tan pronto como sea posible.

A pesar de los resultados contradictorios de los primeros estudios sobre corticoesteroides en adultos, el estudio clínico de deGans y van de Beck demostró de manera persuasiva una disminución de la mortalidad y mejoría del resultado final total cuando se administra dexametasona, 10 mg, justo antes de la primera dosis de antibióticos y cada seis horas durante cuatro días. La mejoría se reconoció en gran parte en sujetos infectados con neumococos. Como resultado de la administración de corticoesteroides se redujo la incidencia de convulsiones y coma, pero no se afectaron las secuelas neurológicas, como la pérdida de la audición. A partir de varios estudios más pequeños, las autoridades en el campo de la meningitis bacteriana apoyan el suministro de dexametasona a las dosis mencionadas sólo si es posible iniciarla antes de los antibióticos, como en el estudio clínico principal, y únicamente en quienes tienen una infección neumocócica (véase Tunkel y Scheld). Estos investigadores también advierten contra el uso de este medicamento si hay choque séptico. Los autores prefieren utilizar corticoesteroides en casos de cualquier edad con infección siderante (presión del CSF muy alta o signos de herniación, cuenta bacteriana en CSF elevada con pleocitosis mínima y signos de insuficiencia suprarrenal aguda, es decir, el síndrome de Waterhouse-Friderichsen).

Otras formas de tratamiento No hay evidencias de que el drenaje repetido de CSF tenga eficacia terapéutica. En realidad, la presión elevada de este líquido durante la fase aguda de la meningitis bacteriana es sobre todo consecuencia del edema cerebral, en cuyo caso la punción lumbar puede predisponer a la hernia cerebelosa. No suele requerirse una segunda punción lumbar a fin de valorar la efectividad del tratamiento, pero quizá tenga valor cuando el paciente empeora sin explicación. El manitol y la urea se emplean con buenos resultados aparentes en algunos casos de edema cerebral grave con presiones iniciales de CSF extraordinariamente elevadas (400 mmH_2O). Al actuar como diuréticos osmóticos, estos agentes entran con lentitud en el tejido cerebral y su efecto neto es la disminución del contenido de agua en el encéfalo. Sin embargo, el manitol y la urea aún no se estudian de manera controlada para el tratamiento de la meningitis. Se administra una cantidad adecuada, aunque no excesiva, de solución salina isotónica por vía intravenosa (pero los líquidos con agua libre se evitan) y se prescriben anticonvulsivos cuando se presentan convulsiones. En niños debe tenerse cuidado particular para evitar la hiponatremia y la intoxicación por agua, que son causas potenciales de edema cerebral.

No es necesario suministrar los anticonvulsivos en forma rutinaria, pero deben instituirse si sobreviene una crisis convulsiva o existen signos de una oclusión venosa cortical.

Profilaxis Todos los contactos caseros de pacientes con meningitis meningocócica deben protegerse con antibioticoterapia. El riesgo de casos secundarios es pequeño en adolescentes y adultos, pero varía de 2 a 4% en menores de cinco años de edad y probablemente es más alto en personas de edad avanzada. Es eficaz una dosis de ciprofloxacina. Una alternativa suficiente es una dosis diaria oral de rifampicina —600 mg cada 12 horas en adultos y 10 mg/kg cada 12 horas en niños— por dos días. Cuando han transcurrido dos semanas o más desde el reconocimiento del caso índice, no se requiere profilaxis.

Como ya se mencionó, la inmunización contra *H. influenzae* redujo la incidencia de meningitis por este microorganismo. Además, muchas instituciones que albergan a adultos jóvenes, como los colegios y las corporaciones militares, instituyeron programas de inmunización contra *N. meningitidis*.

Pronóstico

La meningitis bacteriana sin tratamiento suele ser mortal. La mortalidad global de las meningitis por *H. influenzae* y meningocócica no complicadas permanece en cerca de 5% desde hace muchos años; en la meningitis neumocócica la tasa es bastante más alta (alrededor de 15%). La meningococemia fulminante, con meningitis o sin ella, también tiene una mortalidad elevada a causa del colapso vasomotor y el choque infeccioso acompañantes, relacionados con las hemorragias suprarrenocorticales que ocurren en estos casos (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). Un número desproporcionado de defunciones por meningitis tiene lugar en lactantes y ancianos. La tasa de mortalidad es muy alta en los recién nacidos, de 40 a 75% en las series publicadas y por lo menos la mitad de los que se recuperan manifiesta secuelas neurológicas graves. En adultos, la presencia de bacteriemia, coma, convulsiones y diversas enfermedades concomitantes —incluidos alcoholismo, diabetes mellitus, mieloma múltiple y traumatismo craneoencefálico— empeora el pronóstico. La tríada de meningitis neumocócica, neumonía y endocarditis tiene una tasa de mortalidad en particular elevada.

Muchas veces resulta imposible explicar la muerte del paciente con meningitis o por lo menos rastrear la evolución hasta un mecanismo específico único. Los efectos de la infección abrumadora con bacteriemia e hipotensión o edema cerebral y hernia cerebelosa participan con claridad en las defunciones de algunos pacientes durante las primeras 48 horas. Estos sucesos pueden presentarse en la meningitis bacteriana de cualquier causa; sin embargo, son más comunes en la infección meningocócica y neumocócica. Algunas de las muertes que ocurren más tarde durante la evolución de la enfermedad son atribuibles a insuficiencia respiratoria, a menudo consecuencia de neumonía por aspiración.

Se ha establecido que relativamente pocos de los pacientes que se recuperan de la meningitis meningocócica manifiestan defectos neurológicos residuales, en tanto que estos defectos se observan en por lo menos 25% de los niños que experimentaron meningitis por *H. influenzae* y hasta en 30% de los niños y adultos con meningitis neumocócica. En su informe de 87 adultos con meningitis neumocócica, Kastenbauer y Pfister resaltaron que la mortalidad aún es muy alta (24% en su serie) y que, como se comenta más adelante, en casi un tercio de los casos sobrevino la trombosis cerebral venosa o arterial. Tuvieron asimismo dos pacientes con mielitis adjunta. Los autores han observado dos casos de infarto de la médula cervical alta en meningitis bacterianas; hubo cuadriparesia e insuficiencia repiratoria como resultado de la compresión de las amígdalas cerebelosas por descenso (Ropper y Kanis). Como se comentó, aún no se aclara el papel de la punción lumbar en la promoción de esta complicación.

En un estudio prospectivo de 50 casos, Ferry y colaboradores encontraron en lactantes que sobrevivieron a la meningitis por *H. influenzae* que alrededor de la mitad era normal, en tanto que 9% tuvo problemas conductuales y casi 30% déficit neurológicos (convulsiones o deterioro de la audición, el lenguaje, la mentalidad y la función motora). En un informe de una serie personal de 185 niños que se recuperaban de meningitis bacteriana, Pomeroy y colaboradores hallaron que 69 aún no eran normales en términos neurológicos al final del primer mes; empero, después de un año sólo 26 mostraron anormalidades neurológicas; 18 tenían un déficit de la audición, 13 convulsiones afebriles y ocho múltiples déficit. El único indicador de predicción de convulsiones independiente fue la presencia de un déficit neurológico. Dodge y colaboradores identificaron que 31% de los niños con meningitis neumocócica tuvo pérdida sensorioneural de la audición persistente; en la meningitis meningocócica y por *H. influenzae* las cifras fueron 10.5 y 6%, respectivamente.

Las parálisis de nervios craneales, además de la sordera, tendieron a desaparecer depués de unas cuantas semanas o meses. En estas infecciones, la sordera se debe a la destrucción coclear supurativa o con menor frecuencia a los efectos ototóxicos de los antibióticos aminoglucósidos. Las bacterias llegan a la cóclea principalmente a través del acueducto coclear, que une el espacio subaracnoideo con la escala timpánica. Ello ocurre bastante temprano en el curso de la infección y la pérdida de la audición es obvia en el lapso de un día tras la meningitis; casi en la mitad de estos casos se resuelve la sordera. La hidrocefalia es una complicación rara que puede manifestarse meses después del tratamiento y a continuación requiere derivación si se afectan la marcha o la mentalidad. Quizá sea difícil determinar por bases clínicas si un estado de desequilibrio residual resulta de la hidrocefalia o el daño del octavo nervio.

Las complicaciones agudas de la meningitis bacteriana, las secuelas neurológicas inmediatas y tardías y las bases patológicas de estos defectos se sintetizan en el cuadro 32-1. Lambert resumió otros aspectos del tratamiento actual.

ENCEFALITIS POR INFECCIONES BACTERIANAS

Además de las endocarditis bacterianas aguda y subaguda, que pueden ocasionar embolia cerebral y reacciones inflamatorias características en el encéfalo (véase más adelante), otras diversas infecciones bacterianas generales pueden complicarse por un tipo especial de encefalitis o meningoencefalitis. Las tres más frecuentes son infecciones por *Mycoplasma pneumoniae, meningoencefalitis por L. monocytogenes* y *enfermedad de los legionarios*. Es probable que la borreliosis de Lyme deba incluirse en esta categoría, pero es más crónica y se describe después en este capítulo con las infecciones por espiroquetas. Las encefalitis por riquetsias (en particular la fiebre Q), que simulan una meningoencefalitis bacteriana, también se consideran más adelante en este capítulo. La enfermedad por arañazo de gato es otra causa rara de meningoencefalitis bacteriana. Las meningoencefalitis que se deben a brucelosis son muy poco frecuentes en Estados Unidos. La enfermedad de Whipple, revisada más adelante, que parece ser una invasión focal del cerebro por una bacteria nueva, también pertenece a esta categoría.

Infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* Este microorganismo, que causa de 10 a 20% de todas las neumonías, se vincula con varios síndromes neurológicos. La polineuritis de Guillain-Barré, neuritis craneal, miositis aguda, meningitis aséptica, mielitis transversa, encefalitis global, crisis convulsivas, cerebelitis, encefalomielitis aguda diseminada (posinfecciosa) y leucoencefalitis hemorrágica aguda (enfermedad de Hurst) se han notificado en

relación con neumonías por micoplasmas o con signos serológicos de infección (Westenfelder y col.; Fisher y col.; Rothstein y Kenny). Los autores observaron varios casos con un impactante síndrome cerebral, cerebeloso, del tallo cerebral o la médula espinal que se presentó durante o poco después de neumonía o traqueobronquitis por micoplasmas. Además de la cerebelitis, que es clínicamente similar a la enfermedad que sigue a la varicela, en algunos casos se informan síndromes encefalíticos poco comunes de coreoatetosis, crisis convulsivas, delirio, hemiparesia y edema cerebral agudo (síndrome de Reye). Se calcula que la incidencia de estas infecciones es de 1 en 1 000 infecciones por micoplasmas, pero alcanza 5% cuando se realiza una supervisión cuidadosa durante las epidemias. Muchos de los casos de los autores presentaron una cefalea prodrómica intensa. Al inicio de los síntomas neurológicos puede no haber signos de neumonía y en algunos sujetos sólo ocurre un síndrome respiratorio superior, en especial traqueobronquitis.

El mecanismo del daño cerebral que complica las infecciones por micoplasmas no se conoce, pero algunas evidencias recientes sugieren que el microorganismo está presente en el sistema nervioso central durante la enfermedad aguda. Hasta donde los autores tienen conocimiento el microorganismo sólo se cultivó del cerebro en un caso fatal, pero las técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) detectaron fragmentos del DNA de micoplasma en el CSF de varios pacientes (Narita y col.). En otros casos la naturaleza de las complicaciones neurológicas y su relación temporal con la infección por micoplasmas indica con claridad que operan factores autoinmunitarios secundarios, es decir, que éstos son casos de encefalomielitis posinfecciosa (un tipo de encefalomielitis aguda diseminada descrita en el cap. 36). La mayoría de los pacientes con la variedad infecciosa se recupera con pocas secuelas o ninguna, pero rara vez se informan fatalidades.

El CSF suele contener un número pequeño de linfocitos y otras células mononucleares y contenido de proteínas incrementado. El diagnóstico se establece por el cultivo del microorganismo del tubo respiratorio (que es difícil), mediante la elevación de los títulos séricos de anticuerpos de fijación del complemento IgG e IgM y anticuerpos de aglutinina fría en la sangre y el CSF, o por medio de técnicas de detección especializada de DNA del CSF.

Tratamiento La eritromicina y los derivados de la tetraciclina reducen la morbilidad, sobre todo por la erradicación de la infección pulmonar; los efectos de los antibióticos sobre las complicaciones del sistema nervioso se desconocen.

Infecciones por *Listeria monocytogenes* Es más probable que las meningoencefalitis por este microorganismo ocurran en individuos inmunosuprimidos y debilitados y es una causa bien conocida y a veces fatal de meningitis en el recién nacido. La meningitis es la manifestación neurológica habitual, pero se conocen numerosos casos de una verdadera encefalitis infecciosa bacteriana focal, rara vez con un CSF normal; la mayoría de los casos presenta pleocitosis que al principio puede ser polimorfonuclear. Entre 1929, cuando se descubrió el microorganismo, y 1962, cuando Gray y Killinger analizaron todos los casos publicados, se observó que 35% de 467 pacientes tuvo meningitis o meningoencefalitis como la manifestación primaria. La infección puede tomar la forma de una “romboencefalitis”, de manera más específica, varios días de cefalea, fiebre, náusea y vómito seguidos por parálisis asimétricas de los nervios craneales, signos de disfunción cerebelosa, hemiparesia, cuadriparesia o pérdida sensitiva. Se ha informado insuficiencia respiratoria. Ocho por ciento de 62 casos de encefalitis del tallo cerebral por *Listeria* que publicaron Armstrong y Fung ocurrió en sujetos inmunosuprimidos; los signos meníngeos estuvieron presentes en apenas la mitad de los individuos y el CSF mostró a menudo anormalidades ligeras engañosas. Los cultivos de CSF identificaron *Listeria* en sólo 40% de los casos (los cultivos sanguíneos fueron normales incluso con más frecuencia). De acuerdo con la experiencia de los autores, los primeros estudios de CT fueron normales; sin embargo, la MRI reveló signos anormales en el parénquima del tallo cerebral. La monocitosis, que da al microorganismo su nombre, se refiere a la reacción en la sangre periférica en conejos y no fue notoria en la sangre o el CSF de los casos de los autores. Uno de los pacientes de Lechtenberg y colaboradores presentó un absceso cerebral; otros tuvieron múltiples abscesos (Uldry y col.). A juzgar por los signos clínicos, en algunos casos la infección parece afectar el parénquima del tallo cerebral y la porción extraaxil de los nervios craneales.

Tratamiento El tratamiento consiste en ampicilina (1 g por vía intravenosa cada 4 h) en combinación con tobramicina (5 mg/kg por vía intravenosa divididos en tres dosis al día). El resultado a menudo es fatal si la condición del huésped está comprometida, pero la mayoría de los pacientes de los autores sin una enfermedad médica grave tiene una recuperación completa y rápida con tratamiento.

Enfermedad de los legionarios Este padecimiento respiratorio en potencia fatal, secundario al bacilo gramnegativo *Legionella pneumophila*, fue por primera vez una noticia médica en julio de 1976, cuando un gran número de miembros de la Legión Americana se enfermaron durante su convención anual en Filadelfia. La tasa de mortalidad fue alta. Además de la infección pulmonar franca se observaron con regularidad manifestaciones relacionadas con el CNS y otros órganos. Lees y Tyrrell describieron el caso de personas con afección cerebral grave y difusa, y Baker y colaboradores y Shetty y sus colegas otros casos con síndromes de afección cerebelosa o del tallo cerebral. Los detalles clínicos han variado. Una constelación consistió en cefalea, obnubilación, confusión aguda o delirio con fiebre elevada y pruebas de insuficiencia respiratoria; otro tomó la forma de temblor, nistagmo, ataxia cerebelosa, parálisis de los músculos extraoculares y de la mirada y disartria. Se han observado otras anomalías neurológicas, como secreción inapropiada de ADH o un síndrome de encefalomielitis más difusa o mielitis transversa, similar al observado con infecciones por micoplasmas. El CSF suele ser normal y los estudios de CT del encéfalo son negativos, una circunstancia que dificulta el diagnóstico. Las anormalidades neuropatológicas aún no se estudian. La sospecha de la enfermedad, con base en la posible exposición o la presencia de una neumonía atípica, debe apresurar las pruebas de anticuerpos séricos para el bacilo, que revelan valores altos en una semana a 10 días. En la mayoría de los pacientes los signos de alteración del CNS se resuelven con rapidez y por completo, aunque se registra una alteración residual de la memoria y ataxia cerebelosa. El bacilo *Legionella* no se ha aislado del encéfalo o el CSF hasta la fecha.

Tratamiento El tratamiento en adultos consiste en eritromicina, 0.5 a 1.0 g por vía intravenosa cada 6 horas por un periodo de tres semanas. Se cree que la combinación del análogo de la eritromicina acitromicina y ciprofloxacina (una quinolona) es más potente.

Encefalitis por arañazo de gato La bibliografía médica consigna cerca de 100 informes de casos de encefalitis por *enfermedad de arañazo de gato*. El microorganismo causal es un bacilo gramnegativo *Rochalimaea henselae* (antes *Bartonella henselae*). La enfermedad se inicia como una adenopatía axilar o cervical unilateral después de un arañazo en apariencia inocuo (rara vez una mordedura) por un gato infectado. Los casos familiares se iniciaron con una encefalopatía y fiebre alta (temperatura más elevada en comparación con la mayor parte de los otros microorganismos que son capaces de causar una encefalitis bacteriana), seguidas de convulsiones o estado epiléptico. El microorganismo también se ha

referido como la causa de vasculitis cerebral focal en individuos con sida, así como de neurorretinitis en pacientes inmunocomprometidos y con competencia inmunológica. La demostración de los títulos elevados en la fijación del complemento y la detección del microorganismo por medio de PCR o tinción de plata de un linfonodo extirpado son diagnósticas. Un solo título alto de anticuerpos es inadecuado para este propósito.

Tratamiento La eritromicina, el cloranfenicol o la doxiciclina parecen erradicar la infección; los antibióticos macrólidos son recomendables para los casos recalcitrantes. La mayoría de los pacientes se recupera por completo, pero un enfermo de los autores y algunos pocos publicados por otros murieron.

Carbunco Esta forma rara de meningoencefalitis se incluye aquí por el interés actual en *Bacillus anthracis* como arma de guerra. Lanska pudo reunir de la bibliografía el caso de 70 pacientes con infección meníngea, en su mayoría encefalopáticos. Se calculó que menos de 5% de los individuos infectados adquirirá una meningoencefalitis; en el brote estadounidense de 2001, sólo uno de 11 casos con neumonitis por carbunco tuvo esta complicación. Casi todos los casos se originaron por carbunco cutáneo, lo cual refleja la relevancia de la infección natural. Además de un curso típicamente fulminante después de un pródromo de uno o varios días, la característica excepcional fue una fórmula hemorrágica e inflamatoria del líquido raquídeo. En el material de necropsia fue notable la hemorragia subaracnoidea, lo que señala tal vez necrosis de la pared vascular como un efecto tóxico de *B. anthracis*. Aunque los aislados naturales son sensibles a la penicilina, las cepas por bioingeniería son resistentes; en consecuencia, al inicio suele recomendarse tratamiento combinado con rifampicina, vancomicina y ciprofloxacina o doxiciclina. Es incierto el beneficio de la antitoxina una vez que sobreviene la meningoencefalitis.

Brucelosis Esta enfermedad mundial del ganado doméstico se transmite con frecuencia a los seres humanos en áreas en las que la infección es enzoótica. En Estados Unidos la afección es bastante rara, con notificación anual de cerca de 200 casos o menos desde 1980. En el decenio de 1950 era una explicación de la fatiga crónica. La infección por *Brucella* atribuible a la ingestión de leche cruda aún es común en el Medio Oriente. En Arabia Saudita, por ejemplo, al Deeb y colaboradores informaron una serie de 400 casos de brucelosis, de los cuales 13 experimentaban afección del CNS (meningoencefalitis aguda, papiledema y aumento de la presión intracraneal, además de manifestaciones meningovasculares). El CSF mostró pleocitosis linfocítica e incremento del contenido de proteínas. Los títulos de anticuerpos en sangre y CSF fueron mayores de 1/640 y 1/128, respectivamente. El tratamiento prolongado con rifampicina, cotrimoxazol y doxiciclina suprimió la infección.

Enfermedad de Whipple Es un trastorno raro pero estudiado que predomina en hombres de mediana edad. La pérdida de peso, fiebre, anemia, esteatorrea, dolor y distensión abdominal, artralgias, linfoadenopatía e hiperpigmentación son las manifestaciones sistémicas habituales. Con menos frecuencia se relaciona con diferentes síndromes neurológicos. Hoy en día se sabe que es consecutiva a un bacilo grampositivo, *Tropheryma whippelii,* que reside de manera predominante en el intestino. La biopsia de la mucosa del yeyuno, que descubre macrófagos llenos con microorganismos positivos para el ácido peryódico de Schiff (PAS), es diagnóstica. También se identifican histiocitos positivos al PAS en el CSF y las regiones periventriculares, en los núcleos hipotalámico y tuberoso, o distribuidos de manera difusa en el encéfalo.

Las manifestaciones neurológicas suelen tomar la forma de una pérdida de la memoria o demencia lentamente progresiva de evolución subaguda o crónica temprana. Se observan con menor frecuencia que el síndrome demencial oftalmoplejía supranuclear, ataxia, convulsiones, mioclono, nistagmo y un movimiento oculomasticatorio muy característico que se describe como miorritmia (los autores creen que se trata más de un mioclono rítmico). El mioclono o espasmo rítmicos se presenta en brotes sincrónicos que incluyen varias regiones adyacentes, en especial ojos, mandíbula y cara. Las miorritmias casi siempre se acompañan de una paresia supranuclear de la mirada vertical que algunas veces afecta también los movimientos oculares horizontales. Se presume que las complicaciones neurológicas son el resultado de la infiltración del encéfalo por el microorganismo, pero aún no se establece de manera satisfactoria.

Cerca de la mitad de los pacientes experimenta una pleocitosis ligera y algunos de éstos tienen material positivo al PAS en el CSF. La imagenología cerebral registra una diversidad de anormalidades, ninguna característica, pero pueden encontrarse lesiones focales intensificadas y una imagen normal. El diagnóstico se establece sobre todo mediante la tinción de PAS de una biopsia intestinal (de yeyuno), complementada por la prueba de PCR del tejido intestinal o material de biopsia del encéfalo o un linfonodo. En casos de ataxia subaguda progresiva de la extremidad y la marcha en varones de edad madura o mayores, en quienes no se descubre una causa por medios menos invasivos, se justifica llevar a cabo estas pruebas (véase cap. 5). Rara vez pueden presentarse los síntomas neurológicos sin afección gastrointestinal (Adams y col.). En la revisión extensa de 84 casos de Louis y colaboradores, 71% tenía alteraciones cognitivas, la mitad con características psiquiátricas; 31% mioclono; 18% ataxia; y 20% las miorritmias oculomasticatorias y esqueléticas que son virtualmente patognomónicas de enfermedad de Whipple (Schwartz y col.).

Tratamiento Uno de los regímenes terapéuticos que se recomienda en la actualidad es un curso de penicilina y estreptomicina seguido de trimetoprima-sulfametoxazol o ceftriaxona que se continúa por un año. Un método alternativo incluye dos semanas de ceftriaxona seguidas de tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol o una tetraciclina durante un año. Se conocen casos resistentes a los antibióticos y de recaídas después del tratamiento con antibióticos. Para más detalles puede consultarse la revisión de Anderson.

"Encefalopatía tóxica aguda" Lyon y colaboradores describieron una "encefalopatía aguda de origen oscuro en niños", una enfermedad febril y en ocasiones mortal que no fue factible atribuir a infección directa del sistema nervioso. Durante la etapa máxima de una infección sistémica bacteriana o en ocasiones vírica, el niño se hunde en un coma, rara vez hay convulsiones, el cuello es dócil y el líquido raquídeo no muestra cambios o sólo unas cuantas células. Es indudablemente una enfermedad de diversas causas, entre ellas sobrecarga de líquido y desequilibrio electrolítico, síndrome de Reye (pág. 969) y, tal vez más a menudo, encefalitis posinfecciosa. No obstante, todavía se notifican casos como los de Thi y colaboradores, que sólo pueden clasificarse como una encefalopatía o encefalitis bacterianas no infecciosas. Es posible, pero no se ha comprobado, una relación con la "encefalopatía séptica" de adultos, que ha enfatizado el grupo de London, Ontario. En estos casos aún tiene cierta utilidad el término *encefalopatía tóxica aguda,* pero es necesario llevar a cabo una búsqueda cuidadosa para las causas de coma febril mejor caracterizadas.

EMPIEMA SUBDURAL

El empiema subdural es un proceso supurativo intracraneal (rara vez intraespinal) que se produce entre la superficie interior de la duramadre y la superficie exterior de la aracnoides. Se aplican diversos términos a este trastorno, entre otros *absceso subdural*, aunque el nombre apropiado es *empiema*, que indica supuración en un

espacio preformado. En contra de la opinión prevaleciente, el empiema subdural no es una rareza (su frecuencia se acerca a la quinta parte de la del absceso cerebral). Es sin duda más común en varones, una característica que carece de una explicación plausible.

La infección suele originarse en los senos frontales o etmoidales o, menos a menudo, los esfenoidales, y en el oído medio y las celdillas mastoideas. Como en el caso de la meningitis bacteriana, en el último decenio se han observado cada vez más casos después de intervenciones quirúrgicas de los senos paranasales y otras estructuras craneales. En lactantes y niños, y con poca frecuencia en adultos, puede diseminarse a partir de una leptomeningitis. La infección logra entrar en el espacio subdural por extensión directa a través del hueso y la duramadre o propagación desde una trombosis séptica de los senos venosos, en particular el seno longitudinal superior. Pocas veces la infección subdural es metastásica, proveniente de los pulmones infectados; más rara vez aún es secundaria a bacteriemia o septicemia. Algunas veces se extiende desde un absceso cerebral.

De nueva cuenta, es de interés que los casos de origen sinusal predominan en adolescentes y adultos jóvenes varones (Kaufman y col.). En tales situaciones, los microorganismos más frecuentes son estreptococos (no hemolítico y *viridans*), seguidos por estreptococos anaerobios (a menudo *S. milleri*) o *Bacteroides*. Con menos frecuencia los causantes son *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus* y *Pseudomonas*. En cerca de la mitad de los casos que no se relacionan con intervención quirúrgica, los microorganismos no pueden cultivarse ni se observan en la tinción de Gram. Los factores que producen empiema subdural más que absceso cerebral aún no se comprenden.

Patología Una acumulación de pus subdural, en cantidades que varían desde unos cuantos mililitros hasta 100 a 200, se encuentra sobre el hemisferio cerebral. El pus puede diseminarse hacia la fisura interhemisférica o confinarse en el sitio en que se encuentra; a veces se halla en la fosa posterior, sobre el cerebelo. La aracnoides, cuando se eliminan los exudados, está empañada y puede observarse trombosis de las venas meníngeas. El hemisferio cerebral subyacente está deprimido y en los casos mortales a menudo hay una hernia del lóbulo temporal ipsolateral. El examen microscópico descubre grados diversos de organización del exudado sobre la superficie interior de la duramadre e infiltración de la aracnoides subyacente con números pequeños de leucocitos neutrofílicos, linfocitos y células mononucleares. Los trombos en las venas cerebrales parecen iniciar a los lados de las venas que se hallan más cercanas al exudado subdural. Las capas superficiales de la corteza cerebral experimentan necrosis isquémica, que tal vez explique las convulsiones unilaterales y otros signos de trastorno de la función cerebral (Kubik y Adams).

Síntomas y hallazgos de laboratorio La evolución clínica suele incluir la referencia de sinusitis crónica o mastoiditis con una activación reciente que causa dolor local y aumento del exudado purulento nasal o auditivo. En los casos sinusales el dolor suele encontrarse por arriba de la ceja o entre los ojos; se relaciona con hipersensibilidad a la presión sobre estas partes y a veces con edema orbitario. El malestar general, fiebre y cefalea —al principio localizada y después intensa y generalizada y acompañada de vómito— son las primeras indicaciones de diseminación intracraneal. Unos cuantos días después se observa somnolencia y aumento del estupor, que progresa en poco tiempo hasta el coma. Casi al mismo tiempo aparecen los signos neurológicos focales, los más importantes de los cuales son crisis convulsivas motoras unilaterales, hemiplejía, hemianestesia, afasia y parálisis de la mirada conjugada lateral. La fiebre y la leucocitosis siempre se presentan y el cuello está rígido. Los casos que ocurren después de una intervención quirúrgica pueden ser más indolentes.

Los hallazgos habituales del CSF son incremento de la presión intracraneal, pleocitosis en los límites de 50 a 1 000/mm^3, predominio de células polimorfonucleares, elevación del contenido de proteínas (75 a 300 mg/100 ml) y valores normales de glucosa. El líquido suele ser estéril, pero en ocasiones el cultivo es positivo. La punción lumbar es riesgosa si el sujeto está estuporoso o comatoso y deben practicarse otros procedimientos diagnósticos.

Un estudio de CT permite observar las lesiones en el oído o los senos, o bien la erosión ósea. Las meninges que rodean el empiema se intensifican y la acumulación de pus puede verse con mayor grado de confianza mediante MRI. El empiema que sigue a la meningitis tiende a localizarse sobre la superficie inferior del lóbulo temporal y su visualización puede requerir cortes coronales.

Diversas alteraciones deben distinguirse en clínica del empiema subdural: meningitis bacteriana subaguda tratada, tromboflebitis cerebral, absceso cerebral (véase más adelante), encefalitis por herpes simple (pág. 638), leucoencefalitis hemorrágica necrosante aguda (pág. 792) y embolia séptica por endocarditis bacteriana (véase más adelante en este capítulo).

Tratamiento La mayor parte de los empiemas subdurales, para el momento en que se reconocen en clínica, requiere drenaje inmediato con múltiples orificios frontales agrandados con fresa o a través de una craneotomía en los casos de localización interhemisférica, subtemporal o en la fosa posterior. El procedimiento quirúrgico debe acompañarse de antibioticoterapia adecuada, que consiste en administración intravenosa de 20 a 24 millones de unidades de penicilina al día más una cefalosporina de tercera generación y metronidazol. Los hallazgos bacteriológicos o una fuente inusual supuesta pueden exigir un cambio a fármacos más apropiados, en particular cefalosporinas de última generación. La mayoría de los pacientes muere en siete a 14 días sin dicho tratamiento antimicrobiano e intervención quirúrgica. Por otra parte, los sujetos que se tratan con prontitud pueden tener una recuperación sorprendentemente buena, incluso la resolución total o parcial de sus déficit neurológicos focales.

Como sucede con ciertos abscesos cerebrales, las pequeñas colecciones subdurales de pus, que se reconocen mediante CT o MRI antes que sobrevengan el estupor y el coma, pueden reaccionar al tratamiento con grandes dosis de antibióticos nada más. La resolución (o ausencia) del empiema puede seguirse con facilidad mediante imágenes repetidas del encéfalo (Leys y col.).

ABSCESO CRANEAL EPIDURAL

Este trastorno casi siempre se relaciona con osteomielitis en un hueso del cráneo y se origina en una infección en el oído o los senos paranasales, o bien como consecuencia de un procedimiento quirúrgico, en particular si los senos frontales o la apófisis mastoides se abrieron o se insertó en ellos un dispositivo extraño. Rara vez la infección es metastásica o se extiende hacia el exterior desde una tromboflebitis del seno dural. Pus y tejido de granulación se acumulan sobre la superficie exterior de la duramadre, lo que la separa del hueso craneal. Los síntomas son los de un proceso inflamatorio local: dolor frontal o auricular, exudado purulento desde los senos o el oído y fiebre e hipersensibilidad local. Algunas veces el cuello está un poco rígido. No suele haber signos neurológicos de localización. En pocos casos rara vez sobreviene una crisis convulsiva focal o se afectan los nervios craneales quinto y sexto por infecciones del peñasco del temporal. Por lo general, el CSF está claro y bajo presión normal, pero a veces contiene unos cuantos linfocitos y neutrófilos (20 a 100 por mililitro) y una cantidad un poco alta de proteínas. El tratamiento consiste en administrar antibióticos dirigidos a los agentes patógenos apropiados, a menudo *S. aureus*. Más tarde tal vez sea necesario resecar el hueso enfermo del seno frontal o la apófisis mastoides, donde se originó la infección extradural, con taponamiento de la herida para garantizar el drenaje adecuado. Los resultados del tratamiento son casi siempre buenos.

Abscesos espinales epidural y subdural. Este tipo de abscesos poseen características clínicas únicas y constituyen urgencias neurológicas y neuroquirúrgicas importantes. Se comentan en el capítulo 44 con otras enfermedades de la columna vertebral y la médula espinal.

TROMBOFLEBITIS INTRACRANEAL SÉPTICA

Los senos durales drenan la sangre de todo el encéfalo hacia las venas yugulares. Los más grandes e importantes de estos senos, y los que suelen afectarse por infección, son el lateral (transverso), el cavernoso, el petroso y, menos a menudo, el longitudinal (sagital). Un sistema complejo de senos de menor importancia y venas cerebrales conecta estos grandes senos entre sí, así como con las venas diploicas y meníngeas, y las venas de la cara y el cuero cabelludo. Los senos venosos basilares se continúan con varios de los senos paranasales y de las celdillas mastoideas.

Por lo regular se encuentran evidencias de que la tromboflebitis de los grandes senos durales se extiende desde una infección manifiesta del oído medio y las celdillas mastoideas, los senos paranasales o la piel que rodea los labios, la nariz y los ojos. Estos casos se complican en ocasiones con otras formas de supuración intracraneal, incluidos meningitis, absceso epidural, empiema subdural y absceso cerebral. Algunas veces, una infección puede introducirse a causa de traumatismo directo de las grandes venas o los senos durales. Diversos microorganismos, entre ellos todos los que habitan de ordinario en los senos paranasales y la piel de la nariz y la cara, pueden provocar tromboflebitis intracraneal. Los estreptococos y los estafilococos son los microorganismos a los que se atribuye con más frecuencia la infección. Con excepción de la fiebre y el peor resultado final, los síndromes que se vinculan con flebitis séptica son similares a los consecutivos a trombosis blanda de las venas, como se comenta en el capítulo 34, en enfermedades cerebrovasculares.

Tromboflebitis séptica del seno lateral (transverso) En caso de tromboflebitis del seno lateral, que suele ocurrir después de infección crónica del oído medio, mastoides o peñasco del temporal, la otalgia y la hipersensibilidad mastoidea van seguidas, al cabo de unos cuantos días a algunas semanas, por cefalea generalizada y en ocasiones papiledema. No se observan otros signos neurológicos si la tromboflebitis se confina al seno transverso. La diseminación hacia el bulbo yugular puede suscitar el síndrome del agujero yugular (cuadro 47-1) y la infección de la confluencia de los senos (prensa de Herófilo o tórcula) conduce a la elevación de la presión intracraneal. Un seno lateral, casi siempre el derecho, es mayor que el otro, lo que puede explicar el aumento de la presión cuando se ocluye. La afección por contigüidad del seno sagital superior produce crisis convulsivas y signos cerebrales focales (véase más adelante). La fiebre, como en todas las formas de tromboflebitis intracraneal séptica, tiende a presentarse y es intermitente; es posible que otros signos de toxemia sean muy evidentes. Los émbolos infectados pueden liberarse hacia el torrente sanguíneo y producir petequias en la piel y las mucosas, así como sepsis pulmonar. El CSF suele ser normal pero es factible que muestre un número pequeño de células y elevación modesta de su contenido de proteínas.

La MRI y la CT reemplazaron a la venografía y la arteriografía cerebrales, además de las diversas pruebas que consisten en compresión de las venas yugulares en el diagnóstico de trombosis de senos venosos. Deben seleccionarse secuencias de MRI que sean apropiadas para el flujo sanguíneo lento en el sistema venoso cerebral y elegirse con mucho cuidado los planos de imágenes para que pasen por los senos venosos. La CT y la MRI excluyen también la presencia de absceso e hidrocefalia.

La piedra angular del tratamiento es la administración prolongada de grandes dosis de antibióticos. La anticoagulación, que muestra beneficios en la oclusión venosa aséptica, aún es de valor incierto pero suele administrarse (cap. 34).

Tromboflebitis séptica del seno cavernoso Por lo general, este padecimiento es secundario a infecciones de los senos etmoidales, esfenoidales o maxilares o de la piel que circunda los ojos y la nariz; algunas veces se origina en lo que parece ser una lesión inocua. En ocasiones no se reconoce una infección previa. Además de cefalea, fiebre elevada fluctuante y signos de toxicidad sistémica, se observan efectos locales característicos. La obstrucción de la vena oftálmica produce quemosis, proptosis y edema palpebral, frontal y nasal ipsolaterales. Las venas de la retina se ingurgitan y a esto pueden seguir hemorragias retinianas y papiledema. Sin embargo, más a menudo se pierde la visión en el ojo afectado por un mecanismo que aún no se aclara, quizá neuropatía óptica, como se señala más adelante, sin alteraciones visibles del fondo ocular. La afección de los nervios craneales tercero, cuarto y sexto y la división oftálmica del quinto, que se localizan en la pared lateral del seno cavernoso (fig. 34-32), produce ptosis, grados variables de parálisis ocular, dolor alrededor del ojo y pérdida de la sensibilidad sobre la frente. En unos cuantos días la diseminación a través del seno circular hacia el seno cavernoso opuesto induce síntomas bilaterales. La parte posterior del seno cavernoso puede infectarse a través de las venas petrosas superior e inferior sin que ocurra edema orbitario u oftalmoplejía, pero casi siempre con parálisis del abductor y facial. El CSF suele ser normal a menos que el problema se relacione con meningitis o empiema subdural.

El único tratamiento eficaz en la variedad fulminante, que se acompaña de trombosis de la porción anterior del seno, es la administración de grandes dosis de antibióticos activos contra los estafilococos positivos a coagulasa y a veces también contra agentes patógenos gramnegativos. Como en la flebitis séptica del seno lateral, algunas veces se emplean anticoagulantes, pero su valor aún no se comprueba. En los casos de los autores, las parálisis de los nervios craneales se resolvieron en gran medida, pero la pérdida visual tendió a permanecer, con datos que sugieren infarto de la porción retroorbitaria del nervio óptico; el mecanismo de esta complicación no se ha dilucidado. La trombosis del seno cavernoso debe diferenciarse de la mucormicosis de dicho seno y la celulitis orbitaria, que aparece en pacientes con diabetes no controlada, y de otras infecciones fúngicas (en particular *Aspergillus*), invasión carcinomatosa del hueso esfenoides y meningioma del ala del esfenoides.

Trombosis séptica del seno sagital (longitudinal) superior Esta anormalidad puede ser asintomática, pero más a menudo se produce un síndrome clínico de cefalea, crisis convulsivas unilaterales y debilidad motora, primero en un lado del cuerpo y luego en el otro, lo cual se debe a extensión de la tromboflebitis hacia las venas cerebrales superiores. Estos signos casi siempre se acompañan de papiledema y elevación de la presión intracraneal. La cefalea intensa es la queja típica en el paciente despierto. A consecuencia de la localización de la función en la corteza drenada por el seno, la parálisis adopta la forma de una monoplejía crural (miembro inferior) o, menos a menudo, de una paraplejía. Puede haber pérdida sensitiva en la misma distribución. También se observan hemianopsia homónima o cuadrantanopsia, afasia, parálisis de la mirada conjugada e incontinencia urinaria (en los casos bilaterales).

Como en la trombosis aséptica, la pérdida del líquido que drena en el seno sagital superior en la MRI es diagnóstica y el coágulo puede visualizarse si se utilizan las secuencias correctas. Un cambio semejante puede identificarse en las imágenes axiles de la CT intensificada con contraste al alterar las ventanas de visión para identificar el coágulo dentro de la porción posterior del seno sa-

gital. La CT efectuada al principio de la enfermedad sin infusión de medio de contraste también puede mostrar el coágulo de alta densidad dentro de las venas corticales, pero sólo si se estudia con cuidado y altera la ventana de visión en la consola del aparato.

El tratamiento consiste en suministrar grandes dosis de antibióticos y esperar hasta que el trombo se recanalice. Aunque no es un beneficio probado (como sucede en la trombosis venosa cerebral blanda), los autores usan heparina en dichas circunstancias, salvo que existan infartos hemorrágicos biparietales grandes. Por la elevada incidencia de oclusión de las venas corticales que drenan en el seno sagital y la naturaleza muy epileptógena del infarto venoso en cuestión, los autores administran anticonvulsivos de manera profiláctica, pero no existe un estudio clínico adecuado que guíe al clínico en este sentido. La recuperación de la parálisis puede ser completa, pero en otros casos el paciente permanece con convulsiones y grados variables de espasticidad en las extremidades inferiores.

Debe insistirse en que todos los tipos de tromboflebitis, en especial los que se relacionan con una infección del oído y los senos paranasales, pueden acompañarse de otras formas de infección purulenta intracraneal, como meningitis bacteriana, empiema subdural o absceso cerebral. El tratamiento de estas formas complicadas de infección debe individualizarse. Como regla, el mejor plan consiste en instituir tratamiento antibiótico para la enfermedad intracraneal y decidir, luego de ponerla bajo control, si se requiere operar el oído o el seno afectado. Operar sobre el foco primario antes de controlarlo con terapia médica presupone un desastre. En los casos complicados por meningitis bacteriana, la terapéutica de esta última suele tomar precedencia sobre la intervención quirúrgica de las complicaciones, como un absceso cerebral y un empiema subdural.

La *trombosis aséptica de los senos venosos intracraneales* y *las venas cerebrales* se estudia en el capítulo 34 (pág. 735), enfocado en las enfermedades vasculares cerebrales; en el capítulo 30, acerca de la circulación del CSF, se describen los aspectos de la presión intracraneal.

ABSCESO ENCEFÁLICO (CEREBRAL)

Con excepción de una proporción pequeña de los casos (cerca de 10%), en los que la infección puede introducirse desde el exterior (fracturas expuestas de cráneo, operaciones intracraneales, heridas por proyectil de arma de fuego), el absceso encefálico (llamado también cerebral, aunque éste es un término limitado al cerebro) siempre es secundario a un foco purulento en otras partes del cuerpo. Cerca de 40% de todos los abscesos encefálicos es consecutivo a enfermedad de los senos paranasales, el oído medio y las celdillas mastoideas. Alrededor de una tercera parte de los que se originan en el oído se ubica en la parte anterolateral del hemisferio cerebeloso y el resto en las partes media e inferior del lóbulo temporal. Los senos que se afectan más a menudo son los frontales y los esfenoidales y los abscesos que se derivan de ellos se encuentran en los lóbulos frontal y temporal, respectivamente. Las infecciones pulmonares purulentas (absceso, bronquiectasia) producen un número considerable de abscesos encefálicos.

Patogenia Los abscesos otógenos y rinógenos llegan al sistema nervioso por uno de dos caminos. Uno es la extensión directa, en la que el hueso del oído medio o los senos nasales se vuelve el asiento de osteomielitis, con inflamación y penetración subsecuentes de la duramadre y las leptomeninges por material infectado y creación de un trayecto supurativo hacia el encéfalo. De manera alternativa (o concomitante), la infección puede extenderse a lo largo de las venas. Además, la tromboflebitis de las venas piales y los senos durales al infartar el tejido encefálico lo vuelve más vulnerable a la invasión por material infeccioso. Las relaciones anatómicas estrechas del seno lateral (transverso) con el cerebelo explican la frecuencia con la que esta porción del encéfalo se infecta por vía venosa. La extensión a lo largo de los conductos venosos explica también por qué los abscesos se forman en ocasiones a distancia considerable del foco primario en el oído medio o los senos paranasales.

Cerca de la tercera parte de todos los abscesos encefálicos es metastásica, es decir, hematógena. La mayor parte puede rastrearse hasta endocarditis bacteriana aguda o un foco séptico primario en los pulmones o la pleura, como se indicó con anterioridad. Otros abscesos metastásicos pueden seguirse hasta un defecto cardiaco congénito o una malformación arteriovenosa pulmonar que permite que los émbolos infectados eludan la circulación pulmonar y lleguen de manera directa al encéfalo. Algunos casos se relacionan con órganos pélvicos infectados, infecciones de piel, amígdalas, abscesos dentales y osteomielitis de huesos no craneales. Sólo raras veces una meningitis bacteriana aguda ocasiona un absceso cerebral.

No es posible verificar el origen en cerca de 20% de todos los casos de absceso encefálico. Los abscesos metastásicos suelen situarse en el territorio distal de las arterias cerebrales medias y con frecuencia son múltiples, en contraste con los abscesos otógenos y rinógenos (fig. 32-1). Casi todos los abscesos encefálicos profundos, por ejemplo los del tálamo, tienen un origen sistémico. También debe hacerse notar que las características clínicas y radiológicas de un absceso simulan las de un tumor cerebral.

En cuanto al absceso cerebral, debe establecerse una distinción clara entre los efectos neuropatológicos de la endocarditis bacteriana subaguda y aguda. La *endocarditis bacteriana subaguda* (EBS), es decir, el tipo consecutivo a la implantación de estreptococos de baja virulencia (estreptococos alfa y gamma) o microorganismos semejantes en las válvulas previamente lesionadas por fiebre reumática o en un conducto arterioso permeable o un defecto del tabique interventricular, rara vez origina un absceso encefálico. Las lesiones cerebrales de la EBS se deben a oclusión embólica de los vasos por fragmentos de vegetaciones y bacterias, que provocan infarto del tejido encefálico y una reacción inflamatoria restringida alrededor de los vasos sanguíneos afectados y en las meninges suprayacentes ("cerebritis"). Los síntomas encefálicos de un accidente vascular cerebral pueden ser las primeras manifestaciones de la enfermedad. El CSF contiene un número moderado de leucocitos polimorfonucleares y a menudo también eritrocitos, pero su contenido de glucosa no disminuye y no hay supuración en el tejido encefálico o el espacio subaracnoideo. Se presupone que la cronicidad de la infección estreptocócica permite al cuerpo desarrollar inmunidad contra los microorganismos. Algunas veces la pleocitosis meníngea se relaciona con cefalea, cuello rígido y, raras veces, con alteraciones del conocimiento. Con el tiempo la arteria inflamada puede formar un aneurisma (micótico) que más adelante causa una hemorragia parenquimatosa o subaracnoidea (véase pág. 727).

A diferencia de la EBS, la forma más fulminante de la *endocarditis bacteriana aguda* —es decir, el tipo secundario a *Staphylococcus aureus*, estreptococo hemolítico, microorganismos gramnegativos o neumococos (todos ellos con la capacidad de afectar las válvulas normales)— con frecuencia da lugar a abscesos múltiples pequeños en el encéfalo y otros órganos del cuerpo. También puede desarrollarse meningitis purulenta o sobrevenir infartos o hemorragias meningocerebrales y con poca frecuencia aneurismas micóticos rotos. Rara vez los abscesos miliares progresan hasta volverse muy grandes, como se ilustra en la figura 32-1. Los signos cerebrales de evolución rápida en personas con endocarditis aguda (delirio, estado confusional, signos cerebrales focales leves) casi siempre se deben a infarto embólico o hemorragia. Cabe mencionar que no se ha demostrado que la anticoagulación disminuya la incidencia de embolización por endocarditis. En individuos con endocarditis en una válvula cardiaca protésica, puede continuarse la anticoagulación, pero con cautela, y se suspende este tratamiento si hay un infarto cerebral hemorrágico.

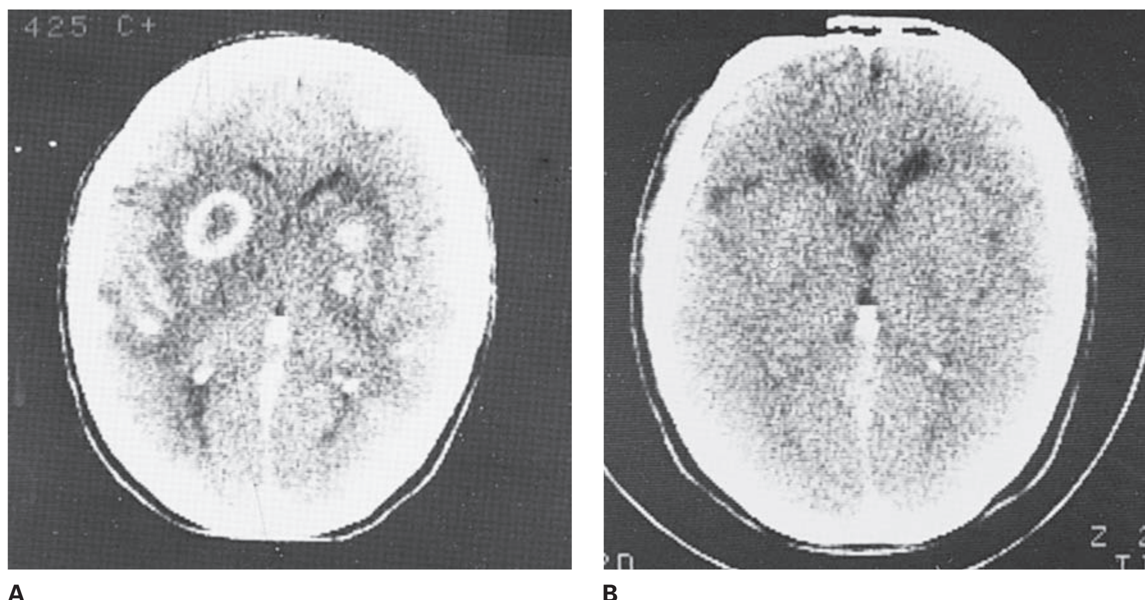


Figura 32-1. *A*, abscesos encefálicos múltiples relacionados con endocarditis bacteriana (*Staphylococcus aureus*) en un varón de 55 años de edad. El gran absceso en el hemisferio izquierdo muestra un reforzamiento anular característico. *B*, CT intensificada con contraste cuatro meses después de instituir tratamiento antibiótico. Los abscesos se resolvieron.

Se calcula que cerca de 5% de los casos de *cardiopatía congénita* se complica por absceso encefálico (Cohen, Newton). Desde otra perspectiva, en los niños más de 60% de los abscesos encefálicos se relaciona con cardiopatía congénita. El absceso suele ser solitario; este hecho, junto con la posibilidad de corregir la anomalía cardiaca subyacente, torna un asunto de importancia práctica considerable el reconocimiento del absceso encefálico en caso de cardiopatía congénita. Por algún motivo que aún no se aclara, el absceso encefálico que se vincula con cardiopatía congénita rara vez se observa antes del tercer año de la vida. La tetralogía de Fallot es con gran ventaja la anomalía más frecuente relacionada con absceso encefálico, pero este último puede ocurrir con los cortocircuitos de derecha a izquierda intracardiacos o intrapulmonares que permiten que la sangre venosa que regresa al corazón entre en la circulación general sin pasar primero por los pulmones. Los émbolos pulmonares, mediante una elevación retrógrada de la presión en el lado derecho del corazón, pueden abrir (hacer permeable) un agujero oval oculto. Las malformaciones arteriovenosas pulmonares tienen un efecto similar. Casi la mitad de los casos notificados de fístulas arteriovenosas pulmonares presenta también *telangiectasia de Osler-Rendu-Weber* y síntomas neurológicos. Cuando el efecto filtrante de los pulmones se esquiva, las bacterias o los émbolos infectados de muy diversos orígenes acceden al encéfalo, donde, con ayuda de los efectos de la estasis venosa y quizá del infarto, se establece un absceso. Al menos ésta es la teoría actual respecto de su mecanismo.

Etiología Los microorganismos más comunes que producen abscesos encefálicos son los estreptococos, muchos de los cuales son anaerobios o microaerófilos. Estos patógenos se encuentran a menudo en combinación con otras bacterias anaerobias, sobre todo *Bacteroides* y *Propionibacterium* (difteroides), y pueden combinarse con Enterobacteriaceae, como *E. coli* y *Proteus*. También los estafilococos ocasionan con frecuencia abscesos encefálicos, pero los neumococos, los meningococos y *H. influenzae* rara vez lo hacen. Además, en algunos casos se aíslan las bacterias superiores grampositivas *Actinomyces* y *Nocardia,* y ciertos hongos, de manera notable *Candida, Mucor* y *Aspergillus*. El tipo de microorganismo tiende a variar según sea el origen del absceso. Los abscesos estafilocócicos suelen ser consecuencias de traumatismos accidentales o quirúrgicos; los microorganismos intestinales casi siempre se relacionan con infecciones de los oídos y los estreptococos anaerobios son muchas veces metastásicos, originados en pulmón y senos paranasales. Los microorganismos que se relacionan con la endocarditis bacteriana aguda ya se mencionaron. La infección pulmonar con nocardia predispone a un absceso cerebral con este mismo microorganismo, a menudo en sujetos inmunosuprimidos; este diagnóstico debe ponerse en duda en ausencia de un infiltrado neumónico. Por consiguiente, el conocimiento del sitio del absceso y los antecedentes permiten instituir el tratamiento apropiado mientras se esperan los resultados de los cultivos bacterianos y micóticos.

Patología El exudado inflamatorio localizado, la trombosis séptica de los vasos y los agregados de leucocitos en degeneración representan la primera reacción a la invasión bacteriana del encéfalo. Alrededor del tejido necrótico se hallan macrófagos, células de astroglia, células de microglia y muchas venas pequeñas, algunas de las cuales muestran hiperplasia endotelial, contienen fibrina y están cubiertas por leucocitos polimorfonucleares. Hay edema intersticial en la sustancia blanca circundante. Durante esta etapa, que rara vez se observa durante la necropsia, la lesión está mal circunscrita y tiende a acrecentarse por coalescencia de focos inflamatorios. El término *cerebritis* se aplica en forma laxa a esta encefalitis supurativa local o absceso inmaduro.

La intensidad de la reacción empieza a disminuir en varios días y la infección tiende a volverse delimitada. El centro del absceso toma el carácter del pus; en la periferia los fibroblastos proliferan desde la adventicia de los vasos sanguíneos recién formados y constituyen tejido de granulación, que se identifica con facilidad al cabo de dos semanas tras el inicio de la infección. Conforme el absceso se torna más crónico, el tejido de granulación se sustituye por tejido conjuntivo colagenoso. Además se observa, sea en animales de experimentación o seres humanos, que la cápsula del absceso no es de espesor uniforme y muchas veces es más delgada en su superficie medial (paraventricular). Estos factores explican la propensión de los abscesos encefálicos a extenderse hacia la profundidad de la sustancia blanca, causar abscesos hijos o una cadena de abscesos y edema cerebral extenso y, en algunos casos, culminar en rotura catastrófica hacia los ventrículos.

Manifestaciones clínicas La cefalea es el síntoma inicial más frecuente del absceso intracraneal. Otros síntomas de presentación, en orden burdo de frecuencia, son somnolencia y confusión, crisis convulsivas focales o generalizadas y trastornos motores focales, sensitivos o del lenguaje. La fiebre y la leucocitosis no se presentan de manera consistente, según sea la fase de desarrollo del absceso al momento de la presentación (véase más adelante). En los sujetos que albergan infecciones crónicas de oído, senos paranasales o pulmones, una activación reciente de la infección puede preceder a la primera manifestación de los síntomas cerebrales. En los individuos sin un foco franco de infección pueden aparecer de manera repentina cefalea y otros síntomas cerebrales sobre un fondo de mala salud general o cardiopatía congénita. En algunos pacientes la invasión bacteriana del encéfalo puede ser asintomática o acompañarse sólo de un trastorno neurológico focal transitorio, por ejemplo cuando un émbolo séptico se alberga en una arteria del encéfalo. Algunas veces, la cefalea generalizada se acompaña de cuello rígido, lo que sugiere el diagnóstico de meningitis (en especial la tratada de manera incompleta).

Estos síntomas iniciales pueden mejorar en respuesta a los agentes antimicrobianos, pero en unos cuantos días o algunas semanas la cefalea recurrente, el funcionamiento lento del pensamiento, las crisis convulsivas focales o generalizadas y los signos francos de elevación de la presión intracraneal proporcionan signos de una lesión inflamatoria que ocupa espacio dentro del encéfalo. Los signos neurológicos de localización se hacen evidentes tarde o temprano pero, como en el papiledema, aparecen de manera hasta cierto punto tardía durante la evolución de la enfermedad. No obstante, como ya se señaló, algunos pacientes presentan sólo signos neurológicos focales.

Desde luego, la naturaleza de los defectos neurológicos focales depende de la situación del absceso. En el absceso del lóbulo temporal, la cefalea en las etapas iniciales suele ubicarse en el mismo lado que el absceso y se halla en la región frontotemporal. La afasia anómica es característica si el absceso se encuentra en el lóbulo temporal dominante. Puede demostrarse una cuadrantanopsia homónima alta que se debe a la interrupción de la porción inferior de las radiaciones ópticas. Quizás éste sea el único indicio de absceso del lóbulo temporal derecho; los defectos motores o sensitivos contralaterales en las extremidades tienden a ser mínimos, aunque muchas veces se reconoce debilidad de la parte baja de la cara.

La cefalea, la somnolencia, la falta de atención y el trastorno general del funcionamiento mental son notables en el *absceso del lóbulo frontal*. Los signos neurológicos habituales son hemiparesia contralateral con crisis convulsivas motoras unilaterales y trastorno motor del habla (con lesiones del hemisferio dominante). Un absceso del *lóbulo parietal* origina una serie de trastornos focales típicos (pág. 400). La principal manifestación de lesión del *lóbulo occipital* es la hemianopsia homónima. Todos los signos focales mencionados pueden quedar ocultos por falta de atención, somnolencia y estupor y debe persistirse en su búsqueda. El síndrome final es impredecible cuando los abscesos son múltiples y se distribuyen con amplitud en los hemisferios cerebrales y cerebelosos; empero, las más de las veces, en la experiencia de los autores, toma la forma de encefalopatía global, como la de un estado metabólico confusional, con hemiparesia sutil o crisis convulsivas.

Por lo general, el síntoma inicial del *absceso cerebeloso* es la cefalea en las regiones posauricular o suboccipital y tal vez se atribuya primero a infección en las celdillas mastoideas. Los signos usuales son nistagmo burdo, debilidad de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión, ataxia cerebelosa del brazo y la pierna ipsolaterales, y ataxia de la marcha. La ataxia puede ser difícil de demostrar si el sujeto está muy enfermo y no puede sentarse o caminar. Como regla general, los signos de elevación de la presión intracraneal son más acentuados con absceso cerebeloso respecto del absceso cerebral. Los signos leves del fascículo corticoespinal contralateral o de ambos fascículos suelen ser confusos y constituyen una prueba de compresión del tallo cerebral o hidrocefalia, más que de lesión del lóbulo frontal. En las etapas tardías, la conciencia se altera como resultado de compresión directa de la parte alta del tallo cerebral o por hidrocefalia; ambos son signos ominosos.

Aunque la *fiebre* ligera es característica de la etapa invasiva del absceso encefálico, la temperatura puede normalizarse a medida que el absceso se encapsula. Lo mismo sucede con la leucocitosis. La velocidad de sedimentación suele elevarse. Durante las etapas incipientes de la formación del absceso, la presión del CSF está moderadamente elevada; la cuenta de células varía de 20 a 300/mm^3, algunas veces más baja o alta, con 10 a 80% de neutrófilos, y el contenido de proteínas se eleva en forma modesta, rara vez más de 100 mg/100 ml. Los valores de glucosa no disminuyen y el CSF es estéril, a menos que se observe meningitis bacteriana concomitante. Como se mencionó, la combinación de absceso cerebral y meningitis bacteriana aguda se observa en muy pocos casos. Sin embargo, en algunos pacientes el absceso se combina con empiema subdural; en tales casos, el cuadro clínico puede ser muy complicado, aunque la cefalea, la fiebre y los signos focales predominan de nueva cuenta. En un número pequeño de pacientes, sobre todo en quienes reciben un tratamiento parcial, no se encuentran anomalías del CSF y la velocidad de sedimentación globular puede ser normal.

Esta breve revisión evidencia que el cuadro clínico del absceso encefálico dista mucho de ser estereotípico. Aunque la cefalea es el aspecto más notorio en la mayoría de los enfermos, las crisis convulsivas o ciertos signos focales predominan en otros y un número considerable de individuos sólo manifiesta los signos de elevación de la presión intracraneal. En algunos casos, los síntomas evolucionan con rapidez durante una semana y se añaden nuevos cada día. En otros, la etapa invasiva de la infección encefálica pasa inadvertida y la evolución es tan indolente que todo el cuadro clínico no difiere del de un tumor cerebral maligno. En estos casos, el absceso se descubre sólo cuando las imágenes cerebrales obtenidas para valorar la cefalea u otros síntomas revelan una masa con un reforzamiento en anillo. Incluso en este caso, no es directa la diferenciación entre tumor y absceso, que depende con frecuencia de la presencia de una cápsula de realce uniforme que es típica de un absceso maduro (véase más adelante). Otro rasgo impresionante del absceso cerebral es la imposibilidad para predecir la evolución de los síntomas, en particular en niños. En consecuencia, un sujeto cuyo estado clínico parece estabilizarse puede, en el transcurso de horas o uno o dos días, progresar a un estado de coma irreversible. Muchas veces se debe a rotura del absceso hacia el CSF subaracnoideo o ventricular.

Diagnóstico La CT y la MRI son los procedimientos diagnósticos más importantes. En el estudio de CT la cápsula del absceso presenta reforzamiento y el centro y la sustancia blanca edematosa circundante son hipodensos (fig. 32-1). Con MRI, en las imágenes T1 la cápsula se intensifica y el interior del absceso es hipointenso; en las imágenes T2, el edema circundante es evidente y la cápsula es hipointensa. La encefalitis supurativa (cerebritis) semeja zonas puntiformes de densidad disminuida que se intensifican con gadolinio. Casi todos los abscesos que miden más de 1 cm producen pruebas positivas. En realidad, es improbable que se trate de un absceso encefálico si los estudios de CT e MRI intensificados son negativos. En el diagnóstico completo de absceso cerebral son indispensables hemocultivos, índice de sedimentación y radiografía de tórax, aunque debe reconocerse que es probable que los hemocultivos no revelen datos, excepto en casos de endocarditis aguda.

Si no hay un origen aparente de la infección y se cuenta sólo con signos y síntomas de lesión que ocupa espacio, el diagnóstico diferencial comprende abscesos tuberculoso o micótico, glioma, carcinoma metastásico, toxoplasmosis, hematoma subdural, in-

farto subagudo de los núcleos basales o el tálamo y hemorragia o infarto cerebrales en etapa de resolución. A veces sólo la exploración quirúrgica dilucida las cosas, pero debe tenerse precaución al interpretar la biopsia estereotáxica si nada más se obtiene tejido inflamatorio y gliótico porque estos cambios pueden aparecer en la proximidad de abscesos y tumores.

Tratamiento Durante la etapa de "cerebritis" y la de formación temprana del absceso, que en esencia es una encefalitis purulenta focal aguda, la operación intracraneal logra poco y tal vez no haga más que lesionar e incrementar el edema del tejido encefálico y diseminar la infección. Algunos casos pueden curarse en esta etapa mediante la administración de antibióticos adecuados. Incluso antes del examen bacteriológico de la lesión intracerebral es posible suministrar ciertos antibióticos: 20 a 24 millones de unidades de penicilina G y 4 a 6 g de cloranfenicol, o metronidazol a la dosis de carga de 15 mg/kg seguida por 7.5 mg/kg cada 6 horas. Estos fármacos se administran por vía intravenosa divididos en varias dosis. El metronidazol se absorbe tan bien por el tubo digestivo que puede suministrarse por vía oral a la dosis de 500 mg cada 6 horas. La elección de los agentes antimicrobianos se basa en la consideración de que los agentes causantes preponderantes son estreptococos anaerobios y *Bacteroides*. La evidencia de infección estafilocócica puede suponerse si en fecha reciente se practicó una intervención neuroquirúrgica u ocurrió un traumatismo craneoencefálico o una endocarditis bacteriana demostrable con este microorganismo. Estas circunstancias exigen el empleo de una penicilina resistente a la penicilinasa, como nafcilina, 1.5 g cada 4 horas por vía intravenosa. En los sujetos sensibles a la penicilina o si los estafilococos resistentes a la meticilina se aíslan o se sabe que son comunes como microorganismos nosocomiales locales, el fármaco de elección es la vancomicina, 1 g cada 12 horas, con ajuste de la dosis para mantener una concentración sérica de 20 a 40 mg/ml y niveles más bajos de 10 mg/ml. Los abscesos por bacterias de origen bucal no responden bien a ninguno de estos regímenes por la frecuencia de patógenos gramnegativos; por lo tanto, se recomienda una cefalosporina de tercera o cuarta generación, como cefotaxima, 2 g IV cada 4 horas. En todos los casos se aconsejan varias semanas de tratamiento.

La elevación inicial de la presión intracraneal y la amenaza de hernia del lóbulo temporal o el cerebelo deben tratarse con manitol y dexametasona, 6 a 12 mg cada 6 horas por vía intravenosa. Si la mejoría no inicia pronto, se torna necesario aspirar el absceso de manera estereotáxica o resecarlo mediante un procedimiento abierto para el diagnóstico etiológico preciso (tinción de Gram y cultivo). La decisión en cuanto a la aspiración o la remoción abierta del absceso depende del sitio en que se encuentre y la evolución de los signos clínicos, así como del efecto de la lesión que ocupa espacio y el edema circundante, según se observa en los estudios de imagen repetidos.

La excisión total sólo debe intentarse si el absceso es solitario, superficial y bien encapsulado o se relaciona con un cuerpo extraño; si es profundo el método de elección es la aspiración realizada de manera estereotáxica y su repetición si se requiere. Cuando la ubicación del absceso es una que causa hidrocefalia obstructiva, por ejemplo, en la porción del tálamo adyacente al tercer ventrículo o en el cerebelo, es aconsejable resecarlo o aspirarlo y drenar los ventrículos durante un tiempo limitado. Aunque los autores insisten en recomendar la resección completa de los abscesos de la fosa posterior y micóticos o la aspiración si son profundos, aún no hay consenso acerca del criterio quirúrgico óptimo. Es habitual instilar antibióticos en la cavidad del absceso después de la aspiración, pero es difícil juzgar la eficacia de este tratamiento.

La combinación de tratamiento antimicrobiano e intervención quirúrgica reduce en gran medida la mortalidad por absceso encefálico. Los resultados menos satisfactorios son los que se obtienen si el paciente cae en coma antes de iniciar el tratamiento; en el pasado moría más de 50% de estos individuos. Si la terapéutica se inicia mientras el paciente conserva el estado de alerta, la mortalidad se encuentra en los límites de 5 a 10% e incluso los múltiples abscesos metastásicos pueden responder. Cerca de 30% de los pacientes que sobreviven conserva secuelas neurológicas. De éstas, la epilepsia focal es una de las más problemáticas. Después del tratamiento exitoso del absceso encefálico en un sujeto que experimenta cardiopatía congénita, está indicada la corrección de la anomalía cardiaca para prevenir la recurrencia. Debe considerarse el cierre del agujero oval permeable si no hay otra explicación para el absceso.

FORMAS SUBAGUDA Y CRÓNICA DE MENINGITIS

Muchos procesos infecciosos inducen inflamación de las leptomeninges de menor intensidad y mayor cronicidad que las formas agudas descritas antes. Éstos incluyen algunas infecciones bacterianas y la mayor parte de las infecciones micóticas, así como tuberculosis, sífilis, enfermedad de Lyme, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y presuntas causas no infecciosas, como linfoma, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener y otras. Como lo señalaron Ellner y Bennett (su experiencia coincide con la de Swartz y la de los autores de esta obra), el síndrome clínico consiste en trastornos cognitivos, crisis convulsivas y ausencia de signos cerebrales lateralizantes y focales, con o sin cefalea y ligera rigidez del cuello. En algunos casos la fiebre es muy discreta o no se observa, lo mismo que otra manifestación de infección. Como en la meningitis bacteriana aguda, el CSF suele revelar el agente causal, pero no con tanta facilidad como en aquélla puesto que los microorganismos son más difíciles de detectar y cultivar. Las principales formas identificables de meningitis subaguda y crónica se describen a continuación. El enfoque para el complicado problema de la meningitis crónica (variedad aséptica) cuya causa no puede encontrarse se discute en el capítulo 33, al cual debe remitirse el lector durante toda la lectura de esta sección.

Meningitis tuberculosa

En Estados Unidos y la mayor parte de los países occidentales la incidencia de meningitis tuberculosa, que refleja la incidencia de la tuberculosis sistémica, disminuyó en forma sostenida a partir de la Segunda Guerra Mundial. En el *Cleveland Metropolitan General Hospital*, por ejemplo, la incidencia de meningitis tuberculosa durante los años de 1959 a 1963 oscilaba entre 4.4 y 8.4 por 10 000 ingresos (un decenio antes era de 5.8 a 12.9 por 10 000 ingresos). En contraste, en el *K.E.M. Hospital* de Bombay la incidencia de esta enfermedad (en niños) durante el periodo de 1961 a 1964 fue de 400 por 10 000 ingresos y se informan cifras semejantes en otras partes de la India. Sin embargo, a partir de 1985 se observó un incremento notorio de la incidencia de tuberculosis general (y meningitis tuberculosa) en Estados Unidos: 16% de aumento anual en comparación con la reducción anual promedio de 6% durante los 30 años anteriores (Snider y Roper). Este incremento se debe sobre todo, aunque no sólo a ello, a la epidemia de HIV. En realidad, la tuberculosis puede ser la primera manifestación clínica de la infección por HIV (Barnes y col.); entre los pacientes con sida desarrollado por completo la incidencia de tuberculosis es casi 500 veces la registrada en la población general (Pitchenik y col.). En los países en desarrollo, en particular el África subsahariana, se estima que la incidencia de tuberculosis es más de 25 veces mayor que la de Estados Unidos, también en estos casos a causa de la prevalencia de la infección por HIV.

Patogenia La meningitis tuberculosa suele deberse al microorganismo acidorresistente *Mycobacterium tuberculosis* y de manera excepcional a *Mycobacterium bovis* o *Mycobacterium fortuitum*. La emergencia del sida condujo a un marcado incremento de los casos secundarios al microorganismo típico y a estas dos últimas micobacterias atípicas. Rich describió dos etapas en la patogenia de la meningitis tuberculosa: siembra bacteriana de las meninges y las regiones subpiales del encéfalo con formación de tubérculos, a lo que sigue la rotura de uno o más de estos tubérculos y la liberación de las bacterias hacia el espacio subaracnoideo. De acuerdo con la opinión de los autores, es improbable que la meningitis siempre se origine de esta manera. Sin embargo, puede decirse que la meningitis puede ocurrir como suceso terminal en los casos de tuberculosis miliar o como parte de la tuberculosis generalizada con un solo foco (tuberculoma) en el encéfalo.

Datos patológicos Tubérculos blancos, definidos y pequeños se esparcen sobre la base de los hemisferios cerebrales y en menor grado sobre las convexidades. El efecto del proceso patológico recae sobre las meninges basales, donde se acumula un exudado gelatinoso denso que oblitera las cisternas pontina e interpeduncular y se extiende hacia las meninges alrededor del bulbo raquídeo, el piso del tercer ventrículo y la región subtalámica, el quiasma óptico y las superficies inferiores de los lóbulos temporales (fig. 32-2). En comparación, las convexidades se afectan poco, tal vez porque la hidrocefalia acompañante oblitera el espacio subaracnoideo cerebral. Desde el punto de vista microscópico, los tubérculos meníngeos se parecen a los de otras partes del cuerpo y consisten en una zona central de caseificación rodeada por células epiteliales y cierta cantidad de células gigantes, linfocitos, células plasmáticas y tejido conjuntivo. El exudado se compone de fibrina, linfocitos, células plasmáticas, otras células mononucleares y algunos leucocitos polimorfonucleares. El epéndimo y los plexos coroideos están tachonados de tubérculos resplandecientes minúsculos. El exudado rodea también la médula espinal. A diferencia de las meningitis piógenas, el proceso inflamatorio no se confina al espacio subaracnoideo sino que a menudo penetra la pía y el epéndimo e invade el encéfalo subyacente, de modo que el proceso es en verdad una *meningoencefalitis*.



Figura 32-2. MRI de un caso de meningitis tuberculosa. Se observa intensificación con gadolinio de las meninges basales que refleja inflamación intensa acompañada por hidrocefalia y parálisis de nervios craneales.

Otros cambios patológicos dependen de la cronicidad del proceso patológico y recapitulan los cambios que ocurren en las etapas subaguda y crónica de las meningitis piógenas (cuadro 32-1). Los nervios craneales se afectan con frecuencia por el exudado inflamatorio en su trayectoria por el espacio subaracnoideo, en realidad mucho más en relación con la meningitis bacteriana típica. Las arterias pueden inflamarse y ocluirse, lo que produce infartos cerebrales. El bloqueo de las cisternas basales resulta muchas veces en un tipo de tensión meníngea obstructiva de hidrocefalia. La ependimitis notable con bloqueo de la circulación del CSF en el acueducto o el cuarto ventrículo es una causa menos común. El exudado predomina alrededor de la médula espinal, lo que provoca múltiples radiculopatías espinales y compresión de la médula espinal.

Aspectos clínicos La meningitis tuberculosa ocurre en personas de todas las edades. Antes era más frecuente en niños pequeños, pero en la actualidad lo es más en adultos, por lo menos en Estados Unidos. Las manifestaciones iniciales suelen ser fiebre de grado bajo, malestar general, cefalea (más de la mitad de los casos), letargo, confusión y cuello rígido (75% de los casos), con signos de Kernig y Brudzinski. Estos síntomas evolucionan con menor rapidez en la meningitis tuberculosa que en la bacteriana, por lo general durante un periodo de una o dos semanas y a veces más tiempo. Los síntomas habituales en niños pequeños y lactantes son apatía, hiperirritabilidad, vómito y convulsiones; la rigidez del cuello puede no ser evidente o incluso estar ausente.

A causa de la cronicidad inherente de la enfermedad pueden encontrarse signos de afección de los nervios craneales (casi siempre parálisis oculares y menos a menudo parálisis faciales o sordera) y papiledema en el momento del ingreso en el hospital (en 20% de los casos). Algunas veces la enfermedad se presenta con el inicio rápido de un déficit neurológico focal por infarto hemorrágico, con signos de elevación de la presión intracraneal o síntomas referibles a la médula espinal y las raíces nerviosas. Varios casos de los autores tuvieron como características adicionales de presentación hipotermia e hiponatremia.

En cerca de dos terceras partes de los pacientes con meningitis tuberculosa se encuentran evidencias de tuberculosis activa en otros sitios, por lo general en los pulmones y a veces en intestino delgado, hueso, riñón u oído. Sin embargo, en algunos individuos sólo se hallan lesiones pulmonares inactivas y en otros no hay pruebas de tuberculosis fuera del sistema nervioso. En la serie de Cleveland mencionada con anterioridad, constituida por 35 sujetos, se encontró tuberculosis pulmonar activa en 19 e inactiva en seis y afección del sistema nervioso central sólo en nueve; apenas dos de los 35 pacientes tuvieron pruebas no reactivas a la tuberculina (Hinman), lo que difiere un tanto de la experiencia general que se comenta en seguida. Entre los pacientes adultos de los autores la meningitis tuberculosa se observa ahora sobre todo en individuos con sida, alcohólicos e inmigrantes del Lejano Oriente y la India. Se registró un caso reciente con un microorganismo atípico en un profesor local, sano por otra parte, que estuvo varios meses en el este de África. Excepto por el surgimiento de microorganismos resistentes a fármacos, la infección por HIV no parece cambiar las manifestaciones clínicas o el pronóstico de la meningitis tuberculosa. Sin embargo, otros están en desacuerdo e insisten en que el curso de la infección bacteriana se acelera en los pacientes con sida, con más frecuente compromiso de otros órganos distintos a los pulmones.

Si la enfermedad no se trata, su evolución se caracteriza por confusión y estupor cada vez más profundo y coma, junto con parálisis de nervios craneales, anomalías pupilares, déficit neurológicos focales, aumento de la presión intracraneal y posturas de descerebración; la ocurrencia de la muerte es invariable al cabo de cuatro a ocho semanas del inicio.

Estudios de laboratorio De nueva cuenta, el procedimiento más importante es la punción lumbar, que se efectúa de preferencia antes de la administración de antibióticos. El CSF suele estar bajo presión elevada y contiene entre 50 y 500 leucocitos por milímetro cúbico, rara vez más. Muy al principio de la enfermedad puede haber un número más o menos igual de leucocitos polimorfonucleares y linfocitos, pero después de varios días los linfocitos predominan en la mayor parte de los casos. No obstante, en algunos pacientes *M. tuberculosis* ocasiona una *pleocitosis polimorfonuclear persistente*; las otras causas habituales de esta fórmula del CSF son *Nocardia, Aspergillus* y *Actinomyces* (Peacock). Uno de los pacientes de los autores, el guardian de un museo que pasaba todo su tiempo entre objetos egipcios, presentó una respuesta polimorfonuclear persistente por *M. fortuitum*. El contenido de proteínas del CSF siempre está elevado, entre 100 y 200 mg/100 ml en la mayoría de los casos, pero las cifras son mucho más altas si el flujo del CSF se bloquea alrededor de la médula espinal. La glucosa se reduce a concentraciones menores de 40 mg/100 ml, pero rara vez hasta los valores muy bajos que se observan en la meningitis piógena; la glucosa cae con lentitud y la reducción se puede evidenciar sólo varios días después del ingreso del sujeto al hospital. Las concentraciones séricas de sodio y cloruro y las de cloruro del CSF se reducen a menudo, en la mayor parte de los casos por secreción inapropiada de ADH o un estado addisoniano por tuberculosis de las glándulas suprarrenales.

Casi todos los niños con meningitis tuberculosa tienen pruebas cutáneas de tuberculina positivas (85%), pero la tasa es mucho más baja en adultos con sida o sin él: 40 a 60% en casi todas las series.

Los métodos convencionales para demostrar la presencia de bacilos de la tuberculosis en el CSF son inconsistentes y muchas veces demasiado lentos para tomar decisiones clínicas inmediatas. El éxito con la tradicional identificación de bacilos de la tuberculosis en los frotis del sedimento del CSF teñidos por el método de Ziehl-Neelsen depende no sólo de su número, sino también de la persistencia con que se busquen. Se cuenta con medios eficaces para cultivar los bacilos tuberculosos; empero, como su cantidad suele ser pequeña debe prestarse atención a la técnica apropiada. La cantidad de CSF que se envía al laboratorio es crítica; las posibilidades de recuperar el microorganismo son mayores cuanto más grande sea la cantidad cultivada. A menos que se utilice una de las nuevas técnicas, el crecimiento en medio de cultivo no se ve durante tres a cuatro semanas. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), un método de amplificación del DNA que permite detectar pequeñas cantidades de bacilos tuberculosos, ahora está disponible de manera amplia para el uso clínico. Existe también una técnica de cultivo rápido que permite identificar los microorganismos en menos de una semana. Sin embargo, incluso estos nuevos métodos diagnósticos pueden suministrar resultados inciertos o tomar varios días para demostrar el microorganismo y no pueden considerarse para excluir el diagnóstico. Por estas razones, el tratamiento se instituye de inmediato sin esperar los resultados del estudio bacteriológico si el diagnóstico de presunción de meningitis tuberculosa se realizó y la criptococosis y otras infecciones micóticas así como neoplasias meníngeas pueden excluirse.

Otros procedimientos diagnósticos (CT, MRI) pueden ser necesarios en los pacientes que presentan o desarrollan elevación de la presión intracraneal, hidrocefalia o déficit neurológicos focales. También pueden reconocerse uno o más tuberculomas (véase más adelante). La angiorresonancia puede mostrar enfermedad vascular oclusiva por infiltración granulomatosa de las paredes de las arterias del círculo de Willis y sus ramas primarias.

Otras formas de tuberculosis del sistema nervioso central

Meningitis tuberculosa serosa Este trastorno, en esencia una meningitis autolimitada, se observa con cierta frecuencia en los países en los que la tuberculosis es prevalente. El CSF muestra pleocitosis modesta en algunos casos, aunque no en todos, contenido normal o elevado de proteínas y concentraciones normales de glucosa. Algunos individuos evidencian cefalea, letargo y confusión y hay signos meníngeos leves. Lincoln, quien fue el primero en llamar la atención sobre el síndrome, creía que era una reacción meníngea a un foco tuberculoso adyacente que no progresaba hasta la meningitis franca. Esta forma de meningitis no siempre se autolimita.

Tuberculomas Son lesiones de tipo tumoral de tejido de granulación tuberculoso, a veces múltiples, que se forman en el parénquima del encéfalo y cuyo diámetro varía de 2 a 12 mm (fig. 32-3). Los de mayor tamaño pueden producir síntomas de lesión que ocupa espacio y los periventriculares pueden ocasionar hidrocefalia obstructiva, pero muchos no se acompañan de síntomas de enfermedad cerebral focal. En Estados Unidos los tuberculomas son rarezas; sin embargo, en los países en desarrollo constituyen 5 a 30% de todas las lesiones intracraneales que ocupan espacio. En algunos países tropicales los tuberculomas cerebelosos son los tumores intracraneales más frecuentes en niños. A causa de su proximidad con las meninges, el CSF suele contener un número pequeño de linfocitos y aumento de las proteínas (meningitis serosa), pero la concentración de glucosa no se reduce. Los verdaderos abscesos tuberculosos del encéfalo son raros excepto en sujetos con sida. Dos de los pacientes de los autores que tenían un tuberculoma del tallo cerebral experimentaron meningitis serosa que progresó hasta meningitis tuberculosa generalizada mortal.

Mielorradiculitis La médula espinal puede afectarse de diversas maneras en el curso de la infección tuberculosa. Además de comprimir las raíces espinales y la médula espinal, lo que causa bloqueo espinal, el exudado meníngeo inflamatorio puede invadir el parénquima subyacente y producir signos de las columnas posterior y lateral, y enfermedad de las raíces espinales. Los síntomas de la médula espinal pueden acompañar también a la osteomielitis tuberculosa de la columna con compresión de la médula por un absceso epidural, una masa de tejido de granulación (paraplejía de Pott) o

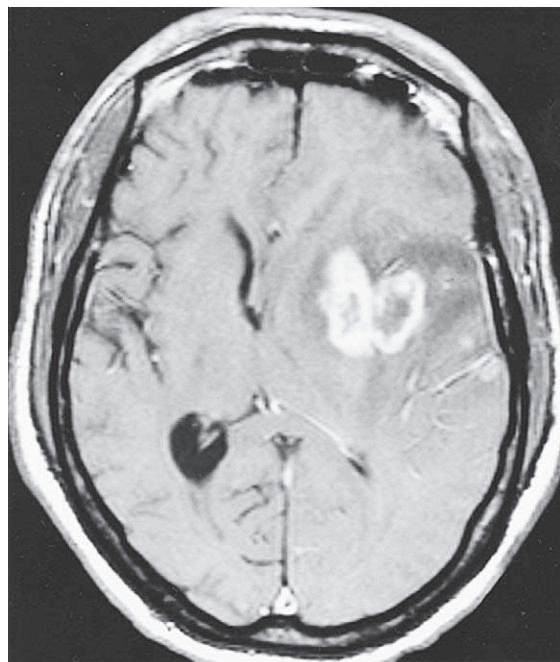


Figura 32-3. Tuberculoma profundo de un hemisferio en un emigrante del Caribe que llegó a Estados Unidos. Este tumor evolucionaba desde el punto de vista clínico, y aparece en la MRI intensificada con gadolinio como un tumor encefálico maligno primario.

menos a menudo por los efectos mecánicos de la angulación de la columna vertebral. En el capítulo 44 se comenta la enfermedad de Pott, una osteomielitis tuberculosa de la columna vertebral que conduce a la compresión de los cuerpos vertebrales y una deformación cifótica muy característica a nivel torácico o lumbar alto.

Tratamiento de la meningitis tuberculosa

El tratamiento de la meningitis tuberculosa consiste en administrar una combinación de fármacos, por ejemplo isoniacida (INH), rifampicina (RMP) y un tercero y en ocasiones un cuarto fármaco, que puede ser etambutol (EMB), etionamida (ETA) o de preferencia piracinamida (PZA). Todos estos fármacos tienen la capacidad de penetrar la barrera hematocerebroespinal, y de ellos INH, ETA y PZA tienen una posición más elevada que los demás a este respecto. Han surgido cepas resistentes, que requieren el empleo de PZA y ETA además de los dos fármacos principales (INH y RMP). Se ha señalado que los inmigrantes de ciertos países (p. ej., Vietnam, Haití, Filipinas) tienen tasas altas de microorganismos resistentes a isonicida (INH). Los antibióticos deben administrarse durante un periodo prolongado, 18 a 24 meses como regla general (aunque quizá no sea necesario suministrar los tres o los cuatro fármacos durante todo el periodo).

La isoniacida es el fármaco único más eficaz. Puede administrarse a una dosis diaria única de 5 mg/kg en adultos y 10 mg/kg en niños. Sus efectos adversos más importantes son neuropatía (pág. 1133) y hepatitis, sobre todo en alcohólicos. La neuropatía puede prevenirse si se administran 50 mg de piridoxina todos los días. En los pacientes que desarrollan los síntomas de hepatitis o que tienen pruebas anormales de la función hepática debe interrumpirse la administración de INH. La dosis diaria usual de RMP es de 600 mg para los adultos y 15 mg/kg para los niños. El etambutol se administra en una sola dosis diaria de 15 mg/kg. La dosis del ETA es de 15 a 25 mg/kg al día para los adultos; por su tendencia a producir irritación gástrica, se administra en dosis divididas que se toman después de las comidas. Los dos últimos fármacos (EMB y ETA) pueden ocasionar neuropatía óptica, de modo que los individuos que los ingieren deben someterse a exámenes regulares de la agudeza visual y la discriminación de los colores rojo y verde. La piracinamida se administra una vez al día a dosis de 20 a 35 mg/kg. Los principales efectos adversos son erupción cutánea, trastornos gastrointestinales y hepatitis. Salvo la INH, todos estos fármacos pueden suministrarse sólo por vía oral o a través de sonda estomacal. La isoniacida puede administrarse por vía parenteral a la misma dosis que la oral. Los *corticoesteroides* sólo deben emplearse en personas cuyas vidas se ven amenazadas por los efectos del bloqueo subaracnoideo o la elevación de la presión intracraneal y nada más en conjunto con fármacos antituberculosos. Cabe señalar que en un estudio aleatorizado que se llevó a cabo en Vietnam, que incluyó a pacientes con sida o sin él, la adición de dexametasona intravenosa (0.4 mg/kg diariamente por una semana y a continuación dosis cada vez más bajas durante tres semanas) redujo la mortalidad de 41 a 32% pero no tuvo efecto en la incapacidad residual (Thwaites y col.).

El tuberculoma intracraneal requiere un ciclo similar de antibióticos, como se señaló antes. Bajo la influencia de estos fármacos, el tuberculoma o los tuberculomas pueden disminuir de tamaño y por último desaparecer o calcificarse, a juzgar por la tomografía por computadora; si no lo hacen, y en especial si se observa un "efecto de masa", quizá sea necesario extirparlos. Los pacientes con osteomielitis de la columna vertebral (paraplejía de Pott) o granulomas localizados con compresión de la médula espinal deben explorarse por medios quirúrgicos después de un ciclo inicial de quimioterapia, y debe hacerse un intento por resecar el foco tuberculoso. Sin embargo, los autores trataron con éxito la osteomielitis tuberculosa de la columna vertebral cervical (sin un absceso significativo o compresión de la médula) mediante inmovilización en un collar duro y una triple terapéutica farmacológica (a sugerencia del padre del paciente, quien era médico en la India), tras determinar que la columna vertebral se encontraba estable.

La mortalidad global de los individuos con tuberculosis del CNS aún es importante (cerca de 10%); los lactantes y los ancianos son quienes están en mayor riesgo de morir. La mortalidad por meningitis tuberculosa es mucho más elevada entre los individuos infectados por HIV (21% en la serie de Berenguer y col.), el resultado de retrasos en el diagnóstico y, lo que es más importante, de resistencia a los agentes antituberculosos en algunos pacientes (Snider y Roper; véase también pág. 1061). Como cabría esperar, el diagnóstico oportuno incrementa las posibilidades de sobrevivir. La tasa de mortalidad se acerca a 50% en quienes reciben tratamiento tardío durante la enfermedad, cuando el coma ya sobrevino. Entre 20 y 30% de los sobrevivientes manifiesta diversas secuelas neurológicas residuales; las más importantes son retraso de la función intelectual, trastornos psiquiátricos, convulsiones recurrentes, trastornos visuales y oculomotores, sordera y hemiparesia. Wasz-Hockert y Donner hicieron una revisión detallada de estas secuelas.

Sarcoidosis

El origen infeccioso de la sarcoidosis aún no se establece, pero la enfermedad puede considerarse con propiedad de esta clase por su estrecho parecido desde los puntos de vista patológico y clínico con la tuberculosis y otras infecciones granulomatosas. En realidad, una teoría etiológica todavía creíble considera que la sarcoidosis es una forma modificada o un producto de la infección por el bacilo de la tuberculosis. Lo anterior aún no se comprueba y lo mismo sucede con las otras diversas causas infecciosas y no infecciosas propuestas de cuando en cuando como causa subyacente. La opinión actual favorece la idea de que la sarcoidosis representa una reacción inmunológica celular exagerada a una clase limitada de antígenos o autoantígenos (Crystal).

La lesión esencial en la sarcoidosis consiste en acumulaciones focales de células epitelioides rodeadas por un reborde de linfocitos; a menudo hay células gigantes, pero la caseificación no se produce. Los tubérculos sarcoides pueden encontrarse en todos los órganos y tejidos, incluso los de los sistemas nervioso central y periférico, pero los que se afectan más a menudo son los ganglios mediastínicos y periféricos, pulmones, hígado, piel, falanges, ojos y glándulas parótidas.

La sarcoidosis se acompaña de afección del sistema nervioso (neurosarcoidosis) en cerca de 5% de los casos, según las encuestas mundiales de Delaney y Siltzbach y colaboradores. Puede tomar cualquiera de varias formas. Como se indica en los capítulos 13, 46 y 47, los granulomas sarcoides aislados pueden afectar nervios periféricos o craneales, lo que origina una neuropatía subaguda o crónica, o una plexopatía de tipo asimétrico (Jefferson). También es posible que ocurra polineuropatía, pero es rara; Zuniga y colaboradores resumieron la experiencia de los autores. De los nervios craneales, el que se afecta con mayor frecuencia es el facial, como parte del síndrome uveoparotídeo (síndrome de Heerfordt) o de manera independiente. La parálisis facial puede ser unilateral o en ambos lados; en este último caso, los nervios se afectan en forma simultánea o en sucesión. La ocurrencia de hiperacusia indica que la lesión es central al agujero estilomastoideo. La infiltración basal que incluye los nervios ópticos puede ir seguida de ceguera (fig. 32-4).

Se dice que la sarcoidosis del CNS es rara, pero los autores atienden uno o más casos cada año. Se conocen varios síndromes debidos a la inclusión localizada de las meninges, el cerebro y la médula espinal (cuadro 32-5). En la serie de Scadding de 275 pacientes, sólo tres presentaron lesiones del CNS; en otra serie grande, fue mayor la incidencia de afección del CNS, pero casi todas son entre 5 y 10% (10 de 145 pacientes estudiados por Mayock y col; 14 de 285 por Chen y McLeod; y 33 de 649 por Stern y col.). En su revisión de la bibliografía, Delaney encontró que la afección

Cuadro 32-5
Manifestaciones de sarcoidosis del sistema nervioso

Meningitis aséptica: crónica o recidivante, con dolor de cabeza o sin él
Paquimeningitis: hidrocefalia
Encéfalo
- Masa focal parecida a tumor: convulsiones, hemiparesia
- Infiltración cortical y subcortical; síndrome amnésico-demencial, encefalopatía, dolor de cabeza
- Infiltración hipotalámica-basilar: diabetes insípida, abulia

Médula espinal y raíces
- Meningomielitis granulomatosa, subaguda o crónica
- Síndrome de la cola de caballo

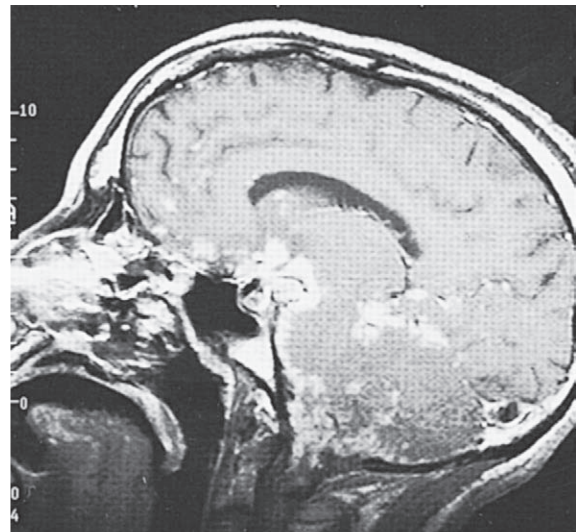
Sistema nervioso periférico
- Plexopatía lumbar o braquial
- Polineuropatía de predominio sensitivo
- Mononeuropatía
- Mononeuritis múltiple

Neuropatía craneal
- Pérdida visual
- Papilitis
- Parálisis facial, unilateral, bilateral o secuencial
- Pédida de la audición, vértigo
- Pérdida sensorial o neuralgia faciales

neurológica en la sarcoidosis se divide casi por igual entre los sistemas nerviosos periférico y central. También existe una miopatía bien descrita en relación con la sarcoidosis; ésta se estudia más adelante y también se considera en el capítulo 49, y la neuropatía de la sarcoidosis se discute en el capítulo 46.

En el CNS la sarcoidosis toma la forma de infiltración granulomatosa de las meninges y el parénquima subyacente, más notoria en la base del cráneo (fig. 32-4). El proceso patológico es subagudo o crónico por naturaleza e imita otras lesiones granulomatosas y neoplasias. Un síndrome particular que se ha asociado con sarcoide consiste en una lesión circunscrita del tallo de la glándula hipófisis, el quiasma óptico y el hipotálamo, que causa alteraciones visuales, polidipsia, poliuria o somnolencia. Otras manifestaciones ocasionales son hidrocefalia, convulsiones, parálisis de nervios craneales y signos corticoespinales y cerebelosos. Rara vez, el sarcoide puede causar una meningitis recurrente crónica, o dolor de cabeza grave que responde a esteroides. Los granulomas pueden presentarse como una masa o una o más lesiones infiltrantes corticales y subcorticales que tienden a seguir el trayecto de las venas corticales superficiales. Se observan signos cerebrales focales, incluidas convulsiones, debidas probablemente a depósitos focales grandes de sarcoide en el cerebro. Entre los síndromes focales publicados se incluyen un padecimiento amnésico o demencial por infiltración de los lóbulos temporales mediales y aberraciones psicóticas y conductuales relacionadas.

Es posible que se infiltren las meninges raquídeas y la médula espinal, por lo general de manera independiente de la afección cerebral, lo que origina un cuadro de aracnoiditis adhesiva o una mielopatía inflamatoria. En la MRI hay una anormalidad de realce focal del contraste y la señal T2 más acentuada que la usual para una enfermedad desmielinizante. Un dato característico de la lesión de la columna vertebral es realce en la superficie de la médula y un grado de expansión a nivel de la lesión mielítica (pág. 1060). Los autores han tenido experiencia con varios de estos casos en los que la única prueba de sarcoide era una lesión en la médula torácica, sin manifestaciones sistémicas de sarcoide. En dos casos se requirió biopsia de la lesión de la médula espinal, un procedimiento de riesgo, para establecer el diagnóstico.



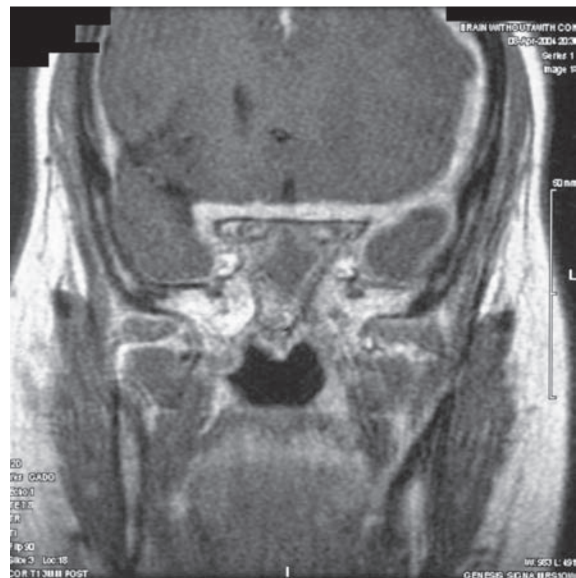


Figura 32-4. Sarcoide cerebral. MRI del encéfalo realzada con gadolinio. Imagen superior: lesiones sarcoides recubren la base del encéfalo y el cerebelo y rodean el tallo hipofisario. El paciente tenía sarcoide pulmonar, abulia intensa y panhipopituitarismo. Imagen inferior: infiltración sarcoide de las paquimeninges basales y ambos nervios ópticos que causa ceguera. La agudeza visual casi se normalizó después de dos semanas de la administración de corticoesteroides.

Los hallazgos usuales en el CSF son pleocitosis linfocítica ligera (10 o hasta 200 células/mm^3) y un incremento moderado del contenido de proteínas y gammaglobulina (por lo general sin bandas oligoclonales), consistente con inclusión meníngea, pero es posible que algunos casos no muestren alteraciones. El contenido de glucosa es normal o ligeramente menor. La forma raquídea puede relacionarse con bloqueo del CSF y aumento notable del contenido de proteínas, como resultado del crecimiento de la médula espinal o aracnoiditis adhesiva.

El *diagnóstico* de sarcoidosis del CNS se efectúa con base en las características clínicas junto con las evidencias clínicas y de biopsia de granulomas sarcoides en otros tejidos (ganglios linfáticos, pulmones, huesos, úvea, piel y músculos). La CT intensificada con contraste es un medio útil para identificar la afección meníngea y la MRI puede descubrir lesiones periventriculares y de la sustancia blanca, aunque este último patrón no suele ser específico.

Como los describieron Sherman y Stern y Christoforidis y colaboradores, en la MRI con realce de contraste puede encontrarse realce perivenular nodular o veteado. La intensidad del realce suele reducirse después de administrar corticoesteroides durante varios días. En realidad, se ha descrito una variedad amplia de alteraciones en la MRI. Puede ser útil la tomografía con emisión de positrón al demostrar la actividad mayor que corresponde a una lesión del cerebro o la médula espinal y asimismo revelar un incremento de la actividad en el sitio de los ganglios linfáticos pulmonares afectados. El gammagrama con radionúclidos y galio[67] muestra captación en tórax, bazo, glándulas salivales o lagrimales casi en la mitad de los pacientes y puede ser una prueba auxiliar útil.

Ya no suele disponerse del material de prueba para la reacción cutánea de Kveim-Siltzback antes difundida (un homogeneizado de bazo o ganglios linfáticos de pacientes con sarcoide conocido). Se encontró asimismo que el sarcoide puede dar lugar a un granuloma epitelioide no caseante en el sitio de una prueba de Mantoux (para tuberculosis) colocada en la piel del antebrazo (se requiere una biopsia de piel para demostrarlo), pero los autores desconocen la validez de esta prueba. La latencia en el desarrollo del granuloma (hasta seis semanas), durante la cual no pueden administrarse corticoesteroides, y una tasa limitada de positividad (menos de dos tercios de los pacientes) también disminuyen la utilidad de esta prueba (véase Mankodi y col.). Suelen estar deprimidas las reacciones cutáneas de hipersensibilidad tardía a otros antígenos. En la enfermedad activa es común encontrar anemia leve, linfocitopenia (eosinofilia ocasional), índice de sedimentación ligeramente elevado, hipercalcemia e hiperglobulinemia. En dos tercios de los pacientes están aumentados los valores séricos de enzima conversora de angiotensina (ECA), pero a los autores les parece que es menos útil en el diagnóstico de afección del sistema nervioso central (CNS). Aún no se aclara si cabe esperar que en el sarcoide de CNS esté aumentada la concentración de ECA en el líquido raquídeo. Obviamente, en estos casos deben buscarse pruebas de sarcoidosis primaria en mediastino y pulmones mediante radiografías de tórax y tomografía por computadora (CT).

El diagnóstico diferencial de lo que se ha llamado "neurosarcoidosis" es muy amplio e incluye diferentes alteraciones poco frecuentes como síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, linfoma, esclerosis múltiple, angitis aislada del CNS, linfoma intravascular, lepra, criptococosis y otras infecciones micóticas que causan abscesos y meningitis, toxoplasmosis, brucelosis, sífilis, granulomatosis de Wegener y, por supuesto, tuberculosis.

Tratamiento La principal terapéutica consiste en administrar corticoesteroides, pero aún no se examina en un estudio clínico adecuado. Cuando el paciente no tolera los esteroides suele utilizarse ciclosporina, o bien como tratamiento coadyuvante a fin de reducir la dosis del esteroide. Otros medicamentos inmunosupresores no han tenido la misma eficacia; algunas clínicas prefieren utilizar metotrexato, ciclofosfamida, cloroquina y radiación de lesiones focales pero, una vez más, es difícil juzgar los resultados. El principal problema es establecer cuándo debe tratarse el paciente, porque la enfermedad suele remitir de manera espontánea casi en la mitad de los casos. Las indicaciones más precisas para corticoterapia son el inicio reciente de síntomas neurológicos, que indica una fase activa de la enfermedad, o un síndrome incapacitante como mielopatía. Un método consiste en utilizar prednisona en dosis diarias divididas de 40 mg durante dos semanas, seguidas de un periodo de dos semanas en las que se reducen 5 mg hasta llegar a una dosis de sostén de 10 a 20 mg en días alternos. El tratamiento debe continuarse cuando menos seis meses y en muchos casos se requiere durante varios años.

Neurosífilis

La incidencia de neurosífilis, como la de tuberculosis del CNS, disminuyó de manera impresionante durante los decenios que siguieron a la Segunda Guerra Mundial gracias al advenimiento de la penicilina. En Estados Unidos, por ejemplo, la tasa de primeros ingresos en los hospitales mentales a causa de neurosífilis cayó de 4.3 por 100 000 habitantes (en 1946) hasta 0.4 por 100 000 (en 1960). Sin embargo, en años más recientes el número de casos informados de sífilis temprana se incrementó tanto en individuos no inmunocomprometidos como en los infectados por HIV en particular. Resulta lógico anticipar un aumento de la sífilis tardía, incluida la neurosífilis, ya que estos pacientes viven más. También es notable el cambio de la presentación clínica de la neurosífilis desde la lesión parenquimatosa, ahora muy rara, hasta una enfermedad meningovascular crónica, sobre todo en pacientes con sida. La sífilis congénita es un problema especial, que se comenta con las enfermedades del desarrollo en el capítulo 37.

Etiología y patogenia La sífilis se debe a un microorganismo delgado, espiral y móvil llamado *Treponema pallidum*. Las características biológicas de este microorganismo y la evolución natural de la enfermedad que produce se describen en la obra *Principios de medicina interna de Harrison*, que debe leerse como introducción para la discusión que sigue. En este capítulo sólo se consideran algunos hechos básicos relacionados con la infección neurosifilítica. Los siguientes están bien establecidos mediante observaciones clínicas y de necropsia, y sin el conocimiento de ellos no es posible tratar a los pacientes sifilíticos de manera inteligente (fig. 32-5).

1. *El treponema suele invadir el CNS en un plazo de tres a 18 meses después de su inoculación*. Si el sistema nervioso no está afectado hacia el final del segundo año, como lo muestra un CSF por completo negativo, sólo hay una posibilidad en 20 de que el paciente desarrolle neurosífilis como resultado de la infección original; la probabilidad de que el sujeto experimente neurosífilis cae a 1% si el CSF es negativo al final de los primeros cinco años.
2. *El suceso inicial en la infección neurosifilítica es una meningitis, que ocurre en cerca de 25% de todos los casos de sífilis*. Por lo general, la meningitis es asintomática y sólo puede descubrirse mediante punción lumbar. En casos excepcionales es más intensa y ocasiona parálisis de nervios craneales, crisis convulsivas, fenómenos apopléjicos (a causa de lesiones vasculares relacionadas) y síntomas de incremento de la presión intracraneal. Como corolario, la ocurrencia de estos síntomas en un adulto joven debe sugerir siempre la posibilidad de neurosífilis y demanda examen del CSF.
3. *La meningitis puede persistir en un estado asintomático y por último, después de un periodo de años, causar daño parenquimatoso*. Sin embargo, en algunos casos la meningitis desaparece de manera natural, lo que se considera una regresión espontánea.
4. *Todas las formas de neurosífilis inician como meningitis y una inflamación meníngea más o menos activa es el acompañante invariable de todas las formas de neurosífilis*. Los síndromes clínicos tempranos son meningitis y sífilis meningovascular; los tardíos son sífilis vascular (uno a 12 años) seguida por paresia general, tabes dorsal, atrofia óptica y meningomielitis. Estos últimos son secuencias patológicas que resultan de la meningitis sifilítica crónica. Las etapas patológicas intermedias —ya sea por transformación de la meningitis sifilítica asintomática persistente o una meningitis recurrente en las formas tardías de neurosífilis parenquimatosa— se desconocen.
5. Desde un punto de vista clínico, *la neurosífilis asintomática es la forma más importante de neurosífilis*. Si todos los casos de neurosífilis asintomática se descubrieran y trataran de manera adecuada, las variedades sintomáticas podrían prevenirse en la

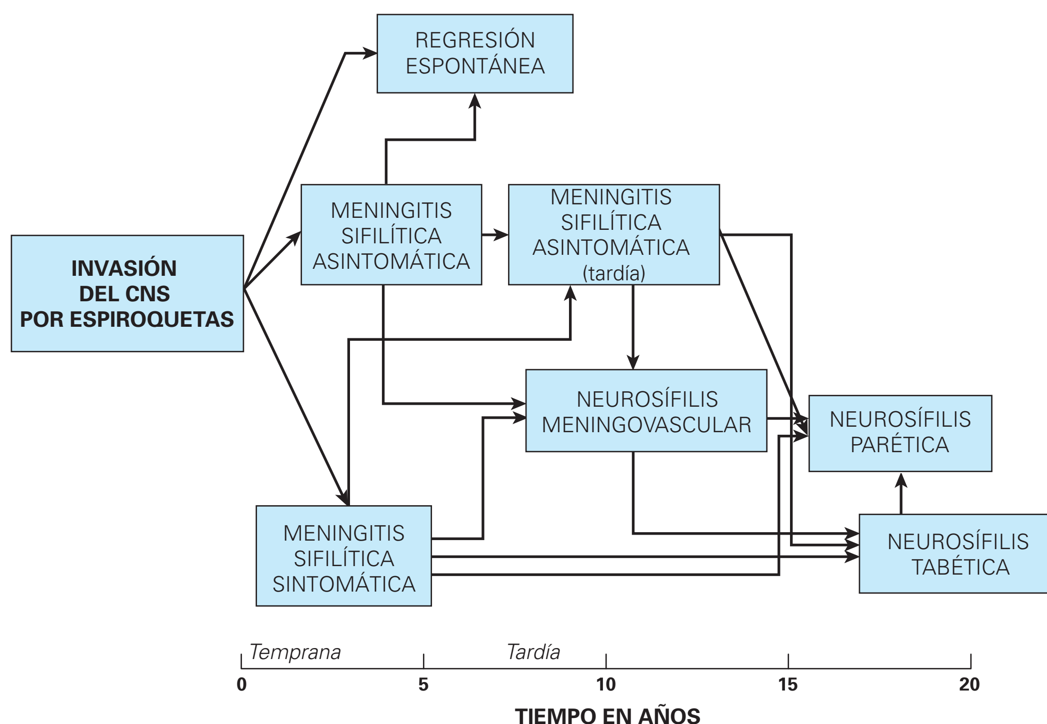


Figura 32-5. Esquema de la evolución de la neurosífilis.

mayor parte de los casos. Puesto que la neurosífilis asintomática puede reconocerse sólo mediante los cambios en el CSF, es axiomático que todos los pacientes con sífilis deben someterse a punción lumbar y examen de CSF.

6. Los *síndromes clínicos* como meningitis sifilítica, sífilis meningovascular, paresia general, tabes dorsal, atrofia óptica y meningomielitis *son abstracciones que rara vez se observan en forma pura durante la necropsia*. Puesto que al parecer todos estos síndromes tienen un origen común en una meningitis, por lo regular hay una combinación de dos o más síndromes, por ejemplo meningitis y sífilis vascular, tabes y paresia, etc. Incluso aunque los síntomas del paciente se refieran a sólo una parte del sistema nervioso, el examen *post mortem* suele descubrir cambios difusos, tanto en el encéfalo como en la médula espinal, de gravedad suficiente para identificarse desde el punto de vista clínico.
7. Los síndromes clínicos y las reacciones patológicas de la *sífilis congénita* son similares a los de las formas adquiridas; sólo difieren en la edad en la que ocurren. Todos los sucesos biológicos que se mencionaron antes se aplican por igual a la neurosífilis congénita y la infantil.
8. *El CSF es un indicador sensible de la presencia de infección neurosifilítica activa*. Las anormalidades del CSF consisten en: a) pleocitosis mayor de 100 células por milímetro cúbico, a veces más alta, sobre todo linfocitos y unas cuantas células plasmáticas y otras células mononucleares (las cuentas pueden ser más bajas en pacientes con sida y en aquellos con leucopenia); b) elevación de las proteínas totales desde 40 hasta 200 mg/100 ml; c) incremento de la gammaglobulina (IgG), por lo general con bandas oligoclonales, y d) pruebas serológicas positivas. El contenido de glucosa suele ser normal. En la neurosífilis congénita, pero no en la del adulto, los primeros cambios en el CSF, consistentes en pleocitosis y elevación de las proteínas, pueden ocurrir durante las primeras semanas de la infección, antes que las pruebas serológicas se vuelvan positivas. Más tarde, los cambios del CSF pueden variar. En caso de remisión espontánea o terapéutica de la enfermedad las células desaparecen primero, las proteínas totales se normalizan después y por último la concentración de la gammaglobulina se reduce. Las pruebas serológicas positivas son las últimas en volver a lo normal. A menudo la serología del CSF permanece positiva a pesar de los ciclos repetidos de tratamiento y la desaparición de todos los signos de actividad inflamatoria. Una vez que esto ocurre, puede concluirse con seguridad que la inflamación sifilítica del sistema nervioso se consumió y que el progreso ulterior de la enfermedad tal vez no se presente. Si el tratamiento restablece la normalidad del CSF, en particular la cuenta de células y la concentración de proteínas, los síntomas clínicos casi siempre se detienen. La reaparición de las células y la elevación de las proteínas preceden o acompañan a las recaídas clínicas.

Diagnóstico serológico de sífilis Depende de la demostración de uno de dos tipos de anticuerpos: anticuerpos inespecíficos o no treponémicos (reagina) y anticuerpos treponémicos específicos. Las pruebas comunes para la reagina son la de Kolmer, que usa una técnica de fijación de complemento, y la prueba de laminilla llamada *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), que emplea la técnica de floculación. Las pruebas de reagina, *si resultan positivas en el CSF*, son diagnósticas de neurosífilis. La reactividad sérica sola demuestra exposición al microorganismo en el pasado, pero no implica la presencia de neurosífilis. Sin embargo, las pruebas séricas de reagina son negativas en una proporción considerable de los pacientes con sífilis tardía y en particular en los que tienen neurosífilis (*sífilis seronegativa*). En tales casos (y en aquellos en los que se sospechan pruebas de reagina positivas falsas) es esencial emplear pruebas para anticuerpos que estén dirigidos de manera específica contra los antígenos treponémicos. Estas últimas son positivas en el suero de casi todos los casos de neurosífilis. La prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-ABS) es una de las que se emplean a menudo y resulta más que adecuada para la mayoría de las situaciones clínicas. La prueba de inmovi-

lización de *T. pallidum* (ITP) es la más digna de confianza, pero resulta costosa, difícil de efectuar y sólo está disponible en unos cuantos laboratorios.

Tipos principales de neurosífilis

Neurosífilis asintomática En este padecimiento no hay síntomas ni signos físicos excepto, en casos raros, pupilas anormales, pupilas de Argyll-Robertson, que no reaccionan a la luz pero sí a la acomodación (véase pág. 242). El diagnóstico se basa por completo en los hallazgos en el CSF que, como se mencionó, varían.

Sífilis meníngea Pueden reconocerse síntomas de afección meníngea en cualquier momento después de la inoculación, pero más a menudo durante los dos primeros años. Los síntomas más frecuentes son cefalea, cuello rígido, parálisis de nervios craneales, crisis convulsivas y confusión mental. En ocasiones, la cefalea, papiledema, náuseas y vómito —a causa de la elevación de la presión intracraneal— se añaden al cuadro clínico. El paciente está afebril, a diferencia del que experimenta meningitis tuberculosa. El CSF siempre es anormal, salvo en caso de meningitis sifilítica asintomática. Desde luego, la meningitis es más intensa en el tipo sintomático y puede acompañarse de hidrocefalia. El pronóstico, con tratamiento adecuado, es bueno. Los síntomas suelen desaparecer en días a semanas, pero si el CSF permanece anormal es probable que alguna otra forma de neurosífilis se desarrolle de manera subsecuente si se suspende la terapéutica.

Sífilis meningovascular Esta forma de neurosífilis debe considerarse siempre cuando una persona joven experimenta uno o varios accidentes vasculares cerebrales, es decir, desarrollo repentino de hemiplejía, afasia, pérdida sensitiva, trastornos visuales o confusión mental. Como se indicó antes, es probable que este síndrome clínico sea la forma más frecuente de neurosífilis en la actualidad. Aunque antes los accidentes vasculares cerebrales constituían sólo 10% de los síndromes neurosifilíticos, su frecuencia se estima ahora en 35%. El tiempo más común de ocurrencia de la sífilis meningovascular es seis a siete años después de la infección original, pero puede ser tan temprana como nueve meses o tan tardía como 10 a 12 años.

El CSF casi siempre muestra alguna anormalidad, por lo general incremento de las células, el contenido de proteínas y la gammaglobulina, así como una prueba serológica positiva. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes en las etapas media o tardía de la vida con accidente vascular cerebral y sólo una prueba serológica positiva durante la necropsia se observa un infarto aterotrombótico o embólico, más que sífilis meningovascular. Los cambios en este último trastorno consisten no sólo en infiltrados meníngeos, sino también en inflamación y fibrosis de arterias de pequeño calibre (*arteritis de Heubner*), que conducen a estrechamiento y por último oclusión. La mayor parte de los infartos ocurre en los territorios distales de las ramas lenticuloestriadas de calibre medio y pequeño que se originan en los troncos de las arterias cerebrales media y anterior. Quizá sea más característica una lesión capsular interna que se extiende a los núcleos basales adyacentes. Otro patrón frecuente es la presencia de lesiones múltiples pequeñas pero no contiguas adyacentes a los ventrículos laterales. A menudo se observan lesiones asintomáticas pequeñas en los núcleos caudado y lenticular. Varios pacientes de los autores tuvieron síntomas neurológicos prodrómicos transitorios.

Los signos neurológicos que persisten después de seis meses suelen ser permanentes, pero el tratamiento adecuado previene episodios vasculares ulteriores. La posibilidad de una enfermedad vascular no sifilítica del encéfalo debe considerarse siempre si se observan accidentes vasculares cerebrales repetidos a pesar del tratamiento adecuado.

Neurosífilis parética (parálisis general, demencia paralítica, meningoencefalitis sifilítica) El cuadro general de esta forma de sífilis cerebral es el de una meningitis de larga duración; como se señaló antes, el inicio de la parálisis suele estar separado de la infección original por 15 a 20 años.

La evolución de la enfermedad está entretejida con algunos de los principales sucesos históricos en neuropsiquiatría. En 1798, Haslam, y casi al mismo tiempo Esquirol, describió por primera vez el estado clínico. En 1822, Bayle publicó sus comentarios respecto de la aracnoiditis y la meningitis y Calmeil lo hizo sobre la lesión encefalítica. Nissl y Alzheimer añadieron detalles a las descripciones patológicas. Lasegue y otros investigadores sospechaban la naturaleza sifilítica de la enfermedad mucho antes que Schaudinn descubriera la espiroqueta; la confirmación la efectuó Noguchi en 1913. La monografía de Kraepelin *General Paresis* (1913) es una de las revisiones clásicas (véase Merritt, Adams y Solomon para estas y otras referencias históricas).

La parálisis general, que en alguna época fue una causa mayor de locura, y originaba 4 a 10% de los ingresos a manicomios (de ahí el término "demencia paralítica", DPL), es una rareza en la actualidad. Debido a que la sífilis se adquiere en la adolescencia tardía y la vida adulta temprana, el tiempo usual de los síntomas paréticos era la edad madura (35 a 50). Posiblemente, el tiempo de vida más corto de los pacientes con sida ha limitado la aparición de parálisis general o la inmunodeficiencia altera la reacción biológica al microorganismo. La paresia sifilítica congénita altera el desarrollo mental temprano y da por resultado regresión tardía de la niñez y la adolescencia en niños normales y sujetos con retraso mental.

El cuadro clínico desarrollado en su forma completa se caracteriza por demencia, disartria, sacudidas mioclónicas, temblor de acción, crisis convulsivas, hiperreflexia, signo de Babinski y pupilas de Argyll-Robertson (pág. 242). Sin embargo, se atribuye mayor importancia al diagnóstico en una etapa más temprana, cuando pocas de estas manifestaciones son notorias. El inicio insidioso de defectos de la memoria, trastornos del razonamiento y reducción de las capacidades críticas —junto con rarezas menores del comportamiento y la conducta, irritabilidad y falta de interés en la apariencia personal— no difiere mucho del síndrome de demencia que se describió en el capítulo 21. Es posible advertir lo evasiva que esta enfermedad puede ser en cualquier punto durante su evolución temprana. En realidad, con el índice actual bajo de sospecha de la enfermedad, el diagnóstico durante esta etapa preparalítica más a menudo es accidental que deliberado.

Aunque los escritos clásicos destacan el desarrollo de sistemas delirantes, de manera más impresionante en la dirección de la megalomanía, estos síntomas son excepcionales durante la fase temprana o preparalítica. Es más frecuente la demencia simple con debilitamiento de las capacidades intelectuales, mente olvidadiza, trastornos del habla y la escritura y preocupaciones vagas por la salud. En unos pocos pacientes el primer indicio de encefalitis sifilítica, como se indicó antes, puede consistir en temblor facial, manos trémulas, lenguaje apresurado mal definido, mioclono y crisis convulsivas, todo lo cual semeja el delirio o la encefalitis vírica aguda. Conforme el deterioro prosigue hasta la etapa paralítica, la función intelectual declina en forma progresiva y aparecen afasias, agnosias y apraxias.

La desintegración física progresa de manera concomitante: trastornos de la bipedestación y la marcha, debilidad, inestabilidad, disartria y temblor de la lengua y las manos. Todas estas incapacidades culminan en confinamiento del enfermo a la cama; de aquí el término *parético*. Otros síntomas son hemiplejía, hemianopsia, afasia, parálisis de nervios craneales y crisis convulsivas con signos focales acentuados de enfermedad unilateral de los lóbulos frontal o temporal, un síndrome que se conoce como esclerosis cerebral de Lissauer. La hidrocefalia a presión normal puede ser la base de algunos de los síntomas cerebrales. Las psicosis agitadas, delirantes, depresivas y esquizoides son síndromes psiquiátricos especiales que pueden distinguirse de la paresia general por la falta de declinación mental, signos neurológicos y datos del CSF.

Los autores describieron las características neuropsiquiátricas de esta enfermedad, aunque rara en la actualidad, porque se manifiestan casi de manera única como meningoencefalitis frontotemporoparietal crónica y crean un cuadro distinto al de la mayor parte de las enfermedades degenerativas que se estudian en el capítulo 39, con la posible excepción de la recién difundida e imprecisa categoría de "demencia frontotemporal". Además, es conveniente recordar que muchas de las ideas acerca del encéfalo y la mente se formaron históricamente a partir de esta enfermedad.

La serología sanguínea es positiva en casi todos los casos. El CSF siempre es anormal, por lo general con 10 a 200 linfocitos, células plasmáticas y otras células mononucleares por milímetro cúbico; concentración total de proteínas de 40 a 200 mg/100 ml; elevación de gammaglobulina; y pruebas serológicas positivas. La gammaglobulina elevada en el CSF se produce en el espacio intratecal y está demostrado que *T. pallidum* la absorbe (Vartdal y col.). De aquí que la gammaglobulina (IgG oligoclonal) represente una reacción específica de anticuerpo a este microorganismo.

Los cambios patológicos consisten en engrosamiento meníngeo, atrofia cerebral, aumento de tamaño de los ventrículos y ependimitis granulosa. Vistos al microscopio, los espacios perivasculares están llenos de linfocitos, células plasmáticas y células mononucleares; las células nerviosas desaparecen; se observan numerosos microgliocitos en forma de bastón y astrocitos de tipo pesado en partes de la corteza devastadas por la pérdida neuronal; se deposita hierro en las células mononucleares; y las espiroquetas pueden verse en la corteza mediante coloraciones especiales. Los cambios son pronunciados al máximo en los lóbulos frontal y temporal. Las superficies ependimarias de los ventrículos están tachonadas de elevaciones granulosas que protruyen entre las células ependimarias (ependimitis granulosa). En muchos casos se presenta fibrosis meníngea con hidrocefalia obstructiva.

En el pasado, el pronóstico de los casos incipientes tratados era bastante bueno; 35 a 40% de los pacientes tenía que hacer algún reajuste educacional y en 40 a 50% más la enfermedad se detenía pero dejaba al sujeto dependiente. Sin tratamiento se desarrolla debilitamiento mental progresivo y la muerte se presenta en tres a cuatro años.

Neurosífilis tabética (tabes dorsal) Este tipo de neurosífilis, que describió Duchenne en su clásica monografía *L'ataxie locomotrice progressive* (1858), suele desarrollarse 15 a 20 años después del inicio de la infección. Los síntomas mayores son dolores fulgurantes, ataxia e incontinencia urinaria; los signos principales son ausencia de los reflejos tendinosos de la rodilla y el tobillo, trastorno de la sensación vibratoria y la posición en los pies y las piernas, y signo de Romberg. La ataxia se debe sólo al defecto sensitivo. En contraste, la fuerza muscular se conserva por completo en la mayor parte de los casos. Las pupilas son anormales en cerca de 90% de los pacientes, por lo general del tipo de Argyll-Robertson (véase pág. 242) y la mayoría manifiesta ptosis o cierto grado de oftalmoplejía. La atrofia óptica es frecuente. Los dolores lancinantes o fulgurantes (que se encuentran en alrededor de 90% de los casos) son, como su nombre lo implica, agudos, terebrantes y breves, como si los produjera un destello u otro tipo de descarga eléctrica. Ocurren más a menudo en las piernas que en otras partes, pero vagan por todo el cuerpo desde la cara hasta los pies, y algunas veces atacan en forma persistente en un sitio "como si fuera la vibración repetida de una cuerda de violín", en las palabras de Wilson. Pueden sobrevenir en crisis que duran varias horas o algunos días. También se encuentran "pinchazos de agujas", frialdad, adormecimiento, hormigueo y otras parestesias, y se relacionan con trastornos invariables de las sensaciones del tacto, el dolor y la temperatura. La vejiga es insensible e hipotónica, lo que ocasiona incontinencia por reflujo impredecible. Estreñimiento y megacolon así como impotencia son otras expresiones de la disfunción de las raíces y ganglios sacros.

En la fase establecida de la enfermedad, que en la actualidad se ve rara vez, el aspecto más prominente es la ataxia. El paciente se tambalea y vacila mientras se encuentra de pie y camina. En la forma leve se observa mejor a medida que el individuo camina entre obstáculos o sobre una línea recta, gira de modo repentino o se detiene. Para corregir su inestabilidad el sujeto coloca los pies y las piernas muy separados, flexiona el cuerpo un poco y contrae de manera repetida los músculos extensores de los pies conforme se balancea (*la danse des tendons*, o danza de los tendones). Al moverse hacia delante, de pronto lanza la pierna endurecida y el pie choca contra el suelo con un golpe resonante de un modo que rara vez se observa en la ataxia de la enfermedad cerebelosa. El paciente zapatea durante su camino con los ojos fijos en el suelo. Si se le bloquea la visión, queda desamparado. Cuando la ataxia es grave la marcha se vuelve imposible a pesar de la fuerza hasta cierto punto normal de los músculos de las piernas. Lesiones tróficas, úlceras perforantes de los pies y articulaciones de Charcot son complicaciones características del estado tabético.

La deformación de *articulaciones de Charcot* desaferentes aparece en menos de 10% de los tabéticos (la causa más común hoy en día es la neuropatía diabética). Las caderas, las rodillas y los tobillos se afectan más a menudo, pero a veces también la columna lumbar o las extremidades superiores. Por lo general, el proceso inicia como una osteoartritis que, con la lesión repetida de la articulación insensible, progresa hasta la destrucción de las superficies articulares. La estructura ósea se desintegra, con fracturas, luxaciones y subluxaciones, algunas de ellas con malestar ocasional. Los autores observan que la artropatía ocurre con tanta frecuencia durante la fase de agotamiento como en la fase activa de la tabes; por lo tanto, sólo se relaciona en forma indirecta con el proceso sifilítico. Aunque la anomalía básica parece un traumatismo repetido de una articulación anestésica, el proceso no siempre es doloroso. Tal vez la hipoalgesia profunda e incompleta y la pérdida de la función autónoma sean suficientes para interferir con los mecanismos de protección. Sherrington reprodujo los cambios articulares en animales privados de la sensación de dolor.

Las crisis viscerales representan otra manifestación interesante de esta enfermedad, que ahora se observa rara vez. Las que mejor se conocen son las gástricas. El paciente experimenta de manera abrupta dolor epigástrico que se extiende alrededor del cuerpo o hacia arriba por el tórax. Puede haber una sensación de constricción torácica y náusea y vómitos, estos últimos repetidos hasta que el paciente no expulsa más que moco y bilis teñidos con sangre. Es posible que los síntomas duren varios días; la radiografía con trago de bario en ocasiones describe piloroespasmo. El ataque cede con tanta rapidez como apareció y deja a la persona agotada, con malestar en la piel a nivel epigástrico. Las crisis intestinales con cólico y diarrea, las faríngeas y laríngeas con movimientos de ahogamiento y ataques de disnea, las rectales con tenesmo doloroso y las genitourinarias con estranguria y disuria son menos frecuentes, pero están bien documentadas.

En la mayor parte de los casos que ahora se observan el CSF es normal cuando el paciente se examina por primera vez (la llamada tabes agotada). En los restantes es anormal, pero con frecuencia menor que en el caso de la parálisis general.

Los *estudios patológicos* revelan adelgazamiento considerable y color grisáceo de las raíces posteriores, en especial las lumbosacras, y adelgazamiento de la médula espinal que se debe sobre todo a degeneración de las columnas posteriores. Sólo se observa una pérdida ligera de neuronas en los ganglios de las raíces dorsales; por lo tanto, los nervios periféricos son normales en esencia. Durante muchos años se discutió si la espiroqueta atacaba primero las columnas posteriores de la médula espinal, las raíces posteriores conforme perforan la piamadre, la porción más distal de los nervios radiculares donde adquieren sus vainas aracnoideas y durales o las células ganglionares de las raíces dorsales. Las observaciones de los colegas de los autores de casos activos raros muestran que la inflamación se produce a todo lo largo de la raíz posterior y que la pérdida ligera de células de las raíces dorsales y la degeneración de las columnas posteriores son secundarias.

La hipotonía, la arreflexia y la ataxia se relacionan con destrucción de las fibras propioceptivas de las raíces sensitivas. La hipotonía y la insensibilidad de la vejiga se deben a desaferentación en los niveles S2 y S3; lo mismo sucede con la impotencia y el estreñimiento. Los dolores centelleantes y las crisis viscerales no pueden explicarse por completo, pero tal vez quepa atribuirlas a lesiones incompletas de las raíces posteriores a diferentes niveles. La analgesia y la insensibilidad articular se relacionan con pérdida parcial de las fibras A y C en las raíces.

No se requiere tratamiento antisifilítico ulterior si no hay pleocitosis, el contenido de proteína del CSF es normal y no se observan evidencias de sífilis cardiovascular o de otros tipos. El paciente debe tratarse con penicilina, como se describe más adelante, cuando el CSF es positivo. Los síntomas residuales en la forma de dolores centelleantes, crisis gástricas, articulaciones de Charcot o incontinencia urinaria persisten a menudo mucho después que desaparecen todos los signos de la infección neurosifilítica activa. Estas molestias se tratan de manera sintomática y no con fármacos antisifilíticos.

Atrofia óptica sifilítica Adopta la forma de una ceguera progresiva que inicia en un ojo y luego afecta el otro. El hallazgo usual es constricción de los campos visuales, pero en casos raros pueden identificarse escotomas. Los discos ópticos son de color blanco grisáceo. No es raro que coexistan otras formas de neurosífilis, en particular la tabes dorsal. El CSF casi siempre es anormal, aunque el grado de anormalidad puede ser ligero en algunos casos. El pronóstico es malo si la visión de ambos ojos se reduce mucho. Si tan sólo un ojo está muy afectado, por lo general puede salvarse la visión del otro. En casos excepcionales, el trastorno visual puede proseguir incluso después que el CSF se torna negativo. Los cambios patológicos consisten en meningitis periόptica con gliosis y fibrosis subpiales que reemplazan las fibras degeneradas del nervio óptico. De modo excepcional se producen lesiones vasculares con infarto de las partes centrales del nervio.

Sífilis espinal Hay varios tipos de sífilis espinal además de la tabes. Dos de ellos, la *meningomielitis sifilítica* (en ocasiones llamada paraplejía espástica de Erb por el predominio de signos bilaterales de las vías corticoespinales) y la *sífilis meningovascular espinal* se observan de forma ocasional, aunque con menos frecuencia que la tabes. La sífilis meningovascular espinal a veces adopta la forma de síndrome de las arterias espinales anteriores. En la meningomielitis ocurre pérdida subpial de fibras mielínicas y gliosis como resultado directo de la meningitis fibrosante crónica. Rara vez se encuentran gomas en las meninges raquídeas y la médula espinal. No se observaron en ninguno de los casos del estudio de Merritt y Adams de sífilis espinal. La atrofia muscular progresiva (amiotrofia sifilítica) es una enfermedad muy rara de causa sifilítica dudosa; casi todos los casos son degenerativos (véase cap. 39). Lo mismo cabe decir de la paquimeningitis o la aracnoiditis hipertróficas sifilíticas, que al parecer originan dolor radicular, amiotrofia de las manos y signos de afección de los fascículos largos en las piernas (*amiotrofia sifilítica con paraparesia espástica atáxica*). En todos estos síndromes el CSF es anormal a menos que, desde luego, la infección neurosifilítica remita. (Véase el cap. 44, bajo enfermedades de la médula espinal.)

El pronóstico en la neurosífilis espinal es incierto. Se observa mejoría o por lo menos detención del proceso patológico en la mayor parte de los casos, aunque unos cuantos pacientes pueden progresar un poco después de iniciar el tratamiento. El avance sostenido de la enfermedad ante un CSF negativo suele indicar que ocurrió mielopatía constrictiva o que el diagnóstico original era incorrecto y que el paciente sufre alguna otra enfermedad, por ejemplo una forma espinal de esclerosis múltiple como enfermedad degenerativa.

Sordera nerviosa sifilítica Puede presentarse en la meningitis sifilítica temprana o tardía y combinarse con otros síndromes sifilíticos. Los autores y sus colegas tienen poca experiencia clínica con este trastorno y no cuentan con material patológico.

Tratamiento de la neurosífilis El tratamiento de estas formas terciarias de neurosífilis consiste en la administración de penicilina G por vía intravenosa en dosis de 18 a 24 millones de unidades todos los días (tres a cuatro millones de unidades cada 4 h) durante 14 días. La eritromicina y la tetraciclina, 0.5 g cada 6 horas durante 20 a 30 días, son fármacos sustitutos adecuados en los pacientes sensibles a la penicilina. La llamada reacción de Jarisch-Herxheimer, que se produce después de la primera dosis de penicilina y es motivo de preocupación en el tratamiento de la sífilis primaria, suele tener pocas consecuencias en la neurosífilis; por lo general consiste en no más que una pequeña elevación de la temperatura y leucocitosis.

Los efectos terapéuticos en ciertos síntomas de la neurosífilis, en especial la tabética, son impredecibles y con frecuencia se alteran poco por la terapia con penicilina; se requieren otras medidas. Los dolores centelleantes pueden reaccionar a la gabapentina o la carbamacepina. Es posible que los analgésicos sean de utilidad, pero los opiáceos deben evitarse. Las articulaciones neuropáticas (de Charcot) requieren armazones o fusión ósea. Se dice que la atropina y los derivados de la fenotiacina ayudan en el tratamiento de las crisis viscerales.

En todas las formas de neurosífilis el paciente debe reexaminarse cada tres a seis meses y el CSF se somete a prueba otra vez después de un intervalo de seis meses. No se requiere tratamiento adicional si al cabo de seis meses el sujeto está libre de síntomas y las anomalías del CSF se corrigen (desaparición de células, reducción de la concentración de proteínas, gammaglobulina y títulos serológicos). La vigilancia consiste en exploraciones clínicas a los nueve y 12 meses y en otra punción lumbar como parte de la exploración ulterior. La ausencia de síntomas y la mejoría del CSF indican que el progreso es satisfactorio. Estos procedimientos deben repetirse cada seis meses hasta que el CSF se vuelva negativo por completo. En opinión de la mayoría de los expertos la prueba serológica (VDRL) débilmente positiva después que las células y las concentraciones de proteínas se normalizan no constituye una indicación para instituir tratamiento adicional. Una fórmula del CSF de esta clase garantiza que la enfermedad está latente o se detuvo. Otros no están convencidos de la confianza que puede tenerse en este concepto y prefieren administrar más penicilina. Si al final de los primeros seis meses aún se observa un número incrementado de células y elevación de las proteínas en el CSF, debe suministrarse otro ciclo completo de penicilina. Las recaídas clínicas casi siempre se acompañan de reaparición de las células e incremento de las concentraciones de proteínas en el CSF. La progresión clínica rápida con CSF negativo sugiere la presencia de una enfermedad no sifilítica del encéfalo o la médula espinal. Una máxima terapéutica comprobada fue que el paciente sifilítico que no tiene anormalidades en el CSF ni aortitis no amerita tratamiento. (En los días de la terapéutica arsenical, el tratamiento implicaba mayor riesgo para los pacientes que la enfermedad.)

Por último, podría decirse que incluso con la reaparición leve de la enfermedad a causa del sida, el neurólogo encuentra que las diversas formas de neurosífilis tienen más importancia teórica que práctica. Pero ninguna otra enfermedad proyecta de manera más vívida los efectos de una meningitis cerebroespinal crónica y con actividad continua en todo el neuroeje.

Enfermedad de Lyme (eritema crónico migratorio, borreliosis)

Hasta fecha reciente las treponematosis no venéreas tenían poco interés para los neurólogos del mundo occidental. El pian o frambesia, el mal del pinto y la sífilis endémica rara vez afectan el sistema nervioso. La leptospirosis era en esencia una enfermedad hepática aguda y sólo una variante producía meningitis linfocítica no icté-

rica; las fiebres recurrentes transmitidas por garrapatas y piojos eran curiosidades médicas en cuyo tratamiento no participaban los neurólogos. Sin embargo, a finales del decenio de 1970 una enfermedad de múltiples sistemas con aspectos neurológicos evidentes empezó a aparecer en el oriente de Estados Unidos. Recibió el nombre del pueblo de Lyme, Connecticut, en el que se reconoció por primera vez un cúmulo de casos en 1975. Burgdorfer y colaboradores identificaron la espiroqueta causante, *Borrelia burgdorferi*, en 1982. Una manifestación cutánea temprana de la enfermedad se describió antes en Europa occidental y se denominó *eritema crónico migratorio*. Las manifestaciones tardías de la enfermedad —que toman la forma de dolor radicular agudo seguido por meningitis linfocítica crónica y con frecuencia acompañado de neuropatías periféricas y craneales— se conocían en Europa como síndrome de Bannwarth o Garin-Bujadoux desde tiempo atrás. La identidad de estas enfermedades está establecida, lo mismo que sus relaciones estrechas con la fiebre recurrente, una afección causada también por espiroquetas del género *Borrelia* y transmitida por garrapatas. Todo el grupo ahora se clasifica como borreliosis.

En el ser humano, todas estas espiroquetosis inducen una enfermedad subaguda o crónica que evoluciona por etapas mal definidas, con espiroquetemia temprana, lesión vascular en muchos órganos y nivel elevado de neurotropismo. Como en la sífilis, el sistema nervioso se invade con prontitud en la forma de una meningitis asintomática. Más tarde aparecen anomalías neurológicas, pero sólo en una proporción de estos casos. Las complicaciones neurológicas tempranas se derivan sobre todo de la meningitis. En esta enfermedad, a diferencia de la sífilis, los nervios periféricos y craneales pueden afectarse (véase más adelante y cap. 46). Los factores inmunológicos suelen ser importantes durante las etapas tardías de los periodos latentes y en el desarrollo de los síndromes neurológicos.

La enfermedad de Lyme es menos aguda que la leptospirosis (enfermedad de Weil) y menos crónica que la sífilis. Afecta en sucesión piel, sistema nervioso, corazón y estructuras articulares durante un periodo de un año y después desaparece sola. El microorganismo infeccioso, como se señaló, es la espiroqueta *B. burgdorferi* y el vector en Estados Unidos es la garrapata ixodes común. Las funciones precisas de la espiroqueta infecciosa, los anticuerpos que induce y otros aspectos de la reacción humana del huésped en la producción de los síntomas y signos clínicos aún no se comprenden por completo, pero el desarrollo de un modelo animal logrado por Pachner y colaboradores sugiere que se produce una forma crónica de infección por *Borrelia* en el CNS.

La borreliosis de Lyme tiene distribución mundial, pero las manifestaciones neurológicas típicas difieren un poco en Europa y el continente americano, como lo señala la revisión de Garcia-Monico y Benach. En Estados Unidos, país en el que se informan unos 13 000 casos al año, la enfermedad se encuentra en especial en todos los estados del noreste y norcentrales. La mayor parte de las infecciones se adquiere entre mayo y julio. En 60 a 80% de los casos la manifestación inicial es una lesión cutánea (eritema crónico migratorio) en el sitio de la mordedura de garrapata que se presenta en un plazo de 30 días después de la exposición. Es una lesión eritematosa solitaria, que aumenta de tamaño, posee forma anular y puede estar rodeada por otras lesiones satélites también anulares. Por lo general, la fatiga y los síntomas similares a la influenza (mialgia, artralgia y cefalea) están relacionados y al parecer son más evidentes en la forma norteamericana de la enfermedad que en la europea, lo que puede atribuirse a especies más virulentas de espiroquetas (Nadelman y Wormser). Semanas a meses después aparecen síntomas neurológicos o cardiacos en 15 y 8% de los casos, respectivamente. Más tarde aún, si el sujeto permanece sin tratamiento, se desarrolla artritis o, de manera más precisa, sinovitis en cerca de 60% de los casos. Esta enfermedad no causa la muerte; por lo tanto, se sabe poco de su patología. Cabe esperar un periodo prolongado de incapacidad si la enfermedad no se reconoce y trata. El diagnóstico no es difícil durante el verano en las regiones en las que la anormalidad es endémica y cuando todas las manifestaciones clínicas están presentes. Pese a ello, en algunos casos no se observa un lesión cutánea o tal vez se haya olvidado, o quizá se encuentren sólo unas cuantas lesiones secundarias o ninguna y el paciente se atiende por primera vez en la etapa neurológica de la afección. En consecuencia, el diagnóstico clínico puede dificultarse.

Manifestaciones neurológicas El patrón usual de afección neurológica es uno de meningitis aséptica o meningoencefalitis fluctuante con neuritis craneal o periférica, que dura meses (Reik). Para el momento en que los trastornos neurológicos se presentan es probable que los síntomas generales y las lesiones cutáneas hayan desaparecido mucho tiempo antes. Un trastorno cardiaco muy poco frecuente, que puede acompañar a los cambios neurológicos u ocurrir de manera independiente, toma la forma de miocarditis, pericarditis o bloqueo auriculoventricular.

Los síntomas iniciales del sistema nervioso son bastante inespecíficos. Consisten en cefalea, rigidez leve del cuello, náuseas y vómito, malestar general y fatiga crónica, que fluctúan durante un periodo de semanas a meses. Estos síntomas se relacionan con la meningitis. Hay linfocitosis del CSF con cuentas celulares de 50 a 3 000/ml y concentraciones de proteínas de 75 a 400 mg/100 ml, pero ambos valores son casi siempre más bajos. Las células polimorfonucleares pueden aumentar en forma marcada en la fase temprana del padecimiento. El contenido de glucosa suele ser normal. Somnolencia, irritabilidad, falta de memoria, humor deprimido y cambios en la conducta se interpretan como manifestaciones de encefalitis, pero es difícil separarlas de los efectos de la meningitis. Se informan convulsiones, movimientos coreicos, ataxia cerebelosa y demencia, pero son poco frecuentes. También está documentado un síndrome mielínico que causa cuadriparesia.

Cerca de la mitad de los casos experimenta neuropatías craneales habitualmente unas semanas después del inicio de la enfermedad. La más frecuente es una parálisis facial unilateral o bilateral, pero se observa también la afección de otros nervios craneales, incluso del nervio óptico, casi siempre en relación con meningitis. Una tercera parte a la mitad de los pacientes con meningitis tiene lesiones nerviosas radiculares o periféricas múltiples en diversas combinaciones. Éstas se estudian en el capítulo 46. Además de las parálisis faciales, es en particular característica una meningorradiculitis grave y dolorosa de la cola de caballo (síndrome de Bannwarth) y al parecer es más común en Europa que en Estados Unidos (el síndrome tiene otras causas, incluidos herpesvirus y citomegalovirus). También se presenta rara vez el síndrome de Guillain-Barré después de la infección Lyme, pero no hay razón para pensar que la enfermedad difiere entonces de otros casos de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda consecutiva a muchas otras infecciones.

El conocimiento de la naturaleza de la encefalitis de Lyme aún es muy impreciso a causa de la escasez de material de necropsia. Cuando dicho material patológico está disponible muestra un proceso inflamatorio linfocítico perivascular de las leptomeninges y la presencia de lesiones desmielinizantes subcorticales y periventriculares, como las de la esclerosis múltiple (fig. 32-6). Oski y sus colegas recuperaron DNA de *B. burgdorferi* de las áreas comprometidas, lo que sugiere que la encefalitis se debe a la invasión directa de la espiroqueta.

Un aspecto problemático de la enfermedad de Lyme se relaciona con el desarrollo en algunos individuos de encefalopatía crónica leve en conjunción con fatiga extrema. Es indudable que este trastorno puede ocurrir después de un ataque bien documentado de enfermedad de Lyme. Sin embargo, en ausencia de antecedentes de la erupción característica, artritis o meningitis aséptica comprobada, casi siempre es erróneo atribuir a la enfermedad de Lyme la fatiga sola u otros síntomas mentales vagos, como dificultades para concentrarse, incluso si hay evidencias serológicas de exposición

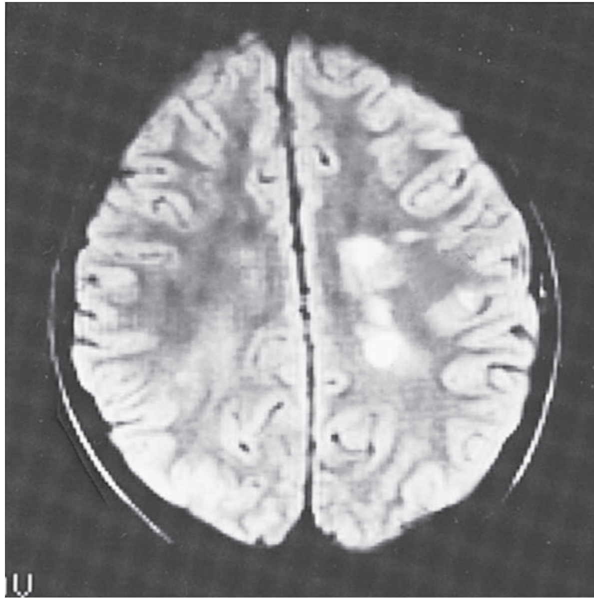


Figura 32-6. Encefalitis en la enfermedad de Lyme. Se observan áreas de señales altas en la sustancia blanca en un paciente con artritis por enfermedad de Lyme. (Tomada con autorización de Bisese JH: *Cranial MRI*. New York, McGraw-Hill, 1991.)

previa a la espiroqueta. Sería exageradamente modesto indicar que varios pacientes se persuaden de que diversos síntomas resultan de la infección Lyme y buscan y reciben tratamiento innecesario.

Las pruebas serológicas son de gran utilidad, pero una vez más deben interpretarse con precaución si aún no ocurre un síndrome clínico de eritema crónico migratorio o artritis o una mordedura de garrapata de la que se tenga certeza razonable. La detección inicial más valiosa es la prueba de inmunoabsorbancia ligada a enzimas (ELISA); cerca de 90% de los sujetos experimenta una respuesta de IgM positiva si se someten a prueba sueros agudo y de convalecencia. Después de las primeras semanas, la mayoría de los pacientes tiene respuestas de anticuerpo IgG contra la espiroqueta (Berardi y col.) y una prueba positiva de esta naturaleza sólo refleja una exposición anterior. Se producen respuestas positivas falsas en algunos de los trastornos que reaccionan a la reagina sifilítica. También pueden demostrarse anticuerpos específicos contra *B. burgdorferi* en el CSF. La prueba de ELISA positiva debe seguirse de la de *Western blot* o inmunoblot u otros exámenes serológicos más específicos en los casos de incertidumbre clínica. Aunque estas últimas pruebas son difíciles de realizar y no están estandarizadas, la presencia de anticuerpos IgG y IgM es un signo sólido de una infección reciente, mientras que la IgG es útil en los casos tardíos. Golightly revisó y puso en perspectiva estos complejos aspectos de laboratorio. En cerca de 30% de los casos el microorganismo puede detectarse en el CSF con el uso de técnicas de PCR. En la fase crónica de la enfermedad, la CT y MRI en casos de encefalopatía puede mostrar lesiones cerebrales multifocales y periventriculares (fig. 32-6), pero aisladas de ningún modo indican enfermedad de Lyme, ya que también se presentan en muchos otros padecimientos.

Tratamiento El tratamiento que se recomienda en la primera etapa de la enfermedad consiste en tetraciclina oral (250 mg cuatro veces al día) o doxiciclina por la misma vía (100 mg dos veces al día). De esta manera pueden prevenirse las afecciones del sistema nervioso central, cardiaca y artrítica. Una vez que las meninges y el sistema nervioso se afectan, dosis altas de penicilina, 20 millones de unidades al día durante 10 a 14 días o, quizá con mayor eficacia, ceftriaxona, 2 g/día, deben administrarse por vía intravenosa durante un periodo similar. Reik recomienda 500 mg de tetraciclina cuatro veces al día durante 30 días para los pacientes que son alérgicos a estos fármacos intravenosos. Aún no se cuenta con un tratamiento eficaz para las anormalidades tardías. Sin embargo, la mayor parte de los síntomas tiende a experimentar regresión independiente del tipo de tratamiento administrado.

Leptospirosis

Esta infección sistémica por espiroquetas, consecutiva a *Leptospira interrogans*, se caracteriza sobre todo por hepatitis, pero puede incluir meningitis aséptica durante la segunda parte de una enfermedad bifásica. Al principio hay fiebre elevada, mialgias, dolores en tórax y abdomen y tos. Una forma extrema (enfermedad de Weil) se distingue por insuficiencias hepática y renal. La sufusión conjuntival prominente y la fotofobia son típicas de la leptospirosis, y deben llamar la atención respecto del diagnóstico. El CSF durante la etapa meningítica contiene cerca de 100 linfocitos por mililitro, pero se informan cuentas de células mayores de 10 000 y las concentraciones de proteínas pueden alcanzar valores muy elevados. Se sabe que ocurre hemorragia subaracnoidea e intracerebral, al parecer de los vasos sanguíneos inflamados. El diagnóstico se establece mediante métodos serológicos (detección de la fijación del complemento seguida por pruebas específicas de aglutinación). El tratamiento con antibióticos parece eficaz sólo si se aplica durante la etapa febril inicial. La meningitis suele autolimitarse.

INFECCIONES MICÓTICAS DEL SISTEMA NERVIOSO

En las páginas siguientes se describen diversas enfermedades infecciosas, mucho menos frecuentes que las bacterianas, en las que una infección general puede afectar de manera secundaria el sistema nervioso central. Para el neurólogo, el diagnóstico descansa en dos líneas de información clínica: una, evidencias de infección en piel, pulmones u otros órganos; y otra, la aparición de un trastorno meníngeo subagudo o encefalítico multifocal. Una vez que se demuestra, la naturaleza del trastorno neurológico se determina mediante la identificación del agente infeccioso en el CSF mediante pruebas inmunológicas apropiadas y biopsia del tejido no neurológico o del encéfalo.

Aunque el número de enfermedades micóticas que pueden afectar el sistema nervioso es muy grande, sólo unas cuantas lo hacen con regularidad. De 57 casos reunidos por Walsh y colaboradores, 27 eran de candidiasis, 16 de aspergilosis y 14 de criptococosis. Entre las micosis oportunistas (véase abajo), 90 a 95% se debe a especies de *Aspergillus* y *Candida*. La mucormicosis y la coccidioidomicosis son bastante menos frecuentes y la blastomicosis y la actinomicosis (*Nocardia*) ocurren sólo en casos aislados. Estas infecciones, en particular la meningitis criptocócica, se observan cada vez con mayor frecuencia, sobre todo en relación con el sida.

Aspectos generales

Las infecciones micóticas del CNS pueden aparecer sin una causa predisponente obvia, pero a menudo complican algunos otros procesos patológicos, como sida, trasplante de órganos, quemaduras graves, leucemia, linfoma u otras lesiones malignas, diabetes, enfermedades vasculares de la colágena o tratamiento prolongado con corticoesteroides. Los factores que operan en estas situaciones clínicas aún no se dilucidan por completo, pero las interferencias con la flora normal del cuerpo y las respuestas inmunológicas alteradas son los más evidentes. En consecuencia, las infecciones micóticas tienden a ocurrir en personas con leucopenia, función inadecuada de los linfocitos T o anticuerpos insuficientes. Las infecciones relacionadas con trastorno de los mecanismos protectores del cuerpo se conocen como *oportunistas* y comprenden no

sólo las micóticas sino también las producidas por ciertas bacterias (*Pseudomonas* y otros microorganismos gramnegativos, *L. monocytogenes*), protozoarios (*Toxoplasma*) y virus (citomegalovirus, herpes simple y varicela zoster). Cabe afirmar que estos tipos de infecciones siempre deben considerarse y buscarse en las situaciones clínicas mencionadas.

Como regla, la meningitis micótica se desarrolla de manera insidiosa, durante un periodo de varios días o algunas semanas, como la meningitis tuberculosa; los síntomas y signos son casi los mismos que los de la infección tuberculosa. Muchas veces, el curso de la meningitis micótica se complica con afección de diversos nervios craneales, arteritis con trombosis e infarto cerebral, microabscesos corticales y subcorticales múltiples e hidrocefalia, del mismo modo que en todas las meningitis crónicas. Con frecuencia, el paciente se encuentra afebril o sólo presenta fiebre intermitente.

Los cambios en el CSF en la meningitis micótica también son similares a los de la meningitis tuberculosa. La presión se eleva en grado variable, la pleocitosis es moderada y los linfocitos predominan. De manera excepcional, en los casos agudos se observa pleocitosis mayor de 1 000/mm^3 y una respuesta polimorfonuclear predominante. Por otro lado, en los individuos con sida o leucopenia por otros motivos la pleocitosis puede ser mínima o incluso nula. La glucosa es subnormal y las proteínas están elevadas, a veces a niveles muy altos.

El diagnóstico específico puede efectuarse mejor a partir de frotis de sedimento del CSF y cultivos, así como al demostrar antígenos específicos mediante inmunodifusión, agregación de partículas de látex o pruebas de reconocimiento de antígeno equivalentes. El examen del CSF debe incluir además búsqueda de bacilos tuberculosos y leucocitos anormales a causa de la concurrencia no poco frecuente de infección micótica y tuberculosis, leucemia o linfoma.

A continuación se describen algunas de las características especiales de las infecciones micóticas más comunes.

Criptococosis (torulosis, blastomicosis europea) La criptococosis (llamada antes *torulosis*) es una de las infecciones micóticas más frecuentes del sistema nervioso central. El criptococo es un hongo común del suelo que se encuentra en los sitios en los que se guarecen aves, en particular palomas. Por lo regular, el microorganismo entra por las vías respiratorias y menos a menudo por la piel y las mucosas. Los cambios patológicos son los de la meningitis granulomatosa; además, puede haber pequeños granulomas y quistes dentro de la corteza cerebral y en ocasiones se forman grandes granulomas y nódulos quísticos en las profundidades del encéfalo (criptococomas). Los quistes corticales contienen un material gelatinoso y grandes números de microorganismos; los nódulos granulomatosos sólidos están compuestos por fibroblastos, células gigantes, agregados de microorganismos y áreas de necrosis.

La meningitis criptocócica posee además una serie de características clínicas distintivas. La mayor parte de los casos se adquiere fuera del hospital y evoluciona de manera subaguda, como otras infecciones micóticas o la tuberculosis. Algunos de los casos de los autores habían tenido un inicio explosivo que agravaba al enfermo en un día. En la mayoría de los pacientes las manifestaciones tempranas son cefalea, náuseas y vómito; ocurren cambios en el estado mental en cerca de la mitad. Sin embargo, en otros casos la cefalea, la fiebre y el cuello rígido están ausentes y la persona se presenta con síntomas de presión intracraneal que aumenta de manera gradual a causa de hidrocefalia (hay papiledema en cerca de la mitad de ellos) o con estado confusional, demencia, ataxia cerebelosa o paraparesia espástica, por lo general sin ningún otro déficit neurológico focal. Más aún, grandes series de personas afectadas indican que 20 a 40% de los pacientes no tiene fiebre cuando se examina por primera vez (la cifra se aplica a enfermos sin sida); los autores piensan que si se midiera con mayor frecuencia la temperatura la incidencia de fiebre sería mayor. Las parálisis de los nervios craneales son poco frecuentes. Rara vez se forma una lesión granulomatosa en alguna parte del encéfalo y los únicos indicios acerca de la etiología de la masa cerebral son una lesión pulmonar y una anomalía del CSF. Lesiones meningovasculares, que se presentan como pequeños accidentes vasculares cerebrales profundos de manera idéntica a la sífilis meningovascular, pueden sobreponerse al cuadro clínico. De acuerdo con la experiencia de los autores, el tipo más común de accidente vascular cerebral es una hemiplejía motora pura, como la debida a una laguna hipertensiva.

El curso de la enfermedad es bastante variable. Puede ser fatal en pocas semanas si no se trata. Con más frecuencia, la evolución progresa de manera sostenida durante un periodo de varias semanas o algunos meses y en unos pocos individuos puede ser notablemente indolente y persistir por años, durante los cuales puede haber periodos de mejoría clínica y normalización del CSF. El linfoma, enfermedad de Hodgkin, leucemia, carcinoma, tuberculosis y otras enfermedades debilitantes que alteran las respuestas inmunitarias son factores predisponentes hasta en la mitad de los pacientes. Los sujetos con sida son en particular vulnerables a la infección por criptococos; se calcula que 6 a 12% de tales individuos está expuesto a una meningoencefalitis que pone en peligro la vida con este microorganismo.

El líquido raquídeo muestra pleocitosis linfocítica variable, por lo general menos de 50 células por milímetro cúbico, pero cabe insistir que en un paciente con sida tal vez no haya células o muy pocas (dos tercios tiene cinco células o menos por milímetro cúbico). La fórmula inicial del CSF puede mostrar células polimorfonucleares, pero cambia con rapidez a un predominio linfocítico. En tres cuartas partes de los casos está reducida la glucosa (una vez más, suele ser normal en individuos con sida) y las proteíns pueden llegar a valores altos. El diagnóstico específico depende de la identificación de *Cryptococcus neoformans* o sus antígenos en el CSF. Éstos son células esféricas de 5 a 15 μm de diámetro que retienen la tinción de Gram y están rodeadas por una cápsula refringente gruesa. En algunos casos pueden requerirse grandes volúmenes de CSF (20 a 40 ml) para encontrar el microorganismo, pero en otros éste es prolífico. Las preparaciones de tinta china son distintivas y diagnósticas en manos experimentadas (los desechos celulares y las partículas de talco de los guantes que se emplearon para la punción lumbar pueden confundirse con el microorganismo), pero la frecuencia de pruebas positivas en las mejores circunstancias es de 75%. Las partículas de carbono no pueden penetrar por la cápsula y producen un halo amplio alrededor de la pared doblemente refringente del microorganismo. La búsqueda de estos microorganismos tiene importancia particular en los sujetos con sida, en los que los valores de células, glucosa y proteínas del CSF pueden ser por completo normales. En la actualidad se dispone de una técnica de aglutinación de látex para el antígeno polisacárido del criptococo en el CSF que ofrece resultados rápidos. La última prueba, si es negativa, excluye la presencia de meningitis criptocócica con límites de confianza mayores de 90% en pacientes con sida, pero es menos confiable en otros (Chuck y Sande). En la mayor parte de los casos, los microorganismos crecen con facilidad en medio de glucosa agar de Sabouraud a la temperatura ambiental y a 37°C, pero estos resultados suelen tardar días. Nuevas pruebas de inmunoadsorción ligada a enzimas están bajo valoración.

Las principales enfermedades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial son meningitis tuberculosa (que se distingue por fiebre, lesiones pulmonares francas, sodio sérico bajo por secreción inapropiada de ADH y microorganismos en el CSF); vasculitis cerebral granulomatosa (valores normales de glucosa en el CSF); leucoencefalopatía multifocal (CSF negativo); formas no identificables de meningoencefalitis vírica (valores de glucosa en CSF normales); sarcoidosis y linfomatosis o carcinomatosis de las meninges (células neoplásicas en el CSF).

Tratamiento En pacientes sin sida, la terapéutica consiste en la administración intravenosa de anfotericina B, en una dosis de 0.5 a 0.7 mg/kg/día. La administración intratecal del fármaco además de la vía intravenosa no es al parecer esencial. El fárma-

co debe descontinuarse si la concentración de nitrógeno ureico en sangre llega a 40 mg/100 ml y readoptarse cuando descienda a los niveles normales. Con frecuencia, la acidosis tubular renal también complica el tratamiento con anfotericina B. La adición de flucitosina (150 mg/kg/día) a la anfotericina B tiene como resultado menos fracasos o recaídas, esterilización más rápida del CSF y menor nefrotoxicidad que el empleo de la anfotericina B sola porque permite reducir la dosis de anfotericina a 0.3 a 0.5 mg/kg/día. Ambos medicamentos suelen continuarse por al menos seis semanas y un poco más si los cultivos de CSF se mantienen positivos. Sin embargo, este régimen, que tiene una tasa de éxito de 75 a 85% en sujetos inmunocompetentes, demostró ser mucho menos efectivo en personas con sida. Tales enfermos también son muy sensibles a la flucitosina y cerca de la mitad de ellos debe descontinuar este medicamento a causa de la neutropenia. El fluconazol, un agente antimicótico oral del grupo del triazol que se administra a dosis hasta de 400 mg al día, o el itraconazol oral (hasta 200 mg al día) son alternativas a la flucitosina en pacientes con sida y son mucho más eficaces para prevenir las recaídas si se emplean por tiempo indefinido (Saag y col.; Powderly y col.). Aún no se establece el uso óptimo de estos medicamentos y algunos estudios clínicos han proporcionado resultados ambiguos en pacientes con sida y en otros. En la referencia de Tunkel y Scheld puede obtenerse una perspectiva actual del tratamiento.

La mortalidad por meningoencefalitis criptocócica, incluso en ausencia de sida u otra enfermedad, es cercana a 40%.

Candidiasis (moniliasis) Es probable que la candidiasis sea el tipo más frecuente de infección micótica oportunista, pero es mucho menos común que la criptococosis. Los antecedentes más notables de sepsis por *Candida* son quemaduras graves y el uso de nutrición parenteral total, en especial en niños. Los sitios usuales de infección primaria son orina, sangre, piel y en particular el corazón (miocardio y válvulas) y los pulmones (proteinosis alveolar). Esta infección micótica no se diferencia de otras por características especiales; las principales formas de presentación clínica son meningitis, meningoencefalitis y abscesos cerebrales, casi siempre múltiples y pequeños. Lipton y colaboradores, quienes revisaron 2 631 registros de necropsia en el *Peter Bent Brigham Hospital* (de 1973 a 1980), encontraron pruebas de infección por *Candida* en 28 casos, en la mitad de los cuales el CNS estaba infectado. Estas últimas infecciones tomaron la forma de microabscesos intraparenquimatosos diseminados, granulomas no caseosos, grandes abscesos y meningitis y ependimitis (en este orden de frecuencia). En la mayor parte de estos casos el diagnóstico no se estableció durante la vida, tal vez por las dificultades para identificar el microorganismo en el CSF. Por lo regular, este líquido contiene varios cientos de células (hasta 2 000) por milímetro cúbico. En la mitad de los casos es posible observar la levadura en la microscopia directa. Incluso con tratamiento (anfotericina B intravenosa), el pronóstico es en extremo grave.

Aspergilosis En la mayor parte de los casos, esta infección micótica se presentó en la forma de sinusitis crónica (en particular esfenoidal) con osteomielitis en la base del cráneo o como una complicación de la otitis y la mastoiditis. Los nervios craneales adyacentes al hueso o el seno infectados pueden afectarse. Los autores observaron también abscesos encefálicos y granulomas durales craneales y espinales. En uno de sus pacientes los microorganismos *Aspergillus* formaron una masa granulomatosa que comprimía la médula espinal cervical. La aspergilosis no se presenta como meningitis, sino que ocurre como invasión de los vasos cerebrales por hifas, con trombosis, necrosis y hemorragia. En algunos casos, la infección se adquiere en el hospital y casi siempre la precede una infección pulmonar refractaria a los antibióticos. A menudo, el diagnóstico puede establecerse mediante el hallazgo del microorganismo en una biopsia o mediante su cultivo directo de una lesión. Además, los anticuerpos específicos son detectables. El tratamiento recomendado consiste en anfotericina B en combinación con los fármacos 5-fluorocitosina e imidazol, pero no es tan efectivo para la aspergilosis como para la enfermedad por criptococos. Se recomienda la adición de itraconazol, 200 mg dos veces al día, en pacientes menos inmunocomprometidos. Algunos enfermos se recuperan si se administra anfotericina B después de la remoción quirúrgica del material infectado.

Mucormicosis (cigomicosis, ficomicosis) Es una infección maligna de los vasos cerebrales con alguno de los agentes mucorales. Ocurre como una complicación rara en personas con acidosis diabética, toxicómanos y enfermos de leucemia y linfoma, en particular los que reciben tratamiento con corticoesteroides y agentes citotóxicos.

La infección cerebral inicia en los cornetes nasales y los senos paranasales y se extiende a lo largo de los vasos infectados hacia los tejidos retroorbitarios (donde causa proptosis, oftalmoplejía y edema de los párpados y la retina) y luego al tejido cerebral adyacente, lo que causa un infarto hemorrágico. Numerosas hifas están presentes en el interior de los trombos y la pared vascular, y a menudo invaden el parénquima circundante. La forma cerebral de la mucormicosis suele ser fatal a corto plazo. La corrección rápida de la hiperglucemia y la acidosis y el tratamiento con anfotericina B produjeron la recuperación en algunos pacientes.

Coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis y actinomicosis La *coccidioidomicosis* es una infección común en el suroeste de Estados Unidos. Por lo general produce sólo una enfermedad benigna del tipo de la influenza con infiltrados pulmonares que semejan los de la neumonía no bacteriana, pero en unos cuantos individuos (0.05 a 0.2%) la enfermedad adopta una forma diseminada, de la que la meningitis puede ser una parte. Tanto las reacciones patológicas en las meninges y el CSF como los aspectos clínicos son muy similares a los de la meningitis tuberculosa. *Coccidioides immitis* se recupera con dificultad del CSF pero con facilidad de los pulmones, ganglios linfáticos y lesiones cutáneas ulceradas.

El tratamiento consiste en administración intravenosa de anfotericina B junto con la implantación de un reservorio de Ommaya en el ventrículo lateral, que permite inyectar el fármaco durante un periodo de años. La instilación del medicamento mediante punciones lumbares repetidas es una alternativa, aunque resulta un procedimiento incómodo. Incluso con el más asiduo programa de tratamiento sólo sobrevive cerca de la mitad de los individuos que padecen infecciones meníngeas.

En ocasiones, un tipo similar de meningitis puede complicar la *histoplasmosis*, la *blastomicosis* y la *actinomicosis*. Estas meningitis crónicas no poseen características específicas, excepto porque la actinomicosis, como algunos casos de tuberculosis y nocardiosis, puede ocasionar *pleocitosis polimorfonuclear persistente* (pág. 635). El CSF contiene el microorganismo en una minoría de los pacientes; por tanto, el diagnóstico depende del cultivo de sitios extraneurales, biopsia del absceso cerebral si está presente, así como conocimientos de la epidemiología de estos hongos. Los sujetos con meningitis crónica en quienes puede descubrirse una causa deben someterse también a pruebas del CSF en busca de anticuerpos contra *Sporothrix schenkii*, hongo poco frecuente y difícil de cultivar. Un artículo publicado por Swartz consigna varios hongos aún más raros que deben considerarse en el diagnóstico de la meningitis crónica. La penicilina es el fármaco de elección en la actinomicosis; la anfotericina B y otros agentes antimicóticos complementarios se usan para los demás tipos de infección micótica. Los pacientes que recaen deben recibir anfotericina por vía intratecal.

INFECCIONES POR RIQUETSIAS, PROTOZOARIOS Y OTROS PARÁSITOS

Enfermedades por riquetsias

Las riquetsias son parásitos intracelulares obligados que al microscopio se ven como cocobacilos pleomórficos. Las principales se conservan en la naturaleza por un ciclo que abarca un reservorio animal, un insecto vector (piojos, pulgas, ácaros y garrapatas) y el ser humano. El tifo epidémico es una excepción, puesto que su ciclo transcurre sólo a través del piojo y el ser humano, y la fiebre Q, que tal vez se contraiga por inhalación. Durante la Primera Guerra Mundial las enfermedades por riquetsias, en particular el tifo, eran muy prevalentes y de enorme gravedad. En Europa oriental entre 1915 y 1922 se calcularon 30 millones de casos de tifo con tres millones de defunciones. Ahora las enfermedades riquetsiásicas tienen menor importancia como resultado del control de insectos mediante DDT y otros productos químicos y de la eficacia terapéutica de los antibióticos de amplio espectro contra estos patógenos. En Estados Unidos estas anomalías son muy raras, pero adquieren importancia porque hasta una tercera parte de los pacientes tiene manifestaciones neurológicas. Cada año se registran cerca de 200 casos de fiebre manchada de las Montañas Rocosas (la enfermedad riquetsiásica más frecuente), con una mortalidad de 5% o menor. Las manifestaciones neurológicas se observan nada más en una parte pequeña de estos casos y quizá los neurólogos no observen un solo caso durante el ejercicio de toda su vida. Por este motivo, sólo se mencionan de manera breve. (En la obra *Principios de medicina interna de Harrison* puede encontrarse una explicación amplia de estos trastornos.)

Las enfermedades riquetsiásicas principales son las siguientes:

1. *Tifo epidémico*, del que se encuentran pequeños cúmulos de casos en muchas partes subdesarrolladas del mundo. Se transmite mediante el piojo al ser humano y de una persona a otra.
2. El *tifo murino (endémico)* se presenta en las mismas regiones de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (véase abajo). Lo transmiten las pulgas de la rata y éstas al hombre.
3. El *tifo de las malezas o fiebre tsutsugamushi* se confina a las porciones oriental y suroriental de Asia. Lo transmiten ácaros de roedores o seres humanos infectados.
4. *Fiebre manchada de las Montañas Rocosas*, descrita por primera vez en Montana, es más frecuente en Long Island, Tennessee, Virginia, Carolina del Norte y Maryland. La transmiten variedades especiales de garrapatas.
5. La *fiebre Q* tiene distribución mundial (salvo los países escandinavos y los trópicos). La transmiten en la naturaleza las garrapatas, pero también se adquiere por inhalación de polvo y manipulación de materiales contaminados con el microorganismo causante, *Coxiella burnetii*.

Con excepción de la fiebre Q, las manifestaciones clínicas y los efectos patológicos de las enfermedades riquetsiásicas son muy similares, sólo varían en gravedad. El tifo puede tomarse como prototipo. El periodo de incubación oscila entre 13 y 18 días. El inicio suele ser repentino, con fiebre que llega a niveles extremos durante varios días, cefalea a menudo intensa y postración. Una erupción macular, que se parece a la del sarampión e incluye el tronco y las extremidades, aparece entre el cuarto y quinto días del periodo febril. Un signo diagnóstico importante en caso de tifo de las malezas es la úlcera necrótica con escara en el sitio en que el ácaro infectado se fijó. El delirio —seguido por estupor y coma progresivos, fiebre constante y a veces signos neurológicos focales y neuritis óptica— caracteriza a los casos no tratados. En muy pocos pacientes se observa rigidez del cuello y el CSF puede ser por completo normal o mostrar sólo pleocitosis linfocítica discreta.

En los casos mortales las lesiones riquetsiásicas se diseminan en forma difusa por todo el encéfalo y afectan por igual las sustancias gris y blanca. Los cambios consisten en tumefacción y proliferación de células endoteliales de los vasos pequeños y una reacción microglial, con formación de los llamados nódulos del tifo.

La *fiebre Q*, a diferencia de las otras riquetsiosis, no se acompaña de exantema o aglutininas contra la bacteria *Proteus* (reacción de Felix-Weil). En los pocos casos con los que los autores están familiarizados, los síntomas principales fueron los de meningitis de grado bajo. Se informan también casos raros de encefalitis, cerebelitis y mielitis, posiblemente como complicaciones posinfecciosas. Suele haber traqueobronquitis o neumonía atípica (en la que el microorganismo puede cultivarse a partir del esputo) y a menudo cefalea prodrómica intensa. En estos sentidos, las enfermedades pulmonar y neurológica semejan la secundaria a *M. pneumoniae*, el otro agente causal de “neumonía atípica”. El agente de la fiebre Q (*Coxiella*) debe sospecharse si hay enfermedades respiratoria y meningoencefalítica concomitantes y si ocurrió exposición a animales hembra parturientas o ganado, ciervos silvestres o conejos. El hallazgo de un incremento de varias veces en los anticuerpos de inmunofijación específicos establece el diagnóstico. Los sujetos que sobreviven a la enfermedad suelen recuperarse por completo; unos cuantos quedan con signos neurológicos residuales.

Tratamiento Consiste en la administración de cloranfenicol o tetraciclina, que son muy eficaces en todas las riquetsiosis. Si estos fármacos se administran con oportunidad, en coincidencia con la aparición de la erupción, los síntomas se abaten en forma impresionante y se requiere muy poco tratamiento ulterior. Los casos que se reconocen durante la parte tardía de la evolución demandan cuidados de sostén considerables, incluidos administración de corticoesteroides, mantenimiento del volumen sanguíneo para superar los efectos de la reacción séptica-tóxica e hipoproteinemia.

Enfermedades por protozoarios

Toxoplasmosis Esta enfermedad es consecutiva a *Toxoplasma gondii*, parásito intracelular obligado minúsculo (2 a 5 µm) que se reconoce con facilidad en las preparaciones teñidas con tinción de Wright o Giemsa. Adquirió una gran importancia en los últimos decenios por la frecuencia con la que compromete el encéfalo en pacientes con sida. La infección en seres humanos es congénita o adquirida. La infección congénita es resultado de parasitemia de la madre, que se embaraza en el momento de su infección inicial (asintomática) por *Toxoplasma*. (Por lo tanto, puede garantizarse a las madres que no hay riesgo de producir un segundo hijo infectado.) Se han descrito diversos modos de transmisión de la forma adquirida: ingestión de carne de res cruda, manipular carne de carnero sin cocinar (en Europa occidental) y, más a menudo, entrar en contacto con el excremento del gato, que es el huésped natural de *Toxoplasma*. La mayor parte de las infecciones en individuos con sida tiene lugar en ausencia de una fuente obvia.

La *infección congénita* atrae la atención por sus efectos destructivos graves sobre el encéfalo neonatal, como se expone en el capítulo 38. Signos de infección activa —fiebre, erupción, convulsiones y hepatoesplenomegalia— pueden presentarse al nacimiento. Con más frecuencia, las manifestaciones principales son coriorretinitis, hidrocefalia o microcefalia, calcificaciones cerebrales y retraso psicomotor. Estos trastornos pueden evidenciarse poco después del nacimiento o varias semanas o meses más tarde. La mayoría de los lactantes sucumbe; otros sobreviven con grados variables de las anomalías mencionadas.

Las pruebas serológicas indican que la *forma adquirida de la toxoplasmosis* en el adulto es diseminada y frecuente (cerca de 40% de todos los habitantes urbanos de Estados Unidos tiene anticuerpos específicos); empero, los casos de infección activa clínicamente manifiesta son raros. Tiene interés que en 1975 la bibliografía médica consignaba sólo 45 casos bien documentados de toxoplasmosis adquirida del adulto (Townsend y col.); más aún, la mitad de ellos tenía una enfermedad general subyacente (neoplasias malignas, trasplantes renales, enfermedades vasculares de la colágena) que se había tratado de manera intensiva con agentes inmunosupresores. En la actualidad se reconocen innumerables casos de toxoplasmosis adquirida porque es la causa más frecuente de lesiones cerebrales focales en pacientes con sida (cap. 33, pág. 646). Muchas veces, los síntomas y signos de la infección por *Toxoplasma* se asignan a la enfermedad primaria con la que la toxoplasmosis se relaciona y la oportunidad para aplicar tratamiento eficaz se pierde.

El cuadro clínico en sujetos sin sida varía. Puede ocurrir una infección diseminada amplia y fulminante con erupción del tipo que producen las riquetsias, encefalitis, miocarditis y polimiositis. En otros casos, los signos neurológicos consisten sólo en mioclono y asterixis, lo que sugiere una encefalopatía metabólica. Más a menudo se observan signos de meningoencefalitis, es decir, crisis convulsivas, confusión mental, irritación meníngea, coma y pleocitosis linfocítica y aumento de las proteínas en el CSF. En estos casos, el encéfalo muestra focos de necrosis inflamatoria (fig. 32-7) con microorganismos *T. gondii* libres y enquistados diseminados a lo largo de las sustancias blanca y gris. Las grandes áreas de necrosis rara vez se manifiestan como una o más lesiones de gran tamaño. O bien, se detecta una lesión nodular en una imagen de CT o MRI solicitada por otras razones.



Figura 32-7. Toxoplasmosis. MRI del encéfalo en el plano axil que muestra lesiones dispersas de alta señal con realce anular prominente. El paciente era un varón de 28 años de edad con sida. De manera característica, hay menos lesiones de las que se muestran aquí.

El diagnóstico específico depende de la identificación de los microorganismos en sedimento del CSF y algunas veces en los ejemplares de biopsia de músculo o linfo nodo. Puede establecerse un diagnóstico de presunción con base en el título creciente de anticuerpos o un anticuerpo IgM positivo por fluorescencia indirecta, u otras pruebas serológicas. Sin embargo, los pacientes con sida y los que tienen trastornos de las defensas por algún otro motivo no suelen mostrar esta reacción (los de linfoma tienen pruebas serológicas positivas). Excepto en los casos con sida, se considera que el síndrome clínico con aspectos radiológicos consistentes con toxoplasmosis y elevación muy notoria del título de IgG es diagnóstico. En el contexto del sida, los individuos con múltiples lesiones encefálicas nodulares o anulares en crecimiento se tratan al principio por toxoplasmosis y se efectúa una valoración posterior (sobre todo en busca de linfoma cerebral) sólo si no hay respuesta, como se considera en el capítulo 33.

Tratamiento Todas las personas con diagnóstico presuntivo de esta enfermedad deben recibir sulfadiacina oral (4 g al principio y luego 2 a 6 g al día) y pirimetamina (100 a 200 mg al principio y después 25 mg al día). Se administra leucovorín, 2 a 10 mg al día, para contrarrestar la acción antifolato de la pirimetamina. El tratamiento debe continuar durante cuatro semanas por lo menos. En sujetos con sida, se continúa la terapéutica hasta que la cuenta de CD4 es mayor de 200 a 250 durante seis meses o más; de lo contrario, el tratamiento debe administrar toda la vida a fin de prevenir las recaídas.

Meningoencefalitis amebiana Esta enfermedad se debe a amibas flageladas de vida libre, por lo general del género *Naegleria* y con menos frecuencia del género *Hartmannella* (*Acanthamoeba* y *Balamuthia mandrillaris*). Se adquieren al nadar en estanques o lagos con agua contaminada. En Checoslovaquia ocurrió un gran brote después de nadar en una alberca interior que tenía agua clorada. En Estados Unidos la mayor parte de los casos se observa en las entidades surorientales. Hasta 1989 se habían notificado más de 140 casos de meningoencefalitis amebiana primaria por *Naegleria fowleri* y más de 40 casos por la menos virulenta *Acanthamoeba* (Ma y col.).

El inicio de la enfermedad por *Naegleria* suele ser abrupto, con cefalea intensa, fiebre, náusea y vómito, y cuello rígido. La evolución es inexorablemente progresiva —con crisis convulsivas, estupor creciente y coma, así como signos neurológicos focales— y los resultados son casi mortales, por lo general dentro de la semana siguiente a su aparición. La reacción en el CSF es semejante a la de la meningitis bacteriana aguda: elevación de la presión, gran número de leucocitos polimorfonucleares (no eosinófilos, como en las infestaciones parasitarias que se discuten en la pág. 628), aumento de las proteínas y disminución del contenido de glucosa. El diagnóstico depende de identificar el antecedente de práctica de natación en aguas tibias, en particular nadar bajo el agua durante periodos prolongados, y encontrar trofozoítos viables en una preparación húmeda de CSF no centrifugado. Las tinciones de Gram y los cultivos convencionales no muestran los microorganismos. La necropsia descubre meningitis purulenta y numerosos microabscesos casi granulomatosos en la corteza subyacente.

La meningoencefalitis amebiana subaguda y crónica es una enfermedad rara en el ser humano. Se informan casos aislados, que se deben a especies de *Hartmannella*, en individuos debilitados e inmunosuprimidos (Gonzalez y col.). Por lo general, estos sujetos tienen abscesos amibianos en el hígado y algunas veces en el pulmón y el cerebro. El microorganismo puede cultivarse del CSF durante periodos de crisis recurrentes y confusión. En un caso fatal que los autores estudiaron, en un paciente con leucopenia que había recibido factor estimulante de los granulocitos, la enfermedad tuvo un curso subagudo durante un mes con cefalea, fiebre ligera, estupor y una cantidad de glucosa en el CSF demasiado baja para medirse hacia el final de su vida. Al principio había lesiones

dispersas, redondas, resaltadas en la MRI que desaparecieron con corticoesteroides, como en el linfoma; más adelante se observaron lesiones confluentes más irregulares en la sustancia blanca. Una biopsia cerebral reveló amibas que se confundían con facilidad con macrófagos o desechos celulares; el patógeno demostrado fue *Balamuthia* (Katz y col.).

El tratamiento con los agentes antiprotozoarios usuales es ineficaz. A causa de la sensibilidad *in vitro* de *Naegleria* a la anfotericina B, éste es el fármaco que debe emplearse, como en la meningitis criptocócica. En ocasiones, la recuperación es posible si se aplica un régimen de esta clase en combinación con rifampicina.

Paludismo Cierto número de enfermedades por protozoarios tiene gran importancia en regiones tropicales. Una de ellas es el *paludismo cerebral*, que complica a cerca de 2% de los casos de infección por *Plasmodium falciparum*. Es una enfermedad rápidamente mortal caracterizada por dolores de cabeza, convulsiones y coma, con edema cerebral difuso y sólo muy rara vez por alteraciones focales como hemiplejía, afasia, hemianopsia o ataxia cerebelosa. Los capilares y las vénulas cerebrales se ocluyen con eritrocitos parasitados y el encéfalo está punteado con focos pequeños de necrosis rodeados por células gliales (nódulos de Durck). Estos hallazgos constituyen la base de diversas hipótesis (una de las cuales atribuye los síntomas cerebrales a la obstrucción mecánica de los vasos), pero ninguna es del todo satisfactoria. Además, parece poco probable que un trastorno de los mecanismos inmunológicos participe de manera directa en la patogenia (consúltense las revisiones de Newton y col. y Turner para un análisis de las hipótesis actuales).

Por lo general, los síntomas neurológicos aparecen en la segunda o tercera semanas de la infección, pero pueden ser las manifestaciones iniciales. Los niños de las regiones hiperendémicas son los más susceptibles al paludismo cerebral. Entre los adultos sólo las mujeres embarazadas y los individuos no inmunes que interrumpen la medicación profiláctica son proclives a la afección del CNS (Toro y Roman). Los datos de laboratorio de utilidad son anemia y eritrocitos parasitados. El CSF puede encontrarse bajo presión aumentada, a veces alberga algunos leucocitos y su contenido de glucosa es normal. Con las infecciones por *Plasmodium vivax* puede haber somnolencia, confusión y convulsiones sin invasión del encéfalo por el parásito.

Tratamiento La quinina, la cloroquina y los fármacos relacionados son curativos si los síntomas cerebrales no son pronunciados; 20 a 30% de los pacientes no sobrevive una vez que el coma y las crisis convulsivas sobrevienen. Se afirma que el uso de grandes dosis de dexametasona, administrada tan pronto se presentan los síntomas cerebrales, puede salvar la vida, pero casi todos los estudios, incluidos los de colegas de los autores, han comentado que los corticoesteroides no son eficaces. Las transfusiones de recambio suelen proporcionar un beneficio pequeño en casos graves.

Tripanosomiasis Es una enfermedad frecuente en África ecuatorial y Centroamérica y Sudamérica. *Trypanosoma brucei* produce el tipo africano (“enfermedad del sueño”), que diversas especies de la mosca tse-tsé transmiten. Durante las dos últimas décadas aumentó de manera alarmante la incidencia en África subsahariana. La infección comienza con un chancro en el sitio de inoculación y linfadenopatía localizada. En la infección del CNS es muy característica una adenopatía cervical posterior (signo de Winterbottom); otro signo de interés neurológico es el dolor intenso en sitios de lesiones menores (la llamada hiperestesia de Kerandel). Más adelante aparecen episodios de parasitemia y en alguna época durante la etapa de diseminación, por lo general en el segundo año de la infección, los tripanosomas originan meningoencefalitis difusa. Esta última se manifiesta en clínica por sí misma como un síndrome neurológico progresivo crónico que consiste en una reversión o alteración del ritmo circadiano del sueño, expresión facial vacía y, en algunos, ptosis y oftalmoplejía, disartria y a continuación mudez, convulsiones, apatía progresiva, estupor y coma.

Trypanosoma cruzi produce la variedad sudamericana de la tripanosomiosis (enfermedad de Chagas) y se transmite de los animales infectados al hombre por mordedura de redúvidos. La secuencia de linfadenopatía local, diseminación hematógena y meningoencefalitis crónica es similar a la de la tripanosomiosis africana. Se dispone de pruebas serológicas para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento La terapéutica consiste en arsenicales pentavalentes, sobre todo melarsoprol, que son más eficaces en la forma africana de la enfermedad que en la sudamericana. En una quinta parte de los casos ocurre una encefalopatía durante la institución del tratamiento. Se han publicado tasas excepcionalmente altas de recaídas después de la terapéutica. Barrett y colaboradores proporcionaron una revisión completa del tema de la tripanosomiosis. También han comentado el importante tópico del control del vector.

Enfermedades por nematodos (Cuadro 32-6)

De estas anomalías, la más importante para el neurólogo es la triquinosis. Las infecciones con otros gusanos redondos, como *Angiostrongylus*, provocan una meningitis similar a la eosinófila, como se describe más adelante.

Triquinosis Esta enfermedad se debe al nematodo intestinal *Trichinella spiralis*. La infección en el ser humano es resultado de ingestión de carne de cerdo cruda o mal cocinada (y en ocasiones carne de oso) que contiene las larvas enquistadas de *T. spiralis*. Las larvas se liberan de sus quistes por acción de los jugos gástricos y se convierten en gusanos machos y hembras adultos en el duodeno y el yeyuno. Tras la fecundación, la hembra se sepulta en la mucosa intestinal, donde deposita varias camadas sucesivas de larvas. Éstas se abren camino —a través de los vasos y los ganglios linfáticos regionales, el conducto torácico y el torrente sanguíneo— hacia todas partes del cuerpo. Las nuevas larvas penetran en todos los tejidos pero sobreviven sólo en el músculo, en el que se enquistan y acaban por calcificarse. Los animales se infectan de la misma manera que el ser humano y el ciclo sólo puede repetirse si un nuevo huésped ingiere las larvas enquistadas. Gould publicó una revisión excelente de este tema.

Los primeros síntomas de la enfermedad, que empiezan un día o dos después de la ingestión de la carne de cerdo, son los de la gastroenteritis leve. Más tarde los síntomas coinciden con la invasión de los músculos por las larvas. Estos últimos inician hacia el final de la primera semana y pueden durar cuatro a seis semanas. Las manifestaciones usuales son fiebre de grado bajo, dolor e hipersensibilidad de los músculos, edema de conjuntivas y párpados, y fatiga. Los aspectos miopáticos de la infestación por *Trichinella* se estudian con amplitud en la página 1202.

La infestación particularmente intensa se acompaña en ocasiones de un trastorno del sistema nervioso central. Los síntomas ordinarios son cefalea, cuello rígido y estado confusional leve. A veces también se observa delirio, coma, hemiplejía y afasia. El CSF suele ser normal, pero puede contener un número moderado de linfocitos y rara vez parásitos.

Una leucocitosis eosinófila suele aparecer cuando los músculos se invaden. Las pruebas serológicas (precipitinas) y cutáneas se tornan positivas al principio de la tercera semana. A menudo está afectado el corazón, lo que se manifiesta mediante taquicardia y cambios electrocardiográficos; la miocarditis puede ir seguida por embolia encefálica estéril. Es posible que estos hallazgos ayuden en el diagnóstico, que se confirma al encontrar las larvas en una biopsia muscular mediante la técnica de revisión con bajo aumento del tejido húmedo comprimido entre dos laminillas de vidrio.

La triquinosis rara vez es mortal. La mayoría de los pacientes se recupera por completo, aunque las mialgias pueden persistir durante varios meses. Es posible que una vez que las crisis convulsivas recurrentes y los déficit neurológicos focales aparecen

Cuadro 32-6
Causas parasitarias de las lesiones del sistema nervioso central

ENFERMEDAD (MICROORGANISMO)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS
Cestodos (tenias)		
Cisticercosis (*T. solium*) y coenuriosis (*T. multiceps*)	Convulsiones con lesiones maduras, hidrocefalia, implantación ventricular y subaracnoidea múltiple	Quiste con escólex; calcificación tardía
Asparaginosis (*Spirometra*)	Nódulo subcutáneo, convulsiones	Granuloma o masa migratorio
Enfermedad hidatídica (*Echinococcus*)	Hallazgos encefálicos focales, PIC elevada	Quiste grande lleno con líquido, quitinoma sólido
Nematodos (gusanos redondos)		
Triquinosis	Lesiones cutáneas, miositis grave, lesiones del encéfalo, eosinofilia, meningitis, encefalitis (rara)	Granuloma
Angioestrongiloidosis (*A. cantonensis*)	Meningoencefalitis, eosinofilia	Granuloma, nódulo, trayecto migratorio
Gnatostomiosis (*G. spinigerum*)	Meningoencefalitis eosinófila	
Bailisascariosis (*B. procyonis*)	Meningoencefalitis eosinófila (por mordedura de mapache)	
Estrongiloidosis (*S. stercoralis*)	Encefalitis, mielitis, convulsiones	Lesiones nodulares irregulares con realce, pueden cambiar de posición
Larva visceral migratoria (*Toxocara canis, T. cati*)	Meningoencefalitis eosinófila	
Trematodos (fasciolas)		
Esquistosomiosis (*S. japonicum, S. mansoni, S. hematobium*)	Mielopatía, convulsiones, síntomas tumorales, prurito de los nadadores	Granuloma único, puede ser grande
Paragonimosis	Convulsiones, meningoencefalitis, lesiones pulmonares	Granuloma único
Otras infecciones tropicales y parasitarias		
Toxoplasmosis (*T. gondii*)	Convulsiones, hallazgos encefálicos focales	Lesiones únicas o múltiples con realce
Amebiasis	Colitis, absceso hepático, absceso encefálico raro	Absceso o encefalopatía
Entamoeba histolytica, Naegleria fowleri,	Meningoencefalitis amebiana primaria, convulsiones (después de nadar)	Múltiples lesiones por absceso pequeño
Balamuthia mandrallis	Encefalitis granulomatosa	
Tuberculoma (*M. tuberculosis* y formas atípicas)	Convulsión	Granuloma

perduren por tiempo indefinido. Estos últimos se basan en la rara ocurrencia de encefalitis por triquina (las larvas filiformes pueden verse en los capilares cerebrales y el parénquima cerebral) y émbolos provenientes de trombos murales que se originan en el músculo cardiaco infectado.

Tratamiento En el *tratamiento de la triquinosis* tienen utilidad particular el tiabendazol, un agente antihelmíntico, y los corticoesteroides. El tiabendazol, 25 mg/kg dos veces al día por cinco a siete días, es eficaz durante las etapas tanto intestinal como parenteral de la enfermedad. Este fármaco previene la reproducción larvaria y por tanto es benéfico en los pacientes que ingirieron carne contaminada por triquinas. También interfiere con el metabolismo de las larvas que residen en los músculos. Fiebre, mialgias y eosinofilia responden bien a los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de la prednisona (40 a 60 mg al día) y también se observa un efecto saludable sobre las complicaciones cardiacas y neurológicas.

Otros nematodos, en particular toxocara (la causa de la larva visceral migratoria), estrongiloides y angioestrongiloides, migran en raras ocasiones al encéfalo, pero cada uno se caracteriza por una enfermedad sistémica, que es bastante más común que la neurológica. La meningitis parasitaria se considera más adelante.

Enfermedades por cestodos (Cuadro 32-6)

Cisticercosis Ésta es la etapa larvaria o intermedia de la infección por la solitaria del cerdo *Taenia solium*. La cisticercosis es una causa importante de epilepsia y otros trastornos neurológicos en Centroamérica y Sudamérica, y en partes de África y el Medio Oriente. La emigración considerable desde estas regiones endémicas es la causa de que en la actualidad se vean con cierta regularidad pacientes con cisticercosis en países donde la enfermedad no se conocía. El diagnóstico suele establecerse por la presencia de múltiples lesiones calcificadas en los músculos de muslos, piernas y hombros, y en el cerebro.

Las manifestaciones cerebrales de la cisticercosis son diversas y se relacionan con el enquistamiento y la calcificación subsecuente de las larvas en el parénquima cerebral, el espacio subaracnoideo y los ventrículos del encéfalo (fig. 32-8). Más a menudo las lesiones son múltiples pero pueden ser solitarias. Los estudios de CT y MRI pueden visualizar el escólex antes que el quiste se degenere y al final se calcifique. Con más frecuencia la enfermedad neurológica se presenta con crisis convulsivas, aunque muchos individuos están por completo asintomáticos y los quistes se descubren cuando se toman radiografías por otros motivos. La reacción inflamatoria y granulomatosa se desencadena y los síntomas focales surgen hasta que el quiste se degenera, muchos meses o años después de la infestación inicial.

En algunos sujetos un gran quiste subaracnoideo o intraventricular obstruye el flujo de CSF y en ese caso es necesario resecar el quiste o efectuar un procedimiento de derivación. Sin embargo, Proano y colaboradores publicaron una serie de estos casos con quistes mayores de 5 cm de diámetro, que trataron de forma médica. En una forma más maligna de la enfermedad los cisticercos se localizan en el espacio subaracnoideo basilar, donde inducen una

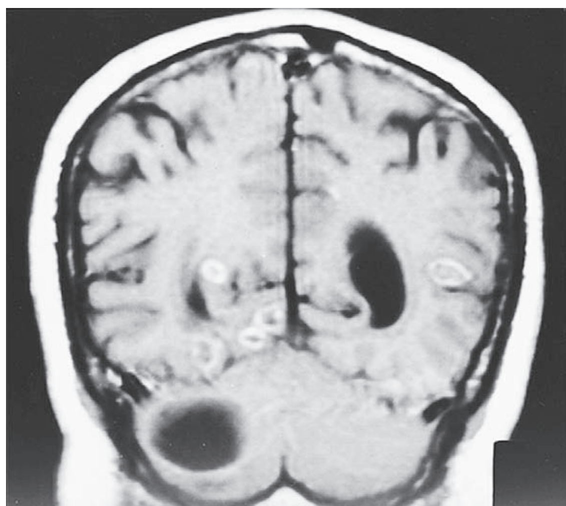


Figura 32-8. Cisticercosis en una MRI. Se observan múltiples quistes pequeños intensificados y un gran quiste cerebeloso en un varón cuya enfermedad de presentación fue resultado de hidrocefalia obstructiva. Los quistes están en etapa temprana de degeneración y aún no se calcifican.

reacción inflamatoria intensa que provoca hidrocefalia, vasculitis e infarto cerebral así como parálisis de nervios craneales. El empleo de pracicuantel o cualquier otra forma de tratamiento (Estanol y col.) altera muy poco esta forma de la enfermedad llamada racemosa.

Tratamiento El tratamiento de este trastorno mejoró de modo notable en los últimos años gracias al empleo de la CT y la MRI, además de la administración de pracicuantel, agente antihelmíntico que también es activo contra todas las especies de esquistosomas. La dosis usual del pracicuantel es de 50 mg/kg de peso corporal por vía oral todos los días durante 15 a 30 días, según sean el tamaño y la actividad de las lesiones. El albendazol (5 mg/kg cada 8 horas durante 15 a 30 días) es un tratamiento alternativo que algunos consideran más eficaz. Al principio puede parecer que la terapia exacerba los síntomas neurológicos, con un incremento del contenido de células y proteínas en el CSF, pero después los pacientes mejoran y se vuelven asintomáticos, con disminución notable del tamaño y el número de quistes en la CT. Los corticoesteroides pueden ser útiles si una sola lesión grande causa síntomas por su efecto de masa.

Otras infecciones por cestodos Es posible que la infección por *Echinococcus* afecte el encéfalo. Las fuentes ordinarias de la infección son agua y vegetales contaminados por excremento canino. Tras su ingestión, los huevecillos maduran y los embriones liberados emigran, en particular al pulmón y el hígado, pero algunas veces al encéfalo (en cerca de 2% de los casos), donde puede formarse un gran quiste solitario (hidatídico). La lesión típica es un gran quiste lleno de líquido con el parásito visible mediante procedimientos de imagenología, pero también se sabe que ocurre una lesión cerebral nodular sólida, un "quitinoma". Asimismo, los autores observaron una lesión compresiva de la médula espinal. Se recomienda el tratamiento con el fármaco mebendazol cuando la intervención quirúrgica no es posible.

La cenuriosis cerebral (*Coenurus cerebralis*) es una infestación poco frecuente por las larvas de *Taenia multiceps*. Ocurre sobre todo en las regiones donde se crían ovejas en las que hay muchos perros y estos últimos son los huéspedes definitivos. Las larvas forman quistes con forma de racimo de uvas, más a menudo en la fosa posterior, lo que obstruye las vías de circulación del CSF y produce signos de aumento de la presión intracraneal. La remoción quirúrgica es posible.

Otro cestodo, *Spirometra mansoni*, puede migrar al interior del encéfalo y dejar un trayecto visible conforme se mueve. Los nódulos subcutáneos son las lesiones más comunes. Este parásito se encuentra sobre todo en el Lejano Oriente.

El sistema nervioso también puede experimentar invasión directa por ciertos gusanos (*Ascaris, Filaria*) y duelas (*Schistosoma, Paragonimus*). Estas anormalidades son casi inexistentes en Estados Unidos, excepto entre quienes regresaron en fecha reciente de áreas endémicas. Sin embargo, la esquistosomiosis es tan importante y con frecuencia invade el sistema nervioso en formas tan características que más adelante se considera de modo detallado.

Enfermedades por trematodos

(Cuadro 32-6 y pág. 1062)

Esquistosomiosis Los huevecillos de los *trematodos* rara vez afectan el sistema nervioso, pero cuando lo hacen el microorganismo infeccioso suele ser *Schistosoma japonicum* o menos a menudo *Schistosoma haematobium* o *Schistosoma mansoni*. Se dice que *Schistosoma japonicum* tiende a localizarse en los hemisferios cerebrales y *S. mansoni* en la médula espinal, pero las excepciones son muchas. Las lesiones cerebrales se forman en relación con la invasión directa de los vasos sanguíneos por los parásitos y adoptan la modalidad de focos parenquimatosos mixtos necrosados e isquémicos que son infiltrados por eosinófilos y células gigantes (Scrimgeour y Gajdusek). Las lesiones no se calcifican.

La esquistosomiosis es una enfermedad diseminada en las regiones tropicales, en especial en el Valle del Nilo en Egipto; los neurólogos estadounidenses tienen poco contacto con ella excepto por los viajeros que se bañaron en los lagos o ríos donde abunda el caracol que aloja al parásito. Con frecuencia, la manifestación inicial es una irritación local de la piel en el sitio de entrada del parásito (prurito de los nadadores), pero muchas veces el paciente no proporciona esta información a menos que se busque. Se calcula que 3 a 5% de los pacientes desarrolla síntomas neurológicos varios meses después de la exposición. Cefalea, crisis convulsivas (focales o generalizadas) y otros signos cerebrales aparecen; con lesiones de mayor tamaño puede desarrollarse papiledema, que simula tumor cerebral.

Algunos tipos de infección por *Schistosoma* (también llamada *Bilharzia*), sobre todo *mansoni,* tienden a localizarse en la médula espinal y causar una mielitis aguda o subaguda que se concentra en el cono medular. El cuadro clínico es de una lesión medular transversa de desarrollo subagudo. Con frecuencia hay dolor previo en las extremidades o radicular y se afecta de manera notable el control vesical. Ésta es una de las formas más frecuentes de mielitis en Brasil y otras partes de Sudamérica. Los autores han observado unos cuantos casos en estudiantes que regresan de África; sus lesiones se encontraban en el cono. A menos que se trate de imediato, puede haber parálisis permanente de las piernas y la vejiga por destrucción inflamatoria y microvascular de la médula baja.

El examen del CSF en la forma mielítica muestra pleocitosis, en ocasiones con aumento de eosinófilos (más de la mitad de los pacientes), incremento del contenido de proteínas y algunas veces de la presión. La biopsia de hígado y mucosa rectal y las pruebas cutáneas y de fijación del complemento confirman el diagnóstico. Aún no se establece con claridad el sitio de las pruebas serológicas.

Se sabe que el otro trematodo importante, *Paragonimus,* rara vez invade al cerebro, en donde produce un nódulo granulomatoso solitario comparable con el que se observa en la esquistosomiosis.

Tratamiento Consiste en pracicuantel oral en dosis de 20 mg/kg tres veces al día. En una serie, en ocho de nueve individuos con epilepsia por esquistosomiosis cerebral se suprimieron las convulsiones después del tratamiento con pracicuantel. En ocasiones está indicada la extirpación quirúrgica de tumores granulomatosos espinales, pero los resultados son impredecibles.

Meningoencefalitis eosinófila por parásitos Una meningoencefalitis eosinófila con hallazgos de nervios craneales y dolor polirradicular se informó en infecciones por *Angiostrongylus cantonensis, Gnathostoma spinigerum, Paragonimus westermani* y *Toxocara canis* y *cati*. En las infecciones por *Angiostrongylus*, los caracoles, los langostinos de agua dulce y la lechuga sin lavar portan el nematodo. La enfermedad resultante puede durar semanas a meses, con dolor, parestesias, anormalidades sensitivomotoras y un estado confusional como sus principales manifestaciones. Cook revisó estas y otras infecciones del CNS por protozoarios y helmintos. Slom y colaboradores describieron un brote interesante en un grupo de estudiantes de medicina que regresó a Estados Unidos de Jamaica; destacaron parestesias y disestesias pero sólo en la mitad de sus pacientes notaron la presencia de eosinofilia en sangre o CSF. La enfermedad de Hodgkin, otros linfomas y los émbolos de colesterol también pueden causar una meningitis eosinófila.

En las monografías de Bia y Gutierrez pueden encontrarse descripciones más detalladas de las enfermedades parasitarias del sistema nervioso.

BIBLIOGRAFÍA

Adams M, Rhyner PA, Day J, et al: Whipple's disease confined to the central nervous system. *Ann Neurol* 21:104, 1987.

Adams RD, Kubik CS, Bonner FJ: The clinical and pathological aspects of influenzal meningitis. *Arch Pediatr* 65:354, 1948.

Al Deeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, Phadke JG: Neurobrucellosis: Clinical characteristics, diagnosis, and outcome. *Neurology* 39:498, 1989.

Anderson M: Neurology of Whipple's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:1, 2000.

Armstrong RW, Fung PC: Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: Case report and review. *Clin Infect Dis* 16:689, 1993.

Baker P, Price T, Allen CD: Brainstem and cerebellar dysfunction with legionnaires' disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:1054, 1981.

Bannwarth A: Chronische lymphocytare Meningitis, entzundliche Polyneuritis und "Rheumatismus." *Arch Psychiatr Nervenkr* 113:284, 1941.

Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr: Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324:1644, 1991.

Barrett MP, Burchmore RJ, Stich A, et al: The trypanosomiases. *Lancet* 362:1469, 2003.

Berardi VE, Weeks KE, Steere AC: Serodiagnosis of early Lyme disease: Evaluation of IgM and IgG antibody responses by antibody capture enzyme immunoassay. *J Infect Dis* 158:754, 1988.

Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al: Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 326:668, 1992.

Berman PH, Banker BQ: Neonatal meningitis: A clinical and pathological study of 29 cases. *Pediatrics* 38:6, 1966.

Bhandari YS, Sarkari NBS: Subdural empyema: A review of 37 cases. *J Neurosurg* 32:35, 1970.

Bia F (ed): Parasitic diseases of the nervous system. *Semin Neurol* 13(2):1, 1993.

Brisson-Noël A, Aznar C, Chureau C, et al: Diagnosis of tuberculosis by DNA amplification in clinical practice. *Lancet* 338:364, 1991.

Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al: Lyme disease CA tick-borne spirochetosis. *Science* 216:1317, 1982.

Centers for Disease Control: Syphilis: Centers for Disease Control recommended treatment schedules, Venereal Disease Control Advisory Committee. *MMWR* 38(suppl):S-8, 1989.

Chen RC, McLeod JG: Neurological complications of sarcoidosis. *Clin Exp Neurol* 26:99, 1989.

Christoforidis GA, Spickler EM, Recio MV, Mehta BM: MR of CNS sarcoidosis: Correlation of imaging features to clinical symptoms and response to treatment. *AJNR* 20:655, 1999.

Chuck SL, Sande MA: Infection with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 321:794, 1989.

Cohen MM: The central nervous system in congenital heart disease. *Neurology* 10:452, 1960.

Cook GC: Protozoan and helminthic infections, in Lambert HP (ed): *Infections of the Central Nervous System*. Philadelphia, Decker, 1991, pp 264–282.

Crystal RG: Sarcoidosis, in Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1998, pp 1922–1928.

deGans J, van de Beck D, et al: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 347:1549, 2002.

Delaney P: Neurologic manifestations in sarcoidosis: Review of the literature, with a report of 23 cases. *Ann Intern Med* 87:336, 1977.

Desforges JA: The use of molecular methods in infectious diseases. *N Engl J Med* 327:1290, 1992.

Dismukes WE: Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 157:624, 1988.

Dodge PR, Davis H, Feigin RD, et al: Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *N Engl J Med* 311:869, 1984.

Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al: Acute bacterial meningitis: A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328:21, 1993.

Ellner JJ, Bennett JE: Chronic meningitis. *Medicine (Baltimore)* 55:341, 1976.

Estanol B, Corona T, Abad P: A prognostic classification of cerebral cysticercosis: Therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1131, 1986.

Ferry PC, Culbertson JL, Cooper JA, et al: Sequelae of *Haemophilus influenzae* meningitis: Preliminary report of a long-term follow-up study, in Sell SH, Wright PF (eds): *Haemophilus Influenzae—Epidemiology, Immunology and Prevention of Disease*. New York, Elsevier, 1982, sec 3, pp 111–116.

Fisher RS, Clark AW, Wolinsky JS, et al: Postinfectious leukoencephalitis complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Neurol* 40:109, 1983.

Garcia-Monico JC, Benach JL: Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol* 37:691, 1995.

Golightly MG: Lyme borreliosis: Laboratory considerations. *Semin Neurol* 17:11, 1997.

Gonzalez MM, Gould E, Dickinson G, et al: Acquired immunodeficiency syndrome associated with *Acanthamoeba* infection and other opportunistic organisms. *Arch Pathol Lab Med* 110:749, 1986.

Gould SE: *Trichinosis in Man and Animals*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1970.

Gray ML, Killinger AH: *Listeria monocytogenes* and *Listeria* infections. *Bacteriol Rev* 30:309, 1966.

Gutierrez Y: *Diagnostic Pathology of Parasitic Infections with Clinical Correlations*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2000.

Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ: Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 345:1727, 2001.

Hinman AR: Tuberculous meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital. *Am Rev Respir Dis* 94:465, 1966.

Hooper DC, Pruitt AA, Rubin RH: Central nervous system infections in the chronically immunosuppressed. *Medicine* 61:166, 1982.

Jefferson M: Sarcoidosis of the nervous system. *Brain* 80:540, 1957.

Kastenbauer S, Pfister HW: Pneumococcal meningitis in adults. Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 126:1015, 2003.

Katz DA, Berger JR: Neurosyphilis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 46:895, 1989.

Katz JD, Ropper AH, Adelman L, et al: A case of *Balamuthia mandrillaris* meningoencephalitis. *Arch Neurol* 57:1210, 2000.

Kaufman DM, Litman N, Miller MH: Sinusitis-induced subdural empyema. *Neurology* 33:123, 1983.

Kubik CS, Adams RD: Subdural empyema. *Brain* 66:18, 1943.

Lambert HP (ed): *Infections of the Central Nervous System*. Philadelphia, Decker, 1991.

Lambert HP: Meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:405, 1994.

Lanska DJ: Anthrax meningoencephalitis. *Neurology* 59:327, 2002.

Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, et al: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double blind trials. *N Engl J Med* 319:964, 1988.

Lechtenberg R, Sterra MF, Pringle GF, et al: *Listeria monocytogenes*: Brain abscess or meningoencephalitis? *Neurology* 29:86, 1979.

Lees AW, Tyrrell WF: Severe cerebral disturbance in legionnaires' disease. *Lancet* 2:1331, 1978.

Lewis JL, Rabinovich S: The wide spectrum of cryptococcal infection. *Am J Med* 53:315, 1972.

Leys D, Destee A, Petit H, Warot P: Management of subdural intracranial empyemas should not always require surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:635, 1986.

Lincoln EM: Tuberculous meningitis in children. Serous meningitis. *Annu Rev Tuberculosis* 56:95, 1947.

Lipton SA, Hickey WF, Morris JH, Loscalzo J: Candidal infection in the central nervous system. *Am J Med* 76:101, 1984.

Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, et al: Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 40:561, 1996.

Lyon G, Dodge PR, Adams RD: The acute encephalopathies of obscure origin in children. *Brain* 84:680, 1992.

Ma P, Visvesvara GS, Martinez AJ: *Naegleria* and *Acanthamoeba* infections: Review. *Rev Infect Dis* 12:490, 1990.

Mankodi AK, Desai AD, Mathur RS, et al: Diagnostic role of Mantoux test site biopsy in neurosarcoidosis. *Neurology* 51:1216, 1998.

Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, Scott JH: Manifestations of sarcoidosis: Analysis of 145 patients with review of nine series selected from literature. *Am J Med* 35:67, 1963.

Merritt HH, Adams RD, Solomon H: *Neurosyphilis*. New York, Oxford University Press, 1946.

Naber SP: Molecular pathology—Diagnosis of infectious disease. *N Engl J Med* 331:1212, 1994.

Nadelman RB, Wormser GP: Lyme borreliosis. *Lancet* 352:557, 1998.

Narita M, Matsuzono Y, Togashi T, et al: DNA diagnosis of central venous system infection by *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatrics* 90:25, 1992.

Newton CRJ, Hien TT, White N: Cerebral malaria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:433, 2000.

Newton EM: Hematogenous brain abscess in cyanotic congenital heart disease. *Q J Med* 25:201, 1956.

Oski J, Kalimo H, Marttila RJ, et al: Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. *Brain* 119:2143, 1996.

Pachner AR, Delaney E, O'Neill T: Neuroborreliosis in the nonhuman primate: *Borrelia burgdorferi* persists in the central nervous system. *Ann Neurol* 38:667, 1995.

Peacock JE: Persistent neutrophilic meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 4:747, 1990.

Pitchenik AE, Fertel D, Bloch AB: Mycobacterial disease: Epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Chest Med* 9:425, 1988.

Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD: Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 323:1651, 1990.

Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al: A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 326:793, 1992.

Proano JV, Madrazo I , Avelar F, et al: Medical treatment for neurocysticercosis characterized by giant subarachnoid cysts. *N Engl J Med* 345:879, 2001.

Quagliarello VJ, Scheld WM: Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 336:708, 1997.

Reik L: Spirochetal infections of the nervous system, in Kennedy PGE, Johnson RT (eds): *Infections of the Nervous System*. Boston, Butterworth, 1987, chap 4, pp 43–75.

Rennick G: Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *BMJ* 306:953, 1993.

Rich AR: *The Pathogenesis of Tuberculosis*, 2nd ed. Oxford, England, Blackwell, 1951.

Ropper AH, Kanis KB: Flaccid quadriplegia from tonsillar herniation in pneumococcal meningitis. *J Clin Neurosci* 7:330, 2000.

Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al: Meningococcal disease. *N Engl J Med* 344:1378, 2001.

Rothstein TL, Kenny GE: Cranial neuropathy, myeloradiculopathy, and myositis: Complications of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Neurol* 36:476, 1979.

Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al: Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 326:83, 1992.

Scadding JG: *Sarcoidosis*. London, Eyre and Spottiswoode, 1967.

Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al: Bacterial meningitis in the United States. *N Engl J Med* 337:970, 1997.

Schwartz MA, Selhorst JB, Ochs AL, et al: Oculomasticatory myorhythmia: A unique movement disorder occurring in Whipple disease. *Ann Neurol* 20:677, 1986.

Scrimgeour EM, Gajdusek DC: Involvement of the central nervous system in *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infection. *Brain* 108:1023, 1985.

Seidel JS, Harmatz P, Visvesvara GS, et al: Successful treatment of primary amebic meningoencephalitis. *N Engl J Med* 306:346, 1982.

Sherman JL, Stern BJ: Sarcoidosis of the CNS: Comparison of unenhanced and enhanced MR images. *AJNR* 11:915, 1990.

Shetty KR, Cilvo CL, Starr BD, Harter DH: Legionnaires' disease with profound cerebellar involvement. *Arch Neurol* 37:379, 1980.

Siltzbach LE, James DG, Neville E, et al: Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 57:847, 1974.

Slom TJ, Cortese MM, Gerber SJ, et al: An outbreak of eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in travelers returning from the Caribbean. *N Engl J Med* 346:688, 2002.

Snedeker JD, Kaplan SL, Dodge PR, et al: Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: A prospective study. *Pediatrics* 86:163, 1990.

Snider DE, Roper WL: The new tuberculosis. *N Engl J Med* 326:703, 1992.

Sotelo J, Escobedo F, Rodriguez-Carbajal J, et al: Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. *N Engl J Med* 310:1001, 1984.

Stern BJ, Krumholz A, John SC, et al: Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 42:909, 1985.

Swartz MN: "Chronic meningitis"—Many causes to consider. *N Engl J Med* 317:957, 1987.

Swartz MN, Dodge PR: Bacterial meningitis: A review of selected aspects. *N Engl J Med* 272:725, 779, 842, 898, 1965.

Thi VA, Nordmann P, Landrieu P: Encephalopathie associee aux infectious bateriennes severes de l'enfant: ("encephalite presuppurative" ou syndrome toxi-infetieux). *Rev Neurol* 158:709, 2002.

Thompson RA: Clinical features of central nervous system fungus infection, in Thompson RA, Green JR (eds): *Advances in Neurology*. Vol 6. New York, Raven Press, 1974, pp 93–100.

Thwaites GE, Bang ND, Dung NH, et al: Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 351:1741, 2004.

Toro G, Roman G: Cerebral malaria. *Arch Neurol* 35:271, 1978.

Townsend JJ, Wolinsky JS, Baringer JR, Johnson PC: Acquired toxoplasmosis. *Arch Neurol* 32:335, 1975.

Tunkel AR, Scheld WM: Central nervous system infection in the immunocompromised host, in Rubin RH, Young LS (eds): *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 4th ed. New York, Kluwer Academic/Plenum, 2002.

Tunkel AR, Scheld WM: Corticosteroids for everyone with meningitis? *N Engl J Med* 347:1613, 2002.

Turner G: Cerebral malaria. *Brain Pathol* 7:569, 1997.

Tyler KL, Martin JB: *Infectious Diseases of the Nervous System*. Philadelphia, Davis, 1993.

Uldry PA, Kuntzer T, Bogousslavsky J, et al: Early symptoms and outcome of *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis. 14 adult cases. *J Neurol* 240:235, 1993.

Vartdal F, Vandvik B, Michaelsen TE, et al: Neurosyphilis: Intrathecal synthesis of oligoclonal antibodies to *Treponema pallidum*. *Ann Neurol* 11:35, 1982.

Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR: Fungal infections of the central nervous system: Comparative analysis of risk factors and clinical signs in 57 patients. *Neurology* 35:1654, 1985.

Wasz-Hockert O, Donner M: Results of the treatment of 191 children with tuberculous meningitis. *Acta Paediatr* 51(Suppl 141):7, 1962.

Watt G, Adapon B, Long GW, et al: Praziquantel in treatment of cerebral schistosomiasis. *Lancet* 2:529, 1986.

Westenfelder GO, Akey DT, Corwin SJ, Vick NA: Acute transverse myelitis due to *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Neurol* 38:317, 1981.

Zuniga G, Ropper AH, Frank J: Sarcoid peripheral neuropathy. *Neurology* 41:1558, 1991.

CAPÍTULO 33

INFECCIONES VÍRICAS DEL SISTEMA NERVIOSO, MENINGITIS CRÓNICA Y ENFERMEDADES POR PRIONES

INFECCIONES VÍRICAS DEL SISTEMA NERVIOSO

Diversos virus comparten la tendencia única a afectar en particular el sistema nervioso humano. En este grupo se incluyen los virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1 y HIV-2), herpes simple (HSV-1 y HSV-2), herpes zoster o virus de la varicela zoster (VZV), virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), poliovirus, rabia y otros virus estacionales transmitidos por artrópodos. Algunos de los anteriores son neurotropos y muestran afinidad por ciertos tipos de neuronas: virus de la poliomielitis y neuronas motoras, VZV y neuronas sensoriales periféricas, virus de la rabia y neuronas del tallo cerebral. En muchos de los otros virus neurotropos la afinidad es menos selectiva porque afectan a todos los elementos del sistema nervioso, es decir, son neurohistiopáticos. Por ejemplo, el virus del herpes simple puede devastar las partes mediales de los lóbulos temporales y destruir neuronas, células gliales, fibras nerviosas mielinizadas y vasos sanguíneos, y el HIV, la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), puede inducir múltiples focos de necrosis tisular en la totalidad del encéfalo.

Estas y otras relaciones, que son el tema de este capítulo, tienen gran interés en medicina. En muchos de estos trastornos los efectos generales de la infección vírica son insignificantes; el trastorno neurológico es el que pone estos casos bajo la atención médica. En otras palabras, los aspectos neurológicos de la infección vírica pueden adquirir una importancia clínica desproporcionada con las enfermedades generales. Por lo tanto, este aspecto de la neurología debe ser familiar para pediatras e internistas, que tal vez sean quienes vean por primera vez a estos pacientes.

La descripción detallada de la morfología vírica y las interacciones entre células y virus está fuera del alcance de un libro de texto de neurología. Pueden encontrarse revisiones precisas en la edición actual de *Principios de medicina interna de Harrison* y en los capítulos introductorios de la monografía de R.T. Johnson *Viral Infections of the Nervous System*.

Vías de la infección

Los virus logran entrar al cuerpo por una de varias vías. Los de la parotiditis, el sarampión y la varicela ingresan por las vías respiratorias. Los poliovirus y otros enterovirus lo hacen por la vía bucal-intestinal y el HSV sobre todo por las vías mucosas bucal o genital. Otros virus se adquieren por inoculación, como resultado de mordeduras o picaduras de animales (p. ej., rabia) o mosquitos (infecciones transmitidas por artrópodos o arbovirus). El feto puede infectarse a través de la placenta por el virus de la rubeola, los CMV y el HIV.

Luego de entrar en el cuerpo, el virus se multiplica de manera local y en sitios secundarios y suele provocar viremia. Es posible que la barrera hematoencefálica evite que la mayor parte de los virus entre a los tejidos del sistema nervioso central. Sin embargo, ésta excluye también la mayor parte de los anticuerpos y las células inmunocompetentes, de modo que el mismo mecanismo que los deja fuera impide su eliminación. Las partículas víricas se eliminan desde la sangre por acción del sistema reticuloendotelial; empero, si la viremia es masiva u otras condiciones son favorables, invaden el CNS por los capilares cerebrales y los plexos coroideos.

Otra vía de infección es el trayecto de los nervios periféricos; el sistema de transporte axoplásmico retrógrado favorece el movimiento centrípeto del virus. Los virus del herpes simple, VZ y la rabia utilizan esta vía nerviosa periférica, lo que explica por qué los síntomas iniciales de la rabia (y la rara infección por virus B de los macacos) aparecen de manera local, a un nivel segmentario que corresponde a la mordedura del animal. En los animales inoculados por vía subcutánea con el virus VZ, las técnicas sensibles de amplificación del DNA identifican fragmentos del genoma vírico sólo en los ganglios de la raíz dorsal o los ganglios que corresponden a (los) dermatoma(s) que contiene el sitio de la inoculación. Se demostró de manera experimental que el HSV puede extenderse al CNS mediante la afección de las neuronas olfatorias de la mucosa nasal; las proyecciones centrales de estas neuronas pasan por aberturas de la lámina cribosa y hacen sinapsis con células de bulbo olfatorio (sistema nervioso central). Otra vía potencial es la constituida por el nervio trigémino y el ganglio de Gasser. No obstante, la función de estas vías en la infección humana no está clara. Entre las diferentes vías de infección la hematógena es la más importante para la mayor parte de los virus. Los pasos en la diseminación hematógena de la infección incluyen el cruzamiento de la barrera hematoencefálica a través de los vasos sanguíneos pequeños del cerebro y el plexo coroideo. Los virus cruzan dentro de los linfocitos migratorios y directamente a través de áreas de las regiones glial y vascular que son permeables a los microorganismos.

Mecanismos de las infecciones víricas

Los virus, una vez que invaden el sistema nervioso, producen diversos efectos clínicos y patológicos. Una de las razones de esta diversidad consiste en que la susceptibilidad de las distintas poblaciones de células del CNS a las infecciones por diferentes virus varía. Para ser susceptible a una infección vírica, la célula huésped debe tener sitios receptores específicos sobre su membrana citoplásmica, a los que los virus se fijan. Por consiguiente, algunas infecciones se confinan en las células meníngeas, las más frecuentes consecutivas a enterovirus, en cuyo caso las manifestaciones clínicas son las de una meningitis aséptica benigna. Otros virus afectan clases particulares de neuronas del encéfalo o la médula espinal y ocasionan trastornos más graves como encefalitis y poliomielitis, respectivamente. La susceptibilidad de grupos particulares de células es incluso más específica en algunas infecciones víricas. En la poliomielitis, por ejemplo, las motoneuronas de los nervios craneales y espinales

son en particular vulnerables; en la rabia lo son las neuronas de los ganglios trigeminales, el cerebelo y los lóbulos límbicos. El virus o su nucleocápside deben ser capaces de penetrar en la célula, sobre todo mediante el proceso de endocitosis, y liberar su cubierta nucleoproteínica protectora. Para que el virus se reproduzca, la célula debe tener capacidad metabólica para transcribir y traducir las proteínas de cubierta del virus, replicar el ácido nucleico vírico y, bajo la dirección del genoma vírico, ensamblar viriones.

Los efectos patológicos de los virus sobre las células susceptibles también son muy variables. En la encefalitis aguda el virus invade de manera directa las neuronas susceptibles y éstas experimentan lisis. Se produce una reacción glial e inflamatoria apropiada. Una característica de este fenómeno es la neuronofagia (fagocitosis de las neuronas por las células de la microglia). En la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ocurre lisis selectiva de los oligodendrocitos, que tiene como resultado focos de desmielinización. En otras infecciones víricas se encuentran zonas de necrosis tisular en las sustancias gris y blanca y estos cambios pueden localizarse en regiones particulares, por ejemplo en las porciones inferomediales de los lóbulos temporales en los casos de encefalitis por HSV. Los virus VZ y HS pueden mantenerse latentes en las neuronas de los ganglios sensitivos durante periodos prolongados, hasta que algún factor desencadena la reactivación y la diseminación retrógrada del virus hacia los dermatomas cutáneos o el epitelio mucocutáneo. Sólo entonces la reacción inflamatoria a la replicación vírica produce síntomas (dolor, debilidad, pérdida de la sensibilidad). En ciertas infecciones congénitas, como la rubeola o la infección por CMV, el virus persiste en el tejido nervioso durante meses o años. Las células del encéfalo fetal que están en etapa de diferenciación son muy vulnerables y la incorporación vírica puede originar malformaciones e hidrocefalia (p. ej., virus de la parotiditis con destrucción ependimaria y estenosis del acueducto).

En los animales de experimentación pueden inducirse neoplasias cerebrales cuando el genoma vírico se incorpora en el DNA de la célula huésped. Se conocen evidencias sugerentes de este mecanismo en el ser humano (EBV en el linfoma cerebral de células B). En otras circunstancias más es posible que una infección vírica exista en el sistema nervioso por un periodo prolongado antes de suscitar una reacción inflamatoria (p. ej., encefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda); esta infección puede ser tan indolente que simula una enfermedad degenerativa.

SÍNDROMES CLÍNICOS

El número de virus que afectan el sistema nervioso es enorme. Entre los enterovirus, cerca de 70 tipos serológicos distintos se relacionan con enfermedades del CNS y aún se descubren tipos adicionales de los virus de esta familia y otras. No es necesario considerar estos virus de manera individual porque sólo hay un número limitado de formas mediante las cuales se expresan por sí mismos desde el punto de vista clínico. Ocurren con regularidad siete síndromes y deben ser familiares para los neurólogos: a) meningitis aséptica aguda ("linfocítica"); b) meningitis crónica; c) encefalitis o meningoencefalitis agudas, que puede ser generalizada o focal; d) ganglionitis por herpes zoster; e) invasión crónica del tejido nervioso por retrovirus, es decir, sida y paraparesia espástica tropical (PET); f) poliomielitis anterior aguda, y g) infecciones víricas crónicas ("infecciones lentas"). El último grupo se distingue en la actualidad de las infecciones por los agentes priones únicos, que se comentan más adelantes en este capítulo.

SÍNDROME DE MENINGITIS ASÉPTICA AGUDA

El término *meningitis aséptica* se empleó por primera vez para designar lo que se creía que era una enfermedad "aséptica" específica porque los cultivos bacterianos eran negativos. Ahora el término se aplica a un complejo sintomático que puede producir cualquiera de los numerosos agentes infecciosos, casi todos víricos (pero unos cuantos son bacterianos: micoplasmas, fiebre Q y otras infecciones por riquetsias, etc.). Como la meningitis aséptica rara vez es mortal, los cambios patológicos precisos son inciertos, pero al parecer se limitan a las meninges. Es concebible que sucedan algunos cambios menores en el propio encéfalo, pero éstos son de gravedad insuficiente para inducir síntomas y signos neurológicos o alterar los estudios de MRI y CT.

En términos generales, el síndrome clínico de la meningitis aséptica consiste en fiebre, cefalea, signos de irritación meníngea y pleocitosis con predominio linfocítico y glucosa normal en el líquido cerebroespinal (CSF). Por lo general, el inicio es agudo y la temperatura elevada, de 38 a 40°C. El síntoma más frecuente es la cefalea, quizá más grave que la relacionada con otros estados febriles. Es posible que ocurra un grado variable de letargo, irritabilidad y somnolencia; la presencia de confusión, estupor y coma indica que el paciente tiene encefalitis más bien que meningitis. El paciente se queja a menudo de fotofobia y dolor al mover los ojos. La rigidez del cuello y espinal cuando se intenta inclinar al sujeto hacia delante revela la presencia de irritación meníngea (meningismo), pero al principio este fenómeno puede ser tan discreto que pasa inadvertido. En consecuencia, los signos de Kernig y Brudzinski son de muy poca utilidad puesto que muchas veces están ausentes en presencia de meningitis vírica manifiesta. Los signos neurológicos acompañantes, cuando existen, también tienden a ser leves o fluctuantes: parestesia en una extremidad, estrabismo aislado y diplopía, desigualdad discreta de los reflejos o signo de Babinski variante. Otros signos y síntomas son muy comunes y dependen de los efectos generales del virus invasivo; incluyen dolor de garganta, náusea y vómito, debilidad vaga, dolor en la espalda y el cuello, conjuntivitis, tos, diarrea, vómito, erupción cutánea, adenopatía, etc. Los exantemas de la infancia que se relacionan con meningitis y encefalitis (varicela, rubeola, parotiditis) producen erupciones bien conocidas y otros signos característicos. La erupción eritematosa papulomacular, no prurítica, confinada a la cabeza y el cuello o generalizada, también puede ser una característica notoria (en particular en niños) de ciertos echovirus y coxsackievirus. Asimismo, en estas infecciones víricas es posible observar un enantema (herpangina) que toma la forma de erupción vesiculoulcerosa de la mucosa bucal.

Los hallazgos del CSF consisten en pleocitosis (sobre todo mononuclear excepto en los primeros días de la enfermedad, cuando más de la mitad de las células puede corresponder a neutrófilos) e incremento pequeño y variable del contenido de proteínas. En los casos más leves puede no haber anomalías en el CSF durante las primeras horas o el primer día de la enfermedad y se considera de modo erróneo un caso de migraña o cefalea inducida por una infección general. Los microorganismos no pueden demostrarse mediante los frotis o los cultivos bacterianos convencionales. Como regla, el contenido de glucosa del CSF es normal; esto tiene importancia porque la concentración baja de glucosa junto con pleocitosis linfocítica o mononuclear suele indicar meningitis tuberculosa o micótica, o ciertos trastornos no infecciosos como carcinoma metastásico, linfoma o sarcoide de las meninges. Con poca frecuencia se informa disminución leve de la concentración de glucosa del CSF (nunca por debajo de 25 mg/100 ml) en las meningitis secundarias al virus de la parotiditis, herpes simple tipo 2 (HSV-2), coriomeningitis linfocítica o VZ.

Causas de la meningitis aséptica aguda

La meningitis aséptica es una ocurrencia común, con una incidencia anual de 11 a 27 casos por 100 000 habitantes (Beghi y

col.; Ponka y Pettersson). La mayor parte de los casos se debe a infecciones víricas. Las más frecuentes son las infecciones enterovíricas producidas por echovirus y coxsackievirus. Éstas representan 80% de los casos de meningitis aséptica en la que puede establecerse una causa vírica específica. La parotiditis quizá sea la siguiente en frecuencia, seguida por HSV-2, coriomeningitis linfocítica (CML) e infecciones por adenovirus. EBV (mononucleosis infecciosa), CMV, leptospirosis, HSV-1 y la bacteria *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 32) también pueden provocar lo que parece ser una meningitis aséptica. En ocasiones se aíslan virus de la influenza, adenovirus y numerosos agentes esporádicos y por lo demás inocuos del CSF de personas con meningitis aséptica. El virus de California y el del occidente del Nilo, que transmiten artrópodos ("arbovirus"), son los causantes de un número pequeño de casos (los arbovirus suelen ocasionar encefalitis o meningoencefalitis, como se analiza más adelante). Rara vez a la etapa ictérica de la hepatitis infecciosa la antecede meningitis leve, cuya naturaleza se manifiesta en el momento en que la ictericia aparece. Todas estas infecciones, en especial las consecutivas a enterovirus, aunadas a la infección micoplásmica, leptospirosis y borreliosis de Lyme, constituyen la mayor proporción de casos de meningitis aséptica en los que es posible establecer la causa; el resto se debe a tuberculosis, infecciones micóticas y microorganismos más raros. La meningitis crónica y recurrente constituye un problema especial y se comenta más adelante.

Hoy en día se reconoce con claridad que la infección con HIV puede manifestarse como meningitis aséptica aguda y que desaparece sola, con un cuadro clínico semejante al de la mononucleosis infecciosa. Mientras que el HIV se obtiene del CSF durante la etapa aguda de la enfermedad, la seroconversión ocurre sólo más tarde, durante la convalecencia (véase más adelante en este mismo capítulo). El virus del herpes simple tipo 1 se aísla del CSF de unos cuantos pacientes con brotes recurrentes de meningitis aséptica benigna (la llamada meningitis de Mollaret), pero no de manera consistente (Steel y col.). Como se describe en el capítulo 47, en la actualidad se cree que este virus subyace en muchos, si no en la mayor parte, de los casos de lo que tradicionalmente se considera parálisis idiopática de Bell.

Por último, cabe señalar otros dos aspectos de la virología de la meningitis aséptica: primero, en todas las series publicadas de casos de los centros de aislamiento vírico, no es posible establecer una causa específica en un tercio o más de los pacientes con supuesto origen vírico; segundo, casi todos los agentes capaces de causar meningitis aséptica también producen en ocasiones encefalitis.

Diagnóstico diferencial de la meningitis vírica

No es posible establecer distinciones clínicas entre las múltiples formas víricas de meningitis aséptica con un grado elevado de confianza, pero pueden obtenerse datos de utilidad si se concede atención a ciertos detalles de la evolución clínica y la exploración física. Es importante inquirir respecto de síntomas respiratorios o gastrointestinales recientes, inmunizaciones, antecedentes de enfermedades infecciosas, brotes familiares, picaduras o mordeduras de insectos, contacto con animales y regiones por las que se viajó en fecha reciente. La presencia de una epidemia, la estación durante la cual ocurre la enfermedad y la localización geográfica son otros datos de utilidad.

Como se mencionó antes, los enterovirus (echovirus y coxsackievirus y, en países en desarrollo, poliovirus) son por mucho las causas más frecuentes de meningitis vírica. Dado que crecen en el tubo digestivo y se extienden en especial por la vía fecal-bucal, los brotes familiares son usuales y las infecciones son más comunes entre niños. Diversas infecciones por echovirus y coxsackievirus (sobre todo del grupo A) se relacionan con exantemas y además pueden vincularse con las lesiones vesiculares grisáceas de la herpangina bucal. La pleurodinia, la neuritis de los brazos, la pericarditis y la orquitis son características de algunas infecciones por coxsackievirus del grupo B (pero ciertamente existen otras causas). El dolor en la espalda y cuello y los músculos siempre debe sugerir poliomielitis. Puede haber debilidad de la motoneurona inferior con infecciones por echovirus y coxsackievirus, pero casi siempre es de naturaleza leve y transitoria. La incidencia máxima de las infecciones enterovíricas se produce en agosto y septiembre. También sucede así con las infecciones que se deben a arbovirus, pero como regla estos últimos causan encefalitis más que meningitis.

La *meningitis por parotiditis* ocurre de manera esporádica durante todo el año, pero la incidencia más alta se observa en la parte tardía del invierno y la primavera. Los varones se afectan con una frecuencia tres veces mayor. Otras manifestaciones de infección por parotiditis —parotitis, orquitis, mastitis, ooforitis y pancreatitis— pueden estar presentes o no. Debe observarse que la orquitis es inespecífica de la parotiditis, pero algunas veces ocurre en las infecciones por coxsackievirus del grupo B, mononucleosis infecciosa y coriomeningitis linfocítica. Los antecedentes definidos de parotiditis ayudan a excluir la enfermedad puesto que un ataque confiere inmunidad durante toda la vida.

El huésped natural del *virus de la coriomeningitis linfocítica* es el ratón casero común *Mus musculus*. Los seres humanos adquieren la infección a través del contacto con cricetos infectados o polvo contaminado por heces de ratón. Los trabajadores de laboratorio que manipulan roedores pueden estar expuestos al CML. Es posible que síntomas respiratorios (en ocasiones con infiltrados pulmonares) precedan a la meningitis. La infección es muy frecuente a finales de otoño y durante el invierno, tal vez porque los ratones entran en los hogares durante estas estaciones. Los roedores silvestres también pueden ser la fuente de la llamada infección vírica encefalomiocardítica y, por supuesto, los gatos de la enfermedad por arañazo de gato.

El agente infeccioso en caso de *leptospirosis* es una espiroqueta, pero el síndrome clínico que produce es indistinguible de la meningitis vírica (estudiada en el cap. 32). La infección se adquiere por contacto con el suelo o el agua contaminados por la orina tanto de ratas como de perros, cerdos y bovinos. Aunque la leptospirosis puede aparecer en cualquier estación, su incidencia en Estados Unidos muestra una elevación máxima sorprendente en agosto. La presencia de congestión conjuntival, eritema en manchas transitorio, dolor intenso en piernas y espalda e infiltrados pulmonares debe sugerir infección por leptospira.

Una causa mucho más frecuente de meningitis aséptica (y meningoencefalitis) por espiroquetas es la *borreliosis de Lyme*. En la actualidad es la enfermedad transmitida por vectores (garrapatas) más común en Estados Unidos. La mayor parte de los casos ocurre en los estados del noreste, lo mismo que en Minnesota y Wisconsin, y durante los meses de mayo a julio, cuando predominan las ninfas de las garrapatas ixodes. En 60 a 80% de los pacientes una lesión cutánea anular de color rojo intenso en el sitio de la mordedura de la garrapata, a menudo con lesiones anulares secundarias (que se estudian con mayor amplitud en la pág. 618), precede al inicio de los signos meníngeos. Es posible que se presenten como acompañantes parálisis faciales, síntomas de la cola de caballo, retención urinaria y adormecimiento sacro o neuropatía sensitiva (cap. 46).

Los agentes de la neumonía atípica *M. pneumoniae* y de la fiebre Q (*Coxiella burnetti*) pueden producir una meningitis aséptica indistinguible de la forma vírica.

En el contexto de una meningitis aséptica, la presencia de inflamación de garganta, linfadenopatía generalizada, erupción transitoria e ictericia leve sugiere *mononucleosis infecciosa por EBV* o, en ocasiones, *infección por citomegalovirus*. La ictericia es una manifestación notoria de la hepatitis vírica y la leptospirosis de diversos serotipos y de la fiebre Q.

El tipo mononucleósico (fiebre, erupción, artralgias, linfadenopatía) en un individuo con exposición sexual reciente a un compañero potencialmente infectado o un portador conocido de *HIV* —o

que se ha expuesto a sangre contaminada— debe plantear siempre la posibilidad de infección por HIV. Tal y como sucede con el agente de Lyme y el HSV, la meningitis por HIV puede acompañarse de neuritis de la cola de caballo, como se describe en el capítulo 46. En el caso de HSV hay con frecuencia una infección genital precedente con el virus.

Además del aislamiento vírico y las pruebas serológicas, y en la actualidad la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (véase más adelante), unas cuantas pruebas de laboratorio son de utilidad. La cuenta periférica de leucocitos suele ser normal, pero en ocasiones está elevada o disminuida un poco con linfocitosis discreta. La eosinofilia sugiere infección parasitaria. La mayor parte de los casos de mononucleosis infecciosa puede identificarse mediante frotis de sangre y pruebas serológicas específicas (heterófilas u otras). Debe sospecharse CML si se observa pleocitosis intensa. Las cuentas mayores de 1 000 células mononucleares por milímetro cúbico en el CSF más a menudo se deben a CML, pero pueden producirse también con parotiditis o el echovirus 9; en este último caso tienden a predominar los neutrófilos en el CSF durante una semana o más. Una disminución ligera de la glucosa en el líquido raquídeo es consistente con paperas, meningitis y los virus mencionados al inicio, pero siempre es un signo inquietante de infección bacteriana o micótica.

Las pruebas de función hepática son anormales en muchos sujetos con infección por EBV, infecciones leptospirósicas y hepatitis anictérica. La mayoría de los individuos con infecciones por *M. pneumoniae* muestra aglutininas frías en el suero al final de la primera semana de la enfermedad. Se dispone de grupos de pruebas serológicas para los principales virus que causan meningitis aséptica; en casi todas se utilizan técnicas de fijación del complemento o valoración de inmunoabsorbancia ligada a enzimas (ELISA); una infección se demuestra por un aumento del cuádruplo del título del suero agudo o de la convalecencia obtenido con 10 días de diferencia cuando menos, pero por supuesto éste sólo confirma el diagnóstico después que la enfermedad remitió casi por completo. Las reacciones serológicas del CSF para sífilis deben interpretarse con cautela, porque las inflamaciones de muchos tipos, incluida la mononucleosis infecciosa, puede precipitar una reacción positiva falsa. En los últimos años se efectúa PCR para el diagnóstico de las infecciones víricas del sistema nervioso, entre ellas las secundarias a CMV y HSV. La prueba identifica porciones del DNA vírico en el CSF y es más sensible durante la etapa activa de la replicación vírica, en contraste con las pruebas serológicas, que son más precisas más tarde durante la evolución de la infección. Se observan numerosos resultados falsos negativos y menos positivos falsos de la PCR para CMV, pero de cualquier manera es útil en algunas circunstancias, como el diagnóstico oportuno de la infección fulminante en personas con sida (véase más adelante en este capítulo).

Otras causas de meningitis aséptica, crónica y recurrente

Otras categorías de la enfermedad pueden producir una reacción al parecer estéril, con predominio linfocítico o mononuclear en las leptomeninges, y deben considerarse cuando no se reconoce el patrón habitual: a) focos de infección bacteriana adyacentes a las meninges; b) meningitis bacteriana tratada de manera parcial; c) infecciones meníngeas específicas en las que el microorganismo es difícil o imposible de aislar —las meningitis micóticas y tuberculosas siempre deben considerarse en estas circunstancias y el grupo también incluye las infecciones parasitarias; d) invasión neoplásica de las leptomeninges (meningitis linfomatosa o carcinomatosa); e) enfermedades granulomatosas, vasculíticas o inflamatorias de otro tipo, como sarcoidosis, enfermedad de Behçet y angitis granulomatosa, y f) meningitis inflamatorias recurrentes agudas o crónicas de origen oscuro. Estas últimas constituyen un grupo preocupante de infecciones en las que no puede encontrarse la causa pero, como se indica más adelante, la vigilancia cuidadosa y la investigación repetida del CSF o en algunos casos la biopsia meníngea revelan la causa en unos pocos casos y muchos otros se resuelven de manera espontánea. Éstas se describen más adelante, en “Meningitis crónica persistente y recurrente”.

Otras causas incluyen *meningitis química* aséptica secundaria a la rotura de un craneofaringioma u otra estructura quística que contenga líquido proteináceo o la introducción de una sustancia extraña al espacio subaracnoideo, pero la causa es casi siempre obvia en estos casos. Los autores atendieron un caso consecutivo a la instilación de solución salina hipertónica (procedimiento de Ratz) para aliviar adherencias aracnoideas después de una intervención quirúrgica en la espalda. Además, una meningitis idiosincrásica al parecer inmunológica se originó por el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, globulina inmunitaria intravenosa (en realidad, un portador químico en la solución) y rara vez por otros medicamentos.

Con respecto a las dos primeras categorías, las infecciones bacterianas parameníngeas y tratadas de modo parcial y la sinusitis paranasal o la mastoiditis latentes pueden producir un cuadro del CSF de meningitis aséptica a causa de su extensión intracraneal (infección epidural o subdural). Debe recordarse asimismo que la antibioticoterapia administrada para una infección sistémica o pulmonar puede suprimir una meningitis bacteriana hasta el punto en que predominan células mononucleares, la glucosa es casi normal y no es posible cultivar microorganismos del CSF (aunque aún pueden observarse mediante tinción de Gram). La atención cuidadosa al antecedente de tratamiento antimicrobiano reciente permite reconocer estos casos. Rara vez se observa que los niños con fiebre escarlatina o faringitis estreptocócica desarrollan signos meníngeos y pleocitosis como resultado de una inflamación serosa estéril que no incluye invasión de las meninges por microorganismos. Lo mismo puede ocurrir en la endocarditis bacteriana subaguda. La sífilis, criptococosis y tuberculosis son los miembros importantes del tercer grupo en que puede ser difícil cultivar el microorganismo, como se comenta ampliamente en el capítulo 32. La meningitis tuberculosa, en sus etapas iniciales, se presenta en ocasiones como una meningitis aséptica inocua; puede retrasarse el diagnóstico porque es difícil encontrar el bacilo de la tuberculosis en frotis teñidos y el cultivo suele requerir varias semanas. De manera característica, está muy deprimida la glucosa en CSF, aunque es posible que al inicio de la enfermedad sólo esté disminuida muy poco. De igual forma, algunas veces se pasa por alto el diagnóstico de criptococosis, otra infección micótica, o nocardiosis porque es posible que los microorganismos se encuentren en cantidades tan bajas que no se reconozcan en frotis, en especial en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). La brucelosis (fiebre mediterránea, fiebre de Malta) es una enfermedad rara, limitada prácticamente al Medio Oriente, que puede presentarse como meningitis o meningoencefalitis aguda, con las alteracionen en CSF de una meningitis aséptica. El diagnóstico depende de la detección de títulos séricos altos de anticuerpo y globulinas inmunitarias específicas de *Brucella* mediante la prueba ELISA.

En el cuarto grupo (neoplásico), las causas habituales de reacciones meníngeas son leucemias y linfomas. En niños se desarrolla con frecuencia una “meningitis” leucémica con miles de células (linfoblastos o mieloblastos) en CSF en las etapas tardías de la enfermedad. En la meningitis carcinomatosa se extienden las células neoplásicas en la totalidad de las leptomeninges e incluyen los nervios craneales y las raíces raquídeas, lo cual crea un cuadro de meningorradiculitis con valores normales o bajos de glucosa en líquido cefalorraquídeo. En ocasiones, la meningitis linfocítica acompañada de parálisis del tercer nervio se debe a tuberculosis si el paciente tiene fiebre y está baja la glucosa en CSF; es probable que sea neoplásica cuando el enfermo es afebril y la glucosa en CSF normal o ligeramente reducida. Las preparaciones citológicas concentradas suelen permitir identificar las células tumorales. Estas enfermedades se comentan con detalle en el capítulo 31.

Los ejemplos mejor conocidos de un grupo de meningitis inflamatorias no infecciosas son sarcoidosis, enfermedad de Behçet, linfoma intravascular y angitis granulomatosa. La oclusión de muchos vasos sanguíneos pequeños del encéfalo por émbolos de colesterol también suele inducir una reacción en los vasos meníngeos y pleocitosis que incluye eosinófilos. Cualquiera de estas alteraciones puede presentarse sólo con un cuadro clínico de meningitis, pero con mayor frecuencia indica afección meníngea y parenquimatosa.

Meningitis crónica persistente y recurrente (cuadro 33-1) Las meningitis crónicas y recurrentes de causa incierta representan siempre problemas diagnósticos. Estos pacientes pueden tener fiebre de baja intensidad, cefalea, cuello rígido y pleocitosis con predominio mononuclear, algunas veces con elevación de la presión de CSF. También es posible observar signos neurológicos focales menores. Se sospecha siempre una inflamación vírica o infecciosa de cualquier otro tipo, pero la búsqueda mediante cultivos y serología produce resultados negativos. Se presume que el virus del herpes es la causa de unos cuantos casos como en el tipo recurrente de Mollaret que se describe más adelante. En ocasiones, el proceso se resuelve a lo largo de un periodo de meses o un año o más; en otros casos acaba por encontrarse la causa. Algunos terminan de manera mortal. En una serie de pacientes de esta clase que se atendieron en la Clínica Mayo, 33 de 39 experimentaron resolución natural de la enfermedad y dos fallecieron en un plazo de tres años y medio; 14 estaban aún asintomáticos al momento de elaborar el informe (Smith y Aksamit). En una serie de 83 de dichos pacientes en Nueva Zelanda, Anderson y colaboradores encontraron que la tuberculosis era la causa simple identificable más común y un número más pequeño se explicaba por meningitis neoplásica y criptococósica; en un tercio de los sujetos no pudo establecerse una causa. Charleston y colaboradores informaron el caso de un subgrupo de estos individuos que respondieron a los esteroides; en siete de 17 pacientes el tratamiento pudo suspenderse sin recurrencia; cuatro enfermos requirieron tratamiento en forma indefinida; los seis restantes murieron muchos meses o años después del inicio del tratamiento. El resultado y la respuesta a los esteroides en los casos de los autores y otras series publicadas son en gran medida los mismos. Estas series excluyeron las meningitis químicas o irritativas, que deben considerarse si se llevó a cabo una operación raquídea o una infusión de sustancias incluso aparentemente inocuas en el espacio raquídeo.

El problema especial de la *meningitis neutrofílica crónica* se mencionó en la página 622. Por lo general se debe a *Nocardia, Aspergillus, Actinomyces* o ciertas especies de *Mycobacterium* (véase Peacock, citado en el capítulo precedente).

En el tratamiento de personas con meningitis crónica los autores acostumbran repetir la punción lumbar varias veces a fin de obtener cultivos y citología del CSF, mediante marcadores para detectar poblaciones uniformes de linfocitos B y T y células tumorales, una prueba bioquímica sensible a meningitis neoplásica (como la microglobulina β_2), PCR para amplificación de herpesvirus, pruebas serológicas para HIV, sífilis, enfermedad de Lyme, *Brucella,* etc.; también debe solicitarse MRI del encéfalo y la médula espinal con gadolinio. Si se desarrolla hidrocefalia debe tratarse según las líneas terapéuticas descritas en el capítulo 30. Parece razonable una prueba de agentes antivíricos y antibióticos de amplio espectro, aunque los autores no tuvieron éxito con ellos en sus últimos pacientes. Los autores recurren a la biopsia de las meninges si el diagnóstico no se aclara en seis a 12 meses o si la meningitis febril persiste por varias semanas, pero esta práctica también demostró tener valor limitado. En la serie de Andersen, que ya se mencionó, la biopsia condujo al diagnóstico en cinco de 25 individuos. Por último, si la infección bacteriana se excluyó de manera razonable, los autores prueban los corticoesteroides por varias semanas o más y luego intentan reducir la dosis mientras observan al paciente y vuelven a verificar la fórmula del CSF.

En algunas otras enfermedades recurrentes crónicas o agudas de origen desconocido la fórmula del CSF corresponde a la meningitis aséptica: a) el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, que se caracteriza por diversas combinaciones de iridociclitis, despigmentación de una franja de pelo (poliosis circunscrita) y piel alrededor de los ojos, pérdida de las pestañas, disacusia y sordera; el curso es bastante benigno y la base patológica del síndrome se desconoce; b) meningitis recurrente de Mollaret, de la que algunos casos se relacionan con HSV-1 (Steel) y otros con infección por HSV-2 (Cohen y col.); estos episodios de meningitis aguda, con cefalea intensa y algunas veces fiebre ligera, que suelen durar cerca de dos semanas, pueden recurrir por un periodo de varios meses o muchos años. En unos cuantos pacientes de los autores, en quienes no se identificó un virus en el CSF, el tratamiento antivírico tuvo poco éxito, aunque los corticoesteroides parecieron reducir la intensidad de los episodios agudos, como se mencionó antes; una proporción de estos casos se presenta después de brotes de herpes genital; c) la meningitis alérgica o de hipersensibilidad, que surge en el curso de la enfermedad del suero y el tejido conjuntivo, como el lupus eritematoso, y en relación con ciertos medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos y la inmunoglobulina administrada por vía intravenosa, y d) la enfermedad de Behçet, que es una anomalía inflamatoria, aguda y recurrente del CNS; en esencia, es una enfermedad inflamatoria difusa de los vasos sanguíneos pequeños y es más apropiado considerarla con las vasculitis (pág. 733).

En resumen, los antecedentes de la enfermedad, los hallazgos clínicos relacionados y las pruebas de laboratorio suelen ofrecer los indicios para el diagnóstico de las formas no víricas de la me-

Cuadro 33-1
Causas de meningitis aséptica crónica y recurrente

Infecciosas
- Tuberculosis y micobacteriana atípica
- Micótica (criptocócica, coccidial, histoplásmica, blastomices, etc.)
- *Nocardia*
- HIV
- Herpes tipo 2 (meningitis recurrente de Mollaret)
- Enfermedad de Lyme
- Sífilis
- Brucelosis
- Absceso o hematoma epidurales
- Meningitis bacteriana parcialmente tratada

Granulomatosas y vasculíticas
- Sarcoidosis
- Granulomatosis de Wegener
- Enfermedad de Behçet
- Vasculitis

Neoplásicas
- Carcinomatosa
- Linfomatosa

Químicas
- Escape de tumor epidermoide cerebral o raquídeo, quiste dermoide, craneofaringioma o teratoma
- Instilación de sustancias irritantes por punción lumbar, anestesia raquídea u operación

Idiopáticas
- Enfermedad de Vogt-Kayanagi-Harada
- Sin causa determinada en un tercio de los casos

ningitis aséptica. Es importante tener en mente la posibilidad de neoplasias, infección por HIV, tuberculosis, criptococosis, sarcoidosis, sífilis, meningitis bacteriana con tratamiento parcial y borreliosis, cada uno de los cuales puede simular meningitis aséptica y representar un problema diagnóstico urgente. En contraste, las diversas formas víricas de la meningitis aséptica por lo general se autolimitan y son benignas; casi nunca es necesario establecer un diagnóstico etiológico específico.

SÍNDROME DE ENCEFALITIS AGUDA

Con base en la discusión anterior es evidente que la separación entre los síndromes clínicos de meningitis aséptica y la encefalitis no siempre es fácil. Algunos pacientes con meningitis aséptica pueden experimentar somnolencia o confusión, indicativas de compromiso cerebral. Por el contrario, en algunos sujetos con encefalitis los síntomas cerebrales son leves o inaparentes y predominan los síntomas meníngeos y las anomalías del CSF. Estos hechos hacen difícil confiar por completo en los datos estadísticos de diversos laboratorios de virología respecto de la incidencia relativa de la meningitis y la encefalitis. La práctica común consiste en asumir que la meningitis vírica sólo causa fiebre, cefalea, cuello rígido y fotofobia; si se añaden algunos otros síntomas del CNS, entonces se conoce como meningoencefalitis. Como se ha insistido, al parecer virus del mismo espectro son la causa de la meningitis y la encefalitis. Los autores tienen la impresión de que muchos casos de encefalopatía enterovírica y casi todos los de parotiditis y la encefalopatía CML son poco más que ejemplos de meningitis intensa. Rara vez producen la muerte con demostración *post mortem* de lesiones cerebrales y quienes sobreviven muy pocas veces tienen signos neurológicos residuales. En contraste, varios agentes, entre los que destacan los arbovirus, pueden ocasionar lesiones encefalíticas con síntomas meníngeos menores.

El *síndrome de encefalitis* consiste en una enfermedad febril aguda con evidencias de afección meníngea (a menudo sólo cefalea), a la que se añaden diversas combinaciones de los siguientes síntomas y signos: convulsiones, delirio, confusión, estupor o coma; afasia o mutismo; hemiparesia con asimetría de los reflejos tendinosos y signo de Babinski; movimientos involuntarios, ataxia y sacudidas mioclónicas; y nistagmo, parálisis oculares y debilidad facial. El líquido espinal muestra invariablemente una reacción celular y las proteínas se encuentran muy poco elevadas. Los estudios de imagen del encéfalo suelen ser normales, pero pueden poner en evidencia edema difuso y ensanchamiento corticales y, con menos frecuencia, en ciertas infecciones, compromiso subcortical y de los núcleos profundos y, en casos especiales de encefalitis por herpes simple, daño selectivo de los lóbulos frontal y temporal inferomediales. Uno u otro de estos grupos de hallazgos predomina en ciertos tipos de encefalitis, como se señala más adelante, pero el diagnóstico clínico, en el contexto de la meningitis aséptica febril, descansa siempre en la demostración de trastornos del funcionamiento del cerebro, el tallo cerebral o el cerebelo.

Diferenciación entre encefalitis víricas y posinfecciosas El síndrome de encefalitis aguda descrito con anterioridad puede tomar dos formas: la más común es la invasión directa del encéfalo y las meninges (una verdadera encefalitis vírica) y una encefalomielitis posinfecciosa que se origina en una reacción autoinmunitaria a la infección vírica sistémica, pero en la que el virus no está presente en el tejido neural. La diferencia entre encefalomielitis posinfecciosa (pág. 790) y encefalitis infecciosa puede ser difícil, sobre todo en pacientes jóvenes que al parecer tienden a desarrollar la variedad posinfecciosa. Esta última, que recibe el nombre de encefalomielitis diseminada aguda (EMDA), aparece después de una latencia de varios días, a medida que la enfermedad infecciosa cede. Se expresa mediante fiebre ligera y síntomas cerebrales como confusión, crisis convulsivas, coma, ataxia, etc. El CSF muestra inflamación ligera y elevación de proteínas, algunas veces una reacción más intensa y por lo general hay lesiones bilaterales confluentes características en la sustancia blanca en los estudios de imagen, hallazgos que difieren de los de la encefalitis vírica. La diferenciación puede no ser posible en el campo clínico sólo cuando no hay coexistencia epidémica de encefalitis que sugiera el diagnóstico o la enfermedad sistémica no se presenta o se desconoce. La fiebre suele ser más alta en el tipo infeccioso pero en niños pequeños con EMDA no siempre existe incluso esta diferencia. Puesto que la EMDA es en esencia un proceso desmielinizante, se menciona aquí pero se comenta con mayor amplitud en el capítulo 36. Los autores también la incluyen en una categoría especial, para comentarla más adelante, la encefalopatía posinfecciosa aguda con insuficiencia hepática, en la actualidad rara, consecutiva a la influenza y otras infecciones víricas (síndrome de Reye, pág. 969), y la cerebelitis posinfecciosa, que se comenta de modo más datallado en la página 641.

Etiología

Aunque numerosos agentes víricos, bacterianos, micóticos y parasitarios se listan como causas del síndrome de encefalitis, aquí sólo se consideran los víricos porque el cuadro que producen es el que suele referirse cuando se emplea el término *encefalitis*. Las formas no víricas de encefalitis (micoplásmica, riquetsiósica, de Lyme, etc.) se estudian en el capítulo 32 (pág. 601) y deben revisarse al estudiar esta sección. De acuerdo con los *Centers for Disease Control and Prevention* cada año se informan cerca de 20 000 casos de encefalitis vírica aguda en Estados Unidos. La muerte se produce en 5 a 20% de estos pacientes y se observan signos residuales como deterioro mental, defectos amnésicos, cambios de personalidad, convulsiones recurrentes y hemiparesia en cerca de 20% más. Sin embargo, estas cifras totales no reflejan la incidencia variable de la mortalidad y las anomalías neurológicas residuales que siguen a la infección por diferentes virus. En la encefalitis por virus del herpes simple, por ejemplo, más de 50% de los enfermos muere o queda con trastornos graves y las cifras son incluso más elevadas en la forma equina oriental. Por otra parte, la muerte y las secuelas neurológicas graves se observan en sólo 5 a 15% de los pacientes con las infecciones del tipo equino occidental y del Nilo occidental y los números son aún más bajos entre los individuos con encefalitis de Venezuela, San Luis y La Crosse.

Como en la meningitis aséptica, el número de virus que pueden causar encefalitis o reacción autoinmunitaria posinfecciosa es grande y cabe suponer que los problemas clínicos son infinitamente complejos. Sin embargo, los tipos de encefalitis vírica que ocurren con frecuencia suficiente para tener importancia diagnóstica son hasta cierto punto escasos. El HSV es por mucho la causa esporádica más común de encefalitis y no tiene predilecciones estacionales o geográficas. Su distribución por edades es ligeramente sesgada y bifásica, con afección predominante de las personas entre los cinco y los 30 años y las mayores de 50.

Muchos otros virus, cuyos ejemplos son las encefalitis arbovíricas, tienen una incidencia geográfica y estacional característica. El más importante de ellos es el serogrupo de la encefalitis japonesa (flavivirus), del cual un miembro es el virus del Nilo occidental. En brotes recientes en Estados Unidos ha sido más frecuente el último virus que cualquiera de los otros arbovirus y ha tenido una distribución geográfica amplia (Solomon). En Estados Unidos, la encefalitis equina oriental, como su nombre lo señala, se ha observado sobre todo en los estados del este y las costas del Atlántico y el golfo. La encefalitis equina occidental se distribuye de manera muy uniforme al oeste del Mississippi. La encefalitis de San Luis, otra encefalitis de finales del verano transmitida por artrópodos, ocurre a escala nacional pero en especial a lo largo del

río Mississippi en el sur; aparecen brotes en agosto a octubre, un poco más tarde de lo usual para los otros arbovirus. La encefalitis equina venezolana es común en Sudamérica y Centroamérica; en Estados Unidos se limita prácticamente a Florida y estados del suroeste. La encefalitis por el virus de California predomina en los estados al norte del Medio Oeste y el este. Después de la encefalitis del Nilo occidental la causada por arbovirus que se identifica con mayor frecuencia en Estados Unidos es la variedad La Crosse.

Las infecciones por rabia ocurren en todo el mundo, pero en Estados Unidos se observan sobre todo en el Medio Oeste y a lo largo de la costa occidental. Las encefalitis japonesa B (la encefalitis más común fuera de Estados Unidos), rusa de primavera y verano, del valle Murray (enfermedad australiana X) y varias encefalitis víricas menos comúnes son raras en Estados Unidos o, como en el caso de la fiebre del Nilo occidental, sólo aparecieron hasta fecha reciente. Con la facilidad y rapidez para viajar, indudablemente aumentará su número en Estados Unidos y parte de Europa en las que no se han observado hasta ahora.

La mononucleosis infecciosa, que es una infección primaria por EBV, se complica con meningitis, encefalitis, parálisis facial o polineuritis del tipo Guillain-Barré en una proporción pequeña de los casos. Cada una de estas complicaciones neurológicas puede ocurrir sin la fiebre, faringitis y linfadenopatía características de la mononucleosis infecciosa. Lo mismo se observa con *M. pneumoniae*. Como se comenta en el capítulo 32, aún no se sabe con certeza si estas dos enfermedades son encefalitis infecciosas verdaderas o complicaciones posinfecciosas. Pruebas recientes de estudios con PCR del líquido raquídeo son consistentes con una infección directa en algunos casos. Otros virus tipo herpes que pueden causar encefalitis son varicela zoster y citomegalovirus. Se comentan en relación con los ambientes clínicos en que ocurren. Desde 1930 no se han observado casos precisos de "encefalitis epidémica" (encefalitis letárgica) en forma aguda, aunque aún se ven en clínicas de neurología algunos sobrevivientes ocasionales con un síndrome parkinsoniano residual. Sin embargo, se han reconocido varios trastornos del movimiento, incluido el parkinsonismo, como secuelas de encefalitis por flavivirus. La latencia desde la infección hasta estas complicaciones es breve o pueden presentarse desde el inicio, muy diferente a lo que ocurre en la encefalitis letárgica.

La frecuencia relativa de las diversas infecciones víricas del sistema nervioso puede observarse a partir de varios estudios. Una investigación inicial del *Walter Reed Army Institute*, que comprendió a 1 282 pacientes, es en particular notable y en ella se obtuvo un diagnóstico positivo de laboratorio en más de 60% de los casos (Buescher y col.), una tasa más alta que en cualquier protocolo subsecuente de tamaño comparable. Además de los poliovirus (algunos de los datos se reunieron antes de 1959), los agentes infecciosos comunes en casos de meningitis y encefalitis asépticas fueron el coxsackievirus del grupo B, echovirus, virus de la parotiditis, virus de la coriomeningitis linfocítica, arbovirus, virus del herpes simple y *Leptospira*, en ese orden. En un estudio virológico prospectivo de todos los niños examinados en la Clínica Mayo durante los años 1974 a 1976, el diagnóstico de meningitis aséptica, meningoencefalitis o encefalitis se estableció en 42 casos y se identificó un agente infeccioso en 30 de ellos (Donat y col.). El virus de California se aisló en 19 casos y uno de los enterovirus (echovirus de los tipos 19, 16, 21 o coxsackievirus) en ocho; en casos individuales se recuperaron los virus de parotiditis, rubeola, herpes simple, adenovirus 3 y *M. pneumoniae* (varios pacientes tenían infecciones combinadas). Como se mencionó, brotes recientes de *virus del Nilo occidental,* casi 3 000 casos anuales en Estados Unidos, determinan que sea más importante que la mayor parte de las infecciones víricas comentadas en esta sección. Está más distribuido incluso en el mundo el virus de la encefalitis japonesa relacionado, que causa 10 000 muertes cada año en Asia.

En una serie contemporánea y en particular grande de infecciones víricas del sistema nervioso del Reino Unido, que incluyó a más de 2 000 pacientes, se intentó la identificación vírica en el CSF por medio de PCR, con resultados positivos en sólo 7%, la mitad de los cuales correspondiente a diversos enterovirus (Jeffery y col.). Los otros microorganismos que se identificaron con frecuencia fueron HSV-1, seguido por VZ, EBV y otros herpes virus. Sin embargo, en pacientes con sida las frecuencias relativas de los patógenos que causan meningoencefalitis son bastante diferentes e incluyen presentaciones clínicas especiales; esto se aplica sobre todo a la infección con CMV del sistema nervioso, como se indica más adelante en "Infecciones oportunistas y neoplasias del sistema nervioso central en el sida" (pág. 646). La experiencia personal de los autores se enfoca en la encefalitis simple, los brotes de encefalitis equina oriental y la encefalitis relacionada con el sida.

Encefalitis por arbovirus

Los virus comunes transmitidos por artrópodos (arbovirus) que producen encefalitis en Estados Unidos y en sus límites geográficos se listaron antes. Se producen ciclos alternativos de infección vírica en los mosquitos y los huéspedes vertebrados; el mosquito se infecta al chupar sangre de un huésped virémico (caballo o ave) e inyecta el virus en los huéspedes, incluido el ser humano. La incidencia estacional de estas infecciones se limita al verano y el principio del otoño, cuando los mosquitos pican. En las encefalitis equinas la muerte de caballos suele preceder a las epidemias humanas. En la encefalitis de San Luis las aves o los animales urbanos, o tal vez el ser humano, se convierten en los huéspedes intermediarios. A los brotes del Nilo occidental los preceden enfermedades de aves comúnes como cuervos y grajos. Los virus de San Luis, California y La Crosse son endémicos en Estados Unidos por el ciclo de infección en roedores pequeños.

Las manifestaciones clínicas de las diversas infecciones por arbovirus casi no se diferencian entre sí, aunque varían con la edad del paciente. El periodo de incubación después de la transmisión por la picadura del mosquito es de cinco a 15 días. Es posible que se presente fiebre prodrómica breve con artralgias o exantema (p. ej., fiebre del Nilo occidental). En lactantes puede observarse sólo un inicio súbito de fiebre y convulsiones. En niños mayores suele comenzar en forma menos repentina, con las molestias de dolor de cabeza, indiferencia, náuseas o vómitos, somnolencia y fiebre durante varios días antes de buscar atención médica; a continuación se presentan convulsiones, confusión, estupor y rigidez del cuello notorias. En este grupo de edad y en adultos es posible observar fotofobia, mialgia difusa y temblor (de tipo acción o intención). También pueden ocurrir asimetría de reflejos tendinosos, hemiparesia, signos extensores plantares, mioclono, corea y reflejos de succión y prensión. McJunkin y colaboradores describieron las características clínicas de 127 pacientes con infección La Crosse atendidos en su centro médico durante una década y sus datos son representativos de otras infecciones arbovíricas. Además de las características clínicas de encefalitis vírica, destacan, en una proporción de pacientes, hiponatremia, elevación de la presión intracraneal con tumefacción cerebral y, lo que es más notable para los autores, cambios de señal en la MRI que simulan encefalitis herpética. Afecta sobre todo a niños y causa fiebre, convulsiones y signos neurológicos focales, pero de lo contrario es benigna en la mayor parte de los casos, con recuperación completa. Se ha descrito asimismo un síndrome especial de poliomielitis paralítica febril y flácida, debida a infección por el virus del Nilo occidental. Evoluciona durante varios días y en unos cuantos sujetos se acompaña de parálisis facial (véase Jeha y col.). En algunos pacientes ha comenzado con un síndrome extrapiramidal; estos síndromes también ocurren con otros flavivirus (encefalitis japonesa, valle de Murray, San Luis).

Los hallazgos en CSF son muy similares a los de la meningitis aséptica (pleocitosis linfocítica, aumento ligero de proteínas, valores normales de glucosa). No suele ser posible recuperar el virus de sangre o CSF y no se han aplicado de manera rutinaria pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Sin embargo, en el transcurso de los primeros días de la afección sintomática se encuentra IgM antiviral y puede detectarse y cuantificarse mediante pruebas ELISA. Algunos individuos aún no desarrollan anticuerpos para la fecha en que se hospitalizan y quizá sea necesario repetir la prueba. La MRI puede ser normal o mostrar cambios de la señal y edema de la corteza, los núcleos basales o el tálamo (el último se describe en el grupo del virus japonés). La fiebre y los signos neurológicos desaparecen en cuatro a 14 días a menos que sobrevenga la muerte u ocurran cambios destructivos del sistema nervioso central. No se conoce ningún agente antiviral eficaz para tratar las encefalitis por arbovirus; es necesario basarse por completo en las medidas de sostén; algunas veces, el edema cerebral alcanza un grado que exige una terapéutica específica, como se define en las páginas 317 y 766.

Los cambios patológicos consisten en degeneración generalizada de células nerviosas únicas, con neuronofagia así como focos diseminados de necrosis inflamatoria que afectan las sustancias gris y blanca. El tallo cerebral queda hasta cierto punto indemne. En algunos casos de encefalitis equina oriental las lesiones destructivas pueden ser masivas y afectar la mayor parte de un lóbulo o un hemisferio, y se observan con facilidad mediante MRI, pero en las otras infecciones por arbovirus los focos son de tamaño microscópico (véase Deresiewicz y col.). Como se mencionó, el virus del Nilo occidental también puede producir un patrón regional de daño neuronal que afecta las células del asta anterior de la médula espinal. Los colegas de los autores y otros proporcionaron una descripción anatomopatológica de este proceso (véase Asnis y col.). Las piedras angulares histopatológicas frecuentes de la encefalitis vírica son formación de vainas perivasculares de linfocitos y otros leucocitos mononucleares y células plasmáticas, lo mismo que infiltración de las meninges en manchas por células similares.

La más grave de las infecciones por arbovirus en Estados Unidos es la encefalitis equina oriental, puesto que una gran proporción de los sujetos afectados desarrolla encefalitis; cerca de una tercera parte de éstos fallece y un número similar, con mayor frecuencia niños, acusa anomalías incapacitantes graves: retraso mental, trastornos emocionales, convulsiones recurrentes, ceguera, sordera, hemiplejía, anomalías motoras extrapiramidales y trastornos del habla. Si bien se infecta una proporción pequeña de los expuestos, como se mencionó, los síndromes poliomielítico y parkinsoniano de los flavivirus pueden ser secuelas permanentes (véase Solomon). La tasa de mortalidad en otras infecciones por arbovirus varía de 2 a 12% en los distintos brotes y la incidencia de secuelas graves es casi la misma.

Encefalitis por virus del herpes simple

Es la forma más frecuente y grave de las encefalitis agudas. Cada año ocurren cerca de 2 000 casos en Estados Unidos, que constituyen cerca de 10% de todos los casos de encefalitis en ese país. Entre 30 y 70% es mortal y la mayoría de los sujetos que sobreviven conserva anomalías neurológicas graves. La encefalitis por herpes simple se presenta de manera esporádica durante todo el año, en individuos de todas las edades y en todas partes del mundo. Por lo general se debe al HSV-1, que es también la causa de las lesiones herpéticas comunes de la mucosa bucal; empero, las lesiones bucales y encefalíticas coinciden rara vez. El virus del tipo 2 también puede producir encefalitis aguda, casi siempre en el neonato y en relación con infección herpética genital de la madre. Es posible que la infección por virus del tipo 2 en el adulto cause meningitis aséptica y en ocasiones polirradiculitis o mielitis, también en relación con una infección genital reciente por este herpesvirus. En casos excepcionales, la encefalitis localizada del adulto se debe al virus del tipo 2 y la encefalitis difusa neonatal al del tipo 1.

Características clínicas Los síntomas, que evolucionan durante varios días, son en la mayor parte de los casos los de cualquier otra encefalitis aguda, es decir, fiebre, cefalea, convulsiones, confusión, estupor y coma. En algunos pacientes estas manifestaciones están precedidas por síntomas y hallazgos que revelan la predilección de esta enfermedad por las porciones inferomediales de los lóbulos frontales y temporales. Las últimas manifestaciones consisten en alucinaciones olfatorias o gustativas, anosmia, crisis del lóbulo temporal, cambio de la personalidad, conducta extraña o psicótica o delirio, afasia y hemiparesia. Aunque varias crisis convulsivas son una presentación común al inicio de la enfermedad, el estado epiléptico es raro. Con frecuencia puede reconocerse una afección de la memoria, pero suele manifestarse más tarde, durante la etapa de convalecencia de la enfermedad, conforme el paciente despierta del estupor o el coma. Pueden ocurrir tumefacción y hernia de uno o ambos lóbulos temporales a través del tentorio, lo que conduce a coma profundo y paro respiratorio durante los primeros días de la enfermedad.

El CSF se encuentra a menudo bajo presión elevada y casi siempre hay pleocitosis (límites de 10 a 200 células por milímetro cúbico, por lo general menos de 500). Las células son sobre todo linfocitos, pero algunas veces se observa un número importante de neutrófilos. En algunos casos, 3 a 5% en algunas series, el CSF es normal durante los primeros días de la enfermedad, sólo para volverse anormal cuando se examina por segunda vez. En una minoría se encuentran eritrocitos, a veces miles de ellos, y xantocromía, lo que refleja la naturaleza hemorrágica de las lesiones cerebrales, pero más a menudo los eritrocitos son pocos o están ausentes. El contenido de proteínas se incrementa en la mayor parte de los casos. Las concentraciones de glucosa del CSF rara vez pueden reducirse a un poco menos de 40 mg/100 ml, lo que crea confusión con las meningitis tuberculosa y micótica.

Patología Las lesiones adoptan la forma de una necrosis hemorrágica intensa de las porciones inferior y medial de los lóbulos temporales y de las partes medioorbitarias de los lóbulos frontales. La región de necrosis puede extenderse hacia arriba a lo largo de la circunvolución del cíngulo y en ocasiones hasta la ínsula o las porciones laterales de los lóbulos temporales o en sentido caudal al cerebro medio, pero siempre contigua con áreas de necrosis del lóbulo temporal medio. Las lesiones del lóbulo temporal suelen ser bilaterales pero no simétricas. La distribución de las lesiones es tan característica que es posible establecer el diagnóstico por inspección a simple vista o su localización y aspecto en estudios de imágenes. Probablemente, los casos descritos en años pretéritos como “encefalitis necrosante aguda” y “encefalitis de cuerpo de inclusión” fueron ejemplos de encefalitis por HSV. En las etapas agudas de la enfermedad se encuentran inclusiones eosinofílicas intranucleares en neuronas y células gliales, además de las anormalidades microscópicas usuales de encefalitis aguda y necrosis hemorrágica.

Es posible que la vía de entrada del virus al sistema nervioso central explique la localización única de las lesiones en esta enfermedad. Se sugieren dos vías de esta clase (Davis y Johnson). Se cree que el virus está latente en los ganglios trigeminales y que al reactivarse infecta la nariz y después las vías olfatorias. De manera alternativa, con la reactivación en los ganglios trigeminales la infección puede extenderse a lo largo de las fibras que inervan las leptomeninges de las fosas anterior y media. La falta de lesiones en los bulbos olfatorios hasta en 40% de los casos mortales (Esiri) es un punto en favor de la segunda vía.

Diagnóstico La encefalitis aguda por virus del herpes simple debe distinguirse de las otras encefalitis víricas, la leucoencefalitis hemorrágica aguda de Weston Hurst (pág. 792) y el empiema subdural, el absceso cerebral, la trombosis venosa cerebral y la embolia séptica (cap. 32). Cuando la afasia es la manifestación inicial de la enferme-

dad el cuadro puede confundirse con el de un accidente vascular cerebral. Ya se mencionaron los hallazgos en CSF y son típicos de una meningoencefalitis. El CSF que contiene un gran número de eritrocitos puede atribuirse a rotura de un aneurisma sacular. Los cambios EEG, consistentes en ondas agudas periódicas lateralizadas de alto voltaje en las regiones temporales y complejos de ondas lentas a intervalos regulares de dos a tres por segundo, son muy sugerentes en el contexto clínico apropiado, aunque no específicos de esta enfermedad.

La CT muestra hipodensidad de las áreas afectadas en 50 a 60% de los casos y la MRI revela cambios en la señal en casi todos (incremento de la señal en las imágenes de secuencia T2; fig. 33-1). Las imágenes T1 evidencian áreas hipointensas, con edema circundante y en ocasiones zonas diseminadas de hemorragia que ocupan las partes inferiores de los lóbulos frontales y temporales. Las lesiones suelen intensificarse con inyección de contraste o con gadolinio, lo que indica anomalías corticales y piales de la barrera hematoencefálica. Cabe señalar que estas lesiones destructoras son casi únicas entre las encefalitis víricas y sólo se observan de modo ocasional en otras infecciones del encéfalo por virus, entre ellas la encefalitis de La Crosse en niños (McJunkin y col.).

Un título creciente de anticuerpos neutralizantes puede demostrarse desde la etapa aguda hasta la de convalecencia, pero carece de utilidad diagnóstica en el paciente grave y quizá no tenga importancia etiológica en los individuos con infecciones recurrentes por virus del herpes de la mucosa bucal. Las pruebas recién desarrolladas para la detección de antígeno del HSV en el CSF mediante la aplicación de PCR son útiles para el diagnóstico mientras el virus está en replicación durante los primeros días de la enfermedad y evitan la biopsia cerebral (Rowley y col.). Un perfeccionamiento de esta técnica (prueba PCR empaquetada [*nested*]), que informaron Aurelius y colaboradores, ofrece una sensibilidad de 95% y casi ningún resultado positivo falso en las tres primeras semanas de la enfermedad. En la experiencia de Lakeman y colaboradores, la prueba fue 98% positiva en casos probados por medio de cultivos de material de biopsia cerebral y arrojó 6% de positivos falsos. El tratamiento antivírico no parece afectar la prueba. Es más probable que las pruebas negativas falsas ocurran en las primeras 48 horas tras la infección febril. El único medio alternativo para establecer el diagnóstico de encefalitis aguda por HSV es mediante el estudio de anticuerpo fluorescente y por cultivo vírico de tejido cerebral obtenido mediante biopsia del encéfalo; la conducta para biopsia como una prueba diagnóstica varía entre los centros, pero su uso disminuyó con la disponibilidad de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los autores han encontrado que sólo en una minoría de los casos es necesario practicar una biopsia y prefieren tratar a los enfermos con medicamentos antivíricos con base en hallazgos clínicos, radiológicos y del CSF consistentes en tanto aguardan los resultados de las pruebas de PCR y serológica.

Tratamiento Hasta finales del decenio de 1970 no se contaba con tratamiento específico para la encefalitis por virus del herpes simple. En un estudio en colaboración que patrocinaron los *National Institutes of Health* y también en un estudio sueco se observó que el agente antivírico aciclovir reduce en grado notable la mortalidad y morbilidad de la encefalitis por HSV (Whitley y col.; Sköldenberg y col.). Por esta razón, los autores acostumbran iniciar el tratamiento mientras se llevan a cabo las pruebas confirmadoras. El aciclovir se administra por vía intravenosa a la dosis de 30 mg/kg al día y se continúa durante 10 a 14 días a fin de prevenir las recaídas. El aciclovir tiene poco riesgo y su administración puede interrumpirse si los datos clínicos o de laboratorio posteriores señalan la posibilidad de otro diagnóstico. Los principales problemas con el aciclovir son la irritación local de las venas por las que se efectúa la administración, la elevación discreta de las enzimas hepáticas o el trastorno transitorio de la función renal. Muy pocos pacientes experimentan náusea, vómito, temblor o una encefalopatía difícil de distinguir de la propia encefalitis.

Cada vez se reconoce más el problema de las recidivas después del tratamiento con aciclovir, en particular en niños. Tiège y colaboradores sugirieron varios mecanismos posibles, incluida una respuesta inflamatoria de mediación inmunitaria pero, indudablemente, la causa principal de las recaídas raras que ocurren en adultos es el tratamiento con una dosis muy baja o por un periodo muy breve. En niños suele tener éxito un segundo curso de aciclovir.

Cuando un gran volumen de tejido cerebral se afecta, la necrosis hemorrágica y el edema circundante actúan como una lesión en crecimiento que ocupa espacio y requiere atención adicional.

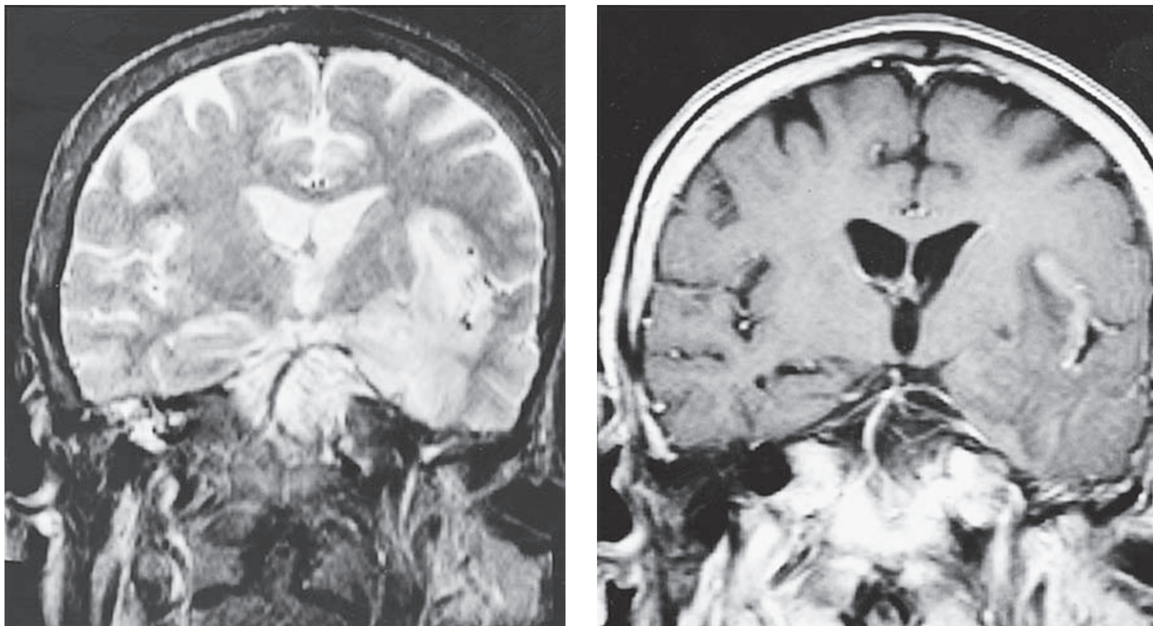


Figura 33-1. Encefalitis por virus del herpes simple. *Izquierda*: imagen de RM coronal T2 en el plano axil, tomada durante la etapa aguda de la enfermedad. Se observa un incremento de la señal de casi toda la parte inferior y profunda del lóbulo temporal, y la corteza insular. *Derecha*: imagen T1 después de administrar gadolinio que muestra intensificación de las cortezas insular y temporal izquierdas, y afección temprana del lóbulo temporal derecho.

El coma y los cambios pupilares no deben atribuirse al efecto de masa, a menos que la compresión de la parte alta del tallo cerebral sea evidente en las imágenes del encéfalo, puesto que la infección es capaz de extenderse hasta el mesencéfalo desde la parte profunda contigua del lóbulo temporal, lo que ocasiona coma por efecto destructivo directo. Deben aplicarse todas las medidas que se emplean para tratar el edema cerebral consecutivo a lesiones que ocupan espacio, pero se cuenta con datos insuficientes para valorar su eficacia. La experiencia clínica aún no confirma la preocupación de que los corticoesteroides agravan la infección, pero no puede ignorarse un efecto nocivo sutil. La experiencia de los autores (que informaron Barnett y col.) y la de Schwab y colaboradores indican que la presencia de elevación de la presión intracraneal al principio de la enfermedad presagia malos resultados. Por lo general, las crisis convulsivas pueden controlarse mediante dosis altas de los anticonvulsivos convencionales.

El resultado de esta enfermedad, tanto la mortalidad como la morbilidad, depende en gran medida de la edad del paciente y su estado de conciencia en el momento en que el tratamiento con aciclovir se instituye. Si el sujeto perdió el conocimiento (excepto justo después de una convulsión), los resultados son malos de manera uniforme. Sin embargo, la supervivencia es mayor de 90% si la terapia comienza dentro de los cuatro días siguientes al inicio de la enfermedad en individuos despiertos (Whitley). La valoración de estos pacientes dos años después de la terapéutica demostró que 38% era normal o casi normal, en tanto que 53% había muerto o su incapacidad era grave. Muchas veces las secuelas neurológicas son de tipo más grave y consisten en defecto amnésico de Korsakoff o demencia global, convulsiones y afasia (Drachman y Adams). Si ocurrieron convulsiones durante la enfermedad aguda es aconsejable continuar con los anticonvulsivos durante un año o más y después determinar lo aconsejable de interrumpirlos con base en las crisis ulteriores, el EEG y la exposición de la persona a situaciones que representan peligro, como conducir automóviles. Con excepción de los casos recidivantes raros antes mencionados, la infección no recurre.

Rabia

Esta enfermedad también se coloca aparte de las otras infecciones víricas agudas en virtud del periodo de latencia que sigue a la inoculación del virus y sus características clínicas y patológicas distintivas. Los ejemplos humanos de esta enfermedad son raros en Estados Unidos; se sabe que entre 1980 y 1997 sólo ocurrieron 34 casos; a partir de 1960 nunca ha habido más de cinco casos o menos en cualquier año. En algunas regiones del mundo (Australia, Hawaii, Inglaterra y península escandinava) nunca se han informado casos locales; empero, la incidencia es elevada en la India. La importancia de esta enfermedad se deriva de dos hechos: primero, casi siempre es mortal una vez que los rasgos clínicos característicos aparecen, y por tanto la supervivencia del individuo infectado depende de la institución de medidas terapéuticas específicas antes que la infección se vuelva clínicamente evidente. Además, cada año 20 000 a 30 000 individuos reciben tratamiento con vacuna contra la rabia porque sufrieron la mordida de animales que tal vez tenían rabia y, aunque la incidencia de complicaciones con las nuevas vacunas es mucho menor que antes, aún se observan unas cuantas reacciones graves (véase abajo y también el cap. 36).

Etiología Casi todos los casos de rabia son resultado de inoculación vírica transdérmica por mordedura de animal. En los países en desarrollo, en los que la rabia es hasta cierto punto común, el origen principal es el perro rabioso. En Europa occidental y Estados Unidos las especies que más a menudo tienen rabia son mapaches, zorrillos, zorros y murciélagos, entre los animales silvestres, y perros y gatos entre los domésticos. Como los animales rabiosos suelen morder sin provocación, debe definirse la naturaleza del ataque. Además, la prevalencia del virus de la rabia en animales varía con amplitud en Estados Unidos y la presencia local de la enfermedad es útil en la evaluación de los riesgos. Como se indicó antes, el virus se desplaza por los nervios periféricos para alcanzar el sistema nervioso central. Algunos casos raros han sido efecto de la inhalación de virus eliminados por murciélagos; es posible que en unos cuantos pacientes no se identifique la fuente. Fishbein y Robinson revisaron la epidemiología y los aspectos de salud pública de la rabia.

Características clínicas El periodo de incubación es casi siempre de 20 a 60 días pero puede ser tan corto como 14 días, sobre todo en los casos de mordeduras profundas múltiples en la cara y el cuello. El hormigueo o el adormecimiento en el sitio de la mordedura, incluso después que las heridas cicatrizaron, son característicos. Se cree que reflejan una reacción inflamatoria que se desencadena cuando el virus llega a los ganglios sensitivos. Los síntomas neurológicos principales (después de un periodo prodrómico de dos a cuatro días de fiebre, cefalea y malestar general) consisten en aprensión intensa, disartria e hiperactividad psicomotora, seguida por disfagia (de ahí la sialorrea y la "espuma bucal"), espasmos de los músculos de la garganta inducidos por los intentos de deglutir agua o, en casos raros, por la simple visión del agua (por ello el término "hidrofobia"), disartria, adormecimiento de la cara y espasmos de los músculos faciales. Esta localización indica la afección de los núcleos bulbares tegmentarios en la forma rabiosa de la enfermedad. Pueden seguir crisis convulsivas generalizadas, psicosis confusional y un estado de agitación. Una forma paralítica menos frecuente (la rabia "entorpecida" de los antiguos escritos, en distinción con la forma "furiosa" descrita antes), que se debe al compromiso de la médula espinal, puede acompañar al estado de excitación o sustituirlo. Es más probable que la forma paralítica ocurra después de las mordeduras de murciélagos o tras la exposición a la vacuna contra la rabia. El coma sigue de manera gradual a los síntomas encefalíticos agudos y la muerte ocurre en cuatro a 10 días o más tiempo en la forma paralítica. Con las técnicas modernas de cuidados intensivos se logra cierto número de sobrevivientes. Además del apoyo respiratorio mecánico deben enfrentarse otras anomalías secundarias, como elevación de la presión intracraneal, liberación excesiva de hormona antidiurética, diabetes insípida y extremos de disfunción vegetativa, en especial hipertensión e hipotensión.

Características patológicas La enfermedad se distingue por la presencia de inclusiones eosinófilas en el citoplasma, los cuerpos de Negri. Son más notables en las células piramidales del hipocampo y las células de Purkinje, pero también se ven en neuronas de todo el sistema nervioso central. Además, puede haber formación de vainas perivasculares diseminadas e infiltración meníngea por linfocitos y células mononucleares y focos pequeños de necrosis inflamatoria, como los que se reconocen en otras infecciones víricas. La reacción inflamatoria es más intensa en el tallo cerebral. Las acumulaciones focales de microglia en esta enfermedad se refieren como *nódulos de Babes* (que deben su nombre a Victor Babes, un microbiólogo rumano).

Tratamiento Las mordeduras y los arañazos de un animal posiblemente rabioso se lavan de forma exhaustiva con jabón y agua y, tras eliminar todo el jabón, se limpian con cloruro de bencilamonio, que inactiva al virus. Los casos de heridas cutáneas demandan también profilaxis contra el tétanos.

Después de la mordedura de un animal al parecer sano es necesario vigilarlo durante un periodo de 10 días. Si aparecen signos de enfermedad en el animal, debe sacrificarse y enviar su encéfalo, bajo refrigeración, a un laboratorio designado por el gobierno para que efectúe las pruebas diagnósticas apropiadas. Los animales silvestres, si se capturan, deben sacrificarse y el encéfalo de éstos se examina de la misma manera.

El paciente debe recibir *profilaxis subsecuente* a la exposición si las pruebas de anticuerpos fluorescentes o de otros tipos revelan

que el animal tiene rabia o si el individuo sufrió la mordida de un animal salvaje que escapó. Se administra inmunoglobulina de la rabia humana (HRIG) a la dosis de 20 unidades por kilogramo de peso corporal (la mitad de esta cantidad se infiltra alrededor de la herida y la otra mitad por vía intramuscular). Esto suministra inmunización pasiva durante 10 a 20 días y el tiempo para la inmunización activa. La vacuna de embrión de pato se ha empleado con la última finalidad y ha reducido en gran medida el peligro de reacciones alérgicas graves del CNS (encefalomielitis), desde uno por cada 1 000 casos (con vacuna equina) hasta uno por cada 25 000 casos. La vacuna de la rabia desarrollada en fecha más reciente en una línea de células diploides humanas (HDCV) redujo las dosis necesarias a tan sólo cinco (de las 23 necesarias con la vacuna de embrión de pato); éstas se administran como inyecciones de 1.0 ml el día de la exposición y luego los días 3, 7, 14 y 28° después de la primera dosis. La vacuna de línea de células diploides humanas incrementa la tasa de producción de anticuerpos y disminuye aún más las reacciones alérgicas al eliminar casi por completo las proteínas extrañas. Aún no se efectúa una prueba estricta de los nuevos agentes antivíricos en pacientes sintomáticos. Las personas en riesgo de rabia, como los cuidadores de animales y los trabajadores de laboratorio, deben someterse a vacunación con HDCV antes de exponerse. Por medio de ingeniería genética se desarrolló una vacuna preventiva de DNA de la rabia y se probó para su empleo en domesticadores de animales y otros individuos con riesgo elevado.

Cerebelitis aguda (ataxia aguda de la infancia)

Es preciso un comentario especial respecto del dramático síndrome de la ataxia aguda que ocurre en el contexto de una enfermedad infecciosa. Westphal realizó en 1872 la descripción original del síndrome posterior a la viruela y la fiebre tifoidea en adultos, pero Batten debió acreditarlo con la definición de la enfermedad atáxica más común que ocurría después de ciertas infecciones infantiles como el sarampión, la tos ferina y la fiebre escarlatina. En la actualidad, la ataxia aguda de la infancia se vincula más a menudo con la varicela (una cuarta parte de los 73 casos consecutivos que publicaron Connolly y col.), pero puede ocurrir durante o después de cualquier exantema de la infancia, así como en relación con infecciones por enterovirus (sobre todo *Coxsackie*), EBV, *Mycoplasma*, CMV, fiebre Q, vaccinia, diferentes vacunaciones, rara vez HSV y también luego de infecciones respiratorias no descritas (véase Weiss y Guberman). El padecimiento es mucho menos frecuente en adultos, pero los autores atienden un caso cada dos años aproximadamente en adolescentes y personas entre los 20 y 30 años; además de un caso tardío de varicela, los microorganismos precedentes más comunes en estas personas han sido EBV y *Mycoplasma*.

El síndrome, que en esencia es una "meningocerebelitis", aparece en forma hasta cierto punto súbita después de más o menos un día y consiste en ataxia de las extremidades y la marcha y a menudo disartria y nistagmo. Algunos otros signos incluyen incremento del tono de las extremidades, signos de Babinski o confusión. Es posible que remita la fiebre de la infección original o persista durante todas las etapas tempranas de la enfermedad atáxica. Como regla, hay pleocitosis discreta; las proteínas en CSF pueden ser normales o altas. En la mayoría de los casos es normal la MRI pero algunas muestran realce con gadolinio del listón cortical del cerebelo. Casi todos los pacientes tienen una recuperación lenta, pero se sabe que existen secuelas permanentes. La naturaleza benigna de la enfermedad imposibilita realizar un estudio patológico extenso y la naturaleza infecciosa o posinfecciosa de la enfermedad atáxica aún es incierta. Algunos casos muestran una patología inflamatoria que sugiere un proceso posinfeccioso (véase cap. 36), pero el hallazgo de fragmentos de genomas de VZV y *Mycoplasma* en el CSF mediante las técnicas de amplificación de DNA favorece una encefalitis infecciosa primaria, al menos en algunos casos.

Síndromes del herpes zoster

El herpes zoster es una infección vírica común del sistema nervioso cuya tasa global de ocurrencia es de tres a cinco casos por 1 000 personas al año, con tasas más altas en los ancianos. El herpes es muy raro en la infancia. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por dolor radicular, erupción cutánea vesicular y, menos a menudo, pérdida sensitiva y motora segmentaria. Los cambios patológicos consisten en reacción inflamatoria aguda en ganglios sensitivos espinales o craneales aislados y grados menores de reacción en las raíces anterior y posterior, la sustancia gris posterior de la médula espinal y las leptomeninges adyacentes.

Richard Bright reconoció en 1831 las implicaciones neurológicas de la distribución segmentaria de la erupción. Los cambios inflamatorios de los ganglios correspondientes y las porciones relacionadas de los nervios espinales los describió por primera vez von Barensprung en 1862 y más tarde se estudiaron de manera extensa. Von Bokay introdujo en 1909 el concepto de que la varicela y el zoster se deben al mismo agente, lo que Weller y colaboradores confirmaron más tarde (1954, 1958). El agente común, conocido como virus de la varicela o varicela zoster (VZV), es un virus DNA de estructura semejante a la del virus del herpes simple. Denny-Brown y Adams, y Weller y colaboradores revisaron estos y otros aspectos históricos del herpes zoster.

Patología y patogenia Los cambios patológicos en la infección por el virus VZ son únicos y consisten en uno o más de los siguientes: a) reacción inflamatoria en varios ganglios sensitivos adyacentes en un solo lado de los nervios espinales o craneales, a menudo de intensidad suficiente para producir necrosis de todo el ganglio o parte de él, con hemorragia o sin ella; b) reacción inflamatoria en las raíces espinales y los nervios periféricos contiguos a los ganglios afectados; c) poliomielitis menos común pero muy similar a la poliomielitis anterior aguda pero que se distingue con facilidad por su unilateralidad, localización segmentaria y mayor afección del asta, la raíz y el ganglio dorsales, y d) leptomeningitis hasta cierto punto leve, limitada en especial a los segmentos espinales o craneales afectados y las raíces nerviosas correspondientes. Estos cambios patológicos son el sustrato de los dolores neurálgicos, la pleocitosis y las parálisis locales que pueden acompañar a la infección por el virus del herpes zoster y ocurrir después de ella. También puede presentarse una vasculitis cerebral tardía (véase más adelante).

En cuanto a la *patogenia*, el herpes zoster representa una reactivación espontánea de la infección por el virus VZ, que se vuelve latente en las neuronas de los ganglios sensitivos después de una infección primaria con varicela (Hope-Simpson). Esta hipótesis es consistente con las diferencias en las manifestaciones clínicas de la varicela y el herpes zoster, aunque ambos trastornos se deben al mismo virus. La varicela es muy contagiosa, tiene una incidencia estacional bien definida (invierno y primavera) y tiende a producirse en epidemias. Por otra parte, el zoster no es transmisible (salvo a una persona que no ha tenido varicela), se produce de manera esporádica durante todo el año y su incidencia no aumenta durante las epidemias de varicela. Los pacientes con herpes zoster casi siempre tienen antecedentes de varicela. Tales antecedentes pueden faltar en casos raros de herpes zoster en el lactante, pero en estos últimos suele producirse por contacto materno prenatal con el virus VZ.

El DNA del virus VZ se localiza sobre todo en las células ganglionares trigeminales y torácicas, que corresponden a los dermatomas en los que las lesiones de la varicela son máximas y que se afectan más a menudo por este virus (Mahalingam y col.). Se presupone que en el zoster y la varicela el virus se abre camino desde

las vesículas cutáneas a lo largo de los nervios sensitivos hacia el ganglio, donde permanece latente hasta que se activa, momento en el cual progresa a lo largo del axón hasta llegar a la piel. La multiplicación del virus en las células epidérmicas produce tumefacción, vacuolización y lisis de los límites celulares, que conducen a la formación de vesículas y los llamados cuerpos de inclusión de Lipschutz. De otro modo, los ganglios pueden infectarse durante la viremia de la varicela, pero en estos casos sería necesario explicar por qué sólo unos cuantos ganglios sensitivos se infectan. La reactivación del virus se atribuye a la disipación de la inmunidad, lo que explicaría la incidencia creciente del zoster con el envejecimiento y en los casos de linfomas, administración de fármacos inmunosupresores, sida y radioterapia.

Gilden y colaboradores revisaron la patogenia del herpes zoster y en una monografía de Rentier se describe la investigación molecular e inmunológica reciente relacionada con el virus VZ.

Características clínicas Como se indicó antes, la incidencia de herpes zoster se incrementa con la edad. Hope-Simpson estimó que si una cohorte de 1 000 personas viviera 85 años, la mitad habría tenido un ataque de zoster y 10 hasta dos. Es incorrecto pensar que un ataque de zoster confiere inmunidad para toda la vida, aunque los ataques recurrentes son raros y la mayor parte de las erupciones herpéticas repetidas se debe al virus del herpes simple. Ambos sexos se afectan por igual, lo mismo que cada lado del cuerpo. El herpes zoster ocurre en cerca de 10% de los pacientes con linfoma y en 25% de los que experimentan enfermedad de Hodgkin, en particular los que se sometieron a esplenectomía y recibieron radioterapia. A la inversa, cerca de 5% de los sujetos que presentan herpes zoster tiene en realidad una lesión maligna concurrente (cerca del doble del número que cabría esperar) y la proporción parece ser incluso más alta si más de dos dermatomas están afectados.

Las sensaciones de prurito, hormigueo o ardor en el dermatoma o los dermatomas afectados y algunas veces también el malestar y la fiebre suelen anteceder varios días antes a la erupción vesicular . En otros casos se observa dolor localizado o radicular intenso que puede confundirse con pleuresía, apendicitis, colecistitis o rotura de disco intervertebral, hasta que la aparición de vesículas (casi siempre en plazo de 72 a 96 horas) delinea el diagnóstico. La erupción consiste en cúmulos de vesículas claras tensas sobre una base eritematosa, que se empañan después de unos cuantos días (por acumulación de células inflamatorias) y se secan, desarrollan costra y se descaman al cabo de cinco a 10 días. En un pequeño número de pacientes las vesículas son confluentes y hemorrágicas y la curación se retrasa durante varias semanas. En la mayor parte de los casos el dolor y las disestesias duran entre una y cuatro semanas, pero en otros (7 a 33% en diferentes series) el dolor persiste durante meses o, en formas diferentes, incluso por años y plantea un problema terapéutico difícil. El trastorno de la sensibilidad superficial en el dermatoma o los dermatomas afectados es frecuente y en alrededor de 5% de los casos se añaden debilidad segmentaria y atrofia. En casi todos los pacientes la erupción y los signos sensitivomotores se limitan al territorio de un solo dermatoma, pero en algunos, sobre todo los que experimentan afección craneal o de las extremidades, se afectan dos o más dermatomas contiguos. En casos raros (casi siempre en relación con una lesión maligna) la erupción es generalizada, como la de la varicela, o está ausente.

En la mitad de los casos, el CSF muestra un aumento discreto de células, en especial linfocitos, y un incremento moderado del contenido de proteínas (aunque no se requiere punción lumbar para establecer el diagnóstico). El diagnóstico se confirma mediante inmunofluorescencia directa de la biopsia de una lesión de la piel, con el empleo de anticuerpo a VZV, o se infiere por el hallazgo de células gigantes multinucleadas en raspados de la base de una vesícula temprana. Según un estudio prospectivo por Haanpää y colaboradores, en 35% de los casos el CSF también contiene anticuerpos al virus o pruebas del microorganismo en estudios de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Casi cualquier dermatoma puede afectarse en casos de zoster, pero algunas regiones se afectan con mucha más frecuencia que otras. Los sitios más comunes son los dermatomas torácicos, en particular T5 a T10, y constituyen más de dos terceras partes de todos los casos, seguidos por las regiones craneocervicales. En estos últimos casos la enfermedad tiende a ser más intensa, con dolor más grave, signos meníngeos más frecuentes y afección de las mucosas.

Los síndromes herpéticos craneales más característicos son dos: el herpes oftálmico y el llamado herpes geniculado. En el *herpes oftálmico*, que constituye 10 a 15% de todos los casos de zoster, el dolor y la erupción se producen en la distribución de la primera división del nervio trigémino, y los cambios patológicos se centran en el ganglio de Gasser. El principal peligro en esta forma de la enfermedad es la afección herpética de la córnea y la conjuntiva, que produce anestesia y cicatrización residual de la córnea. A menudo hay parálisis de los músculos extraoculares, ptosis palpebral y midriasis, lo que indica que están afectados los nervios craneales tercero, cuarto y sexto además del ganglio de Gasser.

Un síndrome de nervios craneales menos común consiste en parálisis facial en combinación con erupción herpética del meato auditivo externo, a veces en la forma de zumbidos, vértigo y sordera. Ramsay Hunt (cuyo nombre se ha vinculado con el síndrome) atribuyó este síndrome al herpes del ganglio geniculado. Denny-Brown y Adams encontraron que el ganglio geniculado sólo estaba un poco afectado en un varón que murió 64 días después del inicio del llamado *síndrome de Ramsay Hunt* (tiempo durante el cual el sujeto se recuperó de la parálisis facial); sin embargo, había inflamación del nervio facial.

El herpes zoster del paladar, la faringe, el cuello y la región retroauricular (*herpes occipitocervical*) depende de la infección herpética de las raíces cervicales superiores y los ganglios de los nervios vago y glosofaríngeo. El herpes zoster en esta distribución puede relacionarse también con el síndrome de Ramsay Hunt.

La *encefalitis* y la *angitis cerebral* son complicaciones raras, pero bien descritas, del zoster cervicocraneal, como se estudia más adelante, y la mielitis restringida es una complicación también rara del zoster torácico. Devinsky y colaboradores informaron sus observaciones en 13 individuos con mielitis por zoster (todos ellos con trastornos de las defensas) y revisaron la bibliografía referente a este tema. Los signos de afección de la médula espinal aparecieron cinco a 21 días después de la erupción y luego progresaron durante un periodo similar. Las manifestaciones clínicas usuales consistieron en paraparesia y pérdida de la sensibilidad asimétricas, trastornos de los esfínteres y, menos a menudo, síndrome de Brown-Séquard. Los hallazgos del CSF son más anormales que en el zoster no complicado (pleocitosis y proteína elevada), pero por lo demás similares. Los cambios patológicos, que adoptan la forma de mielopatía inflamatoria necrosante y vasculitis, no sólo afectan el asta dorsal sino también la sustancia blanca contigua, sobre todo en el mismo lado y segmento(s) que las raíces dorsales, los ganglios y las astas posteriores afectadas. La intervención terapéutica oportuna con aciclovir parece benéfica. La experiencia de los autores con el problema incluye el caso de un varón de edad avanzada sin inmunosupresión que permaneció con una mielopatía transversa casi completa. Otra complicación rara del zoster, que toma la forma de amiotrofia subaguda de una parte de una extremidad, puede relacionarse con una variante restringida de mielitis por el virus VZ.

Muchos escritos sobre *encefalitis por zoster* dejan la impresión de una enfermedad grave que ocurre en tiempo remoto después del ataque de herpes zoster en un sujeto inmunosuprimido. En

realidad, tales casos se informaron en pacientes con sida y pueden ser concurrentes con la vasculitis de vasos pequeños que se describe más adelante. La experiencia de los autores concuerda más con la de Jemsek y colaboradores y la de Peterslund, quienes describieron una forma menos grave de encefalitis en personas con sistema inmunitario normal. Algunos pacientes de los autores de esta obra, en particular mujeres ancianas, desarrollaron una encefalitis autolimitada durante las etapas tardías de un ataque de herpes zoster. Estaban confusos y somnolientos, con febrícula pero escaso meningismo y unos cuantos tenían convulsiones. La recuperación fue completa y la MRI normal, en comparación con los síndromes vasculíticos que se describen a continuación. En algunos casos publicados, se aisló VZV del CSF y se encontró con regularidad anticuerpo específico a antígeno de membrana (VAMA) en CSF y suero, aunque difícilmente se requiere con propósitos diagnósticos. El diagnóstico diferencial en estos ancianos también incluye un estado de somnolencia-confusión inducido por los narcóticos que se administran para el control del dolor. La *cerebelitis por varicela* se discutió antes.

La *angitis cerebral* que en ocasiones complica la infección por virus VZ es similar desde el punto de vista histológico a la angitis granulomatosa (pág. 732). De manera característica, dos a 10 semanas después del inicio del zoster oftálmico el paciente desarrolla hemiparesia aguda, hemianestesia, afasia u otros déficit neurológicos focales o retinianos relacionados con pleocitosis mononuclear e índices elevados de IgG en el CSF. Los estudios de CT o MRI muestran pequeños infartos profundos en el hemisferio ipsolateral a la infección por virus del zoster. Los angiogramas revelan estrechamiento u oclusión de la arteria carótida interna adyacente a los ganglios; empero, en algunos casos la vasculitis es más difusa e incluso afecta el hemisferio contralateral. Aún no se establece si la angitis es resultado de diseminación directa de la infección vírica desde los nervios vecinos, como lo postulan Linnemann y Alvira, o representa una reacción alérgica durante la convalecencia del zoster. Partículas del tipo de las del virus VZ pueden encontrarse en las paredes vasculares, lo que sugiere infección directa, y es posible extraer DNA vírico de los vasos afectados. Como el mecanismo patogénico exacto no está claro, se justifica el tratamiento con aciclovir y corticoesteroides por vía intravenosa. Hay casos ocasionales de una vasculitis cerebral consecutiva a zoster dermatomal en el tronco, como en uno de los pacientes que notificó Gilden.

Un tipo del todo diferente de *vasculitis que afecta los vasos pequeños* de manera tardía se informa cada vez más en sujetos con sida y otras formas de inmunosupresión. En esta alteración, semanas o meses después de uno o más ataques de zoster se presenta una encefalitis subaguda, que incluye fiebre y signos focales. Algunos casos se originan sin una erupción cutánea pero el DNA vírico y los anticuerpos contra el VZ se encuentran en el CSF. La MRI muestra múltiples lesiones corticales y de la sustancia blanca, más pequeñas y menos confluentes que en la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Suele haber una pleocitosis ligera. Casi todos los casos tienen un final fatal. Gilden y colaboradores revisaron las complicaciones vasculíticas y otras de tipo neurológico del zoster.

Por último, debe admitirse que muy rara vez puede haber parálisis o dolor facial en la distribución de un nervio trigeminal o segmentario (por lo general lumbar o intercostal) debido a la ganglionitis herpética, sin afección de la piel (*zoster sin herpes*); puede sospecharse herniación de un disco lumbar. En unos cuantos casos se reconoce una reacción de anticuerpo contra el virus VZ (Mayo y Booss) y Dueland y colaboradores describieron a un paciente con inmunocompromiso que experimentó una infección por zoster comprobada desde los puntos de vista patológico y virológico en ausencia de lesiones cutáneas. Además, Gilden y colaboradores recuperaron DNA vírico de VZV de dos hombres inmunocompetentes por lo demás saludables que sufrieron dolor radicular crónico sin una erupción cutánea por zoster. Pese a ello, casi ningún caso de parálisis de Bell, tic doloroso y neuralgia intercostal se relaciona con evidencias serológicas de activación del virus VZ (la parálisis de Bell se vincula con el virus del herpes simple, como se indica en la pág. 1181).

Tratamiento Durante la etapa aguda, los analgésicos y las lociones desecantes y suavizantes, como la calamina, ayudan a mitigar el dolor. Los bloqueos de las raíces nerviosas pueden ofrecer alivio pero sólo por un tiempo. Una vez que las lesiones se secan, la aplicación repetida de pomada de capsaicina (derivada del pimiento picante o chile) puede aliviar el dolor al producir anestesia cutánea. Cuando se aplica poco después de la etapa aguda, la capsaicina en realidad puede incrementar el dolor en algunos pacientes y debe usarse con precaución. El aciclovir (800 mg por vía oral cinco veces al día durante siete días) también acorta la duración del dolor agudo y acelera la curación de las vesículas en tanto el tratamiento inicie en las 48 horas (algunos autores proponen 72 horas) siguientes a la aparición de la erupción (McKendrick y col.). El fanciclovir (500 mg tres veces al día durante siete días) o el velaciclovir que se absorbe mejor (2 g orales cuatro veces al día) son alternativas. Cabe señalar que varios estudios sugirieron que es posible reducir la duración de la neuralgia posherpética mediante el tratamiento con fanciclovir o valaciclovir durante la fase aguda, pero no se afecta notablemente la incidencia de esta complicación y aún no se demuestra un efecto similar de acortamiento de la enfermedad con el aciclovir (véase más adelante).

Todos los pacientes con zoster oftálmico deben recibir aciclovir por vía oral; algunos oftalmólogos recomiendan además la aplicación tópica de aciclovir en el ojo, ya sea en forma de solución a 0.1% cada hora o en ungüento a 0.5% cuatro o cinco veces al día. Los pacientes inmunocomprometidos o que padecen herpes diseminado (lesiones en más de tres dermatomas) deben recibir aciclovir intravenoso durante 10 días. En la actualidad las instituciones estatales de salud en Estados Unidos cuentan con una inmunoglobulina contra el virus VZ que acorta el curso de la enfermedad cutánea y puede proteger contra su diseminación en pacientes inmunosuprimidos. Si bien puede reducir la incidencia de neuralgia posherpética (véase Hugler y col.), no es su principal propósito y al parecer no previene ni mejora las complicaciones del sistema nervioso central (CNS).

Neuralgia posherpética Este síndrome intensamente doloroso se presenta después del herpes en 5 a 10% de los pacientes pero ocurre con una frecuencia casi tres veces mayor en personas de más de 60 años de edad. Ya se mencionó el posible efecto del tratamiento inmediato en la gravedad de la neuralgia posherpética.

El tratamiento del *dolor* y la disestesia *posherpéticos* puede ser un problema exasperante para el paciente y el médico. Es probable que la interrupción incompleta de los nervios tenga como resultado un estado hiperpático en el que cada estímulo provoca dolor. En algunos estudios controlados se demostró que la amitriptilina es un agente terapéutico eficaz. Al principio se administra en dosis cercanas a 50 mg al momento de dormir por la noche; la dosis puede incrementarse en forma gradual hasta 125 mg diarios si es necesario. Es posible que la adición de carbamacepina, gabapentina o valproato modere aún más el dolor, en particular si es del tipo lancinante. Puede aplicarse pomada de capsaicina a la piel dolorosa, como ya se hizo notar. Se ha informado que un ungüento de dos tabletas de ácido acetilsalicílico, pulverizadas y mezcladas con crema fría o cloroformo (15 ml), aplicado sobre la piel dolorosa tiene éxito en el alivio del dolor durante varias horas (King). El efecto del bloqueo de las raíces nerviosas no es consistente pero este procedimiento suele suministrar alivio temporal. Cabe insistir en que la neuralgia posherpética remite al final, incluso en los casos más graves y persistentes, pero cuando el dolor es muy intenso es apropiado utilizar narcóticos un tiempo corto. En tanto remite el dolor, el clínico debe tener habilidad y paciencia en su tratamiento médico (véase pág. 125) y evitar la

tentación de someter al sujeto a una de las múltiples medidas quirúrgicas que se han aconsejado para este trastorno. Muchos enfermos con las molestias más persistentes, después de un año, presentan todos los síntomas mayores de un estado depresivo y se benefician con los medicamentos antidepresivos apropiados.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS INDUCIDAS POR RETROVIRUS Y LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS RESULTANTES

Los retrovirus constituyen un nutrido grupo de virus RNA, llamados así porque contienen la enzima transcriptasa inversa, que permite el flujo inverso de la información genética del RNA al DNA. Se sabe que dos familias de retrovirus infectan a los seres humanos: a) los *lentivirus*, de los que el más importante es el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), causa del sida, y b) los *oncornavirus*, que incluyen los virus linfotrópicos de células T humanas, es decir, los agentes que inducen las leucemias crónicas de células T y los linfomas (virus linfotrópico T humano II, HTLV-II) y la paraparesia espástica tropical (virus linfotrópico T humano I, HTLV-I).

En las páginas que siguen se consideran los síndromes neurológicos principales que los dos retrovirus humanos más sobresalientes inducen: el sida, una constelación de enfermedades neurológicas consecutivas al HIV, y la paraparesia espástica tropical, que ocasiona el virus linfotrópico T humano I (HTLV-I). Hoy en día estas enfermedades son motivo de interés público e investigaciones de laboratorio muy importantes. En las secciones apropiadas de *Principios de medicina interna de Harrison* puede encontrarse una descripción extensa de la neurobiología, patología y características clínicas de estas infecciones.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

En 1981, los médicos se percataron de la frecuente ocurrencia de infecciones oportunistas y neoplasias raras —de manera notable la neumonía por *Pneumocystis carinii* y el sarcoma de Kaposi— en varones homosexuales jóvenes, por lo demás sanos. El estudio de estos individuos condujo al reconocimiento de una nueva enfermedad vírica: el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). En 1983, Montagnier y colaboradores aislaron un retrovirus de un paciente homosexual con linfadenopatía y lo denominaron “virus relacionado de la linfadenopatía” (LAV). Poco después Gallo y colaboradores describieron un retrovirus en la sangre de pacientes con sida, que denominaron “virus linfotrópico de células T humanas” (ahora HTLV-III). Estos dos virus, LAV y HTLV-III, resultaron ser idénticos y una comisión internacional cambió el nombre a *virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)* que en ocasiones se refiere como HIV-1 para distinguirlo de un virus similar (HIV-2) que se relaciona con el sida de manera predominante en África occidental y otras partes en personas cuyo origen es esa parte del mundo.

La infección por HIV se caracteriza por una depresión adquirida y casi siempre profunda de la inmunidad mediada por células, a juzgar por anergia cutánea, linfopenia, inversión de la relación entre células T colaboradoras y T supresoras; de forma más precisa, proporción de linfocitos CD4+/CD8+, como efecto de la reducción de las células CD4+, y respuesta linfoproliferativa deprimida *in vitro* a los diversos antígenos y mitógenos. Es esta falla de la función inmunológica lo que explica el desarrollo de gran variedad de infecciones por microorganismos oportunistas y neoplasias inusuales. Virtualmente todos los sistemas orgánicos son vulnerables, incluidos todas las partes del CNS, los nervios y las raíces periféricos y el músculo. Sin embargo, el sistema nervioso es susceptible no sólo a las enfermedades secundarias a la inmunosupresión, sino también al propio virus del sida.

Epidemiología En un periodo de 25 años la infección por HIV y el sida se extendieron a todo el mundo y alcanzaron proporciones pandémicas inmensas. Al momento de escribir este libro la Organización Mundial de la Salud (OMS) calculaba que cerca de 34 millones de adultos estaban infectados en todo el mundo y que en Estados Unidos cerca de 850 000 adultos eran seropositivos para el virus. A decir de todos, la incidencia continuará en incremento en el futuro inmediato. En particular alarmantes son las estadísticas de la región africana subsahariana y del sureste asiático, donde la OMS calcula que cerca de 25 millones de adultos, o casi 9% de la población adulta, estaban infectados. En algunas áreas del este de África 30% de los adultos está infectado con el virus.

En Estados Unidos el sida afecta sobre todo a varones homosexuales y bisexuales (53% de todos los casos) y a los varones y las mujeres que consumen sustancias ilícitas (30%). Un poco menos de 3% de los pacientes en riesgo corresponde a hemofílicos y otros que reciben sangre o productos sanguíneos infectados y la enfermedad puede ocurrir en lactantes nacidos de madres con sida. Más aún, mujeres asintomáticas, y todavía inmunocompetentes, pueden transmitir este virus a sus descendientes. La diseminación de la enfermedad por contacto sexual constituye cerca de 5% de los casos, pero este número aumenta de manera gradual en especial a causa de las actividades de los consumidores de drogas por vía intravenosa. (En contraste, se estima que una proporción de 80% de los pacientes africanos con sida adquiere su enfermedad por contacto heterosexual.)

Características clínicas La infección por HIV produce un espectro de trastornos que varía desde la *seroconversión clínicamente no manifiesta* hasta la linfadenopatía generalizada y otras manifestaciones generales en cierta medida benignas, entre ellas diarrea, malestar y pérdida de peso (el llamado *complejo relacionado con sida*, o *CRS*) y aun el sida desarrollado por completo, que comprende los efectos del virus sobre todos los sistemas orgánicos, así como los efectos que lo complican de numerosas infecciones parasitarias, micóticas, víricas y bacterianas, y diversas neoplasias (trastornos que requieren inmunidad mediada por células para su control). Hasta la reciente introducción de la terapéutica con múltiples fármacos antivíricos, una vez que las manifestaciones del sida se establecen la mitad de los pacientes perece en un año y la mayoría en tres. Desde el punto de vista clínico se observan anomalías neurológicas sólo en cerca de una tercera parte de los individuos con este síndrome, pero el sistema nervioso se encuentra afectado en la necropsia en casi todos. En el cuadro 33-2 se listan las infecciones y las lesiones neoplásicas del sistema nervioso que complican el sida. Los artículos publicados de Sharer y Bell ofrecen detalles de la patología.

Ya se dijo que la infección por HIV puede manifestarse como una *meningitis asintomática* aguda, con pleocitosis linfocítica leve y elevación modesta de las proteínas en el CSF. La enfermedad aguda puede adoptar también la forma de *meningoencefalitis* o incluso *mielopatía* o *neuropatía* (véase después). La mayoría de los sujetos se recupera de las enfermedades neurológicas agudas; la relación con el sida puede pasar inadvertida porque estas enfermedades son bastante inespecíficas desde el punto de vista clínico y hay casos en que preceden a la seroconversión. Una vez que esta última ocurre, el paciente se torna vulnerable a todas las complicaciones tardías de la infección por el HIV. En adultos, el intervalo entre la infección y el desarrollo clínico del sida varía de varios meses a 15 años o incluso más (la latencia media es de ocho a 10 años y de un año o menos en lactantes). Se cree que casi todos los individuos seropositivos tarde o temprano desarrollarán sida, aunque los nuevos fármacos utilizados para su tratamiento alargan de manera sostenida el periodo de latencia.

Complejo de demencia por sida En las últimas etapas de la infección por HIV la complicación neurológica más frecuente es una encefalitis por HIV subaguda o crónica que se manifiesta en forma de demencia; antes se llamaba encefalopatía o encefalitis del sida, pero en la actualidad se conoce en general como complejo de demencia por sida, o CDS (Navia y Price). Se calcula que sólo 3% de los casos

Cuadro 33-2

Complicaciones neurológicas en los pacientes infectados con HIV

Encéfalo

De predominio no focal

- Complejo de demencia por sida (encefalitis subaguda y crónica por HIV)
- Encefalitis aguda relacionada con HIV
- Encefalitis por citomegalovirus
- Encefalitis por virus de varicela-zoster
- Encefalitis por virus del herpes simple
- Encefalopatías metabólicas

De predominio focal

- Toxoplasmosis cerebral
- Linfoma primario del CNS
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Criptococoma
- Absceso y tuberculoma cerebrales
- Neurosífilis (meningovascular)

Trastornos cerebrovasculares: endocarditis no bacteriana y hemorragias cerebrales relacionadas con trombocitopenia, y vasculitis

Médula espinal

- Mielopatía vacuolar
- Mielitis por virus del herpes simple o zoster

Meninges

- Meningitis aséptica (HIV)
- Meningitis criptocócica
- Meningitis tuberculosa
- Meningitis sifilítica
- Meningitis linfomatosa metastásica

Nervios y raíces periféricos

Infecciosas

- Herpes zoster
- Polirradiculopatía lumbar por citomegalovirus, relacionada con virus o de causa inmunitaria
- Polineuritis inflamatoria aguda y crónica por HIV
- Mononeuritis múltiple
- Polineuropatía desmielinizante sensorimotora
- Polineuritis sensorial dolorosa distal
- Síndrome linfocítico infiltrativo difuso

Músculo

- Polimiositis y otras miopatías (incluidas las inducidas por fármacos)

FUENTE: Brew B, Sidtis J, Petito DK, Price RW: The neurologic complications of AIDS and human immunodeficiency virus infection. In Plum F (ed): *Advances in Contemporary Neurology*. Philadelphia, Davis, 1988, cap. 1, con autorización.

de sida se presenta de esta manera, pero la frecuencia es por mucho más grande, cerca de dos tercios, luego de que los síntomas constitucionales y las infecciones oportunistas del sida se establecen. En niños con sida la demencia es más común que todas las infecciones oportunistas y cerca de 60% de ellos termina por afectarse.

Este trastorno adopta la forma de una demencia lenta o de progreso rápido (pérdida de la memoria de retención, falta de atención, trastornos del lenguaje y apatía) que se acompaña de anomalías de la función motora. Los sujetos refieren que son incapaces de seguir las conversaciones, efectuar todas las tareas cotidianas y se vuelven olvidadizos. Incoordinación de las extremidades, ataxia de la marcha y trastornos de los movimientos suaves de búsqueda y sacádicos de los ojos suelen ser acompañantes tempranos de la demencia. Los reflejos tendinosos aumentados, signos de Babinski, reflejos de empuñadura y succión, debilidad de las piernas que progresa hasta la paraplejía, incontinencia vesical e intestinal que refleja afección de la médula espinal o cerebral y abulia o mutismo son característicos de las etapas tardías de la afección. En el caso no tratado, la demencia evoluciona de manera hasta cierto punto rápida, en un periodo de semanas o meses; la sobrevivencia después de la aparición de la demencia es por lo regular de tres a seis meses pero puede ser mucho más larga. Las pruebas de la velocidad psicomotriz parecen ser más sensibles en las etapas iniciales de la demencia (es decir, crear una pista, el tablero con clavijas y la prueba de símbolos-dígitos).

Epstein y colaboradores describieron un trastorno semejante en niños que desarrollan encefalopatía progresiva como la manifestación primaria del sida. La enfermedad en niños se caracteriza por trastorno de las funciones cognoscitivas y debilidad espástica y, de manera secundaria, por trastorno del crecimiento cerebral.

El CSF de los pacientes con demencia por sida (pero sin ninguna otra manifestación de este padecimiento) puede ser normal o manifestar sólo elevación ligera del contenido de proteínas y, menos a menudo, linfocitosis leve. El HIV puede aislarse del CSF. El estudio de CT revela ensanchamiento de los surcos y agrandamiento de los ventrículos; la MRI muestra cambios irregulares en la sustancia blanca con márgenes mal definidos confluentes o difusos (fig. 33-2). Estos hallazgos tienen utilidad particular en el diagnóstico, aunque la infección por CMV del encéfalo en personas con sida produce una apariencia similar en la MRI, como se describe más adelante.

Al parecer, la base patológica de la demencia es una rarefacción difusa y multifocal de la sustancia blanca cerebral, acompañada por escasos infiltrados perivasculares de linfocitos y cúmulos de algunos macrófagos esponjosos, nódulos microgliales y células gigantes multinucleadas (Navia y col.). Puede agregarse la evidencia de infección por CMV, pero la creciente evidencia virológica indica que el complejo de demencia por sida se debe a la infección directa con HIV. Aún no se establece cuál de estos cambios, o la atrofia cortical, tiene más relación con la presencia y gravedad de la demencia. En realidad, los cambios patológicos en la demencia por sida no son tan uniformes como se describe aquí. En un grupo de individuos se observa una palidez difusa de la sustancia blanca cerebral, más obvia con tinciones de mielina, acompañada por astrocitos y macrófagos reactivos; la palidez de la mielina parece reflejar la rotura de la barrera hematoencefálica. En otra forma de este proceso, referida como "polidistrofia difusa", se observa

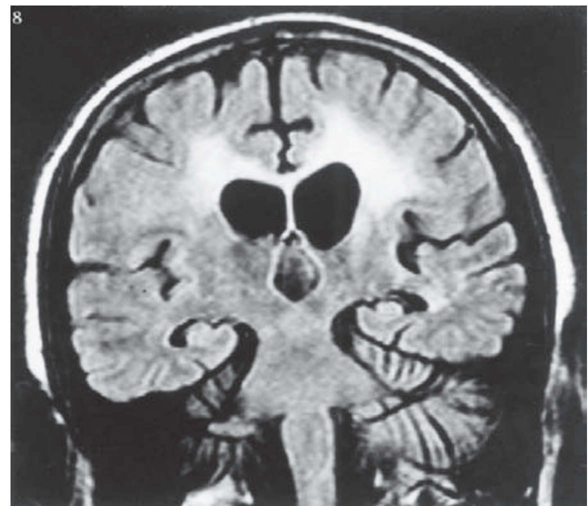


Figura 33-2. MRI de leucoencefalopatía por sida. Aparecen áreas grandes de cambios de la sustancia blanca que caracterizan a una forma de la demencia por sida; la atrofia cortical y el agrandamiento ventricular son evidentes.

astrocitosis extensa y activación microglial en la corteza cerebral, con una pérdida neuronal poco reconocible. En otros pacientes más se reconocen focos de desmielinización perivascular pequeños o grandes, como los de la encefalomielitis posinfecciosa; la naturaleza de esta lesión difusa se desconoce. Estas formas de cambio patológico ocurren de manera aislada o en conjunto y todas tienen poca correlación con la intensidad de la demencia.

Mielopatía, neuropatía periférica y miopatía relacionada con el sida Muchas veces el complejo de demencia por sida se acompaña de una *mielopatía*, que adopta la forma de degeneración vacuolar similar en alguna medida a la degeneración combinada subaguda por deficiencia de vitamina B_{12}; o bien, la mielopatía puede ocurrir de manera aislada como manifestación principal de la enfermedad (Petito y col.). En la página 1059 se estudia con más amplitud este trastorno de la médula espinal.

Además, el sida puede complicarse por diversas formas de *neuropatía periférica*. Ocho de 50 pacientes que estudiaron Snider y colaboradores tenían polineuropatía axónica simétrica distal, de manera predominante del tipo sensitivo y disestésico. Éste es el patrón neuropático más común. Se ha aislado HIV de nervios y ganglios periféricos. En realidad, constituye la primera polineuritis vírica comprobada en el hombre (el zoster es más bien una gangliopatía). En otros pacientes ocurre una *mononeuropatía múltiple* dolorosa, que al parecer se relaciona con vasculitis focal, o puede haber un síndrome inflamatorio subagudo de la cola de caballo (*polirradiculitis*) que se debe a infección por *CMV* acompañante (Eidelberg y col.). Cornblath y sus colegas comprobaron la aparición de una *neuropatía periférica desmielinizante inflamatoria*, de los tipos agudo (Guillain-Barré) y crónico, en personas por lo demás asintomáticas infectadas por el HIV. La mayoría de estos pacientes tenía pleocitosis leve y elevación del contenido de proteínas en el CSF. Además, todos los sujetos con neuropatía desmielinizante inflamatoria se recuperaron, ya sea en forma espontánea o como reacción al intercambio de plasma, lo que sugiere una inmunopatogenia semejante a la del síndrome de Guillain-Barré. Cornblath y colaboradores sugieren que todos los individuos con polineuropatías desmielinizantes inflamatorias deben someterse a prueba en busca de infección por HIV, pero esto tal vez sólo sea apropiado en algunos grupos de pacientes o en las zonas geográficas en las que la enfermedad es prevalente. La *parálisis facial* se informa con frecuencia creciente como una característica del sida; sus relaciones con la polineuritis generalizada del sida no son claras.

En la rara complicación del sida llamada *síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa* se describe una diversidad de entidades clínicas, incluidas todas las polineuropatías habituales por sida. Es probable que algunos casos de polineuropatía en los sujetos con sida se deban a la deficiencia nutricional que caracteriza a las etapas avanzadas de la enfermedad y los efectos de los agentes terapéuticos. Estas neuropatías relacionadas con sida se estudian en el capítulo 46 y Wulff y Simpson las resumieron.

En individuos con sida se describe una *miopatía* primaria, que asume la forma de polimiositis inflamatoria y ocurre en cualquier etapa de la enfermedad (Simpson y Bender). En algunos de estos casos, la miopatía mejora mediante tratamiento con corticoesteroides. Se dice que el medicamento original antisida, cidovudina (AZT), provoca miopatía, quizá por su efecto sobre las mitocondrias, pero algunos investigadores están en desacuerdo y consideran que casi todos los casos se atribuyen al mismo virus del sida (véase pág. 1203). De las discusiones sostenidas con los colegas de los autores se desprende que aún es un área de controversia.

Infecciones oportunistas y neoplasias del sistema nervioso central en el sida Además de los efectos neurológicos directos de la infección por HIV, en estos pacientes se producen diversos trastornos, focales y no focales, por microorganismos oportunistas, como se menciona en el cuadro 33-2. Tiene interés la aparente predilección por ciertas enfermedades: infección por CMV, linfoma primario de células B, criptococosis, toxoplasmosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva (pág. 651), en este orden de frecuencia (Johnson). La encefalitis focal y la vasculitis de la infección por varicela zoster considerada al principio de este capítulo y los tipos raros de tuberculosis y sífilis son otras infecciones oportunistas comunes en el sida. Por lo general, la infección por *P. carinii* y el sarcoma de Kaposi no se diseminan al sistema nervioso.

Toxoplasmosis La toxoplasmosis cerebral es la más frecuente (y la más tratable, pág. 623) de las complicaciones focales. En la serie de necropsias de casos de sida que informaron Navia y colaboradores se encontraron zonas de necrosis inflamatoria causadas por *Toxoplasma* en cerca de 13% de los casos (fig. 32-7). La punción lumbar, la CT con medio de contraste y la MRI son esenciales para el diagnóstico. El CSF suele manifestar elevación de las proteínas en los límites de 50 a 200 mg/100 ml y la tercera parte de los casos tiene pleocitosis linfocítica. Como la enfermedad representa reactivación de una infección previa por *Toxoplasma*, es importante identificar a los pacientes seropositivos con prontitud durante la evolución del sida y tratarlos de modo enérgico con pirimetamina por vía oral (100 mg como dosis inicial y luego 25 mg al día) y una sulfonamida (4 a 6 g diarios repartidos en cuatro dosis). De modo curioso, la infección por toxoplasma, tan común en el cerebro de pacientes con sida, no es una causa frecuente de la infestación típica, es decir, miositis. Como se comenta más adelante y en el capítulo 31, el principal problema clínico en cuanto se refiere a la toxoplasmosis en enfermos de sida es su diferenciación del linfoma cerebral.

Linfoma del CNS En el estudio Johns Hopkins (véase Johnson) cerca de 11% de los individuos con sida desarrolló un *linfoma primario del CNS*, que en algunos casos es difícil de distinguir de la toxoplasmosis desde los puntos de vista clínico y radiológico. Si el estudio citológico del CSF resulta negativo y la reacción a los antibióticos no ocurrió quizá se necesite biopsia estereotáctica cerebral para establecer el diagnóstico. El pronóstico en estos pacientes es mucho menos favorable que en personas no afectadas por el sida; la reacción a la radioterapia, el metotrexato y los corticoesteroides es de corta duración y la supervivencia suele medirse en meses.

En vista del incremento de las lesiones cerebrales focales en el sida el enfoque actual debe asumir al principio la presencia de toxoplasmosis, que es tratable. Se realizan las pruebas de anticuerpos para la toxoplasmosis; la ausencia de anticuerpos IgG obliga al cambio del tratamiento con objeto de abordar el problema del linfoma cerebral. Además, si la terapia antitoxoplasmosis con pirimetamina y sulfadiacina falla en la reducción del tamaño de las lesiones durante varias semanas, debe pensarse en otra causa, en especial el linfoma de nueva cuenta. Se considera la clindamicina en los pacientes que no toleran los frecuentes efectos colaterales de la pirimetamina y las sulfonamidas (erupción cutánea o trombocitopenia). En fecha reciente se sugirió que la tomografía por computadora por emisión de fotón único (SPECT) de isótopos de talio y la tomografía de emisión de positrones pueden excluir de manera confiable el linfoma como causa de una lesión en masa en un paciente con sida. Deben tenerse en mente las posibilidades menos frecuentes de absceso encefálico tuberculoso o bacteriano si ninguna de las otras opciones permite un diagnóstico confiable.

Citomegalovirus Las infecciones por CMV y *criptococósicas* son las más comunes entre las complicaciones neurológicas no focales del sida. En la necropsia, cerca de una tercera parte de los sujetos con sida está infectada por CMV. Sin embargo, la contri-

bución de esta infección al cuadro clínico global suele ser incierta. A pesar de esta ambigüedad, ciertas características surgen como típicas de la encefalitis por CMV en el enfermo con sida. De acuerdo con Holland y colaboradores, en la fase tardía del sida, y casi siempre concurrente con la retinitis por CMV, la encefalopatía evoluciona en tres a cuatro semanas. Sus características clínicas comprenden un estado confusional o de delirio combinado, en una pequeña proporción de los casos, con signos de nervios craneales que incluyen oftalmoparesia, nistagmo, ptosis, parálisis del nervio facial y sordera. Uno de los casos de los autores presentó parálisis oculomotoras progresivas que iniciaron con pupilas fijas a la luz. Los especímenes patológicos y la MRI mostraron que el proceso se concentraba en los bordes ventriculares, en especial evidente en T2 como una señal hiperintensa en estas regiones. Puede extenderse de manera más difusa a través de la sustancia blanca adyacente y acompañarse de reforzamiento meníngeo con gadolinio. También se han descrito lesiones destructivas extensas y esto es cierto para algunos de los casos de los autores. Dichas lesiones se relacionan con cambios hemorrágicos en el CSF además de mostrar una respuesta inflamatoria. Los citomegalovirus (CMV) también pueden inducir una polirradiculitis lumbosacra dolorosa en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Con frecuencia, el diagnóstico de la infección por CMV durante la vida es difícil. Los cultivos del CSF suelen ser negativos y los títulos de anticuerpos IgG se elevan de manera inespecífica. Los nuevos métodos de PCR pueden ser útiles para el diagnóstico. En los casos en que éste se sospecha con firmeza, se recomienda el tratamiento con los agentes antivíricos ganciclovir y foscarnet pero, como lo señalan Kalayjian y colaboradores, la enfermedad puede desarrollarse y progresar mientras los pacientes consumen estos medicamentos como una forma terapéutica de mantenimiento.

Infección criptococósica La *meningitis* con este microorganismo, y menos a menudo con *criptococoma solitario*, son las complicaciones micóticas más frecuentes de la infección por HIV. Sin embargo, los síntomas típicos de meningitis o meningoencefalitis pueden estar ausentes y el CSF muestra poca anormalidad respecto de las células, proteínas y glucosa. Por estas razones, la evidencia de infección criptococósica en el CSF debe buscarse de manera activa con preparaciones de tinta china, pruebas de antígenos y cultivos micóticos. El tratamiento se delinea en otra parte del texto (pág. 621).

Varicela zoster Las infecciones cerebrales con este virus son complicaciones menos comunes del sida, pero cuando ocurren tienden a ser graves. Adoptan la forma de lesiones multifocales de la sustancia blanca semejantes a las de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, las de vasculitis cerebral con hemiplejía (por lo general en relación con zoster oftálmico) o, rara vez, mielitis. Se identifica también encefalitis por virus del herpes simple de los tipos 1 y 2 en el encéfalo de individuos con sida, pero sus correlaciones clínicas no están claras. No se cuenta con pruebas de que el aciclovir u otros agentes antivíricos tengan eficacia en cualquiera de estas infecciones víricas. Se sabe que, al igual que en otros estados de inmunosupresión, en el sida surge herpes que incluye varios dermatomas.

Tuberculosis Dos tipos particulares de infección por micobacterias tienden a complicar el sida: la que ocasiona *M. tuberculosis* y la secundaria a *M. avium-intracellulare*. En países subdesarrollados predomina la tuberculosis en toxicómanos y pacientes con sida y una proporción mayor de la habitual de estos individuos con inmunosupresión desarrolla meningitis tuberculosa. El diagnóstico y el tratamiento se sujetan a las mismas líneas que en los individuos que no tienen sida (pág. 612). Las infecciones micobacterianas atípicas suelen acompañarse de otras lesiones cerebrales destructivas y responden mal al tratamiento.

Neurosífilis La incidencia de *meningitis sifilítica* y *sífilis meningovascular* parece aumentar en los pacientes con sida. Las cuentas de células en el CSF son signos poco confiables de actividad luética y el diagnóstico depende por completo de las pruebas serológicas. Parece poco probable que el sida produzca pruebas positivas falsas de sífilis, pero aún no se aclaran las cosas a este respecto.

Otros microorganismos raros como *Rochalimaea henselae* (antes *Bartonella*), la causa de la fiebre del arañazo de gato, se encuentran con frecuencias inesperadamente altas en pacientes con sida y al parecer intervienen en una encefalopatía. La leucoencefalopatía multifocal progresiva, ahora vinculada de modo estrecho con el estado de inmunodepresión del sida, se discute más adelante en este mismo capítulo.

Pruebas diagnósticas para la infección por HIV En la actualidad se cuenta con muchas pruebas para la detección de anticuerpos contra HIV. La mayoría se basa en el inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA o EIA), que demostró ser muy sensible. Sin embargo, hay una incidencia pequeña de reacciones positivas falsas, en particular cuando estas pruebas se emplean para detectar a personas en bajo riesgo de infección por HIV. Por lo tanto, todas las pruebas EIA positivas deben repetirse.

La prueba *Western blot*, que identifica anticuerpos contra proteínas víricas específicas, es más específica que las pruebas EIA y debe emplearse para confirmar la prueba de detección positiva. Las pruebas *Western blot* que tienen resultados indeterminados se repiten cada mes durante varios meses para identificar las concentraciones crecientes de anticuerpos. Están en desarrollo nuevas pruebas que emplean antígenos purificados y deben ser más específicas que las disponibles hoy día.

Tratamiento El tratamiento de la infección por HIV/sida, como para cualquier enfermedad crónica en potencia letal, es difícil. Los pacientes y sus familias requieren consejo y educación y con frecuencia respaldo psiquiátrico, además de complejos regímenes de medicamentos. La terapéutica farmacológica de la infección por HIV cambia con rapidez. La combinación de tres fármacos, y en ocasiones cuatro, que consisten en inhibidores de la transcriptasa inversa (AZT y 3-TC o lamivudina, que actúan de manera sinérgica y atraviesan la barrera hematoencefálica) y los inhibidores de la proteasa de aparición más reciente (como indinavir) hacen que 90% de los pacientes esté libre del virus detectable durante cerca de un año. Se cree que este esquema prolongará la supervivencia, pero también cabe esperar que incremente la prevalencia de las complicaciones neurológicas del sida, cada una de las cuales debe tratarse de manera sintomática conforme se reconoce. Suele requerirse la referencia a un especialista o un centro dedicado al tratamiento de esta enfermedad.

Paraparesia espástica tropical e infección por virus HTLV-I

La paraparesia espástica tropical (PET) es un trastorno neurológico endémico en muchos países tropicales y subtropicales. Su causa pasó inadvertida hasta 1985, cuando Gessain y colaboradores encontraron anticuerpos IgG contra el virus linfotrópico T humano del tipo I (HTLV-I) en los sueros de 68% de los pacientes con PET en Martinica. A continuación se identificaron los mismos anticuerpos en el CSF de pacientes jamaiquinos y colombianos con PET y sujetos con un trastorno neurológico similar en las zonas templadas del sur de Japón. Este último padecimiento se denominó primero mielopatía relacionada con HTLV-I, pero en la actualidad se considera que es idéntico a la PET positiva a HTLV-I (Roman y Osame). Es una curiosa característica de esta enfermedad que sólo una pequeña proporción de las personas infectadas con HTLV-I (se calcula que 2%) desarrolle la mielopatía. Se han informado casos esporádicos de esta enfermedad en muchas partes del mundo oc-

cidental. Se transmite por una de varias vías: de madre a hijo, a través de la placenta o la leche materna; por consumo de sustancias ilícitas por vía intravenosa o transfusiones sanguíneas; o por contacto sexual. La edad de inicio es la parte media de la vida adulta y es más frecuente en mujeres que en varones en una proporción de 3:1.

Los aspectos clínicos y patológicos de la enfermedad se describen en el capítulo 44, en la sección relacionada con los trastornos de la médula espinal y en varias revisiones (Rodgers-Johnson y col.); su diferenciación con la forma espinal progresiva de esclerosis múltiple, con la que es más probable que se confunda, se estudia en la página 785. También hay diferencias clínicas y anatomopatológicas de la mielopatía consecutiva directamente a la infección con virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Aún no se cuenta con un tratamiento eficaz para corregir este trastorno, aunque se conocen informes anecdóticos de que la administración intravenosa de inmunoglobulina puede detener su progreso.

Es menos común el retrovirus HTLV-II que HTLV-I pero los dos son muy similares en términos virológicos. Hay una tasa elevada de infección con HTLV-II en quienes usan drogas y tienen una infección concurrente con virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Se publicaron unos cuantos casos de mielopatía en individuos infectados con HTLV-II, similares en todos los aspectos a la mielopatía relacionda con HTLV-I (Lehky y col.).

Infecciones víricas del sistema nervioso en desarrollo Las infecciones víricas del feto, sobre todo por virus de la rubeola y CMV, y la infección del neonato por HSV son causas importantes de anomalías del CNS. Estas infecciones se discuten en el capítulo 38.

SÍNDROME DE POLIOMIELITIS AGUDA ANTERIOR

Con anterioridad, este síndrome era casi siempre el resultado de infección por uno de los tres tipos de poliovirus. Sin embargo, otras enfermedades clínicas similares a infecciones por poliovirus pueden deberse a otros enterovirus, como los coxsackievirus de los grupos A y B y el virus de la encefalitis japonesa y el virus del Nilo occidental. Las epidemias de conjuntivitis hemorrágica (por el enterovirus 70 y antes muy frecuente en Asia y África) se acompañan también, en un porcentaje pequeño de los casos, de parálisis de la motoneurona inferior, que semeja poliomielitis (Wadia y col.). En países con programas exitosos de vacunación contra la poliomielitis estos otros enterovirus son ahora las causas más comunes de síndrome de poliomielitis anterior, como se expone más adelante. En algunos casos, las enfermedades por estos virus suelen ser benignas y la parálisis acompañante carece de importancia. El virus del Nilo occidental puede ser una excepción porque varios casos de encefalitis se han acompañado de una poliomielitis flácida asimétrica grave.

Por supuesto, la enfermedad importante (paralítica) en esta categoría es la poliomielitis. Aunque ya no es un flagelo en áreas en que se instituye la vacunación, aún están frescos sus efectos letales e incapacitantes en la memoria de los médicos que ejercieron en la década de 1950. En el verano de 1955, cuando sufrió Nueva Inglaterra su última epidemia, se informaron 3 950 casos de poliomielitis aguda tan sólo en Massachusetts y 2 771 de ellos fueron paralíticos. Merece la pena que cualquiera que estudia la enfermedad revise los detalles de esta epidemia, que describieron Pope y colaboradores. En la actualidad, en Estados Unidos sólo se informan actualmente alrededor de 15 casos de poliomielitis paralítica —divididos casi por igual entre niños no vacunados y adultos sin vacunar, estos últimos expuestos a un lactante recién vacunado. Más aún, todavía es posible observar en cualquier parte las secuelas paralíticas de epidemias previas. En estos casos, al parecer se presenta en ocasiones una progresión tardía de debilidad muscular después de la enfermedad paralítica —un padecimiento denominado síndrome pospoliomielitis (pág. 943). Y, desde luego, la poliomielitis aguda aún es una enfermedad frecuente en regiones del mundo en que no se dispone de la vacuna. Por estas razones y asimismo porque aún es el prototipo de una infección vírica neurotrópica, los neurólogos deben conocer las principales características de esta enfermedad.

Etiología y epidemiología La enfermedad se debe a virus RNA pequeños que son miembros del grupo de los enterovirus de la familia de los picornavirus. Se definen tres tipos antigénicamente distintos y la infección con uno no protege contra la infección por los otros. La enfermedad tiene distribución mundial; el pico de incidencia de la infección en el hemisferio norte tenía lugar en los meses de julio a septiembre.

La poliomielitis es una enfermedad muy transmisible. El principal reservorio de la infección es el tubo digestivo humano (el ser humano es el único huésped natural conocido) y la vía principal de infección es fecal-bucal, es decir, de la mano a la boca, como con otros agentes patógenos intestinales. El virus se multiplica en la faringe y el tubo digestivo. Puede recuperarse de ambos sitios durante el periodo de incubación, que es de una a tres semanas. El sistema nervioso se invade sólo en una fracción pequeña de los pacientes infectados. Entre 95 y 99% de éstos se muestra asintomático o experimenta nada más una enfermedad inespecífica. El último tipo de paciente —el portador con infección no manifiesta— es el más importante para la diseminación del virus de una persona a otra.

Manifestaciones clínicas La gran mayoría de las infecciones *no se manifiesta* o puede haber sólo síntomas generales leves como faringitis o gastroenteritis (la llamada *enfermedad menor* o *poliomielitis abortiva*). Los síntomas discretos de poliomielitis corresponden al periodo de viremia y diseminación del virus y en la mayor parte de los casos originan una reacción inmunológica eficaz, aspecto que explica por qué este tipo de cuadro no produce meningitis o poliomielitis. En la proporción hasta cierto punto pequeña de los pacientes en los que el sistema nervioso se invade, la enfermedad aún muestra una gravedad muy variable, desde un ataque leve de meningitis aséptica (poliomielitis no paralítica o preparalítica) hasta las formas más graves de la poliomielitis paralítica.

Poliomielitis no paralítica o preparalítica Los síntomas prodrómicos consisten en falta de atención, cefalea generalizada no pulsátil, fiebre de 38 a 40°C, rigidez de los músculos y mialgias, dolor de garganta en ausencia de infección de vías respiratorias superiores, anorexia, náusea y vómito. Los síntomas pueden ceder en extensión variable, para después de tres a cuatro días ir seguidos por recrudecimiento de la cefalea y la fiebre y síntomas de afección del sistema nervioso; más a menudo la segunda etapa de la enfermedad se entremezcla con la primera. La hipersensibilidad y el dolor en los músculos, la rigidez de los gemelos (espasmo) y el dolor en el cuello y la espalda se vuelven cada vez más notorios. Otras manifestaciones de afección del sistema nervioso son irritabilidad, inquietud e inestabilidad emocional; muchas veces se anticipan a la parálisis. Se añaden a estos síntomas rigidez del cuello a la flexión hacia delante, signos de Kernig y Brudzinski y los datos del CSF característicos de la meningitis aséptica. Estos síntomas pueden constituir toda la enfermedad; de manera alternativa, tras los síntomas preparalíticos aparecen los paralíticos.

Poliomielitis paralítica La debilidad se manifiesta cuando la fiebre es más alta o, con la misma frecuencia, a medida que disminuye la temperatura y parece mejorar el cuadro clínico general. La debilidad muscular puede desarrollarse con rapidez y alcanzar su gravedad máxima en 48 horas e incluso menos; en otros casos se presenta con mayor lentitud o de manera intermitente, durante una semana o raras veces aún más tiempo. Como regla general, la de-

bilidad no progresa después que la temperatura es normal durante 48 horas. La distribución de la parálisis espinal es muy variable; rara vez se produce parálisis simétrica aguda de los músculos del tronco y las extremidades, como ocurre en el síndrome de Guillain-Barré. Se cree que la actividad física excesiva y las inyecciones locales durante el periodo de infección asintomática favorecen el desarrollo de parálisis de los músculos ejercitados o las extremidades inyectadas.

A menudo se observan fasciculaciones burdas conforme los músculos se debilitan; como regla son transitorias, pero algunas veces persisten. Los reflejos tendinosos disminuyen y se pierden a medida que la debilidad evoluciona y los músculos paralizados se tornan flácidos. Muchas veces las personas se quejan de parestesias en las extremidades afectadas, pero la pérdida sensitiva objetiva rara vez es demostrable. La retención de orina es una ocurrencia común en los pacientes adultos pero no persiste. Puede identificarse atrofia muscular en tres semanas después del inicio de la parálisis, alcanza su máximo en 12 a 15 semanas y es permanente.

La parálisis bulbar es más frecuente en los adultos jóvenes, si bien estos individuos también suelen tener afección de la médula espinal. Los músculos craneales que se afectan más a menudo son los de la deglución, lo que refleja la afección del núcleo ambiguo. Los otros grandes peligros de la enfermedad bulbar son los trastornos respiratorios y del control vasomotor: hipo, superficialidad y lentificación progresiva de la respiración, cianosis, inquietud y ansiedad (hambre de aire), hipertensión y, por último, hipotensión y colapso circulatorio. La supervivencia del sujeto está en peligro cuando estos trastornos se añaden a la parálisis de los músculos diafragmáticos intercostales y, por lo tanto, la institución de asistencia respiratoria y cuidados intensivos se vuelve urgente.

Cambios patológicos y correlaciones clinicopatológicas En las infecciones mortales se encuentran lesiones en la circunvolución (giro) precentral (motora) (casi siempre de gravedad insuficiente para producir síntomas), el tallo cerebral y la médula espinal. La fuerza de la enfermedad se aplica al hipotálamo, el tálamo, los núcleos motores del tallo cerebral y la formación reticular circundante, los núcleos vestibulares y los núcleos del techo del cerebelo, y sobre todo, lo que le da nombre a la anormalidad, las neuronas de la sustancia gris anterior e intermedia de la médula espinal. En estas áreas las células se destruyen y las fagocitan microgliacitos (neuronofagia). Una reacción leucocítica se presenta durante unos cuantos días nada más, pero las células mononucleares persisten como acumulaciones perivasculares durante muchos meses. No se observan cuerpos nucleares o citoplásmicos de inclusión. Los primeros cambios histopatológicos consisten en cromatólisis central de las células nerviosas, junto con una reacción inflamatoria. Estos cambios se correlacionan con multiplicación del virus en el CNS y, en el mono infectado, preceden al inicio de la parálisis por uno o varios días.

En el material experimental de Bodian las motoneuronas infectadas continúan en función hasta que se llega a una etapa de cromatólisis grave. Más aún, si la lesión de la célula alcanzó sólo la etapa de cromatólisis central cabe esperar recuperación morfológica completa, proceso que requiere un mes o más. Después de este tiempo los grados de parálisis y atrofia se correlacionan de manera estrecha con el número de células nerviosas motoras que se destruyó; cuando las extremidades se conservan atróficas y paralizadas sobrevive menos de 10% de las neuronas en los segmentos raquídeos correspondientes.

Las lesiones de los núcleos motores del tallo cerebral se acompañan de parálisis de los músculos correspondientes, pero sólo si son graves. Los trastornos de deglución, respiración y control vasomotor se relacionan con lesiones neuronales de la formación bulbar reticular, incluida la región del núcleo ambiguo.

La parálisis arrefléctica atrófica de los músculos del tronco y las extremidades se vincula, desde luego, con la destrucción de las neuronas de las astas anterior e intermedia de los segmentos correspondientes de la sustancia gris de la médula espinal. Es probable que la rigidez y el dolor del cuello y la espalda, que se atribuyen a "irritación meníngea", se relacionen con el exudado inflamatorio leve en las meninges y con las lesiones en general menores de los ganglios de la raíz dorsal y las astas posteriores. Estas lesiones quizás expliquen también el dolor muscular y las parestesias en las partes que se paralizan más tarde. Las anomalías de la función autónoma se atribuyen a lesiones de las vías vegetativas en la sustancia reticular del tallo cerebral y las células del asta lateral de la médula espinal.

Tiene interés que el poliovirus se aísla con facilidad del tejido del CNS de los casos mortales, pero rara vez puede recuperarse del CSF durante la enfermedad clínica. Esto contrasta con los picornavirus coxsackie y echo estrechamente relacionados, que a menudo se recuperan del CSF durante la enfermedad neurológica.

Tratamiento Los pacientes en los que se sospecha poliomielitis aguda requieren observación estrecha de la función deglutoria, la capacidad vital, el pulso y la presión arterial, como anticipación a las complicaciones respiratorias y circulatorias. Con parálisis de los músculos de las extremidades, la caída de los pies y otras deformidades se previenen mediante tableros de pie, armazones de mano y brazo y rollos colocados bajo rodillas y trocánteres. Los movimientos pasivos frecuentes impiden las contracturas y la anquilosis.

La insuficiencia respiratoria, consecutiva a la parálisis de los músculos intercostales y el diafragma o por depresión de los centros respiratorios del tallo cerebral, demanda el empleo de un ventilador de presión positiva y, en la mayoría de los pacientes, también de traqueotomía. Fue durante la epidemia de la última mitad del siglo cuando se utilizó más ampliamente el "pulmón de acero" de Drinker. El tratamiento de las complicaciones pulmonares y circulatorias no difiere del que se aplica en caso de enfermedades como miastenia grave y síndrome de Guillain-Barré y lo mejor es efectuarlo en unidades de cuidados intensivos respiratorios o neurológicos especiales.

Los autores no conocen ningún estudio sistemático de la potencia de los agentes antivíricos en esta enfermedad.

Prevención Resulta obvio que la *prevención* es el aspecto más importante del tratamiento y uno de los logros sobresalientes de la medicina moderna. El cultivo de los poliovirus en tejidos embrionarios humanos y células de riñón de macaco, logro de Enders y colaboradores, hizo posible el desarrollo de vacunas eficaces. La primera de éstas fue la vacuna Salk inyectable, que contenía cepas virulentas inactivadas con formol de los tres serotipos víricos. La sustituyó en gran medida la vacuna Sabin, constituida por virus vivos atenuados y que se administra por vía oral en dos dosis con ocho semanas de separación; se requieren refuerzos al año de edad y antes de ingresar a la escuela por primera vez. A partir de 1965 la tasa anual de incidencia de la poliomielitis informada es menor de 0.01 casos por 100 000 (en comparación con la tasa de 24 por 100 000 durante los años 1951 a 1955). Muy rara vez ocurre poliomielitis después de la vacunación (0.02 a 0.04 casos por un millón de dosis). El único obstáculo para la prevención completa de la enfermedad es el empleo inadecuado de la vacuna. Es concebible que aparezcan de nueva cuenta brotes de poliomielitis como consecuencia de la carencia creciente de inmunidad.

Pronóstico La mortalidad por poliomielitis paralítica aguda se encuentra entre 5 y 10%, más alta en los ancianos y los individuos muy jóvenes. La parálisis de la respiración y la deglución suele recuperarse por completo si el sujeto sobrevive a la etapa aguda; sólo una pequeña fracción de estos pacientes requiere apoyo crónico con ventilación mecánica. Asimismo, muchos se recuperan por completo de la debilidad muscular y los paralizados de manera más grave mejoran en cierto grado. La recuperación de la fuerza

muscular se produce sobre todo durante los tres a cuatro primeros meses y tal vez sea resultado de la restitución morfológica de células nerviosas lesionadas en parte. La ramificación de los axones de células motoras intactas con reinervación colateral de las fibras musculares de las unidades motoras desnervadas también puede desempeñar una función. A continuación puede ocurrir recuperación lenta durante un año o más, como resultado de hipertrofia de los músculos no dañados. El llamado síndrome pospolio se estudia en la página 943.

Poliomielitis no secundaria a poliovirus

Como ya se indicó, en la actualidad diversos virus RNA que causan infecciones de las vías respiratorias superiores o intestinales mundanas son las causas principales, aunque aún raras, de un síndrome poliomielítico esporádico. Los *Centers for Disease Control and Prevention* recopilaron 52 casos en un periodo de cuatro años. La mayor parte se debía a uno de los echovirus y un número menor al enterovirus coxsackie, en particular las cepas 70 y 71. Los primeros virus dejan muy poca parálisis residual, pero los coxsackievirus, que se estudiaron en varios brotes en Estados Unidos, Bulgaria y Hungría, producen efectos más variables. El enterovirus 70 ocasiona conjuntivitis hemorrágica aguda en epidemias limitadas y va seguida por poliomielitis en uno de cada 10 000 casos. Los brotes europeos de infección por enterovirus 71, conocidos en Estados Unidos como causa de la enfermedad de mano-pie-boca y la meningitis aséptica, resultan en parálisis del tipo de la que produce el poliovirus, incluso casos bulbares mortales (Chumakov y col.). En una epidemia reciente del enterovirus 71 en Taiwán, Huang y colaboradores describieron encefalitis del tallo cerebral con mioclono y compromiso de los nervios craneales en una alta proporción de los pacientes.

La propia experiencia de los autores con esta forma de poliomielitis consiste en cuatro individuos referidos por enfermedades paralizantes, que al principio se consideraron síndrome de Guillain-Barré (Gorson y col.). En cada caso, la anomalía inició con fiebre y meningitis aséptica activa (50 a 150 linfocitos por milímetro cúbico en el CSF), a lo que siguieron dorsalgia y parálisis diseminada hasta cierto punto simétrica, incluso de los músculos bucofaríngeos, excepto dos casos en los que la debilidad fue asimétrica y limitada a los brazos. No ocurrieron cambios sensitivos. Un paciente experimentó una enfermedad encefalítica concurrente y murió meses después. Los cambios EMG en evolución sugirieron que la parálisis se debía a pérdida de las células del asta anterior más que a neuropatía motora o una radiculopatía puramente motora, pero esta distinción no siempre fue muy clara. La MRI fue notable al mostrar los cambios distintivos en la sustancia gris de la médula espinal, sobre todo en la porción ventral (fig. 33-3). No pudo aislarse ningún virus del CSF y las pruebas serológicas en dos pacientes no pudieron atribuir el problema a ninguno de los virus RNA encefalíticos, entre ellos los poliovirus. Los enfermos se habían inmunizado contra los virus de la poliomielitis. Ya se mencionó la tendencia del virus del Nilo occidental a causar una poliomielitis.

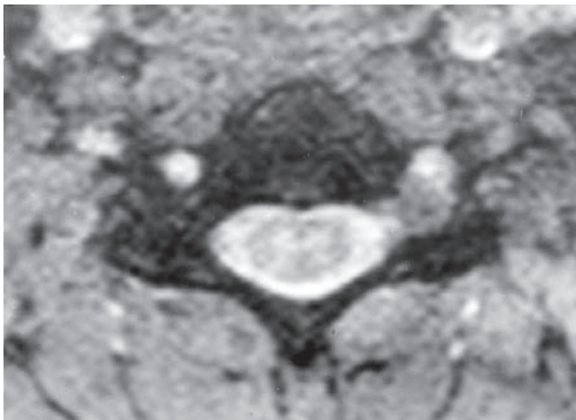


Figura 33-3. Imagen de resonancia de la médula espinal cervical en un paciente con poliomielitis no consecutiva a un poliovirus y con parálisis bibraquial asimétrica y flácida. Aparece un cambio en la señal en T2 en las regiones anteriores de la sustancia gris.

INFECCIONES VÍRICAS SUBAGUDAS Y CRÓNICAS QUE SIMULAN ENFERMEDAD DEGENERATIVA

La idea de que las infecciones víricas pueden producir enfermedad crónica, en particular del sistema nervioso, surgió desde 1920, pero sólo pudo establecerse con firmeza en los últimos años. Las siguientes pruebas directas e indirectas se inclinan en favor de este criterio: a) demostración de una degeneración no inflamatoria de progresión lenta de las neuronas nígricas mucho después de un ataque de encefalitis letárgica; b) el hallazgo de cuerpos de inclusión en casos de encefalitis esclerosante subaguda y crónica; c) el descubrimiento de enfermedades neurológicas crónicas en la oveja secundarias a un virus RNA convencional (visna) —fue en relación con esta enfermedad de la oveja que Sigurdsson empleó por primera vez el término *infección lenta* para describir los periodos de incubación prolongados durante los cuales los animales se veían bien; y d) demostración mediante microscopia electrónica de partículas víricas en las lesiones de la leucoencefalopatía multifocal y, más tarde, aislamiento del virus de las lesiones. La sugerencia de que el inicio tardío de la debilidad progresiva después de poliomielitis ("síndrome pospolio") podría representar una infección lenta aún no se verifica. Se ha propuesto también una causa vírica para la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades degenerativas, pero la evidencia es cuestionable.

Las infecciones lentas del sistema nervioso por los virus convencionales incluyen panencefalitis esclerosante subaguda (sarampión), panencefalitis progresiva de la rubeola, leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC) y visna en ovejas. Estas enfermedades de progreso lento son raras, con excepción de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Se deben a virus convencionales y no pueden confundirse con un grupo de enfermedades neurológicas crónicas que algunas veces también se refieren como "infecciones lentas" pero que se deben a agentes transmisibles no convencionales, ahora llamados *priones*. Estos últimos se estudian en una sección separada más adelante en este capítulo.

Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) Esta enfermedad la describió por primera vez Dawson en 1934 bajo el título "encefalitis de cuerpos de inclusión" y la estudió con amplitud Van Bogaert, quien la renombró *panencefalitis esclerosante subaguda*. Ahora se reconoce que es resultado de infección crónica por virus del sarampión. Nunca fue una enfermedad frecuente; el trastorno ocurrió hasta hace poco a una tasa de cerca de un caso por millón de niños por año. Esta enfermedad casi desapareció en Estados Unidos gracias a la introducción y el empleo generalizado de la vacuna contra el sarampión. Junto con la erradicación de la poliomielitis, éste es uno de los progresos importantes de la neuropediatría preventiva.

La panencefalitis esclerosante subaguda afecta sobre todo a niños y adolescentes y rara vez aparece después de los 10 años de edad. De manera característica, hay antecedentes de sarampión primario a edad muy temprana, a menudo antes de los dos años, seguida por un periodo asintomático de seis a ocho años de duración. La enfermedad evoluciona en diversas etapas. Al principio ocurren disminución del rendimiento escolar, crisis de berrinches y otros cambios de la personalidad, dificultades con el lenguaje y pérdida del interés por las actividades cotidianas. Estas manifestaciones ce-

den el paso muy pronto a un deterioro intelectual grave y progresivo acompañado de crisis convulsivas focales o generalizadas, mioclono diseminado, ataxia y a veces trastornos visuales por coriorretinitis progresiva. Conforme la enfermedad progresa sobrevienen rigidez, reflejos hiperactivos, signos de Babinski, falta de reacción progresiva y signos de disfunción vegetativa. Durante la etapa final el niño se encuentra sin sentido, virtualmente "descorticado". El curso suele progresar por etapas y la muerte sucede en uno a tres años. En cerca de 10% de los casos la evolución es más prolongada, con una o más remisiones. En un número semejante el curso es fulminante y la muerte ocurre en unos meses a partir de su inicio. En casos excepcionales, la enfermedad se presenta en adultos jóvenes. En dos casos informados en mujeres embarazadas, la visión borrosa y la debilidad de las extremidades se desarrollaron antes que se volvieran acinéticas y mudas, sin indicios de mioclono o ataxia cerebelosa. No obstante, la demencia atáxica-mioclónica crónica fue tan característica que hizo posible el diagnóstico de cabecera.

El EEG muestra una anomalía típica consistente en descargas periódicas (cada 5 a 8 seg) de ondas de alto voltaje con una frecuencia de dos a tres por segundo, seguidas por un patrón hasta cierto punto plano. El CSF contiene pocas células o ninguna, pero su contenido de proteínas está aumentado, en particular la gammaglobulina, y la electroforesis en gel de agarosa revela bandas oligoclonales de inmunoglobulina G (IgG). Está demostrado que estas inmunoglobulinas son anticuerpos específicos contra el virus del sarampión (Mehta y col.). Tanto el suero como el CSF contienen concentraciones elevadas de anticuerpo neutralizante contra el virus del sarampión, pero el virus se recupera del tejido encefálico sólo con dificultad. Los cambios de la MRI muestran su inicio en la sustancia blanca subcortical y extensión a la región periventricular (Anlar y col.).

Desde el punto de vista histológico, las lesiones abarcan la corteza cerebral y la sustancia blanca de ambos hemisferios y el tallo cerebral. El cerebelo suele quedar indemne. Destrucción de células nerviosas, neuronofagia y cubiertas perivenosas de linfocitos y células mononucleares indican la naturaleza vírica de la infección. En la sustancia blanca ocurre degeneración de las fibras mielínicas (mielina y axones o cilindroejes), acompañada de cubiertas perivasculares con células mononucleares y gliosis fibrosa (*encefalitis esclerosante*). Inclusiones eosinófilas, marcas distintivas histopatológicas de la enfermedad, se encuentran en el citoplasma y los núcleos de las neuronas y las células gliales. Se observan viriones, considerados nucleocápsides del virus del sarampión, en las células con cuerpos de inclusión examinadas bajo el microscopio electrónico.

Es materia de conjetura la manera en que una infección vírica tan generalizada y transitoria en un niño pequeño al parecer normal permite la ocurrencia de una encefalitis rara muchos años después. Sever cree que hay un retraso en el desarrollo de las respuestas inmunológicas durante la infección inicial y desarrollo tardío de las reacciones inmunológicas que son incapaces de eliminar la infección suprimida. Una explicación alternativa consiste en que ciertas células del encéfalo no sintetizan la llamada proteína M, esencial para el ensamblaje de la membrana vírica, y que esta limitación de la capacidad de la célula del huésped se relaciona con la extensión de la siembra vírica del encéfalo durante la infección inicial (Hall y col.).

El diagnóstico diferencial incluye las alteraciones demenciales de la infancia y la adolescencia como las enfermedades del almacenamiento de lípidos (cap. 37) y la enfermedad desmielinizante de Schilder (pág. 782). En los casos clínicos supuestos de PEES los hallazgos de complejos periódicos en el EEG, gammaglobulina elevada y bandas oligoclonales en el CSF y títulos elevados de anticuerpos contra el sarampión en el suero y el CSF son suficientes para establecer el diagnóstico.

No se cuenta con un tratamiento eficaz. Algunos autores observaron que la administración de amantadina e inosiplex mejoraba el cuadro y prolongaba la supervivencia, pero otros no corroboraron estos efectos. El valor terapéutico de la administración intratecal de interferón alfa aún no se determina.

Encefalitis subaguda por sarampión con inmunosupresión Aunque la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) se presenta en niños hasta ese momento normales, se ha descrito otro tipo raro de encefalitis por sarampión que afecta tanto a los niños como a los adultos con deficientes respuestas inmunológicas de mediación celular (Wolinsky y col.). En este último tipo, el sarampión o la exposición a éste precede a la encefalitis por uno a seis meses. Los aspectos principales de la enfermedad neurológica son convulsiones (a menudo epilepsia parcial continua), signos neurológicos focales, estupor y coma, que culminan con la muerte en unos cuantos días o algunas semanas. El CSF puede ser normal y las concentraciones de anticuerpos contra el sarampión no aumentan. Aicardi y colaboradores aislaron el virus del sarampión del encéfalo de un paciente de esta clase. Las lesiones son semejantes a las de la PEES (inclusiones eosinófilas en las neuronas y las células gliales, con grados variables de necrosis), pero no se observan cambios inflamatorios. En cierto sentido, esta encefalitis subaguda por sarampión es una infección oportunista del encéfalo en un sujeto con inmunodeficiencia. El intervalo en alguna medida corto entre la exposición y el inicio de la enfermedad neurológica, la evolución rápida y la falta de anticuerpos distinguen esta forma de encefalitis subaguda del sarampión de la PEES y la encefalomielitis subsecuente al sarampión (posinfecciosa, cap. 36).

Panencefalitis progresiva por el virus de la rubéola En general, los déficit que acompañan a la rubeola congénita son no progresivos por lo menos después del segundo o tercer años de la vida. Sin embargo, se han descrito niños con el síndrome de rubeola congénita que experimentaron deterioro neurológico progresivo después de un periodo estable de ocho a 19 años (Townsend y col.; Weil y col.). En 1978 Wolinsky describió 10 casos de este síndrome, algunos de ellos al parecer relacionados con rubeola adquirida, no tanto con la forma congénita. Desde entonces este síndrome progresivo de aparición tardía parece haber desaparecido y ningún caso nuevo se informó durante los últimos 30 años.

El síndrome clínico es muy uniforme. Sobre un fondo de estigmas fijos de la rubeola congénita, se observa deterioro de la conducta y el rendimiento escolar, muchas veces relacionado con convulsiones y, poco después, un trastorno progresivo de la función mental (demencia). La torpeza de la marcha es un síntoma temprano, seguida por ataxia franca de la marcha y después de las extremidades. Sobrevienen espasticidad y otros signos de los fascículos corticoespinales, disartria y disfagia. La etapa final de la enfermedad se caracteriza por palidez de los discos ópticos, oftalmoplejía, cuadriplejía espástica y mutismo. El CSF muestra incremento ligero de linfocitos con elevación de las proteínas y aumento notable de la proporción de gammaglobulina (35 a 52% de las proteínas totales), que adopta un patrón oligoclonal en la electroforesis en gel de agarosa. Están elevados los títulos de anticuerpos contra la rubeola en el CSF y el suero.

El examen patológico del encéfalo revela panencefalitis subaguda progresiva diseminada que afecta sobre todo la sustancia blanca. No se observan células con cuerpos de inclusión. Por lo tanto, parece que la infección por el virus de la rubeola, adquirida durante la vida intrauterina o en el periodo posnatal, puede persistir en el sistema nervioso por años antes que la infección crónica se reactive.

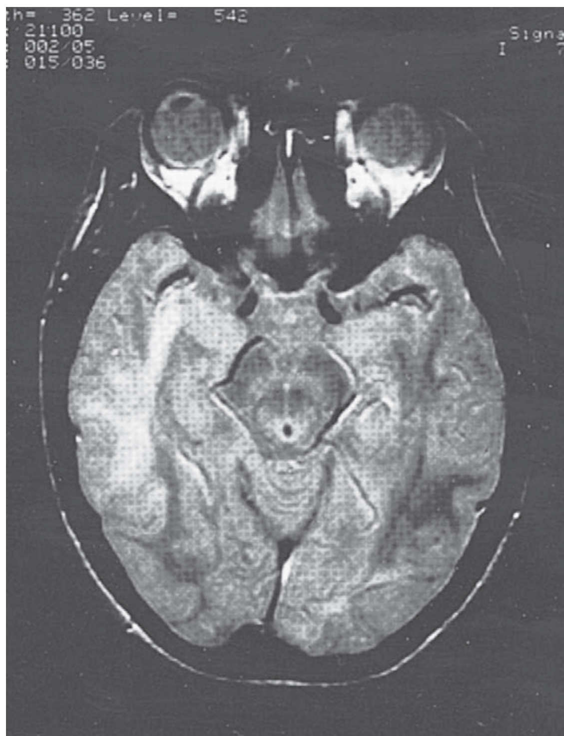
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) Este trastorno, que observaron en la clínica primero Adams y colaboradores en 1952, lo describieron desde el punto de vista morfológico Åstrom y colaboradores (1958) y después Richardson con un material más extenso. Se caracteriza por lesiones desmielinizantes diseminadas, en especial de los hemisferios cerebrales, pero también del tallo cerebral y el cerebelo, y rara vez de la médula espinal. Las lesiones varían mucho en tamaño y gravedad, desde focos microscópicos de desmielinización hasta zonas multifocales de destrucción masiva tanto de la mielina como de los axones (o cilindroejes) que

abarcan la mayor parte de un hemisferio cerebral o cerebeloso (fig. 33-4). Las anomalías de las células gliales son distintivas. Muchos de los astrocitos reactivos en las lesiones son gigantes y contienen núcleos deformados y de aspecto extraño, y figuras mitóticas, cambios que por otra parte se identifican sólo en los tumores gliales malignos. Además, en la periferia de las lesiones, los núcleos de los oligodendrocitos están muy aumentados de tamaño y contienen inclusiones anormales. Muchos se destruyen, lo que explica la desmielinización. No se observan cambios vasculares y los cambios inflamatorios están presentes pero suelen ser insignificantes.

Características clínicas Enfermedad poco frecuente de la parte tardía de la vida, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) suele desarrollarse en un paciente con una neoplasia o un estado de inmunodeficiencia crónico. En la actualidad, casi todos los casos se observan en sujetos con sida, en los que la incidencia de LMP se aproxima a 5%. Considerado desde otra perspectiva, más de tres cuartas partes de los casos de LMP en la era actual se vincula con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). En realidad, la incidencia es tan elevada, en comparación con cualquiera otra forma de inmunosupresión, que se ha sugerido una interacción entre HIV y el virus que causa la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Otras relaciones importantes se establecen con enfermedad neoplásica crónica (en particular leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Hodgkin, linfosarcoma, enfermedad mieloproliferativa) y, con menos frecuencia, una granulomatosis no neoplásica como tuberculosis o sarcoidosis. Algunos casos ocurren en personas que reciben fármacos inmunosupresores por trasplante renal u otros motivos. Cambios de la personalidad y trastorno intelectual pueden anunciar el síndrome neurológico, que evoluciona durante un periodo de varios días a unas semanas. Las manifestaciones típicas son hemiparesia que progresa hasta cuadriparesia, defectos de campos visuales, ceguera cortical, afasia, ataxia, disartria, demencia, estados confusionales y coma, aisladas o en combinación (véase Gillespie y col.). Algunos de los casos observados por los autores tuvieron un síndrome con predominio cerebeloso. Rara vez hay convulsiones y ocurrieron en 11% de los casos que notificaron Gillespie y colaboradores. En la mayor parte de los casos la muerte sobreviene en tres a seis meses a partir del inicio de los síntomas neurológicos, e incluso más rápido en pacientes con sida, a menos que se inicie tratamiento antirretrovírico radical. El CSF suele ser normal. La CT y la MRI localizan las lesiones con notable claridad (fig. 33-4).

Patogenia La sugerencia original de Waksman (citado por Richardson) de que la LMP podría deberse a una infección vírica del CNS en pacientes con trastornos inmunológicos resultó correcta. ZuRhein y Chou, en un estudio de microscopia electrónica de las lesiones cerebrales de un paciente de LMP, demostraron distribuciones cristalinas de partículas que parecían papovavirus en los oligodendrocitos que tenían cuerpos de inclusión. Desde entonces un poliomavirus humano, designado "virus JC" o JCV (iniciales del paciente de quien se recuperó primero el virus), ha mostrado de manera repetida ser el agente causante. El JCV se halla en todas partes, a juzgar por la presencia de anticuerpos contra el virus en cerca de 70% de los sujetos adultos normales. Se cree que está latente hasta que un estado de inmunosupresión permite su replicación activa. Este virus puede aislarse de la orina, los linfocitos sanguíneos y el riñón, pero no se cuenta con evidencias clínicas de que dañe estructuras extranerviosas.

Tratamiento En general, se cree que la enfermedad es intratable en el paciente no afectado por el sida. Se conocen varios informes anecdóticos sobre la eficacia del arabinósido de citosina, pero un estudio controlado no fue capaz de demostrar un incremento de la sobrevivencia en los sujetos con sida con esta enfermedad. Se piensa que el interferón alfa es benéfico en unos cuantos casos y se está bajo valoración el antivírico cidofovir en un estudio clínico grande basado en un beneficio empírico. En los pacientes de sida tratados, la terapéutica radical mediante combinaciones de medicamentos antirretrovíricos, incluidos los inhibidores de proteasa, retarda en grado considerable la progresión de la LMP e incluso ha dado lugar a remisión aparente. En el informe de Mangi y Miller se incluye una revisión de estos problemas, en particular relacionados con el sida y la leucoencefalopatía multifocal progresiva.



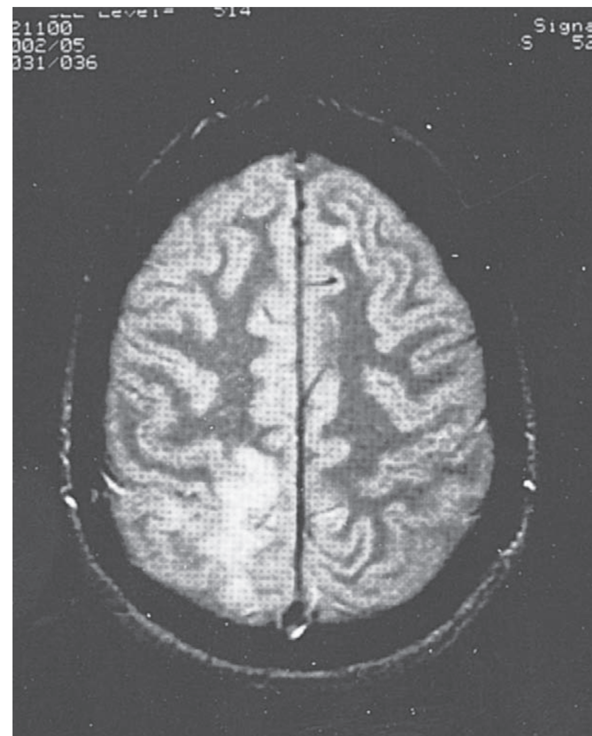


Figura 33-4. Leucoencefalitis multifocal progresiva. MRI en el plano axil que demuestra múltiples lesiones de la sustancia blanca no resaltadas en un hombre de 31 años de edad con sida.

Encefalitis letárgica (enfermedad de von Economo, enfermedad del sueño) Aunque algunos ejemplos de la encefalitis somnolienta-oftalmopléjica salpicaron la bibliografía médica antigua (p. ej., nona, fiebre letárgica, *Schlafkrankheit*), fue en el despertar de la pandemia de la influenza de la Primera Guerra Mundial que esta enfermedad surgió en el horizonte médico y reapareció por cerca de 10 años. El agente vírico nunca se identificó, pero las características clínicas y patológicas fueron las típicas de una infección vírica.

La importancia de la encefalitis letárgica se relaciona con síndromes clínicos y secuelas únicos y su lugar como la primera "infección por virus lentos" del sistema nervioso reconocida en seres humanos. Los síntomas únicos son oftalmoplejía y somnolencia pronunciada, de los que la enfermedad toma su nombre. Algunos pacientes fueron demasiado activos y un tercer grupo manifestó un trastorno del movimiento en la forma de bradicinesia, catalepsia, mutismo, corea o mioclono. Se encontró pleocitosis linfocítica en la mitad de los individuos, junto con una elevación variable del contenido proteico del CSF. Más de 20% de las víctimas murió en unas semanas y muchos sobrevivientes quedaron con diversos grados de afección de la función mental. Sin embargo, la característica más extraordinaria fue la aparición de un síndrome parkinsoniano, después de un intervalo de semanas o meses (en ocasiones años), en una proporción alta de sobrevivientes. Ésta es al parecer la única forma de encefalitis que causa un síndrome extrapiramidal tardío de este tipo (puede presentarse un síndrome similar aunque no idéntico, con una latencia muchos más corta, después de la encefalitis japonesa B y en ocasiones otras encefalitis arbovíricas, como ocurrió en uno de los casos de los autores después de encefalitis equina oriental). Mioclono, distonía, crisis oculógiras (pág. 227) y otros espasmos musculares, bulimia, obesidad, patrón inverso del sueño y, en un niño, un cambio en la personalidad con conducta compulsiva fueron otras secuelas desastrosas.

La afección fue la típica de una infección vírica, localizada sobre todo en el mesencéfalo, el subtálamo y el hipotálamo. El principal hallazgo en los pacientes que murieron años después con un síndrome de Parkinson fue gran despigmentación de la sustancia negra y el locus ceruleus por destrucción de células nerviosas. También se describieron cambios neurofibrilares en las células nerviosas sobrevivientes de la sustancia negra y los núcleos oculomotores y adyacentes, indistinguibles de los que ocurren en la parálisis supranuclear progresiva. No se observaron cuerpos de Lewy, en contraste con la enfermedad de Parkinson idiopática (parálisis agitante), donde se presentan de manera consistente. Pocos casos nuevos del tipo posencefalítico se han visto en Estados Unidos y Europa occidental desde 1930. Los casos esporádicos como los cuatro que informaron Howard y Lees pueden ser ejemplos de esta enfermedad, pero no hay forma de probar su identidad.

Otras formas de encefalitis subaguda Varias alteraciones raras no comprendidas en la sección anterior se caracterizan por inflamación regional del cerebro. Entre éstas, la *encefalitis de Rasmussen*, que induce crisis convulsivas focales intratables y hemiparesia progresiva, se relacionó con las infecciones por CMV y HSV-I en varios estudios que usaron técnicas de PCR. Sin embargo, una reacción inmunitaria específica que consiste en anticuerpos contra los anticuerpos de los receptores de glutamato se vinculó de manera más consistente y los tratamientos inmunosupresores pueden ser efectivos. No está claro si este proceso puede clasificarse con las encefalitis infecciosas; esto se discute en detalle con otras enfermedades epilépticas en la página 289. Asimismo, las alteraciones inflamatorias restringidas llamadas *encefalitis límbica* y "encefalitis del tallo cerebral" —más a menudo un efecto distante del cáncer de pulmón— tienen algunas características de encefalitis víricas subagudas, pero ningún agente se aísla de manera consistente y también se consideran mejor como reacciones inmunológicas. Se incluyen en la revisión de los trastornos paraneoplásicos en el capítulo 31.

ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES (ENFERMEDADES POR PRIONES)

Esta categoría incluye a un cuarteto de enfermedades humanas: la llamada enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (y una variante que infecta vacas y rara vez se transmite a los seres humanos), el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, el kuru y tal vez el insomnio familiar fatal.

Aunque este grupo de anormalidades se incluyó para su estudio en el capítulo de las enfermedades víricas del sistema nervioso, por cierto tiempo ha sido evidente que la causa de estas infecciones lentas no es ni un virus ni un viroide (ácido nucleico solo, sin cápside). Durante los últimos 20 años Prusiner estudió de modo tenaz este problema, razón por la cual recibió el premio Nobel. Él y sus colaboradores han presentado evidencias convincentes de que el agente patógeno transmisible es una partícula proteinácea infecciosa desprovista de ácido nucleico, que resiste la acción de las enzimas que destruyen el RNA y el DNA, no induce una respuesta inmunitaria y en las imágenes de microscopia electrónica carece de la estructura de un virus. Prusiner introdujo el término *prion* para distinguir este agente patógeno de los virus y los viroides. Un gen en el brazo corto del cromosoma 20 codifica la proteína del prion (PrP). El descubrimiento de mutaciones en los genes PrP de pacientes con enfermedad familiar de Creutzfeldt-Jakob y el síndrome de Gertsmann-Sträussler-Scheinker (que se describe más adelante) atestigua el hecho de que las enfermedades por priones son genéticas e infecciosas. En este sentido, los priones son únicos entre todos los agentes patógenos infecciosos. En la actualidad es posible identificar la enfermedad hereditaria por priones durante la vida mediante DNA extraído de los leucocitos. Aún no se comprende por completo la forma en que surgen los priones en las formas esporádicas de la encefalopatía espongiforme; tal vez, como se describe en la revisión de Prusiner en 2001, la conversión de la proteína celular normal en la forma infecciosa comprende un cambio conformacional en la estructura de la proteína. Un hecho notable es la teoría actual que indica que la proteína prion plegada de manera anormal puede actuar como una plantilla para la conversión de PrP normal en PrPsc (esta última se refiere al prion *scrapie*; véase más adelante).

A continuación se describen las enfermedades humanas por priones, la más importante de las cuales, con mucho, es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Encefalopatía espongiforme subaguda (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob)

Estos términos se refieren a una enfermedad del encéfalo característica en la que una demencia profunda y de rápida progresión se acompaña de sacudidas mioclónicas difusas y una diversidad de otras anormalidades neurológicas, en especial visuales o cerebelosas. Los cambios neuropatológicos principales se producen en las cortezas cerebral y cerebelosa; las características notables son pérdida neuronal generalizada y gliosis acompañada de vacuolación sobresaliente o estado esponjoso de las regiones afectadas, de aquí la designación *encefalopatía espongiforme subaguda (EES)*. Cambios menos graves con distribución en manchas se encuentran en los casos de evolución clínica breve.

Estos cambios, sea clínicos o patológicos, aparecen con la uniformidad suficiente de caso a caso para constituir sin lugar a dudas una entidad nosológica. A menudo se la designa como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, epónimo inapropiado, puesto que es poco probable que el paciente descrito por Creutzfeldt y al menos tres de los cinco sujetos informados por Jakob tuvieran la misma

enfermedad que ahora se reconoce como encefalopatía espongiforme subaguda (EES). Sería deseable mantenerlos separados, o por lo menos que en todos los casos en que se hable de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se especifique la designación, ya sea EES o demencia progresiva más lenta con signos de afección piramidal y extrapiramidal, que describieron primero Creutzfeldt y Jakob (de este último trastorno se habla en la pág. 913). Sin embargo, decenios de uso hacen casi imposible desplazar el término *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* y su acrónimo *ECJ*. La precisión para definir tales estados tiene mucha mayor importancia en la actualidad que antes puesto que Gibbs y Gajdusek demostraron que el tejido cerebral de personas con EES inyectado a chimpancés puede transmitir la enfermedad tras un periodo de incubación de un año o más.

Epidemiología y patogenia La enfermedad aparece en todas partes del mundo y en todas las estaciones del año, con una incidencia anual de uno a dos casos por un millón de personas. La incidencia es más elevada en los israelitas de origen libio, pobladores de África del Norte que migran hacia Francia y en Eslovaquia. Aunque la incidencia informada de EES es un poco más elevada en las áreas urbanas que en las rurales, no se observa una superposición temporal y espacial de casos, por lo menos en Estados Unidos. Una pequeña proporción de los pacientes de todas las series es familiar: varía de 5% según el informe de Cathala y colaboradores a 15% en los 1 435 casos que analizaron Masters y colaboradores. La presentación de casos familiares, pero no en el mismo hogar, sugiere susceptibilidad genética a la infección, aunque no puede soslayarse la posibilidad de exposición frecuente al agente transmisible. Se informa un número pequeño de casos conyugales. El único mecanismo demostrable con claridad de diseminación de la EES es yatrógeno y ocurre en unos cuantos casos después del trasplante de córneas o injertos durales provenientes de individuos infectados, tras la implantación de electrodos profundos infectados y luego de inyecciones de hormona de crecimiento o gonadotropinas de origen humano que se prepararon a partir de recolecciones de estas hormonas en cadáveres. Se conoce al menos un caso de un neurocirujano que adquirió la enfermedad. Los individuos expuestos a las ovejas infectadas por prúrigo lumbar o enfermedad trotona de la oveja y a los sujetos con EES no se afectan de manera desproporcionada.

En fecha reciente recibió mucha atención una enfermedad epidémica de priones en las vacas en las Islas Británicas (“enfermedad de las vacas locas”). La epidemia inició en 1985 con una probable transmisión de la enfermedad a cerca de dos docenas de seres humanos. Estos pacientes fueron más jóvenes (edad promedio de aparición, 27 años) que los que desarrollan EES típica (65 años) y manifestaron síntomas psiquiátricos y sensitivos curiosos como el primer signo de la enfermedad; no exhibieron los hallazgos EEG habituales incluso en la enfermedad avanzada hasta sus últimas etapas (Will y col.). Se le llamó la “nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob”. Hasta hace poco se demostró que la cepa de priones en estos sujetos es idéntica a una del ganado afectado. Se presume que el modo de transmisión es a través de la ingestión de carne infectada, lo que semeja en cierta forma la propagación del kuru en Nueva Guinea por la ingestión ceremonial de tejido cerebral de individuos infectados.

La encefalopatía espongiforme ahora se relaciona con bastante firmeza con la conversión de una proteína celular normal, la PrPc, en una isoforma anormal, PrPSc. La conversión comprende un cambio en la conformación física en el que la proporción helicoidal alfa de la proteína disminuye y la proporción de la hoja plegada beta se incrementa (véase las revisiones de Prusiner). La teoría actual sostiene que la “infectividad” de los priones y su propagación en el tejido cerebral puede ser el resultado de la susceptibilidad de la proteína priónica nativa para alterar su forma como resultado de la exposición física a la proteína anormal, una llamada enfermedad conformacional. Los priones con alteración de la conformación presentan una tendencia a formar agregados y éste puede ser el modo de destrucción celular que causa la anomalía. En contraste, se piensa que la transmisión en los casos familiares de enfermedad por priones es consecuencia de una de varias aberraciones genéticas que residen en la región que codifica a la PrPc.

Tiene cierto interés el hallazgo de Zanusso y colaboradores de la proteína prion infecciosa en la mucosa nasal de los nueve pacientes con la forma esporádica estudiados. Ello sugiere una vía para la entrada del prion aberrante al sistema nervioso y asimismo una posible prueba diagnóstica.

Características clínicas La EES transmisible es en la mayor parte de los casos una enfermedad de la parte tardía de la madurez, aunque puede ocurrir en adultos jóvenes. Ambos sexos se afectan por igual. En la gran serie de casos verificados mediante estudios de patología que informaron Brown y colaboradores se observaron síntomas prodrómicos —consistentes en fatiga, depresión, pérdida de peso y trastornos del sueño y del apetito de varias semanas de duración— en cerca de la tercera parte de los pacientes.

Las etapas incipientes de la enfermedad se caracterizan por gran variedad de manifestaciones clínicas, pero las más frecuentes son cambios en la conducta, las reacciones emocionales y la función intelectual, junto con ataxia y anomalías de la visión, como deformaciones del contorno y la alineación de los objetos o trastorno real de la agudeza visual. De manera característica, la fase temprana de la enfermedad está dominada por síntomas de confusión con alucinaciones, delirio y agitación. En algunos casos, la ataxia cerebelosa (variante de Brownell-Oppenheimer) o los trastornos visuales (variante de Heidenhain) preceden a los cambios mentales y pueden ser los rasgos más notorios por varios meses. Cefalea, vértigo y síntomas sensitivos son característicos en algunos casos, pero pronto se oscurecen por la demencia y el mutismo.

Como regla, la enfermedad progresa con rapidez, de modo que el deterioro es obvio de una semana a la siguiente e incluso entre un día y otro. La mayor parte de los casos tarde o temprano presenta contracciones mioclónicas de diversos grupos musculares, quizá en un lado al principio pero más tarde generalizadas. O, con menos frecuencia, el mioclono puede no aparecer por semanas o aun meses tras los cambios mentales iniciales. El mioclono se acompaña de una respuesta de sobresalto sorprendente, en especial a un ruido intenso. En unos cuantos pacientes la única manifestación del mioclono es la reacción de sobresalto, que puede desencadenarse durante un periodo breve. En general, las sacudidas mioclónicas se producen mediante estímulos sensoriales repentinos de todas clases (ruido, luz intensa, roce), pero también ocurren de manera espontánea. Son típicas las sacudidas de dedos individuales, pero cabe resaltar que la enfermedad no se acompaña de convulsiones bien constituidas. Estos cambios abren paso de modo gradual a un estado de mutismo, estupor y coma, pero las contracciones mioclónicas pueden continuar hasta el final. Signos de degeneración de los fascículos piramidales o de las células del asta anterior, parálisis de convergencia y de la mirada hacia arriba y signos extrapiramidales se reconocen en un número pequeño de pacientes conforme la enfermedad avanza.

El diagnóstico clínico durante la vida depende sobre todo del reconocimiento de uno de los conjuntos de características clínicas típicas, en particular el síndrome único de demencia —que progresa con mucha más rapidez que en las enfermedades degenerativas comunes— junto con mioclono sensible a estímulos y los cambios EEG característicos que aparecen en la mayoría de los enfermos (véase más adelante).

La enfermedad es invariablemente mortal, por lo general menos de un año desde el inicio. En 10% de los pacientes, la afección se inicia casi de modo repentino en forma parecida a un accidente vascular cerebral y evoluciona con rapidez, en unas cuantas semanas. En el otro extremo, se ha notificado un número pequeño de pacientes que sobrevivió dos a 10 años, pero estos casos deben aceptarse con cautela; en algunos de ellos se superpuso al parecer la EES en una enfermedad de Alzheimer o Parkinson o algún otro padecimiento que precedió a la enfermedad por prion.

Diagnóstico de laboratorio El examen sistemático de CSF y otras pruebas de laboratorio son normales, hallazgos útiles para excluir diferentes causas inflamatorias crónicas de demencia. En la mayoría de los pacientes, el patrón EEG es distintivo y cambia durante la evolución de la enfermedad desde enlentecimiento difuso e inespecífico hasta complejos estereotípicos de ondas lentas de alto voltaje (1 a 2 Hz) y complejos de ondas agudas sobre un fondo cada vez más lento y bajo de voltaje (fig. 2-3*G*, pág. 27). Las ondas agudas de alto voltaje, que confieren el aspecto de periodicidad (seudoperiódicas), son sincrónicas con el mioclono pero pueden persistir en su ausencia. Los estudios de imágenes del encéfalo hasta hace poco se consideraron de poco valor, pero hasta 80% de los casos muestra una ligera hiperintensidad de los núcleos lenticulares en las imágenes de secuencia T2 cuando la enfermedad está por completo establecida (fig. 33-5). Incluso más notables en algunos casos son los cambios en las secuencias de imágenes ponderadas por difusión (IPD). Segmentos largos de la corteza y asimismo varias partes de los núcleos basales muestran estas alteraciones en un patrón que, en la experiencia de los autores, es característico y confundible sólo tal vez por la aparición de anoxia cerebral difusa (fig. 33-5*B*). Según Shiga y colaboradores, estos cambios ocurren en 90% de los casos (con mayor frecuencia en la corteza que en los núcleos caudados o lenticulares y en ocasiones en ambos), lo cual quizá los convierte en la prueba más sensible para la enfermedad.

En la actualidad existen pruebas diagnósticas confirmadoras pero no suelen ser necesarias. Hsich y colaboradores describieron una prueba sensible en CSF —el hallazgo mediante inmunovaloración de fragmentos de un péptido particular de proteínas cerebrales normales, llamadas “14-3-3”. Esta prueba es en particular útil para diferenciar la EES de otras enfermedades demenciales no inflamatorias crónicas, pero ha sido desalentadora en las salas de los autores, dado que suministran resultados positivos y negativos falsos. Algunas otras pruebas han aparecido en laboratorios especializados para detectar la isoforma anormal de PrPSc de la proteína priónica del CSF. El laboratorio de Prusiner puede identificar ocho cepas priónicas por medio de inmunoensayo de fluorescencia. Además, las concentraciones de enolasa y neopterina en el CSF están elevadas en la mayor parte de los casos, pero la liberación de estos agentes químicos también se encuentra en otros tipos de lesiones cerebrales, en particular el infarto.

El material tonsilar de pacientes con la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (“enfermedad de las vacas locas”) se tiñe con anticuerpos contra la proteína priónica anormal, pero esta técnica no parece ser aplicable al diagnóstico temprano de la enfermedad esporádica (Hill). Aún es necesario comprobar si el hallazgo mencionado de material prion infeccioso en la mucosa nasal tendrá un valor práctico en el diagnóstico.

El *National Prion Disease Pathology Surveillance Center*, que se estableció en la *Case Western Reserve University*, está disponible para ayudar a los médicos a llevar a cabo, sin costo, diversas pruebas diagnósticas (http://www.cjdsurveillance.com).

Patología La enfermedad afecta en especial las cortezas cerebral y cerebelosa, por lo general de manera difusa, aunque en algunos casos se afectan casi en forma exclusiva las regiones occipitoparietales, como en los pacientes que describió Heidenhain. En otros, como los de Brownell y Oppenheimer, el cerebelo era el afectado con mayor gravedad, con ataxia temprana y prominente. La degeneración y la desaparición de células nerviosas se acompañan de proliferación astroglial intensa; estudios ultraestructurales demostraron que las vacuolas microscópicas, que dan al tejido su aspecto esponjoso característico, se localizan dentro de las proyecciones citoplásmicas de las células gliales y las dendritas de las células nerviosas. La pérdida en particular de ciertas neuronas inhibidoras en los núcleos reticulares talámicos corresponde a la presencia de mioclono y ondas agudas positivas en el EEG, según Tschampa y colaboradores. A pesar de que la enfermedad se debe a un agente transmisible, las lesiones no manifiestan evidencias de reacción inflamatoria y no se observan partículas víricas.

Diagnóstico diferencial El diagnóstico de la mayor parte de los casos de EES no plantea ninguna dificultad. Sin embargo, no es raro que sorprenda un caso “típico” que resulta ser de alguna otra enfermedad. La intoxicación por litio, la encefalopatía de Hashimoto, como lo resalta Seipelt, quien encontró varios casos en una encuesta epidemiológica de EES (pág. 978), la enfermedad de Whipple (pág. 603), el linfoma intravascular, la meningitis carcinomatosa —todas ellas caracterizadas por mioclono y demencia— pueden simular EES en las primeras semanas de la enfermedad. En contraste,

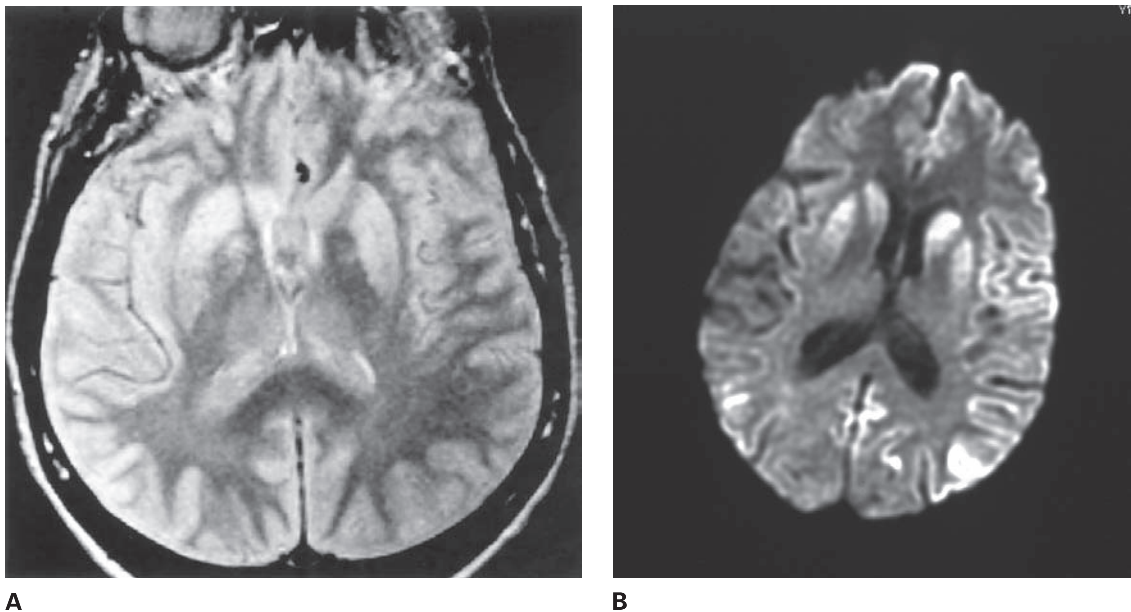


Figura 33-5. *A*, imagen de resonancia magnética (MRI) que muestra cambios en la señal T2 en los núcleos lenticulares en un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de un mes de duración. *B*, secuencia de imágenes ponderadas por difusión de cambio de la señal cortical en un caso temprano.

los cambios mentales tempranos de la EES pueden interpretarse de modo erróneo como atípicos o como una reacción emocional extraordinariamente intensa, por ejemplo una de las psicosis principales como una forma poco frecuente de enfermedad de Alzheimer con mioclono o como enfermedad de cuerpos de Lewy. A pesar de la designación de la EES como demencia progresiva, son superficiales las semejanzas incluso con la enfermedad de Alzheimer de desarrollo rápido. Además, el diagnóstico puede ser difícil en los pacientes que manifiestan vértigo, trastornos de la marcha, diplopía o trastornos visuales, hasta que el cuadro clínico que evoluciona con rapidez aclara el asunto. La panencefalopatía esclerosante subaguda (véase antes), en su forma total desarrollada, puede dar la impresión de EES, pero la primera es sobre todo una enfermedad de niños o adultos jóvenes y el CSF muestra elevación de la gammaglobulina (IgG), en tanto que la EES es en esencia una enfermedad de la edad madura y del periodo presenil, y en ella el CSF es normal. La encefalitis límbica del tallo cerebral y cerebelosa en personas con tumor oculto y el complejo de demencia por sida (descrito antes) también figuran en el diagnóstico diferencial. La lipidosis cerebral en niños o adultos jóvenes puede resultar en una combinación semejante de mioclono y demencia, pero la evolución clínica en estos casos es en extremo crónica y se producen cambios retinianos que no se observan en la encefalopatía espongiforme subaguda. Convulsiones bien constituidas deben dirigir la atención a otro diagnóstico diferente al de encefalopatía espongiforme subaguda (EES).

Tratamiento No se conoce un tratamiento específico. Los agentes antivíricos han sido ineficaces. En vista de la transmisibilidad de la enfermedad de seres humanos a primates y de manera yatrógena entre un paciente y otro, deben tomarse ciertas precauciones durante la asistencia médica y la manipulación de los materiales de personas con EES. No se requiere aislamiento en cuartos especiales y puede asegurarse a las familias de los pacientes con EES y al personal de enfermería que el contacto casual no implica riesgo. Se considera que las punciones de aguja y las cortaduras no conllevan ningún riesgo pero persiste cierta inseguridad. El agente transmisible es resistente a la ebullición, al tratamiento con formalina y alcohol y a la radiación ultravioleta, pero puede inactivarse en autoclave a 132°C y a una presión de 15 libras por pulgada cuadrada durante una hora o mediante inmersión durante una hora en solución de hipoclorito de sodio a 5% (blanqueador casero). Los trabajadores expuestos a materiales infectados (carniceros, personal del matadero, trabajadores de la salud) deben lavarse de forma estricta las manos y las partes expuestas con jabón ordinario. Agujas, artículos de vidrio, electrodos y otros instrumentos deben manipularse con gran cuidado y sumergirse en desinfectantes apropiados y someterse al autoclave, o incinerarse. La ejecución de biopsia del encéfalo o necropsia exige la observancia de una serie de precauciones especiales, como lo delineó Brown (véase las referencias). Desde luego, estos individuos u otros que experimentaron demencia no deben ser donadores de órganos para trasplante ni de sangre para transfusión.

Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker Es una rara enfermedad firmemente familiar que se hereda como rasgo autosómico dominante. Inicia de manera insidiosa durante la madurez y su evolución es crónica (duración media de cinco años). Las principales características son ataxia cerebelosa progresiva, signos del fascículo corticoespinal, disartria y nistagmo. A menudo también ocurre demencia, pero es hasta cierto punto menor. Se observan cambios espongiformes característicos, como en la EES.

El tejido encefálico de los pacientes con esta enfermedad que se inocula a chimpancés produce en estos animales una encefalopatía espongiforme (Masters y col.). Los estudios de genética molecular de los miembros afectados de una misma familia demuestran de manera sostenida una mutación del gen de la proteína de prion. El síndrome debe considerarse como un tipo de EES lentamente progresiva de un pequeño subgrupo familiar.

Insomnio familiar letal Es otra enfermedad familiar muy rara que se caracteriza por insomnio resistente al tratamiento, hiperactividad simpática y demencia, que conduce a la muerte en siete a 15 meses (véase también la pág. 340). Los cambios patológicos, que consisten en pérdida neuronal y gliosis, se encuentran sobre todo en los núcleos talámicos mediales. Los estudios de unas cuantas familias demostraron una mutación del gen de la proteína del prion y se observó que el material encefálico contenía la forma del gen resistente a la proteasa. Aún no se logra transmitir la enfermedad mediante inoculación de material encefálico infectado (Medori y col.).

Kuru Esta enfermedad, que ocurre exclusivamente entre el grupo lingüístico Fore de nativos de las tierras altas de Nueva Guinea, fue la primera infección lenta, causada por un agente transmisible no convencional, que se comprobó en el ser humano. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad adopta la forma de una ataxia cerebelosa progresiva afebril con anomalías de los movimientos extraoculares, debilidad que progresa hasta inmovilidad, incontinencia de esfínteres durante las etapas tardías y muerte en tres a seis meses después del inicio. En cierta forma es similar a la variante atáxica (Brownell-Oppenheimer) de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las semejanzas epidemiológicas y patológicas notables entre el kuru y el prúrigo lumbar o enfermedad trotona de la oveja las delineó Hadlow (1959), quien sugirió que el kuru podría transmitirse a primates subhumanos. Gajdusek y colaboradores lo lograron en 1966; la inoculación de chimpancés con material encefálico de seres humanos afectados produjo un síndrome del tipo del kuru en esos animales después de una latencia de 18 a 36 meses. Desde entonces la enfermedad se ha transmitido de un chimpancé a otro y a otros primates mediante tejidos nerviosos y no nerviosos. El trabajo pionero en este campo llevó a obtener un Premio Nobel. Desde el punto de vista histológico ocurre pérdida no inflamatoria de neuronas y cambio espongiforme por todo el encéfalo, pero sobre todo en la corteza cerebelosa, con proliferación astroglial y placas estrelladas positivas al PAS de material de tipo amiloide ("placas de kuru"). Sin embargo, al agente transmisible aún no se le visualiza.

El kuru ha desaparecido en forma gradual, al parecer gracias a la interrupción del canibalismo ritual a través del cual se transmitía esta anormalidad. En este ritual, un pariente de la víctima (mujeres y niños pequeños de cualquier sexo) ingería y frotaba sobre su piel el tejido infectado, lo que permitía la absorción del agente infeccioso a través de conjuntivas, mucosas y abrasiones cutáneas.

BIBLIOGRAFÍA

ADAMS H, MILLER D: Herpes simplex encephalitis: A clinical and pathological analysis of twenty-two cases. *Postgrad Med J* 49:393, 1973.

AICARDI J, GOUTHIERES F, ARSENIO-NUNES HL, LEBON P: Acute measles encephalitis in children with immunosuppression. *Pediatrics* 55:232, 1977.

ANDERSON NE, WILLOUGHBY EW: Chronic meningitis without predisposing illness—A review of 83 cases. *Q J Med* 63:283, 1987.

ANDERSON NE, WILLOUGHBY EW, SYNEK BK: Leptomeningeal and brain biopsy in chronic meningitis. *Aust N Z J Med* 26:703, 1995.

ANLAR B, SAATÇI I, KÖSE, et al: MRI finding in subacture sclerosing panencephalitis. *Neurology* 47:1278, 1996.

ASNIS DS, CONETTA R, TEIXEIRA AA, et al: The West Nile virus outbreak of 1999 in New York: The Flushing Hospital experience. *Clin Infect Dis* 30:413, 2000.

ÅSTROM KE, MANCALL EL, RICHARDSON EPJr: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 81:93, 1958.

AURELIUS E, JOHANSSON B, SKÖLDENBERG B, et al: Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 337:189, 1991.

BARNETT GH, ROPPER AH, ROMEO J: Intracranial pressure and outcome in adult encephalitis. *J Neurosurg* 68:585, 1988.

BEGHI E, NICOLOSI A, KURLAND LT, et al: Encephalitis and aseptic meningitis, Olmstead County, Minnesota, 1950–1981: Epidemiology. *Ann Neurol* 16:283, 1984.

BELL JE: The neuropathology of adult HIV infection. *Rev Neurol* 154:816, 1998.

BODIAN D: Histopathologic basis of clinical findings in poliomyelitis. *Am J Med* 6:563, 1949.

BROWN P: Guidelines for high risk autopsy cases: Special precautions for Creutzfeldt-Jakob disease, in *Autopsy Performance and Reporting*. Northfield, IL, College of American Pathologists, 1990, chap 12, pp 67–74.

BROWN P, CATHALA F, CASTAIGNE P, et al: Creutzfeldt-Jakob disease: Clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 20:597, 1986.

BROWNELL B, OPPENHEIMER DR: An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:350, 1965.

CATHALA F, BROWN P, CHATELAIN J, et al: Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France: Intérêt des formes familiales. *Presse Med* 15:379, 1986.

CHARLESTON AJ, ANDERSON NE, WILLOUGHBY EW: Idiopathic steroid responsive chronic lymphocytic meningitis: Clinical features and long term outcome in 17 patients. *Aust N Z J Med* 28:784, 1998.

CHESEBRO B: BSE and prions: Uncertainties about the agent. *Science* 279: 42, 1998.

CHUMAKOV M, VOROSHILOVA M, SHINDAROV L, et al: Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria. *Arch Virol* 60:329, 1979.

COHEN BA, ROWLEY AH, LONG CM: Herpes simplex type 2 in a patient with Mollaret's meningitis: Demonstration by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 35:112, 1994.

CONNOLLY AM, DODSON WE, PRENSKY AL, RUST RS: Cause and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol* 35:673, 1994.

CORNBLATH DR, MCARTHUR JC, KENNEDY PGE, et al: Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* 21:32, 1987.

DAVIS LE, JOHNSON RT: An explanation for the localization of herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 5:2, 1979.

DAWSON JR: Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis. *Arch Neurol Psychiatry* 31:685, 1934.

DENNY-BROWN D, ADAMS RD, FITZGERALD PJ: Pathologic features of herpes zoster: A note on "geniculate herpes." *Arch Neurol Psychiatry* 51:216, 1944.

DERESIEWICZ RL, THALER SJ, HSU L, et al: Clinical and neuroradiologic manifestations of eastern equine encephalitis. *N Engl J Med* 336:1867, 1997.

DEVINSKY O, CHO E-S, PETITO CK, PRICE RW: Herpes zoster myelitis. *Brain* 114:1181, 1991.

DONAT JF, RHODES KH, GROOVER RV, et al: Etiology and outcome in 42 children with acute nonbacterial encephalitis. *Mayo Clin Proc* 55: 156, 1980.

DRACHMAN DA, ADAMS RD: Herpes simplex and acute inclusion-body encephalitis. *Arch Neurol* 7:45, 1962.

DUELAND AN, DEVLIN M, MARTIN JR, et al: Fatal varicella-zoster virus meningoradiculitis without skin involvement. *Ann Neurol* 29:569, 1991.

EIDELBERG D, SOTREL A, VOGEL H, et al: Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 36:912, 1986.

ENDERS JF, WELLER TH, ROBBINS FC: Cultivation of Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science* 109:85, 1949.

EPSTEIN LG, SHARER LR, CHOE S, et al: HTLV-III/LAV-like retrovirus particles in the brains of patients with AIDS encephalopathy. *AIDS Res* 1:447, 1985.

ESIRI MM: Herpes simplex encephalitis: An immunohistological study of the distribution of viral antigen within the brain. *J Neurol Sci* 54:209, 1982.

FAUCI AS, LANE HC: Human immunodeficiency virus (HIV) disease: AIDS and related disorders, in Braunwald E, Fauci A, Kasper D, et al (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, chap 309.

FISHBEIN DB, ROBINSON LE: Rabies. *N Engl J Med* 329:1632, 1993.

GAJDUSEK DC, GIBBS CJ JR, ALPERS M: Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 209:794, 1966.

GALLO RC, SALAHUDDIN SZ, POPOVIC M, et al: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 224:500, 1984.

GESSAIN A, BARIN F, VERNANT JC, et al: Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2:407, 1985.

GIBBS CJ JR, GAJDUSEK DC, ASHER DM, ALPERS MP: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to the chimpanzee. *Science* 161:388, 1968.

GIBBS CJ, JOY A, HEFFNER R, et al: Clinical and pathological features and laboratory confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of pituitary derived growth hormone. *N Engl J Med* 313:734, 1985.

GILDEN DH, LIPTON HL,WOLF JS, et al: Two patients with unusual forms of varicella-zoster virus vasculopathy. *N Engl J Med* 347:1500, 2002.

GILDEN DH, BEINLICH BR, RUBINSTEIN EM, et al : Varicella-zoster virus myelitis: An expanding spectrum. *Neurology* 44:1818, 1994.

GILDEN DH, KLEIN SCHMIDT-DEMASTERS BK, LAGUARDIA JS, et al: Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 342:635, 2000.

GILDEN DH, WRIGHT RR, SCHNECK SA, et al: Zoster sine herpete, a clinical variant. *Ann Neurol* 35: 530, 1994.

GORSON KC, ROPPER AH: Nonpoliovirus poliomyelitis simulating Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 58:1460, 2001.

HAANPÄÄ M, DASTIDAR P, WEINBERG A, et al: CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology* 51:1405, 1998.

HADLOW WJ: Scrapie and kuru. *Lancet* 2:289, 1959.

HALL WW, LAMB RA, CHOPPIN PW: Measles and SSPE virus proteins: Lack of antibodies to the M protein in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 76:2047, 1979.

HEIDENHAIN A: Klinische und anatomische Untersuchungen uber eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems im Praesenium. *Z Gesamte Neurol Psychiatry* 118:49, 1929.

HENSON RA, URICH H: *Cancer and the Nervous System*. Oxford, Blackwell Scientific, 1982, pp 319–322.

HILL AF, BUTTERWORTH J, JOINER S, et al: Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 353:183, 1999.

HILT DC, BUCHHOLZ D, KRUMHOLZ A, et al: Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angiitis: Diagnosis and management approaches. *Ann Neurol* 14:543, 1983.

HOLLAND NR, POWER C, MATHEWS VP, et al: Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neurology* 44: 507, 1994.

HOPE-SIMPSON RE: The nature of herpes zoster: A long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 58:9, 1965.

HOWARD RS, LEES AJ: Encephalitis lethargica: A report of four cases. *Brain* 110:19, 1987.

HSICH G, KENNEY K, GIBBS CJ, et al: The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissable spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 335:924, 1996.

HUANG CC, LIU CC, CHANG YC, et al: Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 341:936, 2000.

HUGLER P, SIEBRECHT P, HOFFMAN K, et al: Prevention of postherpectic neuralgia with use of varicella-zoster hyperimmune globulin. *Eur J Pain* 6:435, 2002.

JEHA LE, SILA CA, LEDERMAN RJ, et al: West Nile virus infection. A new acute paralytic illness. *Neurology* 61:55, 2003.

JEFFERY KJ, READ SJ, PETRO TE, et al: Diagnosis of viral infections of the central nervous system: Clinical interpretation of PCR results. *Lancet* 349:313, 1997.

JEMSEK J, GREENBERG SB, TABER L, et al: Herpes zoster associated encephalitis: Clinicopathologic report of 12 cases and review of the literature. *Medicine* 62:81, 1983.

JOHNSON RT: Arboviral encephalitis, in Warren KS, Mahmoud AAF (eds): *Tropical and Geographical Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1990, pp 691–699.

JOHNSON RT: Selective vulnerability of neural cells to viral infections. *Brain* 103:447, 1980.

JOHNSON RT: *Viral Infections of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.

KALAYJIAN RC, COEHN ML, BONOMO RA, et al: Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in AIDS: A syndrome with distinct clinical and pathological features. *Medicine* 72:67, 1993.

KING RB: Concerning the management of pain associated with herpes zoster and of post-herpetic neuralgia. *Pain* 33:73, 1988.

LAKEMAN FD, WHITLEY RJ, et al: Diagnosis of herpes simplex encephalitis: Application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis* 171:857, 1995.

LINNEMANN CC JR, ALVIRAMM: Pathogenesis of varicella-zoster angiitis in the CNS. *Arch Neurol* 37:239, 1980.

MAHALINGAM R, WELLIS M, WOLF W, et al: Latent varicella-zoster viral DNA in human trigeminal and thoracic ganglia. *N Engl J Med* 323:627, 1990.

MANGI H, MILLER RC: Progressive multifocal leukoencephalopathy: Progress in the AIDS era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:569, 2000.

MASTERS CL, GAJDUSEK DC, GIBBS CJJr: Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome. *Brain* 104:559, 1981.

MASTERS CL, HARRIS JO, GAJDUSEK C, et al: Creutzfeldt-Jakob disease: Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 5:177, 1979.

MAYO DR, BOOSS J: Varicella zoster-associated neurologic disease without skin lesions. *Arch Neurol* 46:313, 1989.

MCJUNKIN JE, DE LOS REYES E, IRAZUZTA JE, et al: La Crosse encephalitis in children. *N Engl J Med* 344:801, 2001.

MCKENDRICK MW, MCGILL JI, WHITE JE, WOOD MJ: Oral acyclovir in acute herpes zoster. *BMJ* 293:1529, 1986.

MCKENDRICK MW, MCGILL JI, WOOD MJ: Lack of effect of acyclovir on postherpetic neuralgia. *BMJ* 298:431, 1989.

MEDORI R, TRITSCHLER HJ, LEBLANC A, et al: Fatal familial insomnia: A prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 326:444, 1992.

MEHTA PD, PATRICK BA, THORMAR H: Identification of virus-specific oligoclonal bands in subacute sclerosing panencephalitis by immunofixation after isoelectric focusing and peroxidase staining. *J Clin Microbiol* 16:985, 1982.

MURAKAMI S, MIZOBUCHI M, NAKASHIRO Y, et al: Bell's palsy and herpes simplex virus: Identification of viral DNA in endoneural fluid and muscle. *Ann Intern Med* 124:27, 1996.

NAVIA BA, CHOS E-S, PETITO CK, et al: The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 19:525, 1986.

NAVIA BA, JORDAN BD, PRICE RW: The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 19:517, 1986.

NAVIA BA, PETITO CK, GOLD JWM, et al: Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: Clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann Neurol* 19:224, 1986.

NAVIA BA, PRICE RW: The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 44:65, 1987.

PADGETT BL, WALKER DL, ZURHEIN GM, ECKROADE RJ: Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1:1257, 1971.

PETERSLUND NA: Herpes zoster associated encephalitis: Clinical findings and acyclovir treatment. *Scand J Infect Dis* 20:583, 1988.

PETITO CK, NAVIA BA, CHO E-S, et al: Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *N Engl J Med* 312:874, 1985.

PONKA A, PETTERSSON T: The incidence and aetiology of central nervous system infections in Helsinki in 1980. *Acta Neurol Scand* 66:529, 1982.

POPE AS, FEEMSTER RF, ROSENGARD DE, et al: Evaluation of poliomyelitis vaccination in Massachusetts. *N Engl J Med* 254:110, 1956.

PRICE RW: Neurological complications of HIV infection. *Lancet* 348:445, 1996.

PRUSINER SB: Genetic and infectious prion disease. *Arch Neurol* 50:1129, 1993.

PRUSINER SB, HSIAO KK: Human prion disease. *Ann Neurol* 35:385, 1994.

PRUSINER SB: Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 278:245, 1997.

PRUSINER SB: Shattuck Lecture—Neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 344:1516, 2001.

RENTIER B: Second International Conference on the varicella-zoster virus. *Neurology* 45(Suppl 8), 1995.

RICHARDSON E JR: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 265:815, 1961.

RODGERS-JOHNSON PE: Tropical spastic paraparesis HTLV-1 associated myelopathy: Etiology and clinical spectrum. *Mol Neurobiol* 8:175, 1994.

ROMAN GC, OSAME M: Identity of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I associated myelopathy. *Lancet* 1:651, 1988.

ROSENBLUM ML, LEVY RM, BREDESEN DE (eds): *AIDS and the Nervous System*. New York, Raven Press, 1988.

ROWLEY AH, WHITLEY RJ, LAKEMAN FD, WOLINSKY SM: Rapid detection of herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *Lancet* 335:440, 1990.

SCHWAB S, JÜNGER E, SPRANGER M, et al: Craniectomy: An aggressive treatment approach in severe encephalitis. *Neurology* 48:413, 1997.

SEIPELT M, ZERR I, NAU R, et al: Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Crentzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Nurosurg Psychiatry* 66:172, 1999.

SELBY G, WALKER GL: Cerebral arteritis in cat-scratch fever. *Neurology* 29:1413, 1979.

SEVER JL: Persistent measles infection in the central nervous system. *Rev Infect Dis* 5:467, 1983.

SHARER LR: Pathology of HIV-1 infection of the central nervous system: A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 51:3, 1992.

SHIGA Y, MIYAZAWA K, SATO S, et al: Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 63:443, 2004.

SIGURDSSON B: Rida: A chronic encephalitis of sheep, with general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. *Br Vet J* 110:341, 1954.

SIMPSON DM, BENDER AN: HTLV-III associated myopathy (abstr). *Neurology* 37(suppl):319, 1987.

SKÖLDENBERG B, FORSGREN M, ALESTIG K, et al: Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis: Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 2:707, 1984.

SMITH JE, AKSAMIT AJ: Outcome of chronic idiopathic meningitis. *Mayo Clin Proc* 69:548, 1994.

SNIDER WD, SIMPSON DM, NIELSEN S, et al: Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: Analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 14:403, 1983.

SOLOMON T: Flavivirus encephalitis. *N Engl J Med* 351:370, 2004.

SOLOMON J, DUNG NM, KNEEN R, et al: Japanese encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:405, 2000.

STEEL JG, DIX RD, BARINGER JR: Isolation of herpes simplex virus type I in recurrent Mollaret meningitis. *Ann Neurol* 11:17, 1982.

TIÈGE XD, ROZENBERG F, DES PORTES V, et al: Herpes simplex encephalitis relapses in children. Differentiation of two neurologic entities. *Neurology* 61:241, 2003.

TOWSEND JJ, BARINGER JR, WOLINSKY JS, et al: Progressive rubella panencephalitis: Late onset after congenital rubella. *N Engl J Med* 292: 990, 1975.

TSCHAMPA HJ, HERMS JW, SCHOLZ-SCHAFFER WJ, et al: Clinical findings in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease correlate with thalamic pathology. *Brain* 125:2558, 2002.

TWYMAN RE, GAHRING LC, SPIESS J, ROGERS SW: Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal agonist binding sites. *Neuron* 14:755, 1995.

VON ECONOMO C: *Encephalitis Lethargica*. New York, Oxford University Press, 1931.

WADIA NH, KATRAK SM, MISRA VP, et al: Polio-like motor paralysis associated with acute hemorrhagic conjunctivitis in an outbreak in 1981 in Bombay, India: Clinical and serologic studies. *J Infect Dis* 147:660, 1983.

WEIL ML, ITABASHI HH, CREMER NE, et al: Chronic progressive panencephalitis due to rubella virus simulating subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 292:994, 1975.

WEISS S, GUBERMAN A: Acute cerebellar ataxia in infectious disease, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 34. Amsterdam, North-Holland, 1978, pp 619–639.

WELLER TH, WITTON HM, BELL EJ: Etiologic agents of varicella and herpes zoster. *J Exp Med* 108:843, 1958.

WHITLEY RJ: The frustrations of treating herpes simplex virus infections of the central nervous system. *JAMA* 259:1067, 1988.

WHITLEY RJ: Viral encephalitis. *N Engl J Med* 323:242, 1990.

WHITLEY RJ, ALFORD CA, HIRSCH MS, et al: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 314:144, 1986.

WILL, RG, ZERDLER M, STEWART GE, et al: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 47:575, 2000.

WOLINSKY JS: Progressive rubella panencephalitis, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 34. Amsterdam, North-Holland, 1978, pp 331–342.

WOLINSKY JS, SWOVELAND P, JOHNSON KP, BARINGER JR: Subacute measles encephalitis complicating Hodgkin's disease in an adult. *Ann Neurol* 1:452, 1977.

WULFF EA, SIMPSON DM: Neuromuscular complications of the human immunodeficiency virus type 1 infection. *Semin Neurol* 19:157, 1999.

ZANUSSO G, FERRARI S, CARDONE F, et al: Detection of pathologic prion protein in the olfactory epitheliaum in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 348:711, 2003.

ZEIDLER M, STEWART GE, BARRACLOUGH CR, et al: New variant Creutzfeldt-Jakob disease: Neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 350:903, 1997.

ZERR I, BODEMER M, OTTO M, et al: Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by two-dimensional gel electrophoresis of cerebrospinal fluid. *Lancet* 348:846, 1996.

ZURHEIN GM, GHOU SM: Particles resembling papova-viruses in human cerebral demyelinative disease. *Science* 148:1477, 1965.

CAPÍTULO 34

ENFERMEDADES VASCULARES CEREBRALES

Los accidentes vasculares cerebrales ocupan, sin duda, el primer lugar en frecuencia e importancia entre todas las enfermedades neurológicas de la vida adulta. Por lo menos 50% de los trastornos neurológicos que se atienden en un hospital general pertenece a este tipo. En un momento u otro todo médico examinará a pacientes con enfermedades vasculares cerebrales y debe conocer por lo menos algo acerca de los tipos comunes, en particular aquellos en los que hay una posibilidad razonable de intervención médica o quirúrgica o de prevención de recurrencia con buenos resultados. Una ventaja más que puede obtenerse del estudio de las enfermedades de este grupo es que suministra uno de los enfoques más instructivo de la neurología. Como señaló el colega de los autores C. M. Fisher, los médicos de base y los estudiantes aprenden neurología "de accidente vascular cerebral en accidente vascular cerebral". Más aún, la lesión isquémica focal divulgó algunas de las ideas más importantes respecto de la función del cerebro humano.

Asimismo, cabe señalar que en las dos últimas décadas se introdujeron tipos nuevos y extraordinarios de tecnología de imágenes que permiten que los médicos establezcan diferencias fisiológicas entre tejido cerebral normal, isquémico e infartado. Es probable que esta conducta biopatológica para el accidente vascular cerebral guíe la siguiente generación de tratamientos y ya ha tenido un efecto notable en la dirección de las investigaciones en este campo. Con estos métodos es posible delinear el tejido cerebral que es factible salvar en la fase aguda de esta anomalía. La identificación de este tejido isquémico, pero aún no infartado, define virtualmente el objetivo de la terapéutica moderna del accidente vascular cerebral. Todavía es necesario determinar cuál de las técnicas de imágenes complicadas contribuirá a mejorar el resultado clínico final, pero algunas de ellas, como las imágenes ponderadas por difusión, ya han sido inestimables en el estudio del accidente vascular cerebral.

A pesar de estos adelantos valiosos en la neurología de los accidentes vasculares cerebrales, es necesario establecer tres puntos. Primero, todos los médicos tienen un sitio en la prevención del accidente vascular cerebral y deben fomentar la disminución de los factores de riesgo como la hipertensión e identificar los signos del padecimiento, por ejemplo ataques isquémicos transitorios, fibrilación auricular y estenosis carotídea. Segundo, la valoración clínica cuidadosa a la cabecera, integrada con los métodos de pruebas más recientes mencionados, aún es la conducta más prometedora en esta categoría patológica. En las dos últimas décadas se han efectuado estudios clinicopatológicos metódicos que representan la base de los conocimientos sobre la enfermedad cerebrovascular. Cada vez más estudios aleatorizados que incluyen varios cientos e incluso miles de pacientes realizados de manera simultánea en docenas de instituciones han dominado la actividad de investigación en este campo. Estos estudios multicéntricos han proporcionado información muy valiosa sobre la evolución de diversos trastornos cerebrovasculares, sintomáticos y asintomáticos. Sin embargo, esta conducta adolece de varias debilidades inherentes, de las cuales la más importante es que los datos homogeneizados derivados de un grupo de pacientes tal vez no sean aplicables a un caso específico en el momento. Más aún, muchos estudios grandes sólo muestran diferencias marginales entre los grupos tratados y sin tratamiento. Por esta razón, en el comentario siguiente se valoran de forma crítica los puntos apropiados en cada uno de estos estudios multicéntricos.

Incidencia de las enfermedades vasculares cerebrales

Los accidentes vasculares cerebrales ocupan el tercer lugar como causas más frecuentes de muerte en Estados Unidos, después de las cardiopatías y el cáncer. Cada año ocurren en ese país cerca de 700 000 casos de accidentes vasculares cerebrales —alrededor de 600 000 infartos y 100 000 hemorragias intracerebrales o subaracnoideas— con 175 000 defunciones por esta causa. A partir de 1950, en coincidencia con la introducción del tratamiento eficaz para la hipertensión, se observó una reducción notable de la frecuencia de estos trastornos. Ello fue más obvio hace tres décadas, a medida que el tratamiento para la hipertensión arterial se constituyó en un tema de salud pública. Entre los residentes de Rochester, Minnesota, Broderick y colaboradores documentaron una reducción de 46% en los infartos y las hemorragias cerebrales cuando compararon el periodo de 1975 a 1979 con el de 1950 a 1954; del mismo modo, Nicholls y Johansen informaron una disminución de 20% de estos problemas en Estados Unidos entre 1968 y 1976. Ambos sexos compartieron la reducción de la incidencia. Durante este periodo, la incidencia de enfermedad coronaria e hipertensión maligna disminuyó también en grado considerable. En contraste, aún no se observan cambios en la frecuencia de rotura de aneurismas. Resulta de interés que a pesar de la mejoría sostenida en el tratamiento de la hipertensión la tasa de incidencia de accidentes vasculares cerebrales durante el periodo de 1980 a 1984 fue 17% más elevada que en el periodo de 1975 a 1979, lo que Broderick y colaboradores atribuyen al empleo de la tomografía por computadora (CT), que incrementó la detección de accidentes vasculares cerebrales menos graves. Según la *American Heart Association*, en la última década se redujo 12% la tasa de mortalidad por accidente vascular cerebral, pero es posible que de nueva cuenta el número total de estos trastornos esté en aumento.

Definición de términos

Como se comenta más adelante, el término *accidente vascular cerebral* se aplica al síndrome neurológico focal repentino, de modo específico al tipo debido a enfermedad cerebrovascular. *Enfermedad cerebrovascular* indica cualquier anormalidad cerebral que resulta de un proceso patológico de los vasos sanguíneos. *Proceso patológico* tiene un significado inclusivo —esto es, oclusión de la luz por un émbolo o trombo, rotura de un vaso, modificación de la permeabilidad de la pared vascular o aumento de la viscosidad u otra alteración de la calidad de la sangre que fluye a través de los vasos cerebrales. El proceso patológico vascular puede considerarse no sólo en sus aspectos macroscópicos (embolia, trombosis, disección o rotura de un vaso), sino también en términos del trastorno más básico o primario, es decir, ateroesclerosis, alteración hipertensiva ateroesclerótica, arteritis, dilatación aneurísmica y malformación del desarrollo. Se atribuye la misma importancia a las alteraciones secundarias del parénquima cerebral que resultan de la lesión vascular, y que son de dos tipos —isquemia, con infarto o sin él, y hemorragia— y, a menos que ocurra una u otra, la lesión vascular suele permanecer silenciosa. Las únicas excepciones a lo anterior son los efectos de la presión local por un aneurisma, dolor de cabeza vascular (migraña, hipertensión, arteritis temporal), afección de múltiples vasos pequeños con encefalopatía progresiva (como en la hipertensión maligna o la arteritis cerebral) y elevación de la presión intracraneal (como ocurre en la encefalopatía hipertensiva y la trombosis de un seno venoso). Asimismo, la hipotensión aguda persistente puede causar necrosis isquémica en regiones del cerebro entre los territorios vasculares de vasos corticales, incluso sin oclusión vascular. En el cuadro 34-1 se incluye una lista de los múltiples tipos de enfermedades cerebrovasculares y en el cuadro 34-2 los tipos que predominan en cada periodo de vida.

Cuadro 34-1
Causas de anomalías cerebrales por alteraciones de arterias y venas

1. Trombosis ateroesclerótica
2. Ataques isquémicos transitorios
3. Embolia
4. Hemorragia hipertensiva
5. Aneurisma sacular o MAV rotos o íntegros
6. Arteritis
   a. Sífilis meningovascular, arteritis secundaria a meningitis piógena y tuberculosa, tipos infecciosos raros (tifo, esquistosomiosis, paludismo, mucormicosis, etc.)
   b. Enfermedades del tejido conjuntivo (poliarteritis nodosa, lupus eritematoso), arteritis necrosante, arteritis de Wegener, arteritis temporal, enfermedad de Takayasu, arteritis granulomatosa o de células gigantes de la aorta y angitis granulomatosa de células gigantes de las arterias cerebrales
7. Tromboflebitis cerebral: secundaria a infección del oído, los senos paranasales, la cara, etc., con meningitis y empiema subdural; estados debilitantes, puerperio, periodo posoperatorio, insuficiencia cardiaca, enfermedades hematológicas (policitemia, enfermedad de células falciformes), causas no identificadas
8. Trastornos hematológicos: agentes anticoagulantes y trombolíticos, trastornos de los factores de la coagulación, policitemia, enfermedad de células falciformes, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitosis, linfoma intravascular, etc.
9. Trauma y disección de las arterias carótida y basilar
10. Angiopatía amiloide
11. Aneurisma disecante de la aorta
12. Complicaciones de la arteriografía
13. Migraña neurológica con déficit persistente
14. Con hernias tentoriales, del agujero magno y debajo de la hoz del cerebro
15. Tipos diversos: displasia fibromuscular, con disección local de las arterias carótida, cerebral media o vertebrobasilar, rayos X, infarto cerebral medio inexplicable en lesión craneoencefálica cerrada, presión de aneurisma sacular íntegro, complicación de los anticonceptivos orales
16. Causa no determinada en niños y adultos jóvenes; enfermedad de moyamoya y otras

Cuadro 34-2
Enfermedades vasculares cerebrales características de cada periodo de edad

1. Enfermedades circulatorias prenatales que producen:
   a. Porencefalia
   b. Hidranencefalia
   c. Lesión hipóxica e isquémica
   d. Infarto cerebral unilateral
2. Trastornos circulatorios perinatales y posnatales que ocasionan:
   a. Insuficiencia cardiorrespiratoria e isquemia generalizada: *estado marmóreo*
   b. Infartos periventriculares
   c. Hemorragias intrauterinas y focos isquémicos en lactantes prematuros
   d. Enfermedad hemorrágica del neonato
3. Lactancia e infancia: enfermedades vasculares acompañadas de:
   a. Infartos isquémicos
   b. Cardiopatía congénita y embolia paradójica
   c. Moyamoya
   d. Endocarditis bacteriana, fiebre reumática, lupus eritematoso
   e. Anemia de células falciformes
   f. Trastornos mitocondriásicos (MELAS[a])
   g. Homocistinuria y angioqueratosis de Fabry
4. Adolescencia y principio de la edad adulta: oclusión vascular o hemorragia con:
   a. Embarazo y puerperio
   b. Accidente vascular cerebral relacionado con estrógenos
   c. Migraña
   d. Malformaciones vasculares
   e. Ateroesclerosis prematura
   f. Arteritis
   g. Cardiopatía valvular
   h. Anemia de células falciformes
   i. Arteriopatía antifosfolípidos, deficiencia de proteína C en plasma y otras coagulopatías
   j. Moyamoya, enfermedad de Takayasu
   k. Disecciones arteriales
   l. Angiopatía amiloide
5. Edad madura
   a. Trombosis y embolia ateroescleróticas
   b. Embolia cardiógena
   c. Hemorragia cerebral primaria (hipertensiva)
   d. Aneurisma sacular roto
   e. Aneurisma disecante
   f. Displasia fibromuscular
6. Parte tardía de la edad adulta
   a. Enfermedad oclusiva ateroesclerótica trombótica
   b. Enfermedad oclusiva embólica
   c. Estado lacunar
   d. Hemorragia cerebral (causas múltiples)
   e. Demencia multiinfarto
   f. Enfermedad de Binswanger

[a] Encefalomiopatía mitocondriásica, acidosis láctica y apoplejía.
FUENTE: Salam-Adams y Adams, con autorización.

Más que cualquier otro órgano, el cerebro depende minuto a minuto de un riego suficiente de sangre oxigenada. La constancia de la circulación cerebral se garantiza mediante una serie de barorreceptores y reflejos vasomotores que están bajo el control de los centros de la parte baja del tallo cerebral. En los ataques de Stokes-Adams, por ejemplo, tiene lugar la pérdida del estado de alerta en un lapso de 10 segundos tras el inicio de la asistolia. En experimentos en animales, la suspensión completa del flujo sanguíneo durante más de cinco minutos produce lesión irreversible. El tejido cerebral privado de sangre experimenta *necrosis isquémica* o *infarto* (que también se conoce como zona de *reblandecimiento* o *encefalomalacia*). La obstrucción de una arteria por un trombo o un émbolo es la causa habitual de lesión isquémica local, pero la insuficiencia circulatoria y la hipotensión por descompensación cardiaca o choque, si son graves y prolongadas, pueden inducir cambios isquémicos focales y difusos.

Los infartos cerebrales varían de manera notable en el grado de congestión y hemorragia que se encuentra dentro del tejido reblandecido. Algunos infartos están desprovistos de sangre y por tanto son pálidos (*infarto pálido*); otros muestran congestión leve (dilatación de los vasos sanguíneos y escape de eritrocitos), en especial en sus márgenes; otros más exhiben extravasación intensa de sangre desde muchos vasos pequeños en el tejido infartado (infarto rojo o *infarto hemorrágico*). Algunos infartos son de un solo tipo, ya sea pálidos o hemorrágicos; otros son mixtos. La razón para la ocurrencia de un infarto hemorrágico —al parecer, casi siem-

pre en casos de embolismo cerebral— no está del todo clara. La explicación más consistente con las observaciones de los autores estriba en que el material embólico, después de obstruir una arteria y producir necrosis isquémica del tejido encefálico, se desintegra en fragmentos que migran en sentido distal desde su sitio original. Esto permite la restauración al menos parcial de la circulación en la zona infartada y la sangre escapa por los vasos lesionados (Fisher y Adams). En estos casos, el émbolo no suele encontrarse mediante angiografía cerebral o exámenes *post mortem* o sólo se hallan unos cuantos fragmentos proximales a las zonas isquémicas pálidas.

La hemorragia cerebral es de uno de dos tipos. En la variedad intracerebral escapa sangre del vaso (por lo general una arteria pequeña) directamente al cerebro y forma un hematoma en la sustancia cerebral y en ocasiones se disemina a los ventrículos y a continuación al espacio subaracnoideo. Una vez que se detiene el escape, la sangre se desintegra lentamente y se absorbe en un periodo de semanas y meses. La masa de sangre coagulada causa una alteración física del tejido y presión en el encéfalo circundante. El segundo tipo de hemorragia surge de una dilatación aneurísmica en los puntos de ramificación de las arterias grandes del círculo de Willis; la hemorragia se limita casi de manera exclusiva a los espacios subaracnoideos y en consecuencia causa poco efecto local inmediato en el encéfalo. En esta forma difiere la hemorragia subaracnoidea de otros síndromes de accidente vascular cerebral. Sin embargo, si la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo es cuantiosa, puede causar una isquemia cerebral tardía por un mecanismo de constricción de los vasos del círculo de Willis y sus principales ramas (vasoespasmo). Además de estos dos tipos principales de hemorragia, en muchos casos un infarto blando tiene áreas de escape de sangre hacia el cerebro, el llamado infarto hemorrágico.

SÍNDROME DE ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL

La presentación clínica de la enfermedad vascular cerebral es tan distintiva que rara vez surgen dudas respecto del diagnóstico. El modo común de expresión es el *accidente vascular cerebral*, que se define como la ocurrencia súbita de un déficit neurológico focal no convulsivo. En su forma más grave, el paciente se presenta hemipléjico o incluso comatoso, un episodio tan impresionante que recibe sus propias designaciones, como *apoplejía, accidente cerebrovascular* o choque (coloquial); sin embargo, se prefiere el término *accidente vascular cerebral*. En su forma más leve puede consistir en un trastorno neurológico inocuo insuficiente incluso para demandar atención médica. Se observan todas las etapas de gravedad entre ambos extremos, pero en todas las formas el aspecto importante es el *perfil temporal* de los sucesos neurológicos. Es la forma repentina con la que el déficit neurológico se desarrolla —en cuestión de segundos o minutos— lo que define el trastorno como vascular. Es característico que los accidentes embólicos ocurran de manera repentina y que el déficit alcance su máximo casi al mismo tiempo. Los accidentes trombóticos pueden tener un inicio súbito similar, pero muchos de ellos evolucionan con un poco más de lentitud durante varios minutos u horas, y a veces días; en el último caso, el accidente vascular suele progresar de una manera incontinua, es decir, en una serie de etapas, más que de modo continuado. En la hemorragia cerebral hipertensiva, también de inicio repentino, el déficit puede ser virtualmente estático o progresar de manera constante en un periodo de minutos u horas, en tanto que la hemorragia subaracnoidea es casi instantánea.

El otro aspecto importante del perfil temporal es la cesación y a continuación la regresión del déficit neurológico en casi todos los casos excepto en los accidentes vasculares cerebrales mortales. En un extremo de la regresión rápida se encuentra un síndrome focal que se revierte por sí mismo por completo y de manera notable en un periodo de minutos o hasta una hora; ello define el "ataque isquémico transitorio" (AIT). No es raro que un déficit extenso por embolia se corrija por sí mismo de manera impresionante en unas cuantas horas o días. Con más frecuencia, y éste es el caso en la mayor parte de los accidentes vasculares cerebrales trombóticos, la mejoría se observa de modo gradual durante semanas y meses, y la incapacidad residual es considerable. El curso gradual cuesta abajo durante varios días o algunas semanas suele hacer pensar en una enfermedad extravascular. Las únicas excepciones son los efectos aditivos de las oclusiones venulares múltiples (trombosis plaquetaria, lupus eritematoso y otras arteritis; cuadro 34-1) y el edema cerebral progresivo alrededor de infartos y hemorragias cerebrales de gran tamaño.

El déficit neurológico refleja la localización y el tamaño del infarto o la hemorragia. La hemiplejía constituye el signo típico de todas las enfermedades cerebrales vasculares, ya sean del hemisferio cerebral o el tallo cerebral, pero también ocurren muchas otras manifestaciones en un número casi infinito de combinaciones. Éstas incluyen confusión mental, adormecimiento y déficit sensitivo de muchos tipos, afasia, defectos de campos visuales, diplopía, mareos, disartria, etc. Los síndromes neurovasculares que producen permiten al médico localizar la lesión, a veces con tanta precisión que puede especificarse la rama arterial afectada e indicar si la lesión es un infarto o una hemorragia. Estos múltiples síndromes neurovasculares se describen en la siguiente sección.

Sería incorrecto asumir que cada enfermedad vascular cerebral se expresa a sí misma como un accidente vascular cerebral definido con claridad. Algunas lesiones vasculares cerebrales son clínicamente silenciosas o causan trastornos de la función tan leves que el paciente se preocupa muy poco, si acaso. Por lo tanto, ni el enfermo ni sus familiares pueden indicar la fecha de inicio de la enfermedad. Otros incidentes pequeños suscitan quejas sólo cuando sus efectos acumulativos se manifiestan. En ocasiones, la estenosis de las arterias carótida primitiva o interna o cerebral media tienen como resultado un flujo sanguíneo marginal bajo crónico, que al fluctuar durante la actividad física puede disminuir la visión o inducir un defecto en la función sensitiva o motora, o una anormalidad de los movimientos. Otro problema consiste en que ciertas lesiones hemisféricas dominantes producen trastornos afásicos que obstaculizan la elaboración del historial clínico y que las del hemisferio no dominante causan anosognosia, en la que el paciente no se percata de sus déficit o incluso los niega; de allí que sus descripciones sean poco menos que inútiles.

Como se comentó, las técnicas de imágenes han mejorado el estudio clínico de sujetos con accidente vascular cerebral y permiten demostrar la lesión cerebral y el vaso afectado. El estudio de CT demuestra y localiza con precisión incluso hemorragias pequeñas, infartos hemorrágicos, sangre subaracnoidea, coágulos en aneurismas y, en su entorno, regiones de necrosis por infarto y malformaciones arteriovenosas. La MRI también muestra estas lesiones y, además, ausencia de flujo en vasos, hemosiderina y pigmento de hierro y las alteraciones que resultan de necrosis isquémica y gliosis. De los dos procedimientos, la MRI tiene ventajas particulares para demostrar lesiones lacunares pequeñas profundas en los hemisferios y anormalidades del tallo cerebral (una región oculta por hueso adyacente en estudios de CT). Uno de los adelantos diagnósticos en la última década ha sido la introducción de la técnica ponderada por difusión, que permite detectar temprano una lesión por infarto en el transcurso de minutos tras el accidente vascular cerebral, es decir, considerablemente más temprano que los estudios de CT e MRI (fig. 34-1). Más adelante, y en el capítulo 2, se comentan las diversas secuencias de MRI que se utilizan para establecer el diagnóstico y tiempo de un accidente vascular cerebral.

Otros procedimientos auxiliares para la investigación de las enfermedades vasculares cerebrales son los estudios del flujo con ultrasonido Doppler, que demuestran placas ateromatosas y estenosis de los grandes vasos, en particular de las carótidas pero también de las arterias vertebrobasilares. La técnica Doppler transcraneal alcanzó tal grado de precisión que permite ver la oclusión o el espasmo de los vasos principales del círculo arterial de Willis. La angiografía cerebral, ahora intensificada mediante el procesamiento

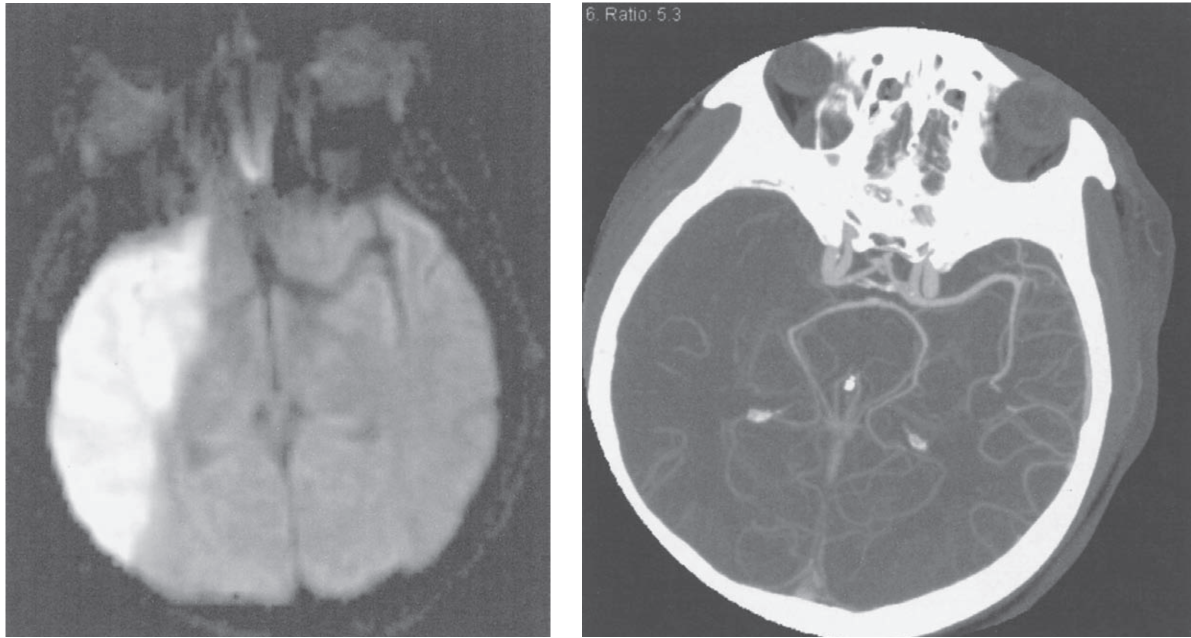


Figura 34-1. Imagen ponderada por difusión (IPD) que muestra un infarto grande de la arteria cerebral media (*izquierda*) y el angiograma de resonancia magnética correspondiente (*derecha*) que demuestra que el vaso está ocluido en su porción proximal. Se ven bien los cambios de la señal brillante de IPD antes que se observen alteraciones en CT o MRI.

digital de las imágenes, demuestra con mayor precisión las estenosis y oclusiones de los vasos de mayor tamaño, así como los aneurismas, las malformaciones vasculares y otras enfermedades de los vasos sanguíneos como arteritis. La angiografía convencional con inyección de colorante se ha sustituido en gran parte por la angiografía (fig. 34-1) y venografía de resonancia magnética para observar grandes arterias y venas intracraneales; estos métodos tienen la ventaja de ser seguros pero aún no proporcionan imágenes finas de los vasos más pequeños y no son tan precisos como la angiografía para medir el grado de estenosis de un vaso. Las técnicas nuevas de CT llamadas *angiografía por CT espiral* ofrecen imágenes de mejor resolución, a menudo comparables con las angiografías convencionales. Tienen el beneficio adicional de mostrar los tejidos blandos y el hueso adyacente a estos vasos, por lo que aportan información anatómica importante al cirujano (véase cap. 2). La punción lumbar indica si entró sangre en el espacio subaracnoideo (aneurisma, malformación vascular, hemorragia hipertensiva y algunos casos de infarto hemorrágico). El líquido cerebroespinal (CSF) es claro en los casos de infarto "pálido" por trombosis y embolia. En la mayor parte de los casos de accidente vascular cerebral ni la CT ni la MRI, ninguna de las cuales entraña riesgos para el paciente, evitan la necesidad de efectuar punción lumbar y angiografía convencional.

Ya no se prefiere tanto el electroencefalograma (EEG) en el diagnóstico del accidente vascular cerebral, pero es probable que esté aún disponible con facilidad y sea suficiente para detectar un infarto cortical inmediatamente después de la isquemia de una región de un hemisferio. Permite diferenciar entre la oclusión de un vaso pequeño y uno grande porque las anormalidades EEG focales son discretas o nulas en un infarto lacunar profundo. El EEG es más útil poco después del infarto, cuando la única alternativa disponible es el estudio de CT, que a menudo no detecta el infarto hasta que transcurren varios días.

Factores de riesgo del accidente vascular cerebral

Se sabe que varios factores aumentan la propensión al accidente vascular cerebral y en este aspecto es en el que han tenido una influencia esencial las medidas de salud pública a gran escala. Los más importantes de ellos son hipertensión, cardiopatía, fibrilación auricular, diabetes mellitus, consumo de cigarrillos e hiperlipidemia. También contribuyen otros, como las enfermedades sistémicas que se acompañan de un estado hipercoagulable y el uso de píldoras para el control de la natalidad, pero sólo en circunstancias especiales. La hipertensión es el factor que se reconoce con mayor facilidad en la génesis de una hemorragia intracerebral primaria. Al parecer, el potencial de la hipertensión para causar un accidente vascular cerebral es el producto de las presiones sistólica y diastólica aumentadas (Fisher; Rabkin y col.). Los estudios cooperativos del *Veterans Administration* (véase Freis y col.) y el informe de Collins y colaboradores (que reunió 14 estudios aleatorizados de medicamentos antihipertensivos) demostraron de manera convincente que el control de la hipertensión a largo plazo disminuye la incidencia de infarto aterotrombótico y de hemorragia intracerebral, y que medidas simples como el uso de hidroclorotiacida para controlar la presión arterial puede ser la más eficaz. La presencia de insuficiencia cardiaca congestiva y ateroesclerosis coronaria también aumenta notablemente la probabilidad del trastorno. Al igual que en las anomalías embólicas, los factores de riesgo más importantes son la cardiopatía estructural y las arritmias, en particular fibrilación auricular, que aumenta alrededor de seis veces la incidencia del padecimiento y ocho veces si también existe valvulopatía reumática. Las endocarditis bacteriana y no bacteriana (marántica) y los cortocircuitos de derecha a izquierda entre las cámaras del corazón o en los pulmones también predisponen al accidente vascular cerebral embólico. La diabetes acelera el proceso ateroesclerótico en arterias grandes y pequeñas; Weinberger y colaboradores, y Roehmholdt y colegas encontraron que los pacientes diabéticos son dos veces más propensos a un accidente vascular cerebral que los grupos no diabéticos de edad similar. Asimismo, Homer e Ingall y colaboradores comprobaron la importancia del tabaquismo prolongado en el desarrollo de la ateroesclerosis carotídea. En este capítulo se consideran de forma más amplia las interacciones entre diabetes e hipertensión, por una parte, y hemorragia intracerebral e infarto

aterotrombótico, por la otra —y asimismo el nexo entre cardiopatía y embolia cerebral— en relación con cada una de estas categorías de enfermedad cerebrovascular. En una serie de varios estudios, incluido uno que llevaron a cabo los autores, se han vinculado factores subsidiarios, como consumo bajo de potasio y valores séricos reducidos de éste, con una tasa mayor de accidente vascular cerebral, pero aún no se aclara el mecanismo de este efecto (Green y col.); es posible un efecto perjudicial en la presión arterial. Múltiples estudios clínicos también demostraron una disminución notable de la incidencia del accidente vascular con el uso de medicamentos hipocolesterolémicos. Las medidas de salud pública diseñadas para detectar y reducir los factores de riesgo mencionados ofrecen la conducta más inteligente a largo plazo para prevenir la enfermedad cerebrovascular.

Accidente vascular cerebral isquémico

La isquemia cerebral focal difiere de la isquemia global. En esta última, si es absoluta, no hay flujo cerebral y la destrucción irreversible de las neuronas sobreviene en cuatro a ocho minutos a la temperatura corporal normal. En la isquemia focal casi siempre se observa cierto grado de circulación (por vasos colaterales) que permite descargar una cantidad variable de sangre oxigenada y glucosa.

Los efectos de la oclusión arterial sobre el tejido encefálico varían según sea la localización de la oclusión en relación con los conductos colaterales y anastomóticos disponibles. Si la obstrucción es proximal al círculo arterial de Willis (en dirección hacia el corazón), las arterias comunicantes anterior y posterior de dicho círculo a menudo son suficientes para prevenir el infarto. En la oclusión de la arteria carótida interna en el cuello puede haber flujo anastomótico retrógrado desde la arteria carótida externa a través de la arteria oftálmica o por otras conexiones más pequeñas entre las carótidas externa e interna (fig. 34-2). Con el bloqueo de la arteria vertebral, el flujo anastomótico puede producirse por vía de las arterias cervical profunda, tirocervical u occipital, o de manera retrógrada desde la otra arteria vertebral. Si la oclusión se produce en la porción de nacimiento de una de las arterias cerebelosas o una de las arterias cerebrales, es decir, distal al círculo arterial de Willis, una serie de anastomosis interarteriales meníngeas pueden llevar sangre suficiente hacia el territorio en peligro para disminuir la lesión isquémica (rara vez para prevenirla) (figs. 34-2 y 34-3). Existe también un sistema capilar anastomótico entre las ramas arteriales adyacentes y, aunque puede reducir el tamaño del campo isquémico, en particular de las arterias penetrantes, no suele ser importante para prevenir el infarto. Por consiguiente, en el caso de oclusión de un tronco arterial mayor la extensión del infarto varía desde su inexistencia hasta la afección de todo el territorio vascular de ese vaso. Entre estos dos extremos se encuentran todos los grados de extensión del infarto y su magnitud total.

Factores modificadores de la isquemia adicionales determinan la extensión de la necrosis. La velocidad de oclusión adquiere importancia; el estrechamiento gradual de un vaso da tiempo para que se abran conductos colaterales. El nivel de la presión arterial puede influir en el resultado; la hipotensión en un momento crítico puede hacer que los conductos anastomóticos sean ineficaces. Se presupone que la hipoxia y la hipercapnia tienen efectos dañinos. Las alteraciones en la viscosidad y la osmolalidad de la sangre y la hiperglucemia son factores potencialmente importantes pero difíciles de valorar. Por último, las anomalías de la distribución vascular (de los vasos del cuello, el círculo arterial de Willis y las arterias superficiales) y la existencia de oclusiones vasculares previas deben influir en los resultados.

El déficit neurológico específico se relaciona sin duda alguna con la localización y el tamaño del infarto o el foco de isquemia. El territorio de cualquier arteria, grande o pequeña, profunda o superficial, puede afectarse. Como cabría esperar, los signos unilaterales predominan cuando un infarto se encuentra en el territorio de una arteria carótida: las consecuencias usuales son hemiplejía, hemianestesia, hemianopsia, afasia y agnosias. En el territorio de la arteria basilar, los signos de infarto suelen ser bilaterales y ocurrir aunados a parálisis de nervios craneales y otros signos segmentarios del tallo cerebral y el cerebelo; son típicos cuadriparesia, hemiparesia, deterioro sensorial unilateral o en ambos lados, o todos ellos, junto con diplopía, disartria y vértigo en diversas combinaciones.

Fisiopatología de la isquemia cerebral y el infarto isquémico

El infarto cerebral comprende en esencia dos procesos fisiopatológicos: uno, pérdida de la provisión de oxígeno y glucosa secundaria a oclusión vascular y, dos, una distribución de cambios en el metabolismo celular consecuentes al colapso de los procesos productores de energía, con desintegración de las membranas celulares. Es posible que tengan importancia terapéutica las observaciones de que algunos de los procesos celulares que conducen a la muerte neuronal no son irrevocables y pueden revertirse con una intervención temprana, mediante el restablecimiento del flujo sanguíneo, la prevención del ingreso de calcio en las células o la intervención en los procesos intermediarios relacionados con la muerte celular.

Factores vasculares En el centro de un accidente vascular cerebral isquémico se encuentra una zona de infarto. El tejido necrótico se edematiza con rapidez, en especial por el contenido excesivo de agua intracelular y entre las células. Debido a que la anoxia también causa necrosis y tumefacción del tejido cerebral (aunque en una distribución diferente), la falta de oxígeno debe ser un factor común para el infarto y la encefalopatía anóxica. Los efectos de la isquemia, sean funcionales y reversibles o estructurales e irreversibles, dependen de su grado y duración. Los bordes del infarto son hiperémicos, se nutren por colaterales meníngeas y en este sitio no hay daño del parénquima o sólo es mínimo.

Si se observa el encéfalo en el momento de la oclusión arterial, lo primero que se percibe es que la sangre venosa se oscurece por el aumento de la hemoglobina reducida. La viscosidad de la sangre y la resistencia a su flujo se incrementan y se produce estancamiento de los elementos formados dentro de los vasos. El tejido se torna pálido. Las arterias y las arteriolas se estrechan, sobre todo en las zonas pálidas. El restablecimiento del flujo en la arteria ocluida invierte el proceso y puede haber hiperemia discreta. Si la isquemia es prolongada, el estancamiento y el daño endotelial impiden la reanudación del flujo normal (el fenómeno "no reanudación del flujo" que se describe más adelante).

Heiss y Siesjo y otros estudiaron estos factores de flujo en animales de experimentación y Hossman los revisó con detalle. Estos investigadores identificaron el umbral crítico del flujo sanguíneo cerebral (FSC), medido por depuración de xenón, por debajo del cual ocurre el trastorno. En diversas especies animales, entre ellos macacos y gerbos, el nivel crítico fue de 23 ml/100 g/min (normal, 55 ml); el trastorno en la función se invertía si tras periodos breves el FSC se restablecía hasta niveles superiores. La reducción del FSC por debajo de 10 a 12 ml/100 g/min produjo infarto, sin influencia de la duración. En consecuencia, el nivel crítico de hiperperfusión que suprime la función y produce lesión tisular es un FSC de 12 a 23 ml/100 g/min. A este nivel de flujo sanguíneo el EEG se volvió lento y por debajo se hizo isoeléctrico. En la región de la perfusión marginal ("penumbra isquémica"), la concentración de K se incrementó (salida desde las células despolarizadas lesionadas) y el ATP y el fosfato de creatinina se agotaron, pero estas anomalías bioquímicas podían revertirse si la normalidad de la circulación se restablecía. El trastorno de la homeostasia del ion de calcio y la acumulación de ácidos grasos libres interfirieron con la recuperación total. El FSC de 6 a 8 ml/100 g/min, con agotamiento notable de ATP, incremento de K extracelular, aumento de Ca intracelular y acidosis celular, se

Figura 34-2. Distribución de las principales arterias del lado derecho que transportan sangre desde el corazón hacia el cerebro. También se ilustran los vasos colaterales que pueden modificar los efectos de la isquemia cerebral. Por ejemplo, la arteria comunicante posterior se une con la arteria carótida interna y las arterias cerebrales posteriores, y puede brindar anastomosis entre los sistemas carotídeo y basilar. Se muestran, sobre la convexidad, las anastomosis interarteriales subaracnoideas que enlazan las arterias cerebrales media, anterior y posterior; el inserto *A* ilustra que estas anastomosis son una red continua de arterias minúsculas que forman una zona limítrofe entre los territorios arteriales cerebrales principales. En ocasiones una arteria trigeminal persistente conecta las arterias carótida interna y basilar en un sitio proximal en relación con el círculo arterial de Willis, como se muestra en el inserto *B*. El inserto *C* ilustra las anastomosis entre las arterias carótidas interna y externa a través de la órbita. En el inserto *D* se indican las anastomosis totalmente extracraneales provenientes de las ramas musculares de las arterias cervicales con las arterias vertebral y carótida externa.

acompañó siempre de signos histológicos de necrosis, aunque éstos no fueron evidentes durante varias horas. Los ácidos grasos libres (que aparecen como fosfolipasas) se activan y destruyen los fosfolípidos de las membranas neuronales. Se acumulan prostaglandinas, leucotrienos y radicales libres y las proteínas y las enzimas intracelulares se desnaturalizan. A continuación se edematizan las células, un proceso llamado *edema celular* o *citotóxico* (véase pág. 550). Se afectan las mitocondrias por anormalidades similares, incluso antes que sean obvias otras alteraciones en las células.

En todos los comentarios sobre el accidente vascular cerebral isquémico y su tratamiento está implícita la existencia de una zona de "penumbra" que tiene un riego marginal y contiene neuronas viables. Es posible que esta zona exista en los bordes de un infarto, que en su centro tiene tejido dañado de manera irrevocable destinado a tornarse necrótico. Mediante el uso de diversos métodos, es posible demostrar esta penumbra vinculada con ciertos infartos, pero no en todos, y es difícil determinar el grado de daño tisular reversible. Se considera que las neuronas en la penumbra están "aturdidas" por

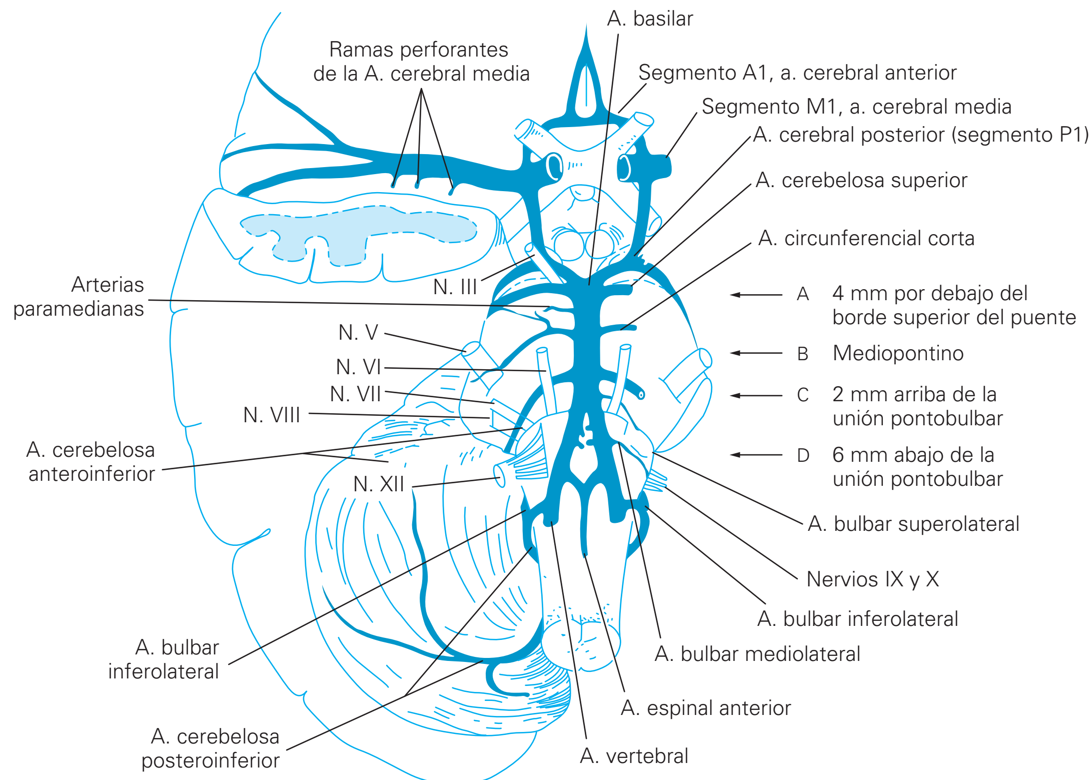


Figura 34-3. Diagrama del tallo cerebral que muestra los principales vasos del sistema vertebrobasilar (el círculo de Willis y sus ramas principales). Se utiliza el término M1 para referirse al segmento inicial (tallo) de la arteria cerebral media; A1, es el segmento inicial de la arteria cerebral anterior proximal a la arteria comunicante anterior; A2, es el segmento poscomún de la arteria cerebral anterior, y P1 y P2 son los segmentos precomún y poscomún correspondientes de la arteria cerebral posterior.

Las letras y las flechas de la derecha indican las alturas a las que se hicieron los cuatro cortes transversales que siguen: *A* = fig. 34-16; *B* = fig. 34-15; *C* = fig. 34-14; *D* = fig. 34-13.

Aunque los síndromes vasculares del puente y el bulbo raquídeo se designan mediante áreas sombreadas y bien delimitadas, debe apreciarse que puesto que los estudios clinicopatológicos satisfactorios son escasos, los esquemas no siempre representan el hecho establecido. Debe enfatizarse la frecuencia con la que los infartos no producen un síndrome bien reconocido y la tendencia especial de los síndromes a sobreponerse entre sí.

isquemia moderada y pueden salvarse si se restablece el flujo sanguíneo en un cierto periodo de tiempo. Igual que en todos los infartos, tiene un sitio la duración de la isquemia. Olsen y colaboradores pudieron demostrar zonas de penumbra con disminución del riego pero, como hecho interesante, encontraron que las regiones justo adyacentes a ellas tienen un riego mayor. Más aún, estos investigadores y otros demostraron que la elevación de la presión arterial sistémica o la mejoría de las propiedades reológicas del flujo sanguíneo en vasos pequeños mediante hemodilución mejora el flujo en la penumbra; sin embargo, los intentos para utilizar estas técnicas en trabajos clínicos han tenido un éxito variable.

Aquí se introduce de modo apropiado el fenómeno de *autorregulación* cerebrovascular. En una gama de presiones arteriales medias de 50 a 150 mmHg, los vasos pequeños de la pía son capaces de dilatarse y contraerse a fin de conservar el FSC en límites relativamente estrechos. Al final falla este ajuste en los extremos de la presión arterial, después de lo cual el FSC sigue pasivamente a la presión arterial sistémica y cae de manera precipitada o aumenta hasta niveles que dañan la pared de vasos pequeños. Los estados en que se exceden los límites de la autorregulación son los extremos de la encefalopatía hipertensiva, por un lado, y la insuficiencia circulatoria, por el otro, que se comentan en secciones ulteriores del capítulo.

Factores metabólicos El interés se ha centrado en la función de los neurotransmisores excitatorios, en particular el glutamato y el aspartato, que se forman a partir de intermediarios glucolíticos del ciclo de Krebs. Se observó que estos neurotransmisores, liberados por las células isquémicas, excitan las neuronas y producen entrada de Na y Ca en la célula. Se dice que estos cambios son la causa de la lesión celular irreversible. Éste es un tema de intensa investigación bioquímica y clínica. Algunos intentos actuales de terapéutica se dirigen a limitar la extensión del infarto mediante el uso de bloqueadores de un receptor particular de glutamato, los canales NMDA (*N*-metil-D-aspartato), uno de los diversos canales del calcio que se abren en condiciones de isquemia y ponen en movimiento una cascada de sucesos celulares, que culminan con la muerte neuronal. Sin embargo, incluso el bloqueo completo de los canales NMDA no evita la muerte celular, quizá porque la disfunción de otros diversos tipos de canales de calcio continúa. Las conductas novedosas sugieren la prevención del ingreso de calcio, pero los fármacos que bloquean los diversos canales de éste al parecer funcionan sólo si se administran antes del accidente vascular cerebral, lo que los vuelve imprácticos en la mayoría de las situaciones. La isquemia induce episodios bioquímicos adicionales, incluida la producción de radicales libres, que causan peroxidación y destrucción de la membrana celular exterior. Sin duda, es muy

probable que la cascada de acontecimientos intracelulares que conduce a la muerte neuronal sea más compleja de lo que se supone en la actualidad.

Sin embargo, el grado de disfunción del tejido neural no depende sólo de la activación de estos mecanismos en las neuronas. En la actualidad es claro que durante la isquemia se ejercen influencias muy tóxicas en células oligodendrogliales de la sustancia blanca. Más aún, la lesión de las neuronas y células oligodendrogliales aumenta en los tejidos cerebrales por una respuesta inflamatoria a la lesión inicial, que activa células endoteliales para que expresen moléculas de adherencia celular que pueden atraer más células inflamatorias y aumentar las concentraciones de proteasas inflamatorias (p. ej., metaloproteasas) y citocinas (como interleucina y quimiocinas). Estos acontecimientos se resumen en la revisión de Lo y colaboradores.

Es obvio que estos acontecimientos son muy complejos y activan múltiples fenómenos moleculares paralelos. La característica sobresaliente de estas vías moleculares es que proporcionan sitios para posibles intervenciones terapéuticas. Como ejemplo, es claro que a medida que falla la producción de ATP y se agotan los gradientes de energía, hay una acumulación considerable de ácido láctico en el tejido cerebral y ocurren todas las alteraciones consiguientes a la acidosis celular, que también pueden ser importantes para determinar la extensión del daño celular (véase las revisiones de Raichle y Plum). Myers y Yamaguchi demostraron que los macacos a los que se administraba glucosa por vía intravenosa antes de inducir paro cardiaco sufrían más lesión cerebral que los que se encontraban en ayuno o los que habían recibido tan sólo solución salina. Sugirieron que la concentración cerebral elevada de glucosa bajo condiciones anaerobias incrementa la glucólisis durante la crisis isquémica y que el lactato acumulado resulta neurotóxico. Con base en estas observaciones, Plum sugirió que el control escrupuloso de la glucosa sanguínea podría reducir el riesgo de infarto cerebral en pacientes diabéticos y otros con predisposición al accidente vascular cerebral y durante las condiciones de hiperglucemia potencial. La aplicación clínica de esta idea es difícil y sus ventajas aún no se establecen.

En cuanto a la lesión cerebral por anoxia, Ames y Nesbett estudiaron la retina del conejo en una cámara de inmersión en la que el O_2 y diversos sustratos podían alterarse de manera directa, no a través de los vasos sanguíneos. Encontraron que las células podían soportar la ausencia completa de O_2 durante 20 minutos. Después de 30 minutos de anoxia ocurrió una lesión extensa irreversible, reflejada por incapacidad del tejido para utilizar glucosa y sintetizar proteínas. La hipoglucemia redujo en mayor grado aún la tolerancia a la hipoxia, en tanto que esta tolerancia pudo prolongarse al disminuir las necesidades energéticas de las células (con incremento del magnesio en el medio). Ames sugirió que el periodo prolongado de tolerancia de las neuronas retinianas hasta la isquemia completa *in vitro*, en comparación con lo que ocurría *in vivo*, se relaciona con lo que él llamó fenómeno de no reflujo (tumefacción de las células endoteliales capilares que impide que la circulación se restablezca), como ya se dijo. La temperatura corporal es otro factor importante para cuantificar la extensión del infarto. Una reducción de incluso 2 a 3°C disminuye las necesidades metabólicas de las neuronas y aumenta su tolerancia a la hipoxia en 25 a 30%.

Estos hallazgos bioquímicos, celulares y del FSC permiten idear maniobras para restablecer el flujo sanguíneo dentro de la zona con riego marginalmente disminuido y salvar tejido cerebral, en particular porque bajo condiciones de isquemia parcial el tejido cerebral puede sobrevivir por periodos de cinco a seis horas o incluso más prolongados.

SÍNDROMES NEUROVASCULARES

El cuadro clínico resultante de oclusión de cualquier arteria difiere muy poco entre un paciente y otro; sin embargo, hay uniformidad suficiente para justificar la asignación de un síndrome típico a cada una de las arterias principales y sus ramas. Las descripciones que siguen se aplican sobre todo a los efectos clínicos de la isquemia y el infarto que se deben a embolia y trombosis. Una de las capacidades cardinales del neurólogo clínico es la identificación de síndromes neurovasculares específicos mediante un examen cuidadoso. Aunque la hemorragia dentro de un territorio vascular específico puede originar muchos de los mismos efectos, el cuadro clínico total es diferente porque suele abarcar el territorio de más de una arteria y, por su extensión profunda y sus efectos de presión, induce manifestaciones secundarias como cefalea, vómito, hipertensión y diversos signos de localización falsos, como se describió en los capítulos 17 y 31.

Arteria carótida

El sistema carotídeo está constituido por tres arterias principales, las carótidas primitiva, interna y externa. Como se indica en la figura 34-2, la arteria carótida primitiva derecha se origina en la escotadura esternoclavicular, a partir del tronco arterial braquiocefálico, y la carótida primitiva izquierda surge directamente desde el cayado aórtico. Las arterias carótidas primitivas ascienden por el cuello hasta el nivel de C4, justo por debajo del ángulo del maxilar inferior, donde cada una se divide en ramas externa e interna (algunas veces la bifurcación se localiza un poco por arriba o debajo de este punto).

La oclusión de la arteria carótida primitiva constituye menos de 1% de los casos de síndrome de la arteria carótida y los restantes se deben a enfermedad de la propia arteria. No obstante, la arteria carótida primitiva puede ocluirse por una placa ateromatosa en su origen, más a menudo en el lado izquierdo. Pueden ocurrir también estenosis u oclusión ateroescleróticas en la porción media de la arteria carótida primitiva años después de radioterapia de cabeza y cuello por cáncer laríngeo o de otro tipo. Los síntomas son escasos o no se presentan si la bifurcación es permeable, en algunos casos porque el flujo retrógrado desde la arteria carótida externa mantiene el flujo en la interna y la perfusión del encéfalo.

Como los síndromes causados por la oclusión de la arteria carótida primitiva son idénticos a los de oclusión de su rama interna, el resto de esta descripción se enfoca en la enfermedad de la *arteria carótida interna*. El territorio irrigado por este vaso y por sus ramas principales se ilustra en las figuras 34-4 a 34-6. Las manifestaciones clínicas de enfermedad ateroesclerótica trombótica de esta arteria son las más variables de cualquier síndrome vascular cerebral. A diferencia de otros vasos cerebrales, la arteria carótida interna no es un vaso terminal. En casi todas las personas se continúa con los vasos del círculo de Willis y de la órbita, y ninguna parte del encéfalo depende por completo de ella. Por lo tanto, la oclusión, que ocurre más a menudo en la primera porción de la arteria carótida interna (justo después de la bifurcación carotídea), suele ser silenciosa (30 a 40% de los casos).

Son dos los mecanismos por los que los accidentes vasculares cerebrales surgen a partir de ateroesclerosisy oclusión trombótica impuesta de la arteria carótida interna. (Los autores utilizan los términos *aterotrombótico* y *aterotrombosis* en este inciso y en secciones subsecuentes del capítulo para referirse a este mecanismo común de estenosis local, que conduce a la oclusión de las partes proximales de los vasos cerebrales o en sus orígenes en el tórax y el cuello; véase la pág. 686). Primero, la oclusión de la carótida puede dar lugar a un émbolo que puede producir un accidente vascular cerebral en el territorio de cualquiera de los vasos tributarios de la arteria carótida interna (arterias cerebrales media y anterior y sus ramas, como se describe más adelante). Esto se denomina embolia de *arteria a arteria*. Segundo, la oclusión de la arteria carótida puede resultar en isquemia en el campo distal (zona limítrofe o de la cuenca) en la región de menor perfusión entre los vasos ramifi-

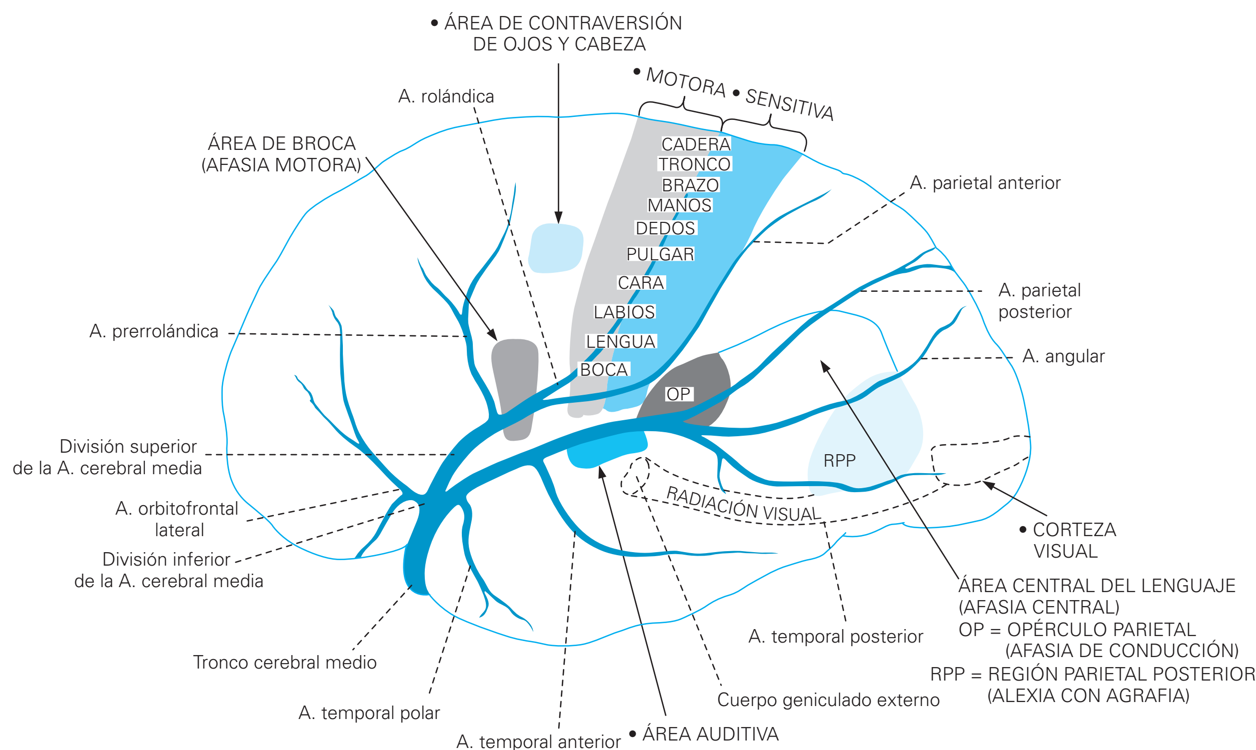


Figura 34-4. Esquema de un hemisferio cerebral por su cara lateral que muestra las ramas y la distribución de la **arteria cerebral media** y las principales regiones de localización cerebral. A continuación se listan las manifestaciones clínicas de infarto en el territorio de esta arteria y las regiones correspondientes de lesión cerebral.

Signos y síntomas	*Partes afectadas*
Parálisis de la cara, el brazo y la pierna contralaterales	Área motora somática para la cara y el brazo, y las fibras descendentes desde el área de la pierna que entran en la corona radiada
Trastorno sensitivo sobre la cara, el brazo y la pierna contralaterales (pinchazo de alfiler, toque con algodón, vibración, posición, discriminación de dos puntos, estereognosia, localización táctil, baragnosia, cutaneografía)	Área somatosensitiva para la cara y el brazo, y proyecciones talamoparietales
Trastorno motor del habla	Área de Broca y motora adyacente del hemisferio *dominante*
Afasia "central", sordera a las palabras, anomia, habla arrastrada, alexia, agrafia, acalculia, agnosia de los dedos, confusión entre derecha e izquierda (los últimos cuatro trastornos constituyen el síndrome de Gerstmann)	Área central del lenguaje y corteza parietooccipital del hemisferio *dominante*
Apractagnosia (amorfosíntesis), anosognosia, hemiasomatosognosia, negación unilateral, agnosia de la mitad izquierda del espacio exterior, "apraxia del vestido", "apraxia construccional", deformación de las coordenadas visuales, localización imprecisa en la mitad del campo, capacidad trastornada para juzgar la distancia, lectura desde arriba hacia abajo, ilusiones visuales	Por lo general, lóbulo parietal *no dominante*. La pérdida de la memoria topográfica suele deberse a una lesión no dominante y en ocasiones a una dominante
Hemianopsia homónima (a menudo cuadrantanopsia homónima superior)	Radiación óptica profunda en relación con la segunda circunvolución temporal
Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado opuesto	Campo contraversivo frontal o fibras de proyección que salen de éste
Reacción de evitación de las extremidades opuestas	Lóbulo parietal
Trastornos diversos:	
Ataxia de la extremidad o las extremidades contralaterales	Lóbulo parietal
Ataxia de Bruns o apraxia de la marcha	Lóbulos frontales (bilateral)
Pérdida o trastorno del nistagmo optocinético	Circunvolución supramarginal o parte inferior del lóbulo parietal
Apraxia cinética de las extremidades	Lesión cortical premotora o parietal
Movimientos en espejo	No se conoce la localización precisa de las lesiones causantes
Respiración de Cheyne-Stokes, hiperhidrosis contralateral, midriasis (en ocasiones)	No se conoce la localización precisa de las lesiones causantes
Hemiplejía motora pura	Porción superior de la rama superior de la cápsula interna y corona radiada adyacente

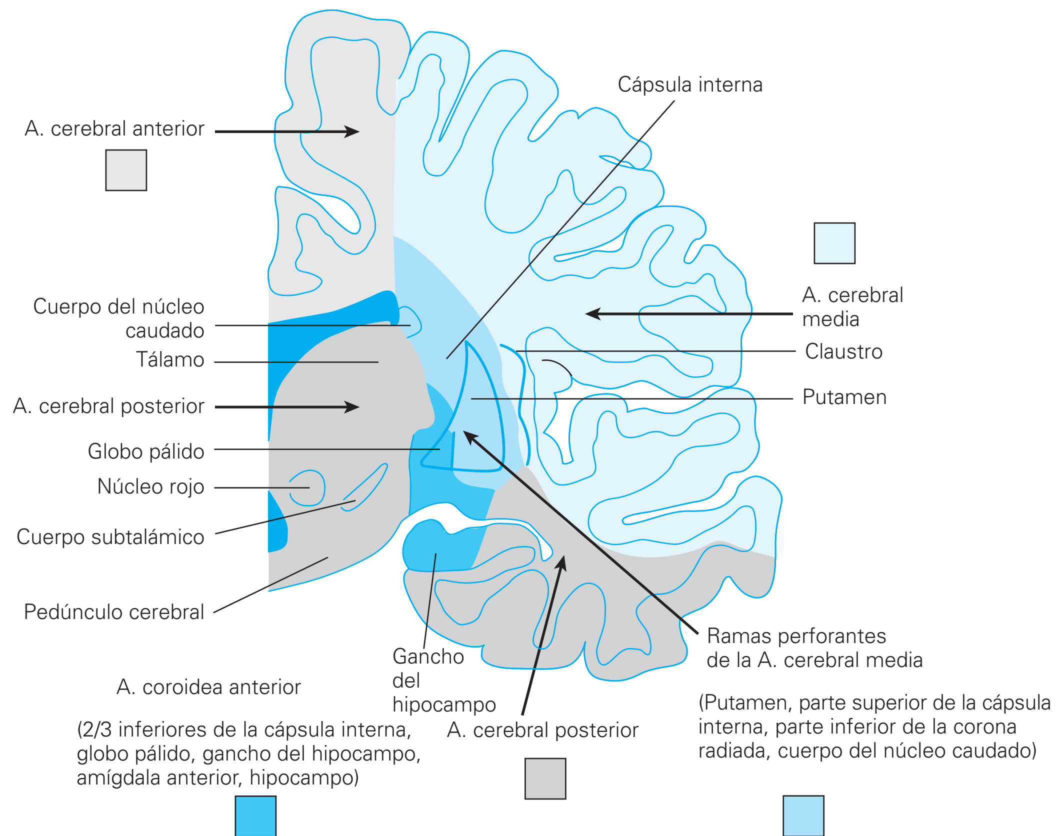


Figura 34-5. Esquema de un hemisferio cerebral, en corte coronal, que muestra los territorios de los vasos cerebrales principales.

cados principales. La falta de perfusión distal puede afectar cualquier parte del territorio de la arteria cerebral media; cuando la arteria comunicante anterior es muy pequeña, se afecta también el territorio de la arteria cerebral anterior ipsolateral. En los casos extremos en los que el círculo arterial de Willis no suministra comunicación hacia el lado de una arteria carótida ocluida, lo que aísla el hemisferio del riego sanguíneo proveniente de otro sitio, puede sobrevenir infarto masivo que afecta los dos tercios anteriores o todo el hemisferio cerebral, incluidos los núcleos basales. El infarto puede ocurrir en el territorio de ambos vasos si las dos arterias cerebrales anteriores se originan en un tronco común en un lado. El territorio irrigado por la arteria cerebral posterior se incluye también en el infarto cuando este vaso está alimentado por la carótida interna en vez de la arteria basilar (configuración fetal residual del origen de la arteria cerebral posterior).

Si una arteria carótida interna se ocluyó antes, la oclusión de la otra puede producir infarto cerebral bilateral. En estos casos es posible que los efectos clínicos consistan en coma con cuadriplejía y movimientos oculares conjugados “metronómicos” horizontales continuos. La oclusión de la porción intracraneal de la arteria carótida interna —por ejemplo debido a un émbolo en su parte distal— produce un cuadro clínico semejante al de la oclusión arterial cerebral media: hemiplejía contralateral, hemihipestesia y afasia (con compromiso del hemisferio dominante). Cuando el territorio cerebral anterior se ocluye pueden añadirse algunas de las características clínicas del cuadro anterior o todas ellas (véase más adelante). Por lo general, los pacientes con estos infartos grandes caen casi de inmediato en estado de somnolencia o estupor a causa de un efecto mal definido en el sistema reticular activador.

La cefalea —como regla localizada por arriba de la ceja— puede aparecer con trombosis o embolia de la arteria carótida, pero el dolor craneal no es invariable. La cefalea que se relaciona con oclusión de la arteria cerebral media tiende a ser más lateral, en la sien; la cefalea por oclusión de la cerebral posterior ocurre en el ojo o por detrás de él.

Cuando la circulación de una arteria carótida se trastorna, lo que reduce el flujo sanguíneo en los territorios de las arterias cerebrales media y anterior, la zona de isquemia máxima se halla entre ambos territorios vasculares (“zona limítrofe cortical”) o en las partes profundas del hemisferio, entre las áreas de las ramas lenticuloestriadas y los vasos penetrantes desde la convexidad (“zona limítrofe interna o profunda”). En el primer caso, el infarto ocupa una región en las partes altas de las cortezas parietal y frontal y la sustancia blanca subcortical correspondiente. Su tamaño depende de la suficiencia de los vasos colaterales. La debilidad que se produce suele afectar el hombro y la cadera más que la mano y la cara. En caso de estenosis carotídea crónica, la zona limítrofe cortical tiende a cambiar hacia abajo, en dirección de las porciones perisilvianas del territorio de la arteria cerebral media, incluso al grado de afectar los movimientos de la cara o producir afasia motora. La frecuencia con que la parte posterior del hemisferio queda indemne se refleja en la incidencia baja de afasia de tipo Wernicke y hemianopsia homónima persistente. Al trastornarse la perfusión de la llamada cuenca interna, los infartos de tamaños variables se encuentran en las porciones subfrontal y subparietal del centro semioval.

La situación es un tanto diferente en los casos de colapso circulatorio, casi siempre a causa de paro cardiaco, en el que la perfusión no sólo falla en las áreas de la cuenca entre las arterias cerebrales media y anterior, sino también entre las arterias cerebrales media y posterior. Por tanto, el infarto se sitúa dentro de una zona que se extiende hasta una cinta de forma cóncava de amplitud variable de la convexidad cortical del lóbulo frontal, hasta la parte alta del lóbulo parietal y por último a la unión occipitoparietal. También ocurren infartos más profundos, pero con más frecuencia adoptan la forma de extensiones contiguas del infarto cortical hacia la sustancia blanca subyacente. En ocasiones también pueden aparecer dos o más infartos separados después de los estados de hipoperfusión, pero éstos resultan ser porciones radiográficas visibles de una gran lesión de la zona limítrofe.

La arteria carótida interna nutre al nervio óptico y la retina, así como el encéfalo. Hay *ceguera monoocular transitoria* como síntoma intermitente antes del inicio del accidente vascular cerebral en cerca de 10 a 25% de los casos de oclusión carotídea sintomática. Aun así, la isquemia de la arteria central de la retina es una manifestación hasta cierto punto rara de oclusión de la arteria carótida, al parecer por el riego colateral eficiente en el globo ocular.

Aunque la mayor parte de las arterias cerebrales puede valorarse sólo de manera indirecta mediante el análisis de los efectos clínicos de la oclusión, se cuenta con medios más directos para

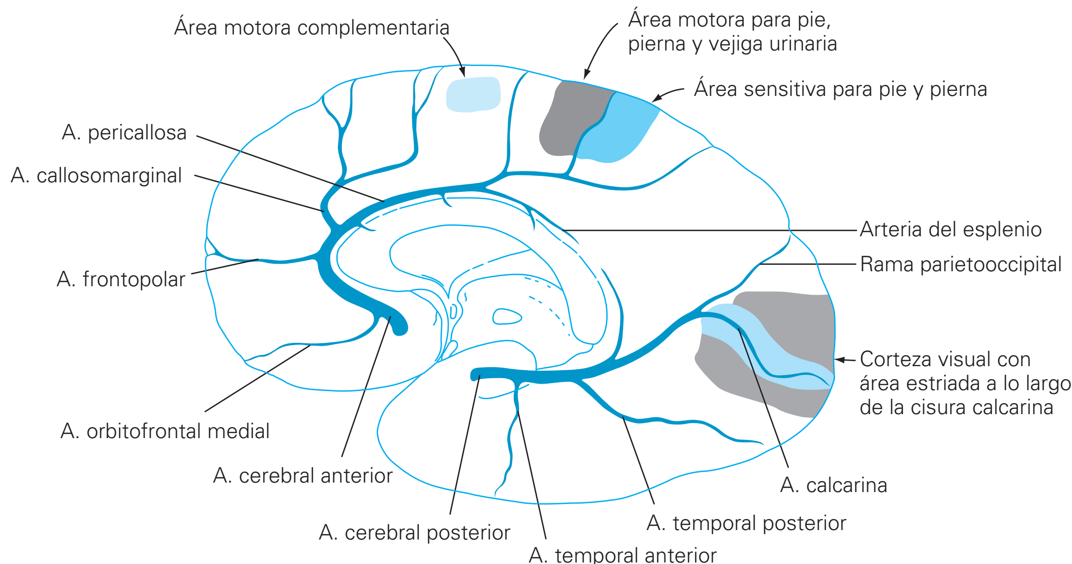


Figura 34-6. Esquema de un hemisferio cerebral, por su superficie medial, que muestra las ramas y la distribución de la **arteria cerebral anterior** y las regiones principales de localización cerebral. A continuación se listan las manifestaciones clínicas de infarto en el territorio de esta arteria y las regiones correspondientes de lesión cerebral. Asimismo, se muestra el trayecto de la rama principal de la **arteria cerebral posterior** en el lado medial del hemisferio.

Signos y síntomas	*Partes afectadas*
Parálisis del pie y la pierna opuestos	Área motora de la pierna
Grado menor de paresia del brazo opuesto	Afección del área cortical del brazo o de las fibras que descienden desde la misma hacia la corona radiada
Pérdida sensitiva cortical sobre dedos del pie, el pie y la pierna	Área sensitiva para el pie y la pierna
Incontinencia urinaria	Parte posteromedial de la circunvolución frontal superior (bilateral)
Reflejo de empuñadura contralateral, reflejo de succión, *gegenhalten* (rigidez paratónica), “temblor frontal”	Superficie medial del lóbulo frontal posterior (?)
Abulia (mutismo acinético), lentitud, retraso, falta de espontaneidad, susurros, inactividad motora, distracción refleja con las imágenes y los sonidos	Localización incierta: tal vez lesión superomedial cerca de la zona subcallosa
Trastorno de la marcha y la bipedación (“apraxia” de la marcha)	Frontoestriada inferomedial (?)
Trastorno mental (perseveración y amnesia)	No se conoce la localización
Fenómenos diversos: dispraxia de las extremidades izquierdas	Cuerpo calloso
Afasia táctil en las extremidades izquierdas	Cuerpo calloso
Paraplejía cerebral	Área motora de la pierna en ambos lados (a causa de oclusión bilateral de las arterias cerebrales anteriores)

Nota: no ocurre hemianopsia; la afasia transcortical es rara (pág. 423).

valorar las arterias carótidas primitiva e interna en el cuello. En la estenosis ateroesclerótica grave a nivel del seno carotídeo, con un trombo superpuesto o sin él, la auscultación suele revelar un *soplo,* que se escucha mejor con la campana del estetoscopio sostenida contra la piel lo bastante tensa para crear un sello (la presión excesiva crea un diafragma de la piel y filtra las frecuencias de tono bajo que son típicas del soplo de la estenosis carotídea). Algunas veces el soplo se debe a estenosis en el origen de la arteria carótida externa o es un soplo que se transmite desde la válvula aórtica y por tanto puede producir confusiones. La estenosis casi siempre se encuentra en el seno carotídeo si el soplo se escucha en el ángulo del maxilar inferior; se localiza en la arteria carótida primitiva o la subclavia cuando se escucha más hacia abajo en el cuello. Rara vez, la estenosis en arterias vertebrales o malformaciones vasculares en la base del cerebro pueden producir soplos que se escuchan en la nuca.

Son importantes la duración y calidad del soplo: los que se prolongan hasta la diástole y son de tono alto casi invariablemente se vinculan con una estenosis estrecha (luz <1.5 mm). Un signo adicional aunque poco frecuente de oclusión carotídea es la presencia de un soplo sobre la arteria carótida opuesta, que se escucha mejor al colocar la campana del estetoscopio sobre el globo ocular (soplo ocular). Como lo señalaron Pessin y colaboradores (1983), este soplo suele deberse a un incremento de la circulación a través del vaso permeable, pero en la experiencia de los autores hay igual número de casos en los que un soplo sobre el ojo representa en

cambio una estenosis en la porción intracraneal de la arteria carótida en ese lado. Es posible que no haya pulsación o esté palpablemente reducida en la arteria carótida primitiva en el cuello, la arteria carótida externa enfrente del oído y la arteria carótida interna en la pared lateral de la faringe, pero éstos son algunos de los signos menos seguros de enfermedad carotídea y la compresión muy vigorosa conlleva el riesgo de desalojar material de la placa. Asimismo, en presencia de oclusión de una de las arterias carótidas internas debe evitarse la compresión de la arteria carótida primitiva normal correspondiente porque puede precipitar síntomas neurológicos.

La presión de la arteria central de la retina se reduce en el lado de la oclusión o la estenosis grave de la arteria carótida y puede reconocerse mediante presión suave sobre el globo ocular mientras se observan los vasos que emanan de la cabeza del nervio óptico. La presión retiniana diastólica (que se mide con dinamometría oftálmica) menor de 20 mmHg suele indicar que la arteria carótida primitiva o la rama interna de ésta están ocluidas. Éstas y otras pruebas para estimar el flujo carotídeo se han sustituido en gran parte con la insonación ultrasónica y las MRI de la arteria carótida, pero aún tiene un gran valor el examen de la retina porque puede demostrar *émbolos* en las arterias retinianas, de aspecto blanco brillante o rojizo; éste es otro signo importante de enfermedad carotídea (esfacelo de colesterol cristalino de una úlcera ateromatosa).

Otros signos de oclusión carotídea incluyen brazos sin pulsos (como en la enfermedad de Takayasu, pág. 732), desmayos al levantarse desde la posición horizontal o pérdida recurrente del estado de alerta mientras se camina; cefalea y en ocasiones dolor ocular, retroorbitario y del cuello; ceguera transitoria unilateral o bilateral; pérdida visual unilateral o disminución de la visión durante el ejercicio, después de exposición a la luz intensa o al adoptar la posición erguida; atrofia y pigmentación de la retina; atrofia del iris, heterocromía del iris (color diferente entre uno y otro, que es un signo de oclusión carotídea al principio de la vida); leucomas (cicatrices corneales); anastomosis arteriovenosas peripapilares en la retina; atrofia óptica, y claudicación de los músculos del maxilar inferior.

El signo clínico cardinal de estenosis, ulceraciones y disecciones de la arteria carótida cerca de su origen en la arteria carótida primitiva son los ataques isquémicos transitorios. Se discute si éstos resultan de émbolos plaquetarios de fibrina o una disminución del flujo sanguíneo. Los AIT se comentan más adelante, pero en este inciso puede afirmarse que los AIT y la estenosis grave del vaso representan factores de riesgo importantes de accidente vascular cerebral.

Arteria cerebral media (ACM)

Esta arteria tiene ramas hemisféricas superficiales y profundas. A través de sus *ramas corticales* riega la parte externa (convexidad) del hemisferio cerebral (fig. 34-4). Su territorio cortical abarca: a) la corteza y la sustancia blanca de las porciones lateral e inferior del lóbulo frontal —incluidas las áreas motoras 4 y 6, los centros contraversivos para la mirada lateral— y el área motora del habla de Broca (hemisferio dominante); b) la corteza y la sustancia blanca del lóbulo parietal, incluidas la corteza sensitiva y las circunvoluciones angular y supramarginal, y c) las porciones superiores del lóbulo temporal y la ínsula, con inclusión de las áreas sensitivas del lenguaje de Wernicke. Las *ramas penetrantes profundas o lenticuloestriadas* de la arteria cerebral media irrigan el putamen, una parte de la cabeza y el cuerpo del núcleo caudado, la parte exterior del globo pálido, el brazo posterior de la cápsula interna y la corona radiada (fig. 34-5). El tamaño de la arteria cerebral media y el territorio que irriga son más grandes que los de las arterias cerebrales anterior y posterior.

Oclusión del tallo de la arteria cerebral media (M1) La arteria cerebral media puede ocluirse en su tallo (los radiólogos utilizan el término *M1* para indicar esta parte del vaso), que es la porción distal a su origen en la carótida interna distal y proximal a su bifurcación. Una oclusión en este sitio bloquea el flujo en los vasos penetrantes profundos pequeños y asimismo en las ramas corticales superficiales; de manera alternativa, una oclusión en el extremo distal del tallo bloquea los orificios de las divisiones de la arteria en el surco silviano pero no afecta los vasos penetrantes profundos más proximales. El cuadro de *oclusión total del tallo es de hemiplejía contralateral (cara, brazo y pierna), hemianestesia y hemianopsia homónima* (debido al infarto del cuerpo geniculado externo), con *desviación de la cabeza y los ojos hacia el lado de la lesión;* además, hay una *afasia* variable pero por lo general *global con lesiones hemisféricas izquierdas y anosognosia y amorfosíntesis con las del lado derecho* (véase cap. 22). Al inicio, el paciente puede estar embotado o estuporoso por un efecto mal definido de parálisis diseminada de la función neurológica. Una vez que se establecen completamente, los déficit motores, sensoriales y del lenguaje permanecen estáticos o mejoran muy poco a medida que transcurren meses y años. Si el sujeto es afásico de forma global por un periodo prolongado, rara vez se comunica otra vez con efectividad (véase cap. 23 en trastornos afásicos). La oclusión de ramas de la arteria cerebral media sólo origina partes del complejo sintomático. Si hay vasos colaterales adecuados en la superficie del hemisferio, sólo son obvios los componentes del accidente vascular cerebral referibles a las estructuras profundas (sobre todo hemiplejía que incluye las extremidades contralaterales y la cara, como se comenta más adelante, en "Oclusión del territorio profundo de la arteria cerebral media"), y no existen o son leves los elementos corticales (afasia, agnosia, etc.).

Al contrario de lo que indica la enseñanza tradicional, la oclusión del tallo de la arteria cerebral media por un trombo es relativamente rara (en la experiencia de los autores menos de 10% de las oclusiones de la arteria cerebral media); la embolia cerebral es una causa más común. Estudios anatomopatológicos durante los años demostraron que la mayor parte de las oclusiones cerebrales es trombótica; en cambio, casi todas las oclusiones de la cerebral media son embólicas (Fisher, 1975; Caplan, 1989). Los émbolos tienden a alojarse en el tallo o, con mayor frecuencia, se llevan a las ramas corticales superficiales; no más de uno en 20 entra en las ramas penetrantes profundas que se originan en el tallo. Sin embargo, la arteria cerebral media puede tornarse estenótica por ateroesclerosis. En varias series de estos casos, al accidente vascular cerebral permanente lo antecedieron AIT, que suscitaron un cuadro similar al de la estenosis carotídea (véase Day; Caplan).

Oclusión de la rama de la arteria cerebral media (ACM) (divisiones superior e inferior)

División superior Un émbolo que entra en la arteria cerebral media se alberga con más frecuencia en una de sus dos divisiones principales, la superior (que irriga las áreas de Rolando y prerrolándica) o la inferior (que perfunde las partes lateral del lóbulo temporal e inferior del lóbulo parietal). El infarto de gran magnitud en el territorio de la *división superior* produce un *déficit sensitivo motor denso en la cara, el brazo y, en menor extensión, la pierna contralateral, así como desviación ipsolateral de la cabeza y los ojos*, es decir, simula el síndrome de oclusión del tronco principal de la arteria cerebral media, excepto que el pie queda indemne y la pierna se afecta menos que el brazo y la cara ("parálisis braquiofacial"); el estado de alerta no se trastorna. Si la oclusión es prolongada (no una simple isquemia transitoria con desintegración del émbolo) se observa una mejoría lenta; después de unos cuantos meses el paciente es capaz de caminar con una pierna espástica, en tanto que el déficit motor del brazo y la cara persiste. El déficit sensitivo también puede ser profundo y parecerse al del infarto talámico (síndrome seudotalámico de Foix), pero es menos grave que el déficit motor y adopta la forma de estereoanestesia, agrafestesia, trastor-

nos del sentido de posición, localización táctil y discriminación de dos puntos, así como cambios variables en los sentidos del tacto, el dolor y la temperatura. Con *lesiones del lado izquierdo puede haber al principio afasia global, que cambia de manera gradual hasta afasia motora (de Broca)*, con mejoría de la comprensión de las palabras habladas y escritas y aparición de un habla sin esfuerzos, errática, gramaticalmente simplificada y cacofónica (cap. 23), o bien hay *afasia de Broca desde el principio*.

La oclusión embólica limitada a una de las *ramas de la división superior,* tal vez el accidente vascular cerebral que se observa más a menudo en la práctica clínica, produce un infarto más circunscrito que fracciona de forma adicional el síndrome descrito con anterioridad. En la oclusión de la rama frontal ascendente, el déficit motor se limita a la cara y el brazo sin afectar, o muy poco, la pierna y, si se debilitó de alguna manera esta última, mejora en poco tiempo; en lesiones del lado izquierdo el habla es discontinua y asintáctica, con comprensión normal (pág. 418). La oclusión embólica de las ramas rolándicas causa paresia sensorimotora con disartria grave pero pocas pruebas de afasia. La oclusión de una rama cortical-subcortical suele dar lugar a una monoplejía braquial. Es posible que la oclusión embólica de la parietal ascendente y otras ramas posteriores de la división superior no provoque un déficit sensorimotor sino tan sólo una afasia de conducción (pág. 421) y apraxia ideomotora bilateral. Hay muchos otros síndromes del accidente vascular cerebral limitado o combinaciones de los mencionados en relación con regiones pequeñas de daño en los lóbulos frontales, parietales o temporales. Casi todos ellos se comentan en el capítulo 22, al describir las lesiones en zonas particulares del encéfalo. Cabe esperar una mejoría en el transcurso de unas cuantas semanas a meses, pero con frecuencia persiste cierto remanente del problema original. Como se indicó, el territorio de la arteria cerebral media también puede tornarse isquémico por insuficiencia de la circulación sistémica, en especial si está estenosada la arteria carótida; ello suele simular oclusiones embólicas de ramas.

División inferior La oclusión de la *división inferior* de la arteria cerebral media es menos frecuente que la oclusión de la superior, pero también se debe casi siempre a embolia cardiógena. El resultado habitual en las lesiones del lado izquierdo es la *afasia de Wernicke*, que por lo general permanece estática durante días o semanas o un mes o dos, tras lo cual cabe esperar cierta mejoría (pág. 419). El déficit de la comprensión del lenguaje hablado y escrito puede ser en particular grave en los infartos menos extensos de las oclusiones de ramas (parietal superior, angular o temporal posterior). De nueva cuenta, tras unos cuantos meses, los déficit suelen mejorar, a menudo hasta el punto en que sólo son evidentes en los esfuerzos generados por el propio individuo para leer y copiar palabras o frases que se le presentan a la vista. En el caso de lesiones de los hemisferios derecho o izquierdo se reconocen con frecuencia *cuadrantanopsia superior o hemianopsia homónima* y, *en los del lado derecho, negación visual* y otros signos de amorfosíntesis; el estado confusional agitado, al parecer por lesión del lóbulo temporal, puede ser una característica mayor de las lesiones del hemisferio dominante y a veces también de algunas del no dominante.

Oclusión del territorio profundo de la arteria cerebral media (ACM) ("tallo de la ACM", M1) (infarto estriadocapsular) En lesiones profundas en el territorio de los vasos penetrantes de la arteria cerebral media se identifican varios síndromes interesantes (figs. 34-5 y 34-7). Casi todos se atribuyen a émbolos en el tallo de la arteria cerebral media, aunque en la mitad de los casos los estudios de imágenes muestran un vaso permeable; quizá unos cuantos son aterotrombóticos. Hay pocos estudios anatomopatológicos adecuados. Casi todas estas lesiones, aunque centradas en la profundidad de la sustancia blanca, son fragmentos de los patrones ya descritos del accidente vascular cerebral cortical-subcortical. El tipo más común en la experiencia de los autores ha sido un *infarto estriadocapsular grande,* similar al que informaron Weller y colaboradores. Todos sus pacientes tenían cierto grado de hemiparesia y una quinta parte afasia o heminegligencia. La afasia, cuando ocurre, tiende a ser una forma limitada del tipo de Broca o anomia y, según la experiencia de los autores, de corta duración. En caso de infartos pequeños profundos, los autores también encontraron más a menudo síndromes motores puros incompletos que afectan sólo el brazo y la mano sin alteración del lenguaje o negligencia; éstos son muy difíciles de diferenciar de los pequeños infartos corticales embólicos. Las lesiones en la corona radiada son más grandes que las lacunares típicas (véase más adelante) pero es probable que tengan una fisiopatología similar.

Foix y Levy, quienes describieron los efectos clínicos de las lesiones nucleares capsulares-basales y las superficiales corticales-subcorticales, encontraron muy pocas diferencias relevantes en el grado y el patrón de la hemiplejía y el trastorno sensitivo. Puede ocurrir hemianopsia homónima en caso de lesiones capsulares posteriores, pero debe distinguirse de la heminegligencia visual del espacio contralateral. Los infartos cerebrales bilaterales que afectan muchas de las regiones insulares-perisilvianas (opérculo anterior) se manifiestan como diplejía facioglosofaringomasticatoria (anartria sin afasia; véase Mao y col.).

Arteria cerebral anterior

Esta arteria, a través de sus ramas corticales, irriga las tres cuartas partes anteriores de la superficie medial del hemisferio cerebral correspondiente, incluidos la superficie medioorbitaria del lóbulo frontal, el polo frontal, una tira en la superficie lateral del hemisferio cerebral a lo largo del borde superior y las cuatro quintas partes anteriores del cuerpo calloso. Las ramas profundas, que se originan cerca del círculo arterial de Willis (proximales o distales a la arteria comunicante anterior), irrigan el brazo anterior de la cápsula interna, la porción inferior de la cabeza del núcleo caudado y la porción anterior del globo pálido (figs. 34-5 a 34-7). La más grande de estas ramas profundas es la arteria de Heubner.

Una vez más el cuadro clínico depende de la localización y el tamaño del infarto, que a su vez se relacionan con el sitio de la oclusión, el patrón del círculo arterial de Willis y otros factores modificadores de la isquemia que se mencionaron antes. Los casos bien estudiados de infarto en el territorio de la arteria cerebral anterior no son numerosos; de aquí que aún no se aclaren por completo los síndromes que se producen (consúltese a Brust, Bogousslavsky y Regli para encontrar una revisión de la bibliografía y una descripción de las anomalías del desarrollo de la arteria).

La oclusión del tronco de la arteria cerebral anterior, proximal a su conexión con la arteria comunicante anterior (el segmento A1 en la terminología de los neurorradiólogos), suele tolerarse bien, puesto que llega flujo colateral suficiente desde la arteria del lado opuesto. El trastorno máximo ocurre cuando ambas arterias se originan en un tronco cerebral anterior, caso en el que la oclusión de dicho tronco provoca un infarto de las porciones mediales y anteriores de ambos hemisferios cerebrales, además de paraplejía, incontinencia, síntomas abúlicos y afásicos motores y cambios de la personalidad por lesión del lóbulo frontal (cap. 22). La oclusión de las arterias cerebrales anteriores suele ser embólica, pero se conocen lesiones aterotrombóticas y se han descrito casos quirúrgicos (oclusión por operaciones en aneurismas comunicantes anteriores).

El infarto completo por *oclusión de una arteria cerebral anterior en un sitio distal a la arteria comunicante anterior (segmento A2) ocasiona un déficit sensitivo motor del pie y la pierna opuestos y, en menor grado, del hombro y el brazo, pero la mano y la cara quedan indemnes*. El trastorno motor tiene mayor importancia en el pie y la pierna que en la cadera y el muslo. La pérdida sensitiva ocurre sobre todo en las modalidades de discriminación y es leve o está ausente en algunos casos. La cabeza y los ojos pueden desviarse hacia el lado de la lesión. Incontinencia urinaria y

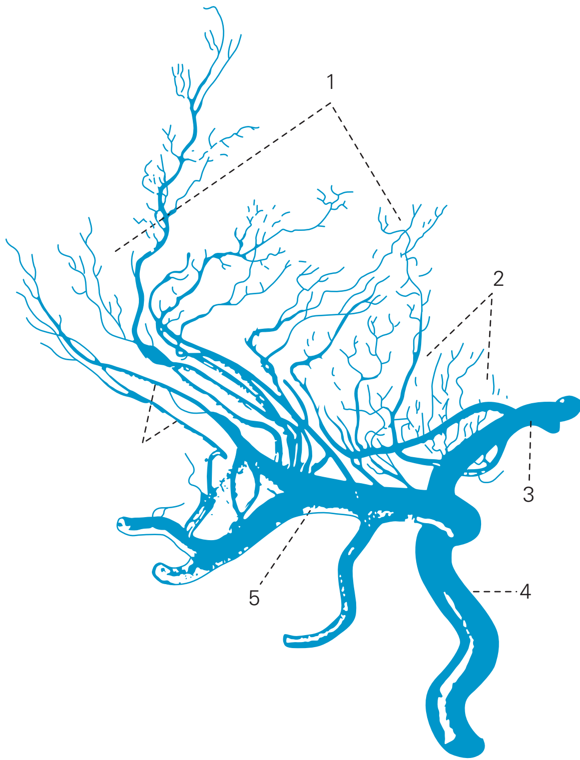


Figura 34-7. Preparaciones por corrosión con plásticos que muestran ramas penetrantes de las arterias cerebrales anterior y media. 1) Arterias lenticuloestriadas laterales. 2) Arteria de Heubner y arterias lenticuloestriadas mediales. 3) Arteria cerebral anterior. 4) Arteria carótida interna. 5) Arteria cerebral media. (Tomada de Krayenbühl y Yasargil, con autorización.)

reflejo de empuñadura contralateral, además de rigidez paratónica (*gegenhalten*), pueden ser evidentes. Con oclusión del lado izquierdo pueden sobrevenir apraxia simpática del brazo y la pierna izquierdos o movimientos involuntarios del brazo izquierdo mal dirigidos (brazo o mano extraños). Asimismo, es posible observar afasia motora transcortical (pág. 423) en las oclusiones de la rama de Heubner de la arteria cerebral anterior izquierda. Alexander y Schmitt describen casos en los que la hemiplejía derecha (predominante en la pierna) con respuesta de empuñadura y búsqueda de la mano derecha y apraxia bucofacial se acompaña de disminución o ausencia del habla espontánea, agrafia, habla telegráfica elaborada y capacidad limitada para designar los objetos y elaborar listas de palabras, pero con preservación impresionante de la capacidad para repetir las frases habladas y escritas (afasia motora transcortical). Los *trastornos de la conducta* que pueden pasar inadvertidos son abulia, que se manifiesta como lentitud y falta de espontaneidad en todas las reacciones; mutismo o tendencia a susurrar cuando se habla, y distracción. Las oclusiones de ramas de la arteria cerebral anterior producen sólo fragmentos del síndrome total, casi siempre debilidad espástica o pérdida de la sensibilidad cortical en el pie y la pierna opuestos.

Con la oclusión de *ramas penetrantes de la arteria cerebral anterior* en uno o ambos lados, suelen afectarse el segmento anterior de la cápsula interna y el caudado. En una serie de 18 casos unilaterales de infartos de la región del caudado que recopilaron Caplan y colaboradores, 13 de ellos mostraron hemiparesia transitoria. Disartria y abulia o agitación e hiperactividad también fueron frecuentes. Se observó tartamudez y dificultades del lenguaje en dos casos de lesiones del lado izquierdo y negligencia visuoespacial en tres del lado derecho. Es difícil determinar en qué extensión estos síntomas se debieron a enfermedad de las estructuras contiguas. En los casos de infarto bilateral de los caudados se observó un síndrome caracterizado por falta de atención, abulia, mente olvidadiza y algunas veces agitación y psicosis. La coreoatetosis transitoria y otras discinesias también se atribuyen a la isquemia de los núcleos basales que algunas veces ocurre bajo condiciones de bipedación y ejercicio prolongados (Caplan y Sergay; Margolin y Marsden).

Arteria coroidea anterior

Ésta es una arteria larga y estrecha que nace de la arteria carótida interna, justo por arriba del origen de la arteria comunicante posterior. Irriga el segmento interno del globo pálido y el brazo posterior de la cápsula interna, así como diversas estructuras contiguas que incluyen (en algunos pacientes) la cintilla óptica (fig. 34-5); luego penetra en el asta temporal del ventrículo lateral, donde irriga el plexo coroideo y se anastomosa con la arteria coroidea posterior.

Sólo se conocen unos cuantos estudios clinicopatológicos completos del síndrome consecutivo a la oclusión de esta arteria. Foix y colaboradores encontraron que consisten en *hemiplejía contralateral, hemihipestesia y hemianopsia homónima* por afección del brazo posterior de la cápsula interna y la sustancia blanca posterolateral en relación con ella, a través de la cual pasa el fascículo geniculocalcarino. En casi todos los casos *no se afectan notablemente las funciones cognitiva y lingüísticas*. Esta combinación de deterioro motor, sensorial y visual extensos en un paciente con lenguaje y cognición bien preservados diferencia este síndrome del accidente vascular cerebral de los síndromes más comunes que incluyen las arterias cerebrales mayores. Decroix y colaboradores informaron 16 casos (identificados mediante CT) en los que la lesión se encontraba al parecer en el territorio vascular de esta arteria. En la mayor parte, el síndrome clínico fue menos importante de lo que cabría esperar con bases anatómicas. Con lesiones del lado derecho puede haber negligencia espacial izquierda y apraxia construccional; los trastornos leves del habla y el lenguaje pueden acompañar a las lesiones del lado izquierdo. Hupperts y colaboradores discutieron las controversias respecto de los efectos de la oclusión de la arteria coroidea anterior y en particular la variabilidad de su irrigación en la región paraventricular posterior de la corona radiada y las regiones adyacentes. Con base en un estudio de CT concluyeron que no había un síndrome uniforme atribuible a la oclusión de este vaso y que en la mayor parte de los casos el territorio de irrigación estaba sobrepuesto por vasos circundantes pequeños. Desde luego, en ambos estudios las lesiones tal vez se extendieron más allá del territorio de esta arteria, puesto que se carece de la confirmación *post mortem*. Debe recordarse que durante algún tiempo la arteria coroidea anterior se ligó por medios quirúrgicos para abolir el temblor y la rigidez de la enfermedad de Parkinson unilateral, sin que se produjeran estos efectos isquémicos.

Arterias vertebrobasilar y cerebral posterior

Arteria cerebral posterior En cerca de 70% de las personas ambas arterias cerebrales posteriores nacen de la bifurcación de la arteria basilar y sólo las delgadas ramas arteriales comunicantes posteriores unen este sistema con las carótidas internas. En 20 a 25% de los casos una arteria cerebral posterior surge de la arteria basilar en la forma usual, pero la otra lo hace en la carótida interna, la denominada circulación fetal persistente; en los casos restantes ambas se originan en las carótidas correspondientes.

La configuración y las ramas del *segmento proximal de la arteria cerebral posterior* (segmento P1) se ilustran en las figuras 34-6, 34-8 y 34-9. Las *ramas interpedunculares*, que nacen

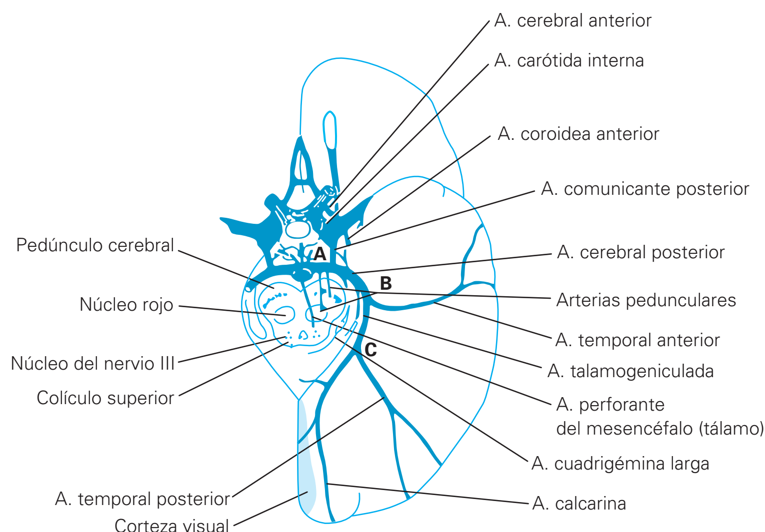


Figura 34-8. Superficie inferior del encéfalo que muestra las ramas y la distribución de la **arteria cerebral posterior** y las estructuras principales que irriga. Abajo se listan las manifestaciones clínicas producidas por el infarto en su territorio y las regiones lesionadas correspondientes.

Signos y síntomas	*Partes afectadas*
Territorio central	
Síndrome talámico: pérdida sensitiva (todas las modalidades), dolor espontáneo y disestesias, coreoatetosis, temblor de intención, espasmos de la mano, hemiparesia leve	Núcleo ventral posterolateral del tálamo en el territorio de la arteria talamogeniculada. La afección del núcleo subtalámico adyacente o de sus conexiones con el pálido da por resultado hemibalismo y coreoatetosis
Síndrome talamoperforado: 1) ataxia cerebelosa superior cruzada; 2) ataxia cerebelosa inferior cruzada con parálisis del tercer nervio ipsolateral (síndrome de Claude)	Fascículo dentadotalámico y tercer nervio naciente
Síndrome de Weber: parálisis del tercer nervio y hemiplejía contralateral	Tercer nervio naciente y pedúnculo cerebral
Hemiplejía contralateral	Pedúnculo cerebral
Parálisis o paresia de los movimientos oculares verticales, desviación de la mirada, reacciones pupilares perezosas a la luz, miosis ligera y ptosis (pueden añadirse nistagmo de retracción y párpados “apretados o fruncidos”)	Fibras supranucleares del tercer nervio, tegmento mesencefálico alto ventral en relación con el colículo superior (núcleo de Cajal, núcleo de Darkschevich, núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medial y comisura posterior)
Temblor atáxico o postural contralateral	Fascículo dentadotalámico (?) después de la decusación. No se conoce el sitio preciso de la lesión
Ataques de descerebración	Lesión de los fascículos motores entre los núcleos rojo y vestibular
Territorio periférico	
Hemianopsia homónima	Corteza calcarina o radiación óptica: puede haber hemiacromatopsia. Se preserva la visión macular o central si el área estriada posterior está indemne
Hemianopsia homónima bilateral, ceguera cortical, impercepción o negación de la ceguera; acromatopsia, incapacidad para ver los movimientos de vaivén, incapacidad para percibir los objetos no localizados a nivel central, apraxia de los movimientos oculares, incapacidad para contar o enumerar objetos	Ambos lóbulos occipitales, tal vez con afección de la región parietooccipital
Dislexia sin agrafia, anomia de los colores	Lesión calcarina dominante y parte posterior del cuerpo calloso
Defecto de la memoria	Lesión de las porciones inferomediales de ambos lóbulos temporales; en ocasiones sólo en el lado dominante
Desorientación topográfica y prosopagnosia	Circunvoluciones calcarina y lingual no dominantes, casi siempre bilateral
Simultagnosia	Corteza visual dominante, a veces bilateral
Alucinaciones visuales no formadas, metamorfopsia, telopsia, extensión visual ilusoria, palinopsia, deformación de los contornos, fotofobia	Corteza calcarina

Nota: se omitió el temblor en reposo por la incertidumbre de su ocurrencia en el síndrome de la arteria cerebral posterior. Pueden ocurrir alucinaciones pedunculares en las lesiones isquémicas talámicas y subtalámicas, pero la localización precisa de la lesión se desconoce.



Figura 34-9. Arterias cerebral posterior y basilar. (Tomada de Krayenbühl y Yasargil, con autorización.)

Fig. 34-9A: arteria cerebral posterior	*Regiones de riego vascular*
A. Segmento circular o proximal	
1) Arterias paramedianas (interpedunculares, intercrurales, perforantes)	Sustancia negra, núcleo rojo, cuerpo mamilar, nervio oculomotor, nervio troclear
2) Arterias cuadrigéminas	Colículos
3) Arterias talámicas (medial y lateral)	Núcleo central, núcleo medial, núcleo ventrolateral del tálamo, pulvinar, cuerpo geniculado externo, cápsula interna (porción posterior)
4) Arterias coroideas posteriores mediales	
5) Arterias premamilares (de la arteria comunicante posterior)	Epitálamo, tálamo, plexo coroideo, glándula pineal
6) Arteria peduncular	Tuber cinereum, pedúnculo cerebral, núcleos centrales del tálamo, núcleos del hipotálamo, quiasma óptico
7) Arterias coroideas laterales posteriores (anteriores y posteriores)	Circunvolución del hipocampo, cuerpo geniculado externo, pulvinar, fascia dentada, hipocampo, corteza basal anterior del lóbulo temporal, plexo coroideo del asta temporal, trígono, núcleos dorsolaterales del tálamo
B. Segmento cortical o distal	
8) Arteria occipital lateral	Superficies laterobasales de los lóbulos temporal y occipital
a) Arterias temporales anteriores	
b) Arterias temporales medias	
c) Arterias temporales posteriores	
9) Arteria occipital medial	
a) Arteria callosa dorsal	Esplenio
b) Arteria parietal posterior	Cúneo, precúneo
c) Arteria occipitoparietal	
d) Arterias calcarinas	Circunvolución calcarina, polo occipital
e) Arteria occipitotemporal	Lóbulo occipital laterobasal

Fig. 34-9B: arteria basilar

B Arteria basilar
Cr Arteria comunicante posterior
1) Arterias talámicas
2a) Arteria coroidea medial posterior
2b) Arteria coroidea lateral posterior
3) Arteria callosa dorsal
4) Arteria occipital medial
   a) Arterias parietales posteriores
   b) Arterias occipitoparietales
   c) Arterias calcarinas
5a) Arterias temporales anterior y media
5b) Arteria temporal posterior

justo por arriba de la bifurcación basilar, irrigan los núcleos rojos, la sustancia negra de ambos lados, las porciones mediales de los pedúnculos cerebrales, los núcleos y los nervios oculomotor y troclear, la sustancia reticular de la parte alta del tallo cerebral, la decusación de los brazos conjuntivos (pedúnculos cerebelosos superiores), los fascículos longitudinales mediales y los lemniscos mediales. La porción de la arteria cerebral posterior que origina las ramas interpedunculares (la porción entre la bifurcación de la arteria basilar y el ostium de la arteria comunicante posterior) se conoce también como *arteria mesencefálica* o *arteria comunicante basilar.*

Las *ramas perforantes talámicas* (llamadas también *arterias talámicas paramedianas*) nacen en un sitio más distal, cerca de la unión de las arterias cerebral posterior y comunicante posterior (segmento P2 de la arteria), e irrigan las partes inferior, medial y anterior del tálamo. Como señaló Percheron (cuyo nombre se aplica a menudo a estos vasos), la configuración arterial de las arterias perforantes talámicas varía en gran medida: en algunos casos éstas nacen de manera simétrica, una de cada lado; en otros, ambas arterias nacen del mismo tronco cerebral posterior, ya sea por separado o por un tronco común que después se bifurca. En este último caso, un tronco cerebral posterior irriga los territorios talámicos mediales de ambos lados y la oclusión de esta arteria o un tronco paramediano común produce lesión bilateral en forma de mariposa en las porciones mediales del diencéfalo. Las ramas *talamogeniculadas* se originan en un sitio aún más distal al cuerpo geniculado externo, e irrigan éste y las partes central y posterior del tálamo. Las ramas mediales que nacen de la arteria cerebral posterior, conforme ésta rodea al mesencéfalo, irrigan la porción lateral del pedúnculo cerebral, el tegmento lateral y los colículos cuadrigéminos y la glándula pineal. Las ramas coroideas posteriores discurren hacia la parte posterosuperior del tálamo, el plexo coroideo, las partes posteriores del hipocampo y el salterio (decusación de las vías eferentes del hipocampo).

Las *ramas* terminales o *corticales de la arteria cerebral posterior* irrigan la parte inferomedial del lóbulo temporal y la porción medial del lóbulo occipital, incluidos la língula, el cúneo, el precúneo y las áreas visuales de Brodmann 17, 18 y 19 (figs. 34-6, 34-8 y 34-9).

La oclusión de la arteria cerebral posterior puede producir una mayor variedad de efectos clínicos que la oclusión de cualquier otra arteria, puesto que la parte alta del tallo cerebral, en la que se aglomeran estructuras importantes, y las porciones inferomediales de los lóbulos temporal y occipital se encuentran dentro de su dominio. Desde luego, el sitio de la oclusión y la distribución del círculo arterial de Willis determinan en gran medida la localización y la extensión del infarto resultante. Por ejemplo, la oclusión proximal a la arteria comunicante posterior puede ser asintomática o tener sólo efectos transitorios si el flujo sanguíneo colateral es suficiente desde el vaso cerebral posterior opuesto (figs. 34-8 y 34-9). Incluso en un punto distal a la arteria comunicante posterior, la oclusión puede producir hasta cierto punto pocos trastornos si el flujo a través de las colaterales de la zona limítrofe de las arterias cerebrales anterior y media es suficiente.

En la serie de accidentes vasculares cerebrales de la arteria cerebral posterior que estudiaron Milandre y colaboradores las causas fueron en general similares a las de los accidentes vasculares cerebrales en otros territorios, excepto porque la incidencia de oclusión ateroesclerótica fue sorprendentemente elevada (35 pacientes) en contraste con los accidentes de tipo cardioembólico (15 individuos). Dos accidentes vasculares cerebrales se atribuyeron a migraña. La experiencia de los autores difiere en que la proporción de presuntas oclusiones embólicas ha sido mucho mayor que la de otras causas.

Por conveniencia para la exposición resulta útil dividir los diversos síndromes de la arteria cerebral posterior en tres grupos: a) anteriores y proximales (que afectan las ramas interpedunculares, perforantes talámicas y talamogeniculadas), b) corticales (ramas temporal inferior y occipital medial) y c) bilaterales.

Síndromes anteriores y proximales (véanse figs. 34-9 y 34-10) El *síndrome talámico de Déjerine y Roussy* (pág. 141) ocurre después de infarto de los núcleos sensitivos de relevo en el tálamo, como resultado de oclusión de las ramas talamogeniculadas. Se observa una pérdida sensitiva profunda y cutánea, por lo general grave, del lado opuesto del cuerpo, incluidos el tronco y la cara, acompañada de hemiparesia transitoria. Puede unirse al cuadro hemianopsia homónima. En algunos casos hay una pérdida sensitiva disociada —los sentidos del dolor y la temperatura están más afectados que los del tacto, la vibración y la posición— o sólo una parte del cuerpo se torna anestésica. Empero, una vez más, la característica distintiva es pérdida sensorial que incluye la totalidad del hemicuerpo hasta la línea media. La sensibilidad empieza a recuperarse después de cierto periodo y el paciente puede entonces experimentar dolor, parestesias e hiperpatía en las partes afectadas. El síndrome parestésico doloroso puede persistir durante años. También es posible que se presente distorsión del gusto, postura atetósica de la mano y alteración del estado de ánimo. Con infarto del diencéfalo y estructuras adyacentes, algunas veces se observan manía y depresión, pero los datos suelen ser incompletos.

Los *síndromes del cerebro medio central y subtalámicos* se deben a oclusión de las ramas interpedunculares de la arteria cerebral posterior. Los síndromes clínicos incluyen parálisis de la mirada vertical, estupor o coma. Los síndromes de las *arterias paramedianas,* incluida la arteria cerebral posterior proximal, tienen como características principales una parálisis del tercer nervio combinada con hemiplejía contralateral (*síndrome de Weber*), temblor atáxico contralateral (*síndrome de Benedikt*) o ataxia y hemiparesia (*síndrome de Claude*), como se resume en el cuadro 34-3 en la página 681.

Los *síndromes talámicos anteromediales inferiores* ocurren después de oclusión de las ramas perforantes talámicas. En estos casos el efecto más común es un trastorno de los movimientos extrapiramidales (hemibalismo o hemicoreoatetosis o, menos a menudo, asterixis). Pérdida sensitiva profunda, hemiataxia o temblor pueden añadirse en diversas combinaciones. El hemibalismo casi siempre se debe a oclusión de una rama pequeña para el núcleo subtalámico (de Luys) o sus interconexiones con el globo pálido. La oclusión de la(s) rama(s) talámica paramediana a los núcleos

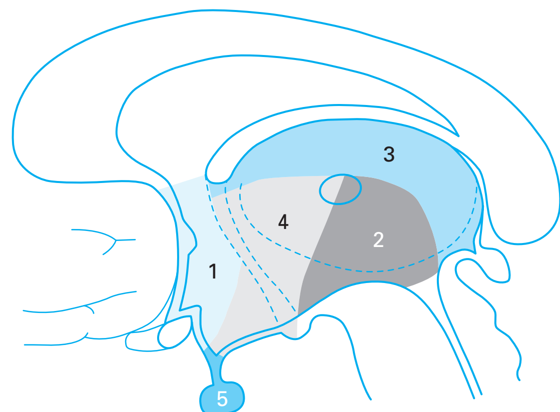


Figura 34-10. Esquema de la vascularización del diencéfalo. Distribución de: 1) arteria cerebral anterior; 2) arteria cerebral posterior; 3) arterias coroideas anterior y posterior; 4) arteria comunicante posterior, y 5) arteria carótida interna. (Tomada de Krayenbühl y Yasargil, con autorización.)

talámicos mediodorsales o al núcleo mediodorsal dominante (izquierdo) es un sustrato reconocido del síndrome amnésico vascular (Korsakoff); como se comenta más adelante, éste simula infarto del hipocampo por oclusión de la rama temporal medial de la arteria cerebral posterior.

Síndromes corticales unilaterales La oclusión de las ramas para los lóbulos temporal y occipital origina hemianopsia homónima a causa de afección del área receptora visual primaria (corteza calcarina o estriada) o de las fibras geniculocalcarinas convergentes. Puede ser incompleta y afectar los cuadrantes superiores de los campos visuales más que a los inferiores (cap. 13). Es posible que la visión macular o central se preserve por colateralización del polo occipital desde ramas distales de las arterias cerebrales medias (o anteriores). También puede haber alucinaciones visuales en las partes ciegas de los campos visuales (Cogan) o metamorfopsia y palinopsia (Brust y Behrens).

Los infartos corticales posteriores del hemisferio dominante causan alexia (con agrafia o sin ella), anomia (afasia amnésica) y diversas agnosias visuales y, rara vez, algún grado de trastorno de la memoria. Las anomias (disnomias) son más graves para los colores, pero también se trastorna la capacidad para expresar el nombre de otros materiales que se presentan a la vista como imágenes, notas musicales, símbolos matemáticos y objetos manipulables. Tal vez el paciente trate los objetos con familiaridad —es decir, describe sus funciones y los emplea en forma correcta— pero no puede decir sus nombres. La disnomia a los colores y la afasia amnésica se encuentran más a menudo en este síndrome que en caso de alexia. La gravedad del defecto de la memoria de retención varía y puede o no mejorar con el paso del tiempo. Estos síndromes se describen en los capítulos 22 y 23.

La oclusión arterial proximal completa produce un síndrome que combina los síndromes cortical y proximal anterior en parte o en su totalidad. La lesión vascular puede ser un émbolo o un trombo ateroesclerótico.

Síndromes corticales bilaterales Pueden aparecer como resultado de infartos sucesivos o de una sola oclusión embólica o trombótica de la parte alta de la arteria basilar, en especial si las arterias comunicantes posteriores son inusualmente pequeñas.

Las lesiones bilaterales de los lóbulos occipitales, si son extensas, causan "ceguera total de tipo cortical", es decir, hemianopsia homónima bilateral, algunas veces acompañada de alucinaciones visuales no estructuradas. Los reflejos pupilares están preservados y los discos ópticos parecen normales. En ocasiones, el paciente no se percata de que está ciego y puede negarlo incluso cuando se le indica que lo está (síndrome de Anton). Con más frecuencia, las lesiones son incompletas y un sector de los campos visuales, por lo general en un lado, permanece intacto. Cuando el residuo intacto es pequeño, la visión puede fluctuar de un momento a otro cuando el individuo intenta capturar la imagen en el islote de visión intacta, en cuyo caso podría inferirse histeria de manera incorrecta. El síndrome de Balint (pág. 406) es otro efecto de las lesiones bilaterales de la zona del límite occipitoparietal. En las lesiones bilaterales confinadas a los polos occipitales puede presentarse sólo una pérdida de la visión central (escotomas centrales homónimos). En las lesiones del polo occipital de ubicación más anterior se reconocen escotomas paracentrales homónimos o los polos occipitales pueden respetarse, lo que deja al sujeto sólo con visión central. Los defectos de los campos visuales horizontales o altitudinales se deben casi siempre a lesiones que afectan los labios superior o inferior de los surcos calcarinos.

Con lesiones bilaterales que comprenden las porciones inferomediales de los lóbulos temporales, el trastorno de la memoria puede ser grave y simular el estado amnésico de Korsakoff. En varios de los pacientes de los autores un solo infarto del lado izquierdo de la parte inferomedial del lóbulo temporal trastornó también la memoria de retención. El estado amnésico y sus acompañantes se describe en los capítulos 21 y 22. Las lesiones mesiotemporooccipitales bilaterales pueden relacionarse con falta de reconocimiento de los rostros (prosopagnosia). Éstos y otros efectos de las lesiones temporales y occipitales se discuten en los capítulos 13 y 22.

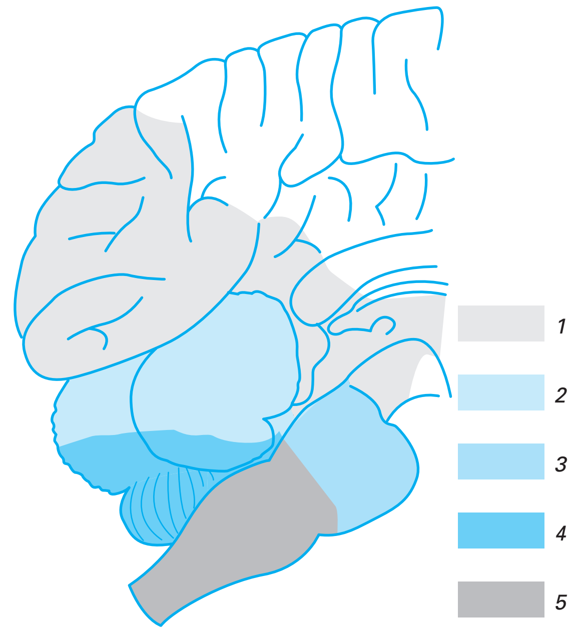


Figura 34-11. Regiones irrigadas por el segmento posterior del círculo arterial de Willis, vista lateral: 1) arteria cerebral posterior; 2) arteria cerebelosa superior; 3) arterias basilar y cerebelosa superior; 4) arteria cerebelosa posteroinferior, y 5) arteria vertebral (arteria cerebelosa posteroinferior, arteria espinal anterior, arteria espinal posterior).

Arteria vertebral Las vertebrales son las arterias principales del bulbo raquídeo; cada una irriga las tres cuartas partes inferiores de la pirámide, el lemnisco medial, toda o casi toda la región retroolivar (bulbar lateral), el cuerpo restiforme y la porción inferoposterior del hemisferio cerebeloso (figs. 34-11 y 34-12). Los tamaños relativos de las arterias vertebrales varían en grado considerable y en cerca de 10% de los casos un vaso es tan pequeño que el otro es en esencia la única arteria que irriga el tallo cerebral. En estos últimos

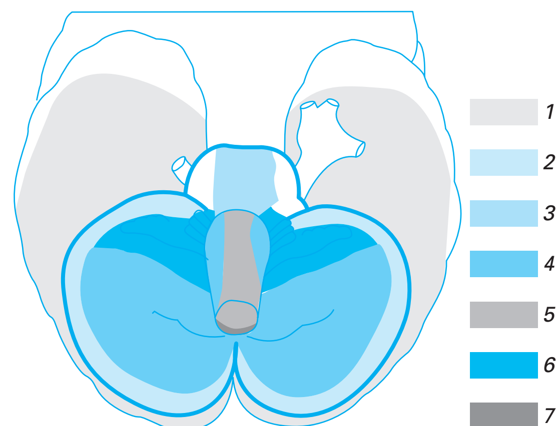


Figura 34-12. Regiones irrigadas por el segmento posterior del círculo arterial de Willis, vista basal: 1) arteria cerebral posterior; 2) arteria cerebelosa superior; 3) ramas paramedianas de la arteria basilar y la arteria espinal; 4) arteria cerebelosa posteroinferior; 5) arteria vertebral; 6) arteria cerebelosa anteroinferior, y 7) arteria espinal dorsal. (Tomada de Krayenbühl y Yasargil, con autorización.)

casos, si no hay flujo sanguíneo colateral proveniente del sistema carotídeo por el círculo arterial de Willis, la oclusión de una arteria vertebral funcional es equivalente a la oclusión de la arteria basilar (véase más adelante). La arteria cerebelosa posteroinferior suele ser una rama de la arteria vertebral, pero puede tener un origen común con la arteria cerebelosa anteroinferior a partir de la arteria basilar. Es necesario tener en mente estas variaciones anatómicas cuando se consideran los efectos de la oclusión arterial vertebral.

Las arterias vertebrales suelen ocluirse por aterotrombosis en su porción intracraneal. Debido a que estos vasos tienen un trayecto extracraneal prolongado y pasan a través de las apófisis transversas de las vértebras C6 a C1 antes de penetrar en la cavidad craneal, cabe esperar que sufran traumatismos, compresión espondilótica y varias otras anormalidades vertebrales. Con excepción de la disección arterial, en la experiencia de los autores ello sólo sucede rara vez. Los autores no han observado ejemplos convincentes de oclusión espondilótica pero se han publicado varias. La extensión extrema del cuello, como la que experimentan las mujeres que se lavan el pelo por primera vez en salones de belleza, puede inducir síntomas transitorios en el territorio de la arteria vertebral.

Se ha descrito bien la *disección de la arteria vertebral*, que se manifiesta por dolor cervicooccipital y déficit funcionales del tallo cerebral, por lo general bilaterales. Puede precipitarse por accesos enérgicos y prolongados de tos o traumatismos del cuello o la cabeza. La disección de los vasos extracraneales se comenta más adelante en “Disección de los vasos cervicales e intracraneales”. Se han notificado ejemplos de accidentes vasculares cerebrales de la “circulación posterior” en niños en relación con hipoplasia odontoide y otras luxaciones atlantoaxiles que causan estiramiento o torcimiento de las arterias cerebrales en su trayecto a través de las apófisis transversas de C1-C2 (véase Phillips y col.).

Los resultados de la oclusión de la arteria vertebral son muy variables. Cuando existen dos arterias de buen tamaño, la oclusión de una arteria cerebelosa posteroinferior (ACPI) ocasiona con frecuencia síntomas y signos no identificables. Si la oclusión de la arteria vertebral está situada de tal manera que bloquea la rama que riega el bulbo lateral y el cerebelo inferior (ACPI), se presenta un síndrome característico con vértigo como un síntoma notorio (véase más adelante “Síndrome bulbar lateral”). Cuando se bloquea la arteria subclavia proximal al origen de la arteria vertebral izquierda, el ejercicio con el brazo de ese lado puede extraer sangre de las arterias vertebral derecha y basilar hacia las arterias vertebral izquierda y subclavia izquierda distal, con síntomas ocasionales de insuficiencia basilar. Este fenómeno, que describieron en 1961 Reivich y colaboradores, lo denominó Fisher *robo de la subclavia*. Sus características más notables son vértigo y algunas veces otros signos del tallo cerebral aunados a debilidad transitoria cuando se ejercita el brazo izquierdo. También puede haber dolor de cabeza y claudicación o dolor del brazo.

Con menor frecuencia, la oclusión de la arteria vertebral o una de sus ramas mediales causa un infarto que incluye la pirámide bulbar, el lemnisco medial y las fibras emergentes del hipogloso; el síndrome resultante consiste en una parálisis contralateral del brazo y la pierna (que no afecta la cara), pérdida contralateral de los sentidos de la posición y vibración, y parálisis ipsolateral y atrofia ulterior de la lengua. Éste es el *síndrome bulbar medial* (fig. 34-13). Una lesión más limitada, por oclusión de una arteria espinal que surge de la arteria vertebral, origina hemiplejía contralateral (rara vez cuadriplejía) pero no afecta la cara. Cuando se bloquea la rama vertebral proyectada a la arteria espinal anterior, suele ser suficiente el flujo de la otra rama (correspondiente) para prevenir un infarto de la médula cervical, pero los autores y otros describieron un infarto piramidal con hemiplejía que no afecta la cara. La oclusión de una arteria vertebral en la parte baja del cuello suele compensarse por flujo anastomótico a la parte superior de la arteria a través de las arterias tirocervical, cervical profunda y occipital, o por reflujo del círculo de Willis.

Síndrome bulbar lateral Conocido también como *síndrome de Wallenberg* (quien describió un caso en 1895), este infarto común se debe a infarto en cuña de la porción lateral del bulbo raquídeo, que se encuentra posterior al núcleo olivar inferior (fig. 34-13). El síndrome completo, como lo describieron Fisher y colaboradores (1961), refleja el compromiso de los núcleos vestibulares (vértigo, nistagmo, oscilopsia, vómito); el fascículo espinotalámico (trastorno contralateral del dolor y la temperatura sobre la mitad del cuerpo); el fascículo simpático descendente (síndrome

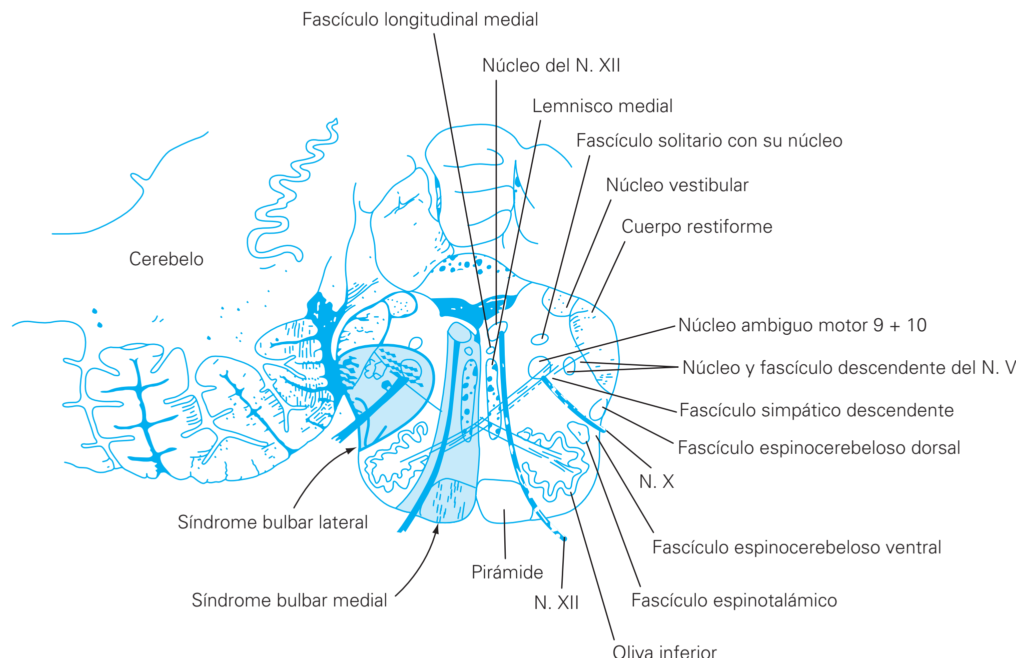


Figura 34-13. Corte transversal a través de la parte alta del bulbo raquídeo. (*Continúa.*)

Figura 34-13. (Continuación)

Signos y síntomas	*Partes afectadas*
1. Síndrome bulbar medial (oclusión de la arteria vertebral o de una rama de las arterias vertebral o basilar inferior)	
a. En el lado de la lesión	
1) Parálisis con hemiatrofia ulterior de la lengua	Nervio XII naciente
b. En el lado opuesto a la lesión	
1) Parálisis del brazo y de la pierna, cara indemne	Fascículo piramidal
2) Trastornos de los sentidos táctil y propioceptivo sobre la mitad del cuerpo	Lemnisco medial
2. Síndrome bulbar lateral (la causa puede ser oclusión de cualquiera de cinco arterias: vertebral, cerebelosa posteroinferior o bulbares superior, media o lateral inferior)	
a. En el lado de la lesión	
1) Dolor, adormecimiento, trastorno de la sensación sobre la mitad de la cara	Fascículo descendente y núcleo del quinto nervio
2) Ataxia de las extremidades, caída hacia el lado de la lesión	Inciertas: cuerpo restiforme, hemisferio cerebeloso, fibras olivocerebelosas, fascículo espinocerebeloso (?)
3) Vértigos, náuseas, vómitos	Núcleos vestibulares y sus conexiones
4) Nistagmo, diplopía, oscilopsia	Núcleos vestibulares y sus conexiones
5) Síndrome de Horner (miosis, ptosis palpebral, disminución de la transpiración)	Fascículo simpático descendente
6) Disfagia, ronquera, parálisis de la cuerda vocal, disminución del reflejo faríngeo	Fibras nacientes de los nervios noveno y décimo
7) Pérdida del gusto (rara)	Fascículo solitario y su núcleo
8) Adormecimiento del brazo, la porción del tronco o la pierna ipsolaterales	Núcleos cuneiforme y grácil
9) Hipo	Incierta
b. En el lado opuesto a la lesión	
1) Trastornos de la percepción del dolor y del sentido térmico sobre la mitad del cuerpo, en ocasiones la cara	Fascículo espinotalámico
3. Síndrome bulbar unilateral total (oclusión de la arteria vertebral); combinación de los síndromes medial y lateral	
4. Síndrome pontobulbar lateral (oclusión de la arteria vertebral); combinación de los síndromes medial y lateral	
5. Síndrome de la arteria basilar (es equivalente al síndrome de la arteria vertebral); combinación de los diversos síndromes del tallo cerebral más los que se originan en la distribución de la arteria cerebral posterior. El cuadro clínico comprende signos bilaterales de los fascículos largos (sensitivos y motores) con anomalías cerebelosas y de los nervios craneales	
a. Parálisis o debilidad de todas las extremidades, además de toda la musculatura bulbar	Fascículos corticobulbar y corticoespinal en ambos lados
b. Diplopía, parálisis de la mirada conjugada lateral, vertical o de ambas clases, oftalmoplejía internuclear, nistagmo horizontal, vertical o de ambos tipos	Nervios oculomotores, aparato para la mirada conjugada, fascículo longitudinal medial, aparato vestibular
c. Ceguera, trastornos de la visión, diversos defectos de los campos visuales	Corteza visual
d. Ataxia cerebelosa bilateral	Pedúnculos cerebelosos y hemisferios cerebelosos
e. Coma	Tegmento del mesencéfalo, tálamo
f. La sensibilidad puede estar sorprendentemente intacta en presencia de parálisis casi total. La pérdida sensitiva puede ser siringomiélica o lo contrario, o abarcar ambas modalidades	Lemnisco medial, fascículos espinotalámicos o núcleos talámicos

de Horner ipsolateral: miosis, ptosis y anhidrosis); las fibras nacientes de los nervios noveno y décimo (ronquera, disfagia, parálisis ipsolateral del paladar y las cuerdas vocales, disminución del reflejo nauseoso); el núcleo otolítico (diplopía vertical e ilusión de inclinación de la visión); las fibras olivocerebelosas, espinocerebelosas o de ambos tipos y a veces el cuerpo restiforme y el cerebelo inferior (ataxia *ipsolateral* de las extremidades, caídas o tropezones hacia el lado ipsolateral o lateropulsión); el fascículo descendente y el núcleo del quinto nervio (dolor, sensación urente y trastorno de la sensibilidad sobre la mitad ipsolateral de la cara); el núcleo y el fascículo solitario (pérdida del gusto), y, rara vez, los núcleos cuneiforme y grácil (adormecimiento de las extremidades *ipsolaterales*). Síndromes fragmentarios ocurren con frecuencia al principio del accidente vascular cerebral; vértigo y ptosis, desequilibrio y diplopía vertical, ronquera y desequilibrio, etc. El vértigo solo no es indicativo de infarto bulbar lateral.

El infarto más pequeño que los autores estudiaron suscitó sólo síntomas de lateropulsión y ataxia ipsolateral leve de las extremidades.

Los signos oculares del infarto bulbar lateral pueden ser difíciles de interpretar. A menudo aparece un fragmento de una oftalmoplejía internuclear o una desviación oblicua (el ojo del lado afectado suele estar más alto). Se dice que el nistagmo que cambia de dirección (con las diferentes posiciones de la cabeza) es la característica más útil para distinguir la afección laberíntica del nistagmo de las formas del tallo cerebral, aunque el infarto del núcleo vestibular como parte del síndrome bulbar lateral puede también mostrar este signo (véase también cap. 15).

El síndrome bulbar lateral completo, uno de los más impresionantes en neurología, casi siempre se debe a infarto y sólo un número pequeño de casos es resultado de hemorragia o tumor. Aunque por tradición se atribuye a oclusión de la arteria cerebelosa posteroinferior (ACPI), estudios cuidadosos muestran que en ocho de cada 10 casos la arteria ocluida es la vertebral por aterotrombosis; en los restantes lo están la arteria cerebelosa posteroinferior o una de las arterias bulbares laterales. La embolia es una causa menos frecuente. Por lo regular se afecta el cerebelo inferior y causa vómitos, vértigo y ataxia.

En los últimos años los autores observaron en sus propios casos que, si bien la mayoría de los pacientes que tienen un infarto bulbar lateral mejora y logra una recuperación considerable, puede ocurrir muerte súbita e inesperada por paro respiratorio o cardiaco en ausencia de edema cerebeloso o trombosis de la arteria basilar. Norving y Cronqvist revisaron casos de esta naturaleza. La relación y la importancia del reconocimiento del edema cerebeloso después de oclusión vertebral o de la ACPI y la subsecuente necesidad de un procedimiento quirúrgico se revisan en “Tratamiento del edema cerebral y aumento de la presión intracraneal” más adelante en este capítulo.

Arteria basilar Las ramas de la arteria basilar pueden agruparse de manera conveniente como sigue: a) paramedianas, siete a 10 en total, que irrigan una cuña del puente a cada lado de la línea media; b) circunferenciales cortas, cinco a siete en total, que perfunden los dos tercios laterales del puente y los pedúnculos cerebelosos medios y superiores; c) circunferenciales largas, dos a cada lado (arterias cerebelosas superiores y anteroinferiores), que discurren por los lados alrededor del puente para llegar a los hemisferios cerebelosos (figs. 34-11 y 34-12), y d) varias ramas paramedianas (interpedunculares) que nacen en la bifurcación de la arteria basilar y dan origen a las arterias cerebrales posteriores, que riegan las regiones subtalámica medial y mesencefálica alta. Las ramas interpedunculares y otras proximales cortas de la arteria cerebral posterior se describieron antes.

El cuadro de oclusión de la arteria basilar por trombosis puede surgir en varias formas: a) oclusión de la arteria basilar en sí misma, por lo general en el tercio inferior o medio en el sitio de una placa ateroesclerótica y trombosis superpuesta; b) oclusión de ambas arterias vertebrales, y c) oclusión de una arteria vertebral cuando es la única de tamaño adecuado. Asimismo, la trombosis puede incluir una rama de la arteria basilar en lugar del tronco (*oclusión de rama basilar*). Cuando hay una embolia, el coágulo suele alojarse en la bifurcación superior de la basilar o en una de las arterias cerebrales posteriores, ya que si el émbolo es lo bastante pequeño para pasar a través de la arteria vertebral, recorre fácilmente toda la longitud de la arteria basilar, que tiene un diámetro mayor que cualquiera de las arterias vertebrales. El síndrome de *oclusión de la arteria basilar*, como lo describieron Kubik y Adams, refleja la afección de gran número de estructuras: fascículos corticoespinal y corticobulbar, cerebelo, pedúnculos cerebelosos medio y superior, lemniscos medial y lateral, fascículos espinotalámicos, fascículos longitudinales mediales, núcleos pontinos, núcleos vestibulares y cocleares, fibras simpáticas hipotalamoespinales descendentes y nervios craneales tercero a octavo (los núcleos y sus segmentos dentro del tallo cerebral).

El *síndrome basilar completo* consiste en signos bilaterales de los fascículos largos (sensitivos y motores) con anomalías variables del cerebelo, los nervios craneales, y otras segmentarias del tallo cerebral. A menudo, el paciente se encuentra comatoso a causa de isquemia del sistema reticular activador de la parte alta del mesencéfalo. Otras está mudo y cuadripléjico, pero conserva la conciencia, lo que refleja interrupción de las vías motoras en la base del puente y preservación del sistema reticular activador indemne (síndrome de “enclaustramiento o *locked-in*; véase pág. 305). La afección media basilar también puede causar coma si no son adecuadas las arterias comunicantes posteriores para regar el territorio de la arteria basilar distal. En presencia del síndrome completo casi nunca es difícil establecer el diagnóstico correcto. Sin embargo, la finalidad debe ser reconocer la insuficiencia basilar mucho antes de alcanzar la etapa de déficit total. Las manifestaciones tempranas (algunas en forma de ataques isquémicos transitorios) ocurren en muchas combinaciones, que se describen con detalle más adelante (pág. 692).

Oclusión de ramas de la basilar La oclusión de las ramas en la bifurcación (parte alta) de la arteria basilar ocasiona un número notable de síndromes complejos, entre ellos, en diversas combinaciones, somnolencia o coma, defectos de la memoria, mutismo acinético, alucinaciones visuales, ptosis, trastornos de los movimientos oculares (espasmo de convergencia, parálisis de la mirada vertical, nistagmo de retracción, seudoparálisis del motor ocular externo, retracción de los párpados superiores, desviación de la mirada), estado confusional agitado y defectos visuales. Petit y colaboradores y Castaigne y sus colegas revisaron estos problemas y los clasificaron como infartos paramedianos talámicos, subtalámicos y del mesencéfalo, y Caplan los designó como síndromes “del tope de la arteria basilar”.

Los principales signos de oclusión de la *arteria cerebelosa superior* son ataxia cerebelosa ipsolateral (pedúnculos cerebelosos medio, superior o ambos), náusea y vómito, habla arrastrada (seudobulbar) y pérdida de la sensación del dolor y la temperatura en el lado opuesto del cuerpo (fascículo espinotalámico). Se informa también sordera parcial, temblor estático de la extremidad superior ipsolateral, síndrome de Horner ipsolateral y mioclono palatino, pero los autores de la obra no los han observado.

Con oclusión de la *arteria cerebelosa anteroinferior* la extensión del infarto es muy variable porque el tamaño de esta arteria y del territorio que irriga varían en relación inversa con el tamaño y el territorio de irrigación de la arteria cerebelosa posteroinferior. Los hallazgos principales son vértigo, vómito, nistagmo, tinnitus y algunas veces sordera unilateral; debilidad facial; ataxia cerebelosa ipsolateral (pedúnculos cerebelosos interior o medio); síndrome de Horner ipsolateral y paresia de la mirada lateral conjugada, y pérdida contralateral del dolor y la temperatura en brazo, tronco y pierna (fascículo espinotalámico lateral). El tinnitus puede ser abrumador; algunos de los pacientes de los autores lo refieren como “gritería”. Si la oclusión está cerca del origen de la arteria pueden afectarse también las fibras corticoespinales, lo que produce hemiplejía; si es distal puede haber infarto coclear y laberíntico. La herniación por edema cerebeloso no se observó en los casos de los autores o en los 20 que estudiaron Amarenco y Hauw.

La manifestación más característica de estos infartos del tallo cerebral es el déficit “cruzado” de los nervios craneales y los fascículos sensitivos o motores largos. En el cuadro 34-3 se listan estos síndromes cruzados, que pueden afectar los nervios craneales III a XII. Aunque el hallazgo de signos neurológicos bilaterales sugiere con firmeza afección del tallo cerebral, debe insistirse en que los signos se limitan a un lado del cuerpo en muchos casos de infarto

Cuadro 34-3
Síndromes intramedulares (tallo cerebral)

EPÓNIMO[a]	LUGAR	NERVIOS CRANEALES AFECTADOS	FASCÍCULOS AFECTADOS	SIGNOS	CAUSA USUAL
Síndrome de Weber	Base del cerebro medio	III	Fascículo corticoespinal	Parálisis oculomotora con hemiplejía cruzada	Oclusión vascular, tumor, aneurisma
Síndrome de Claude	Tegmento del cerebro medio	III	Núcleo rojo y brazos conjuntivos	Parálisis oculomotora con ataxia cerebelosa contralateral y temblor	Oclusión vascular, tumor, aneurisma
Síndrome de Benedikt	Tegmento del cerebro medio	III	Núcleo rojo, fascículo corticoespinal y brazos conjuntivos	Parálisis oculomotora con ataxia cerebelosa contralateral, temblor y signos corticoespinales	Infarto, hemorragia, tuberculoma, tumor
Síndrome de Nothnagel	Techo del cerebro medio	III unilateral o bilateral	Pedúnculos cerebelosos superiores	Parálisis oculares, parálisis de la mirada y ataxia cerebelosa	Tumor
Síndrome de Parinaud	Cerebro medio dorsal		Mecanismo supranuclear para la mirada hacia arriba y otras estructuras en la sustancia gris periacueductal	Parálisis de la mirada hacia arriba y de la acomodación; pupilas fijas	Pinealoma y otras lesiones del cerebro medio dorsal, hidrocefalia
Síndrome de Millard-Gubler y síndrome de Raymond-Foville	Base del puente	VII y a menudo VI	Fascículo corticoespinal	Parálisis facial y del abductor, así como hemiplejía contralateral; en ocasiones hay parálisis de la mirada del lado de la lesión	Infarto o tumor
Síndrome de Avellis	Tegmento de la médula	X	Fascículo espinotalámico; en ocasiones las fibras pupilares descendentes en el síndrome de Bernard-Horner	Parálisis del paladar blando y las cuerdas vocales y hemianestesia contralateral	Infarto o tumor
Síndrome de Jackson	Tegmento de la médula	X, XII	Fascículo corticoespinal	Síndrome de Avellis más parálisis ipsolateral de la lengua	Infarto o tumor
Síndrome de Wallenberg	Tegmento lateral de la médula	V espinal, IX, X, XI	Fascículo espinotalámico lateral Fibras del dilatador de la pupila Fascículos espinocerebelosos y olivocerebelosos	Parálisis ipsolateral de los nervios V, IX, X y XI, síndrome de Horner y ataxia cerebelosa; pérdida contralateral de la sensación de dolor y temperatura	Oclusión de arterias vertebral o cerebelosa posteroinferior

[a] Véase Wolf JK, *The Classical Brainstem Syndromes*. Springfield, Charles C Thomas, 1971.

dentro del territorio basilar, con afección de nervios craneales o sin ella, lo que indica oclusión de una rama de la arteria basilar, no del tronco principal.

Otra característica importante es que no es posible diferenciar una hemiplejía de origen pontino de la de causa cerebral profunda tan sólo con base en los signos motores. En ambas se afectan la cara, el brazo, la mano, la pierna y el pie. Con lesiones del tallo cerebral, lo mismo que con las cerebrales, ocurre parálisis flácida que conduce a espasticidad después de unos cuantos días o semanas y no se cuenta con una explicación satisfactoria de la variabilidad en este periodo de retraso o la ocurrencia ocasional de espasticidad a partir del inicio del accidente vascular cerebral. Puede haber hemiparesia y ataxia combinadas de las extremidades de un lado. La localización del nivel de la lesión del tallo cerebral depende de los signos neurológicos coexistentes. Con una hemiplejía de origen pontino los ojos pueden desviarse hacia el lado de la parálisis, es decir, el opuesto del que ocurre con las lesiones supratentoriales. El patrón de alteración sensorial puede contribuir. Un déficit sensitivo disociado sobre la cara ipsolateral y la mitad contralateral del cuerpo por lo general indica una lesión en la porción inferior del tallo cerebral, mientras que una pérdida hemisensorial que incluye la cara y comprende todas las modalidades señala una lesión en la porción superior del tallo cerebral, en el tálamo o la profundidad de la sustancia blanca del lóbulo parietal. Cuando el sentido de posición, la discriminación de dos puntos y la localización táctil están afectados hasta cierto punto más que los sentidos del dolor o la temperatura y el táctil, el cuadro sugiere lesión cerebral; lo contrario indica localización en el tallo cerebral. La bilateralidad de los signos motores y sensitivos es evidencia casi segura de que la lesión se localiza en el tallo encefálico. La lesión suele ser supratentorial cuando coexisten hemiplejía o hemiparesia y pérdida sensitiva. Manifestaciones adicionales que señalan de manera inequívoca un sitio lesionado en el tallo cerebral son vértigos rotacionales, diplopía, ataxia cerebelosa, síndrome de Horner y sordera. Los diversos síndromes del tallo cerebral ilustran el punto importante en que las vías cerebelosas, el fascículo espinotalámico, el núcleo del trigémino y las fibras simpáticas pueden afectarse a diferentes niveles, y los fenómenos "vecinos" deben utilizarse para identificar el sitio preciso.

Los síndromes del tallo cerebral reciben una miríada de nombres propios, como puede verse en los cuadros 34-3 y 47-1 (pág. 1180). La mayor parte se describió originalmente en relación con tumores y otras enfermedades no vasculares. El conocimiento de estos síndromes epónimos no facilita mucho el diagnóstico de trastornos vasculares en esta región del encéfalo; es mucho más provechoso memorizar la anatomía del tallo cerebral. Los síndromes principales que deben reconocerse son los de las arterias basilar, vertebral, cerebelosa posteroinferior, cerebelosa anteroinferior, cerebelosa superior, pontobulbar y bulbar medial. Las figuras 34-13 a 34-16 proporcionadas por el doctor C. M. Fisher y que se emplean en todas las ediciones anteriores de este libro, ilustran los síndromes mediales y laterales a los cuatro niveles del bulbo raquídeo y el puente. Otros síndromes se identifican a menudo como fragmentos o combinaciones de estos síndromes mayores.

Síndromes lacunares

Como cabría suponer, las ramas penetrantes pequeñas de las arterias cerebrales pueden ocluirse y los infartos resultantes no producir síntomas porque son demasiado pequeños o por su localización. Conforme el tejido ablandado se elimina, deja una pequeña cavidad como laguna. A principios del siglo XX Pierre Marie confirmó la formación de numerosas cavidades pequeñas profundas de este tipo que Durant-Fardel describió en 1843. Marie se refirió a este trastorno como *estado lacunar*. Distinguió entre estas lesiones y el ablandamiento fino del tejido alrededor de los vasos engrosados que entran en los espacios perforados anterior y posterior, un cambio que nombró estado cribiforme. Los patólogos no siempre están de acuerdo con estas distinciones, pero Fisher y Adams adoptaron la posición de que el estado lacunar se debe siempre a oclusión de arterias pequeñas, de 50 a 200 mm de diámetro, y que el estado cribiforme es un simple engrosamiento de los vasos y desintegración discreta del tejido circundante, esto es, espacios perivasculares que no se correlacionan con afección neurológica.

En el material clínico y patológico de los autores siempre se observa una correlación firme entre el estado lacunar y una combinación de hipertensión y ateroesclerosis, y en menor grado, diabetes. Sacco y colaboradores (1991), en un estudio basado en la población en Rochester, Minnesota, encontraron hipertensión en 81% de los pacientes con infartos lacunares. En opinión de los autores, la base del estado lacunar es una ateroesclerosis excepcionalmente grave que se ha extendido hasta las ramas más finas de las arterias grandes.

Cuando Fisher examinó una serie de estas lesiones en cortes seriados, desde una arteria originaria basal hasta las lagunas y a través de ellas, encontró ateroma y trombosis en la entrada de los vasos y, menos a menudo, oclusión embólica de los vasos pequeños como la anomalía básica en algunas lagunas (casi siempre las de mayor tamaño), y degeneración lipohialina y oclusión de los vasos de menor tamaño en las más pequeñas. En algunos pacientes, alteraciones lipohialinóticas han dado por resultado la formación de un aneurisma falso, semejante a los aneurismas de Charcot-Bouchard que causan hemorragia cerebral (véase más adelante). En una serie de 1 042 adultos consecutivos cuyos cerebros se examinaron después de la muerte en décadas pasadas, Fisher observó una o más lagunas en 11%. Halló cuatro a seis y en ocasiones hasta 10 o 15 lagunas en cualquier espécimen de encéfalo determinado. En opinión de los autores, en los últimos años el tratamiento más adecuado de la hipertensión ha reducido esta cifra, cuando menos a juzgar por las imágenes de resonancia magnética. Las lagunas se sitúan, en orden decreciente de frecuencia, en el putamen y los núcleos caudados, el tálamo, la base del puente, la cápsula interna y la sustancia blanca hemisférica profunda. El diámetro de las cavidades varía entre 3 y 15 mm y la producción de síntomas depende por completo de su localización.

Fisher delineó las formas sintomáticas más frecuentes:

1. Hemiplejía motora pura.
2. Accidente vascular cerebral sensorial puro.
3. Mano deshabilitada-disartria.
4. Hemiparesia ipsolateral-ataxia.

Cuando la laguna se encuentra en el territorio de una arteria lenticuloestriada, es decir, en la cápsula interna o la corona radiante adyacente, causa una *hemiplejía motora pura* que afecta la cara, el brazo, la mano, la pierna y el pie. Una laguna situada en el puente ventral suele originar un síndrome idéntico. Los síntomas pueden iniciarse de forma repentina o evolucionar durante varias horas, pero en algunos casos (10 de 34 pacientes, según Weisberg) el déficit neurológico evoluciona de manera gradual y relativamente lenta, en un periodo tan prolongado como dos a tres días, a semejanza en consecuencia una hemorragia pequeña. El estudio de CT muestra la lesión en alrededor de dos tercios de los casos, si han pasado varios días, y la MRI en casi todos los pacientes en el transcurso de horas tras el accidente vascular cerebral. En ocasiones, el trastorno motor se presenta como una hemiplejía más limitada de la cara y el brazo, o este último y la pierna, o una disartria con hemiplejía o sin ella. Algunas veces la recuperación, que se inicia en el transcurso de horas, días o semanas, es casi completa, incluso en un accidente vascular cerebral inicial grave. Sin embargo, muchos sujetos conservan cierto grado de abatimiento o lentitud del movimiento del lado afectado.

De manera similar, una laguna en el tálamo lateral o, con menor frecuencia de la sustancia blanca parietal, se presenta como un defecto hemisensorial puro que incluye las extremidades, la cara y el tronco y se extiende hasta la línea media, un *accidente vascular cerebral sensorial puro*. La incidencia, evolución y resultado final son muy similares a los de la hemiplejía pura.

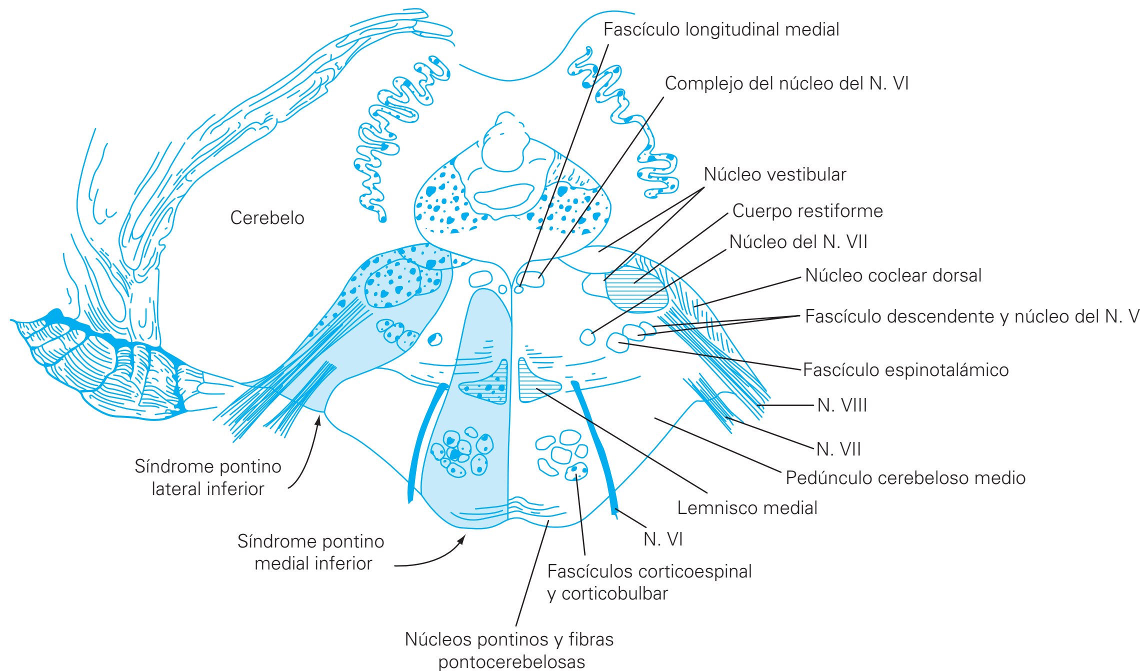


Figura 34-14. Corte transversal a través de la parte baja del puente.

Signos y síntomas	*Partes afectadas*
1. Síndrome pontino medial inferior (oclusión de la rama paramediana de la arteria basilar)	
a. En el lado de la lesión	
1) Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión (preservación de la convergencia)	"Centro" pontino para la mirada lateral (formación reticular pontina)
2) Nistagmo	
3) Ataxia de las extremidades y la marcha	Núcleos vestibulares y sus conexiones
4) Diplopía sobre la mirada lateral	Pedúnculo cerebeloso medio
b. En el lado opuesto a la lesión	Nervio y núcleo abductores; formación reticular pontina
1) Parálisis de la cara, el brazo y la pierna	
2) Trastorno de los sentidos del tacto y propioceptivo	Fascículos corticobulbar y corticoespinal en la parte baja del puente
sobre la mitad del cuerpo	Lemnisco medial
2. Síndrome pontino lateral inferior (oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior)	
a. En el lado de la lesión	
1) Nistagmo horizontal y vertical, vértigo, náuseas, vómitos, oscilopsia	Nervio o núcleo vestibulares
2) Parálisis facial	
3) Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión	Nervio o núcleo VII
4) Sordera, zumbidos	"Centro" pontino para la mirada lateral (formación reticular pontina)
5) Ataxia	Nervio auditivo o núcleos cocleares
6) Trastornos de la sensación sobre la cara	Pedúnculo cerebeloso medio y hemisferio cerebeloso
b. En el lado opuesto de la lesión	Núcleo sensitivo principal y fascículo descendente del N. V
1) Trastornos del sentido del dolor y la temperatura sobre la mitad del cuerpo (puede incluir la mitad de la cara)	Fascículo espinotalámico
3. Síndrome pontino unilateral inferior total (oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior); se combinan los síndromes lateral y medial	

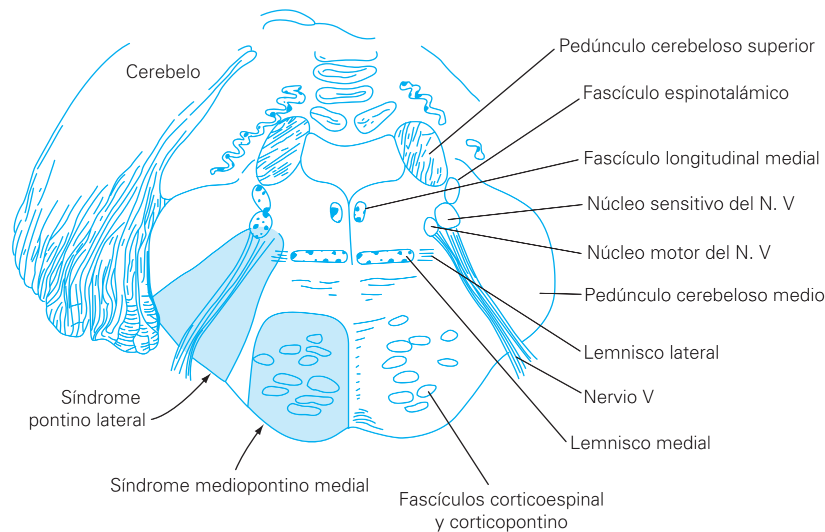


Figura 34-15. Corte transversal a través de la parte media del puente.

Signos y síntomas	*Partes afectadas*
1. Síndrome mediopontino medial (rama paramediana de la arteria mediobasilar)	
a. En el lado de la lesión	
1) Ataxia de las extremidades y de la marcha (más acentuada en la afección bilateral)	Pedúnculo cerebeloso medio
b. En el lado opuesto a la lesión	
1) Parálisis de cara, brazo y pierna	Fascículos corticobulbar y corticoespinal
2) Desviación de los ojos	
3) Tacto y propiocepción trastornados en grado variable cuando la lesión se extiende hacia atrás. Por lo general el síndrome es puramente motor	Lemnisco medial
2. Síndrome mediopontino lateral (arteria circunferencial corta)	
a. En el lado de la lesión	
1) Ataxia de las extremidades	Pedúnculo cerebeloso medio
2) Parálisis de los músculos de la masticación	Fibras o núcleo motores del quinto nervio
3) Trastorno de la sensación sobre el lado de la cara	Fibras o núcleos sensitivos del quinto nervio

Como se mencionó, en el puente ventral, el síndrome lacunar puede ser de hemiplejía motora pura, simular al del infarto de la cápsula interna excepto por la falta de afección relativa de la cara y la presencia de una paresia ipsolateral de la mirada conjugada en algunos casos; o bien, hay una combinación de *disartria e impedimento* de una mano; en el último caso, la laguna está localizada en el puente medio paramediano en el lado opuesto al de la extremidad con impedimento. En ocasiones un infarto lacunar del puente, el cerebro medio, la cápsula interna o la sustancia blanca parietal origina una *hemiparesia con ataxia* en el mismo lado de la debilidad (Fisher; Sage y Lepore). Algunos de los síndromes del tallo cerebral pueden fundirse con síndromes de rama basilar. Hay muchos otros síndromes lacunares, menos frecuentes, muy numerosos para incluirse aquí.

Con mucho, la causa más común de parálisis seudobulbar son múltiples infartos lacunares, que afectan los haces corticoespinal y corticobulbar. Sin duda, la acumulación de lagunas en la profundidad de ambos hemisferios puede dar lugar a trastornos de la marcha y asimismo embotamiento mental que se denomina demencia por múltiples infartos (véase más adelante y las págs. 373, 691 y 707). Las principales consideraciones diagnósticas diferenciales en este caso son hidrocefalia de presión normal (cap. 3) y trastornos degenerativos del encéfalo que afectan los lóbulos frontales y núcleos basales (cap. 39).

En todos los casos de infarto lacunar, el diagnóstico depende en esencia de la ocurrencia de los síndromes del accidente vascular cerebral únicos de proporciones limitadas ya mencionados; para recapitular, los principales son hemiplejía motora pura, accidente vascular cerebral sensorial puro, mano impedida con disartria y hemiparesia atáxica. Como se mencionó, a fin de demostrar las lagunas son más confiables las MRI que los estudios de CT. Al inicio, las lagunas se observan en la MRI como áreas ovales o lineales profundas de T2, FLAIR y, sobre todo, anormalidades de la señal ponderada por difusión; más adelante forman cavidades. El EEG puede ser útil en sentido negativo; en el caso de lagunas en el puente o la cápsula interna hay una discrepancia notable entre la parálisis unilateral o la pérdida sensitiva y los cambios eléctricos insignificantes sobre el hemisferio afectado.

TIPOS PRINCIPALES DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

En la clasificación de las enfermedades vasculares cerebrales es más práctico, desde el punto de vista clínico, mantener la división habitual de trombosis, embolismo y hemorragia. Las causas de cada

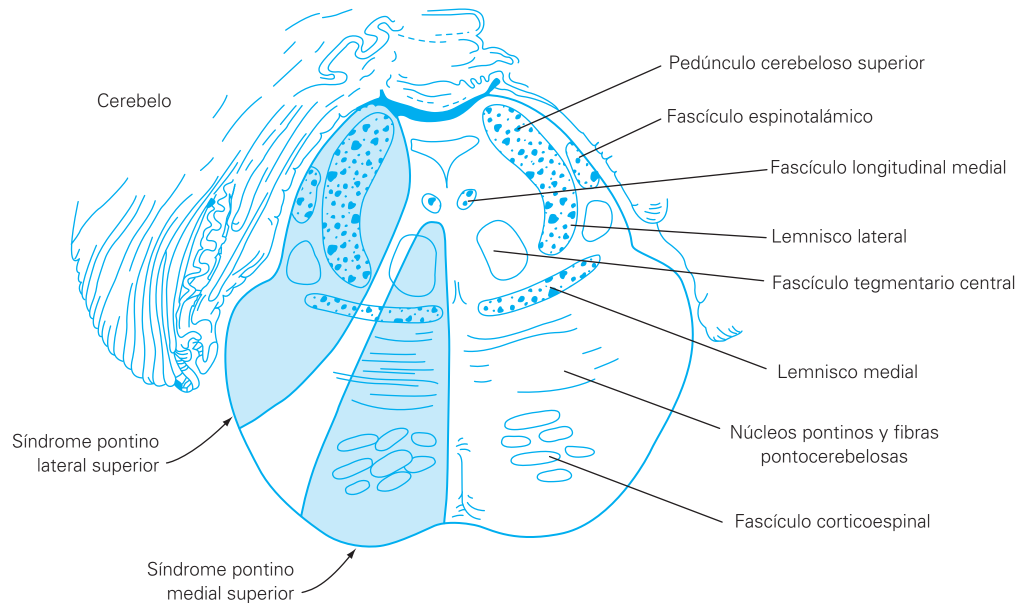


Figura 34-16. Corte transversal a través de la parte alta del puente.

Signos y síntomas	*Partes afectadas*
1. Síndrome pontino medial superior (ramas paramedianas de la arteria basilar superior)	
a. En el lado de la lesión	
1) Ataxia cerebelosa	Pedúnculos cerebelosos superior, medio o ambos
2) Oftalmoplejía internuclear	Fascículo longitudinal medial
3) Mioclono rítmico de paladar, faringe, cuerdas vocales, aparato respiratorio, cara, aparato oculomotor, etc.	Fascículo tegmentario central
b. En el lado opuesto a la lesión	
1) Parálisis de cara, brazo y pierna	Fascículos corticobulbar y corticoespinal
2) Rara vez están afectados los sentidos del tacto, la vibración y la posición	Lemnisco medial
2. Síndrome pontino lateral superior (síndrome de la arteria cerebelosa superior)	
a. En el lado de la lesión	
1) Ataxia de las extremidades y la marcha, caída hacia el lado de la lesión	Pedúnculos cerebelosos medio y superior, superficie superior del cerebelo, núcleo dentado
2) Mareos, náuseas, vómitos	Núcleos vestibulares — Territorio de la rama descendente para el pedúnculo cerebeloso medio (oclusión de la arteria cerebelosa superior)
3) Nistagmo horizontal	Núcleos vestibulares
4) Paresia de la mirada conjugada (ipsolateral)	Incierta
5) Pérdida del nistagmo optocinético	Incierta
6) Desviación de la mirada	Incierta
7) Miosis, ptosis, disminución de la transpiración sobre la cara (síndrome de Horner)	Fibras simpáticas descendentes
b. En el lado opuesto a la lesión	
1) Trastornos de los sentidos del dolor y térmico en cara, extremidades y tronco	Fascículo espinotalámico
2) Trastornos de los sentidos del tacto, la vibración y la posición, en mayor grado en la pierna que en el brazo (se observa tendencia a la incongruencia de los déficit de los sentidos del dolor y el tacto)	Lemnisco medial (porción lateral)

uno de los "tres grandes", junto con los criterios para el diagnóstico y las pruebas de laboratorio para confirmar cada uno, se consideran en secciones separadas. Esta clasificación tiene la desventaja de no tomar en cuenta los trastornos como isquemia reversible, encefalopatía hipertensiva y trombosis venosa; estos últimos se estudian en secciones separadas hacia el final del capítulo.

La frecuencia de los diferentes tipos de enfermedad vascular cerebral es difícil de verificar. Desde luego el diagnóstico clínico no siempre es correcto y los servicios clínicos se sobrecargan gravemente con accidentes vasculares cerebrales agudos y casos no mortales de tipo incierto. Cualquier serie de necropsias incluye de manera inevitable muchas lesiones vasculares antiguas, en particu-

lar infartos, cuya naturaleza precisa no siempre puede determinarse y además hay cierta desviación hacia las grandes lesiones mortales (por lo general hemorragia). El cuadro 34-4 es un resumen de los hallazgos del *Harvard Cooperative Stroke Registry*, recopilados en 1978 y que incluyen a 756 pacientes sucesivos, a cada uno de los cuales lo examinó un médico con conocimientos de los accidentes vasculares cerebrales y, cuando se consideró necesario, se sometió a exámenes auxiliares apropiados (angiografía de cuatro vasos, estudio de CT, punción lumbar, pero antes de los días de la MRI). Para fines de comparación, los autores incluyen una serie de necropsias de 740 casos, que Fisher y Adams examinaron durante 1949; 179 (casi 25%) de éstos tenían alguna forma de enfermedad vascular cerebral. Resulta de interés que en ambas series la tasa entre infartos y hemorragias fue de 4:1 y que la embolia constituyó cerca de una tercera parte de todos los accidentes vasculares cerebrales. Los estudios mencionados se corresponden razonablemente bien con los datos más recientes que publicó el *Stroke Data Bank* del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) (Sacco y col., 1989) y otras series modernas que han contado con la ventaja de la MRI.

Infarto aterotrombótico

La mayor parte de los casos de enfermedad vascular cerebral puede atribuirse a trastornos como ateroesclerosis e hipertensión crónica; hasta que no se cuente con formas para prevenir o controlarlas, las enfermedades vasculares del encéfalo permanecerán como causas de primera importancia de morbilidad. La hipertensión y la ateroesclerosis interactúan de muy diversas maneras. La ateroesclerosis, al reducir la elasticidad de las grandes arterias, induce hipertensión sistólica. La hipertensión sostenida a su vez empeora la ateroesclerosis y al parecer "la impulsa" hacia las paredes de las pequeñas ramas arteriales (0.5 mm de diámetro o menos). Todas las túnicas del vaso se impregnan de un material lipohialino, proceso que Fisher denomina *lipohialinosis*. El segmento que se afecta de esta manera puede debilitarse y permitir la formación de un pequeño aneurisma disecante (aneurisma de Charcot-Bouchard), que la mayoría de los neuropatólogos consideran la causa de la hemorragia encefálica hipertensiva.

El proceso ateromatoso en las arterias del encéfalo es idéntico al que se observa en las arterias aorta, coronarias y otras de gran tamaño. En general, el proceso en las arterias cerebrales corre paralelo al de la aorta, el corazón y las extremidades inferiores, pero es un poco menos grave. Sin embargo, esta regla tiene muchas excepciones y no es raro que una arteria cerebral esté ocluida cuando no hay evidencia clínica de enfermedad vascular coronaria o periférica. Aunque se sabe que la ateromatosis inicia durante la infancia y la adolescencia, sólo en las etapas medias y tardías de la vida tiende a producir efectos clínicos. Hipertensión, hiperlipidemia y diabetes agravan el proceso. Como en el caso de la ateroesclerosis coronaria y periférica, los individuos con concentraciones sanguíneas bajas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) son proclives en particular a la ateroesclerosis cerebral (Nubiola y col.). El tabaquismo prolongado, un factor importante en la génesis de la ateroesclerosis, reduce el colesterol HDL y el FSC (Ingall y col.). Además de estos factores de riesgo bien establecidos, hay un efecto teórico de un exceso de homocistina y un sitio incluso más impreciso para la inflamación crónica o una infección intracelular de origen incierto dentro de las plaquetas (en algunos estudios se ha referido *Chlamydia pneumoniae)*. La experiencia clínica indica que hay familias con predilección a desarrollar ateroesclerosis cerebral, al margen de estos factores de riesgo bien conocidos. También es un factor de riesgo la obesidad, en parte por su correlación con la diabetes.

Se observa una tendencia a la formación de placas ateromatosas en las ramificaciones y las curvas de las arterias cerebrales. *Los sitios más frecuentes están* en la *arteria carótida interna*, en su origen en la arteria carótida primitiva; en la *porción cervical de las arterias vertebrales y cerca de su unión para formar la arteria basilar*; en el *tronco o la bifurcación principal de las arterias cerebrales medias*; en las *arterias cerebrales posteriores*, en su trayectoria alrededor del mesencéfalo, y en las *arterias cerebrales anteriores*, en su curva sobre el cuerpo calloso. Es raro que las arterias cerebrales desarrollen placas más allá de sus primeras ramificaciones principales. Asimismo, es poco común que las arterias cerebelosas y oftálmicas muestren afección ateromatosa excepto en conjunto con hipertensión. Las arterias carótida primitiva y vertebral desde su origen en la aorta son sitios frecuentes de depósitos ateromatosos, pero debido a la gran cantidad de arterias colaterales, no es frecuente que las oclusiones en estos sitios se acompañen de isquemia cerebral.

Las lesiones ateromatosas se desarrollan y crecen de manera silenciosa durante 20, 30 o más años; sólo en caso de una complicación trombótica se vuelven sintomáticas. Aunque las placas ateromatosas pueden estrechar la luz de una arteria y producir estenosis, *la oclusión completa casi siempre es consecuencia de trombosis sobrepuesta* ("aterotrombosis"). En general, cuanto más grave sea la ateromatosis, más probable es la complicación trombótica, pero ambos procesos no siempre discurren paralelos. El paciente con sólo placas ateromatosas diseminadas puede experimentar trombosis de un vaso, en tanto que es posible que otro con ateroesclerosis notable tenga sólo pocos vasos trombosados o ninguno. Las lesiones ateromatosas pueden experimentar regresión en cierto grado bajo la influencia de la dieta y ciertos fármacos. Hennerici y colaboradores siguieron una serie de pacientes con estenosis carotídea durante un periodo de 18 meses y observaron regresión en casi 20% de las lesiones. Sin embargo, en casi todos los casos la ateroesclerosis es una enfermedad progresiva.

La degeneración de la pared de un vaso esclerótico o la hemorragia dentro de la pared (por rotura de los *vasa vasorum*) puede dañar el endotelio. Se sabe que ello ocurre en particular en las paredes de las arterias carótidas internas (y las arterias coronarias, en las que es una causa principal de oclusión vascular). Al parecer, la lesión en la placa ateromatosa suscita una reacción inflamatoria. Luego se adhieren plaquetas y fibrina a la porción lesionada de la pared y forman coágulos delicados y friables o puede desprenderse un depósito ateromatoso subíntimo que envía émbolos de colesterol

Cuadro 34-4
Tipos principales de enfermedades vasculares cerebrales y su frecuencia

	SERIE DE ACCIDENTES VASCULARES CEREBRALES DE HARVARD[a] (756 CASOS SUCESIVOS)	SERIE DE NECROPSIAS DEL BCH[b] (179 CASOS)
Trombosis ateroesclerótica	244 (32%)	21 (12%)
Lacunares	129 (18%)	34 (18.5%)
Embolia	244 (32%)	57 (32%)
Hemorragia hipertensiva	84 (11%)	28 (15.5%)
Rotura de aneurismas y malformaciones vasculares	55 (7%)	8 (4.5%)
Causas indeterminadas		17 (9.5%)
Otras[c]		14 (8%)

[a]Recopilada por J. Mohr, L. Caplan, D. Pessin, P. Kistler y G. Duncan en el Massachusetts General Hospital y en el Beth Israel Hospital, Boston.

[b]Recopilada por C. M. Fischer y R. D. Adams en los exámenes de 740 cerebros durante el año 1949 en el Mallory Institute of Pathology, Boston City Hospital.

[c]Encefalopatía hipertensiva, trombosis venosa cerebral, sífilis meningovascular y poliarteritis nodosa.

cristalino hacia la luz vascular y ocluye los vasos distales pequeños. En contraste con un émbolo, un trombo no ocluye por completo la luz desde el primer momento de su formación; el bloqueo total puede ocurrir sólo después de varias horas. Una vez que la luz arterial se ha ocluido por completo, el trombo puede propagarse en sentidos distal y proximal hacia los siguientes puntos ramificantes y bloquear por tal motivo un conducto anastomótico.

Estos diversos acontecimientos dinámicos en el proceso ateroesclerótico-trombótico explican tal vez los ataques isquémicos prodrómicos que se describen más adelante —bloqueo intermitente de la circulación y deterioro funcional variable en el territorio vascular, antes de proseguir a isquemia permanente. No es raro que varias arterias se afecten por estenosis y trombosis durante un periodo de meses o años; a continuación se vuelve difícil descifrar la interacción de los factores que producen síntomas transitorios o persistentes. Adams y colaboradores (1961) describieron algunas de las posibilidades. La evolución del proceso trombótico puede ser prolongada lo suficiente para explicar el estado clínico que se conoce como *accidente vascular cerebral en evolución*; la etapa del *accidente vascular cerebral consumado* se alcanza cuando el trastorno hemodinámico se estabiliza. Estas diferentes etapas adquieren importancia en relación con el tratamiento y el pronóstico.

Fisiopatología de la trombosis El proceso de formación de un trombo comprende una interacción entre tres componentes: el endotelio, las plaquetas circulantes y una serie de sucesos bioquímicos conocidos como la "cascada de la coagulación".

Cuando la alteración primaria es ateroesclerosis, la formación del trombo suele iniciar con una lesión localizada del endotelio. Como ya se indicó, el endotelio subyacente sufre daño por hemorragia o necrosis de la pared vascular, secundario a una alteración de los *vasa vasorum*. El trombo está formado por fibrina y plaquetas que se adhieren y la superficie del endotelio y el vaso se ocluye de manera parcial o completa. En el proceso los vasos sanguíneos regionales se dilatan y los agregados plaquetarios se concentran en el sitio, en parte mediante la acción de la prostaciclina (derivado del ácido araquidónico). Además, una sustancia llamada vasomodulina en la superficie del endotelio —que, en condiciones normales, inhibe junto con la proteína C, la formación de fibrina a través de su interacción con la trombina— se reduce en el sitio de la lesión e induce la coagulación. La homocistina (como en la homocistinuria) tiene un efecto similar y se cree que promueve la trombosis.

Las plaquetas circulantes se incrementan en número en el sitio, se alargan y vuelven más adhesivas una con otra y con el vaso lesionado. Conforme se agregan, descargan sus gránulos. Esto último lo estimula el tromboxano A_2, que se sintetiza en la pared del vaso lesionado. Esta sustancia también libera proteínas de la coagulación (incluso trombina y factor de von Willebrand y otros elementos de la cascada de la coagulación).

El tercer componente —es decir, la cascada de la coagulación— comprende una compleja interacción de una serie de factores que causan la formación de trombina y la conversión de fibrinógeno en fibrina. En este proceso participan cambios en diferentes factores anticoagulantes naturales como la heparina cofactor 2, la antitrombina III, la proteína C y la proteína S. Algunos de éstos son extrínsecos a los vasos sanguíneos y por tanto pueden ocasionar trombosis en uno o múltiples sitios sin una lesión vascular previa. La proteína C es una vitamina dependiente de K de proteasa que, en combinación con sus cofactores proteína S y antitrombina III, inhibe la coagulación. Una deficiencia de cualquiera de éstos puede predisponer a la trombosis *in situ* en el sistema arterial o el venoso. Por ejemplo, la deficiencia de proteína C (heterocigótica en uno de cada 16 000 individuos) es una causa de trombosis de venas y arterias; también se describe una resistencia a la proteína C activada (que ocasiona trombosis venosa casi de manera exclusiva). La formación de anticuerpos antifosfolípido es otra causa posible de oclusión vascular que no se debe al daño de la pared vascular (pág. 735).

Los trastornos metabólicos en la enfermedad de Fabry también favorecen la coagulación. Las personas con ciertas enfermedades inflamatorias del intestino (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) tienen predisposición a experimentar accidentes vasculares cerebrales trombóticos. Un problema que aún se discute es si la inflamación en cualquiera otra parte del cuerpo también predispone a oclusiones vasculares cerebrales, como se ha sugerido. Como hecho curioso, el estado hipercoagulable inducido por ciertos adenocarcinomas no produce oclusión arterial *in situ* (aunque puede precipitar trombosis venosa cerebral). No obstante, causa agregación de plaquetas y fibrina en válvulas cardiacas con embolia cerebral subsecuente ("endocarditis marántica", como se expone más adelante).

Estos factores deben buscarse cuando la enfermedad trombótica en las arterias o las venas cerebrales ocurre en niños o adultos jóvenes con accidentes vasculares cerebrales inexplicables, familias con accidentes vasculares cerebrales, mujeres embarazadas o parturientas y mujeres migrañosas o que toman pastillas anticonceptivas (véase más adelante). De acuerdo con Markus y Hambley, cuya revisión de este tema se recomienda, es probable que la valoración para lupus anticoagulante, anticuerpos anticardiolipina, deficiencia de proteínas C y S y antitrombina III esté justificada sólo bajo estas condiciones especiales. Estas causas de trombosis vascular se consideran en secciones subsecuentes.

Cuadro clínico del infarto aterotrombótico En general, la evolución de los fenómenos clínicos en relación con la trombosis cerebral es más variable que la de la embolia y la hemorragia. En más de la mitad de los pacientes de los autores a la parte principal del accidente vascular cerebral (parálisis u otro déficit) lo preceden cambios menores o uno o más ataques transitorios de disfunción neurológica focal o *ataques isquémicos transitorios* (*AIT*) (cuadro 34-5). En cierto sentido, estos fenómenos anuncian una catástrofe vascular inminente. *Los antecedentes de estas crisis prodrómicas son de vital importancia para establecer el diagnóstico de* infarto aterotrombótico. Sólo rara vez, y por motivos que aún no se dilucidan, un trastorno neurológico transitorio precede a la embolia y la hemorragia cerebral.

Con enfermedad de las arterias carótida y cerebral media, los ataques transitorios de advertencia consisten en ceguera monocular, hemiplejía, hemianestesia o trastornos del habla y el lenguaje. En el sistema vertebrobasilar, la mayor parte de las veces los pródromos

Cuadro 34-5
Desarrollo del cuadro clínico en 125 casos de trombosis cerebral (C. M. Fisher)

DESARROLLO CLÍNICO	NÚM. DE CASOS	PORCENTAJE
Ataques isquémicos transitorios que progresaron hasta un déficit neurológico mayor o menor persistente	53	42
Desarrollo escalonado de accidente vascular cerebral, con ataques isquémicos transitorios o sin ellos	23	18
Desarrollo de accidente vascular cerebral como acontecimiento único:		
Repentino (horas) con fluctuaciones o sin ellas	14	11
Lento, gradual (unos cuantos días), con fluctuaciones menores o sin ellas	7	6
Sólo ataques isquémicos transitorios	17	14
Desarrollo de un accidente vascular cerebral limitado seguido por ataques isquémicos transitorios	11	9

toman la forma de episodios de vértigo, diplopía, entumecimiento, alteración de la visión en uno o ambos campos visuales y disartria. Estos síndromes AIT se describen en forma más completa a continuación. Dichos ataques duran desde unos minutos hasta varias horas; en casi todos los casos la duración es menor de 10 minutos. Los que se prolongan varias horas tienen una connotación diferente, puesto que suelen deberse a embolia demostrable. Antes del accidente vascular cerebral final pueden aparecer uno o dos ataques, o un ciento o más de AIT breves, y el accidente vascular cerebral puede seguir al inicio de los ataques por horas, días, semanas o rara vez meses. Cuando no surgen ataques isquémicos prodrómicos deben usarse otros criterios para establecer el diagnóstico de trombosis ateroesclerótica.

El accidente vascular cerebral trombótico, precedido o no por ataques de advertencia, se desarrolla en una de varias formas. Más a menudo sobreviene una sola crisis y la enfermedad completa evoluciona en unas cuantas horas. El progreso "escalonado" o intermitente del déficit neurológico que se extiende durante varias horas o un día o más tiene mayor significado diagnóstico. Éste es un perfil completamente diferente del inicio súbito de un síndrome de accidente vascular cerebral completo que caracteriza al mecanismo embólico que se comenta más adelante. Una vez más, en la trombosis puede ocurrir un accidente vascular cerebral parcial e incluso mitigarse de manera temporal durante varias horas, tras las cuales hay un progreso rápido hasta el accidente vascular cerebral consumado, o varios ataques efímeros pueden seguirse de uno más prolongado y en horas o un día o dos se precipita el accidente vascular cerebral mayor. Pueden afectarse varias partes del cuerpo de una sola vez o nada más una de ellas, como una extremidad o un lado de la cara; las otras partes se afectan en forma escalonada hasta que el accidente vascular cerebral se desarrolla por completo. En ocasiones el déficit es episódico; lapsos de debilidad, movimientos involuntarios de una mano o un brazo o disminución de la visión, que dura cinco a 10 minutos, ocurren de modo espontáneo o cuando el individuo se pone de pie o camina. Cada uno de los ataques transitorios y de los abruptos episodios de progresión reproduce el perfil del accidente vascular cerebral en miniatura. Al parecer, el proceso trombótico se rige por el principio de la intermitencia desde que inicia hasta que culmina.

Tan frecuente como las modalidades de inicio antes delineadas, y más característica de acontecimientos aterotrombóticos, es la aparición del accidente vascular cerebral durante el sueño; el paciente despierta paralizado, sea durante la noche o en la mañana. Al no percatarse de que tiene dificultades puede levantarse y caer imposibilitado al suelo cuando trata de dar el primer paso. Éste es el caso en 60% de los pacientes de los autores con accidentes vasculares cerebrales trombóticos y en cierto número con las formas embólicas.

Los más engañosos de todos son los individuos en los que el trastorno neurológico evoluciona durante varios días o incluso más de una manera gradual lenta ("accidente vascular cerebral lento"). El primer impulso del médico es establecer el diagnóstico de tumor cerebral, absceso o hematoma subdural. Por lo general, este error se evita mediante un análisis cuidadoso de la evolución de la enfermedad, que descubre un progreso saltatorio desigual; si los datos clínicos son incompletos, la observación durante unos cuantos días revela el perfil del accidente vascular cerebral con más claridad. En realidad, hay muy pocos casos —y éstos suelen ser de hemiplejía motora pura— en los que la evolución del accidente vascular cerebral trombótico es progresiva de manera uniforme durante un periodo de días.

Además de estas diferentes formas de evolución del accidente vascular cerebral aterotrombótico, la estenosis u oclusión trombóticas de ciertos vasos grandes pueden conducir a la generación de fragmentos embólicos (*émbolo de arteria a arteria*), por lo que precipita un nuevo accidente vascular cerebral en una región distal a la oclusión. Es más probable que esto ocurra durante el periodo de fluctuación clínica y la formación activa del trombo. La presentación más común de embolia de arteria a arteria es con trombosis de la arteria carótida y el émbolo pasa a las ramas de la arteria cerebral media o anterior ipsolateral. Con bloqueo aterotrombótico de la arteria vertebral o la porción inferior de la basilar, el émbolo se aloja en la arteria cerebral posterior o la parte alta de la basilar. En casi todos los casos de esta naturaleza observados por los autores hay signos indicadores adicionales de accidentes vasculares cerebrales pontinos ligeros (disartria, diplopía, véase pág. 702), tal vez por oclusión transitoria de la boca de varias arterias penetrantes pequeñas a medida que el émbolo se mueve hacia arriba (síndrome del émbolo "que se detiene y avanza" o "viajero").

La trombosis arterial no suele acompañarse de cefalea, pero el dolor craneal lateralizado se produce en algunos casos. Por lo general, el dolor se localiza en un lado de la cabeza en caso de oclusión carotídea, en la parte posterior de ésta o al mismo tiempo en la frente y el occipucio en caso de oclusión basilar, y por detrás del oído ipsolateral o por arriba de la ceja del mismo lado en caso de oclusión vertebral. La cefalea es menos intensa y más regional que la hemorragia intracerebral o subaracnoidea y no hay rigidez de nuca. Su mecanismo no está claro; es probable que se relacione con el propio proceso patológico dentro de la pared vascular, puesto que puede anticiparse a las otras manifestaciones del accidente vascular cerebral por días o incluso semanas.

Como se mencionó en la sección introductoria, la hipertensión está más a menudo presente en los sujetos con infarto aterotrombótico. La diabetes mellitus también es común o bien el paciente es fumador o hiperlipidémico. Con frecuencia hay evidencia de enfermedad vascular en otras partes del cuerpo: antecedentes de oclusión coronaria o angina de pecho, una anormalidad electrocardiográfica (ECG) que refleja un infarto miocárdico previo o hipertrofia ventricular izquierda, claudicación intermitente o ausencia de uno o varios pulsos en las extremidades inferiores. Las arterias retinianas pueden mostrar estrechamiento uniforme o focal, aumento e irregularidad del reflejo luminoso y "escotaduras" arteriovenosas, pero estos datos se relacionan con hipertensión, no tanto con ateroesclerosis. El paciente es más a menudo anciano, pero puede encontrarse en el cuarto decenio de la vida o incluso ser más joven.

Datos de laboratorio Se discuten en varios puntos de las páginas precedentes y sólo necesitan recapitularse de modo sinóptico. En la investigación de laboratorio del infarto aterotrombótico el médico debe basarse en las técnicas no invasivas. La ultrasonografía revela con bastante precisión los segmentos cervicales e intracraneales de las arterias carótida interna y vertebrobasilar. La MRI es más sensible a la lesión isquémica cerebral que la tomografía por computadora. Aunque esta última delinea la hemorragia de inmediato tras su producción, no se reconoce tejido ablandado hasta que pasan varios días. Por otro lado, la MRI revela daño isquémico a las pocas horas, sea en la sustancia gris o la blanca, y las técnicas de MRI de secuencia de difusión lo hacen incluso antes. Las diversas secuencias de MRI pueden distinguir con una claridad razonable la edad del infarto cerebral; en el cuadro 34-6 se resumen y en el capítulo 2 se comentan las características que significan accidentes vasculares cerebrales agudo, subagudo y antiguo. La angiorresonancia magnética permite ver todas las arterias cervicales e intracraneales importantes y detectar irregularidades de la luz u oclusión de ateroesclerosis e incluso las oclusiones embólicas en los vasos más distales (fig. 34-17). Este método sustituyó en cierto grado a la angiografía convencional, que se reserva para los casos en los que hay dudas diagnósticas (p. ej., sospecha de angitis) o cuando se anticipa una intervención quirúrgica o un tratamiento anticoagulante prolongado.

En la actualidad se practica la punción lumbar sólo de manera ocasional en los individuos con accidente vascular cerebral. La trombosis cerebral no propicia la entrada de sangre en el CSF. Con frecuencia las proteínas del líquido están un poco elevadas (por lo general 50 a 80 mg/100 ml); rara vez son mayores de 100 mg/100 ml. Un número pequeño de leucocitos polimorfonucleares (3 a 8/mm^3) no es excepcional en los primeros días; en muy pocos casos, y por

Cuadro 34-6
Secuencias de MRI en el diagnóstico de apoplejía

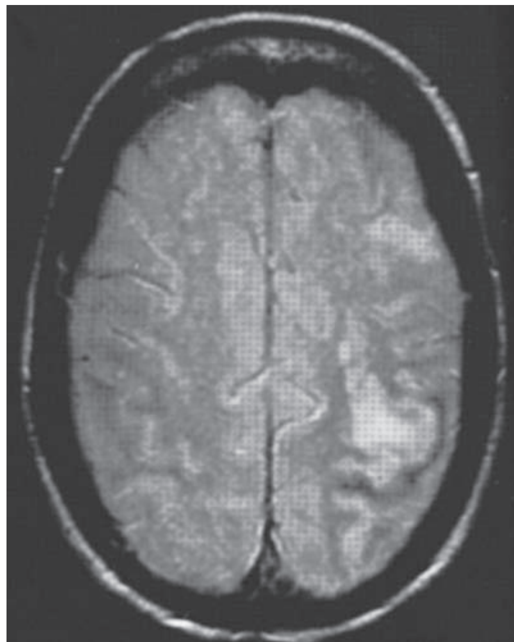
SECUENCIA	TE	TR	ADECUADA PARA	BRILLANTE	OSCURA
T1	<50	<1 000	Sangre subaguda, contusiones, alteraciones del CSF	CSF, hueso, edema, mineralización de desoxihemoglobina	
T2	>80	>2 000	Infartos, inflamación, tumores	CSF, líquidos, edema	Sólidos, calcio
Densidad de protón (giro)	<50	>2 000		"Casi toda la patología"	Grasa, agua, sangre aguda
Recuperación de inversión atenuada con líquido (FLAIR)	>80	>10 000	Edema, inflamación	Edema, inflamación, gliosis	CSF; de otra manera igual que T2 Sangre después de varios días
Imagen ponderada por difusión (DWI)			Infartos agudos		
Secuencia de sensibilidad			Hemorragias, calcificación		Sangre
Recuperación de inversión tau corta (STIR)			Estudios de columna vertebral y órbita (elimina señales por grasa)		

motivos que aún no pueden explicarse, una pleocitosis repentina y transitoria (400 a 1 000 leucocitos polimorfonucleares por milímetro cúbico) aparece cerca del tercer día. Sin embargo, la pleocitosis persistente sugiere meningitis crónica (sífilis, tuberculosis, criptococosis), arteritis granulomatosa, embolia séptica, tromboflebitis o un proceso no vascular como causa de la oclusión vascular.

Las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos o ambos están elevadas en muchos casos, pero los valores normales no son de utilidad. Como ya se mencionó, el EEG contribuye a distinguir los accidentes vasculares cerebrales grandes de las lagunas. Los cambios EEG durante un infarto cortical pueden normalizarse en varios meses.

Evolución y pronóstico Cuando el sujeto se atiende pronto durante el curso de la trombosis cerebral es difícil establecer un pronóstico preciso. Debe investigarse en qué etapa del proceso del accidente vascular cerebral se encuentra el enfermo en el momento de la exploración. ¿Cabe esperar que empeore? Aún no se formulan reglas que permitan predecir la evolución temprana con confianza. La parálisis menor actual puede convertirse en una hemiplejía desastrosa con posterioridad o es posible que el estado del paciente empeore sólo de manera temporal durante uno o dos días. Como se comenta más adelante, la anticoagulación y la terapéutica trombolítica suelen alterar el curso. En caso de oclusión arterial basilar, los mareos y la disfagia pueden progresar en unos cuantos días hasta la parálisis total y el coma profundo. La evolución de la trombosis cerebral es tantas veces progresiva que se justifica la actitud precavida por parte del médico acerca de lo que a primera vista parece ser un accidente vascular cerebral pequeño.

Como se indicó antes, el progreso del infarto se debe con más frecuencia al incremento de la estenosis y la oclusión de la arteria afectada por un trombo mural. En algunos casos, la extensión del trombo a lo largo del vaso puede bloquear las ramas colaterales y obstaculizar el flujo anastomótico. En la arteria basilar, el tamaño



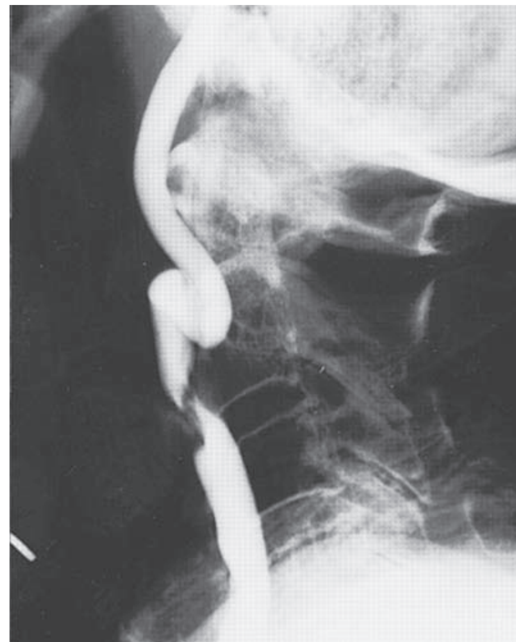


Figura 34-17. Estenosis carotídea izquierda con infarto de la zona limítrofe que se identifica en los estudios de resonancia magnética. Angiografía convencional (*derecha*) que muestra estenosis casi completa de la arteria carótida interna izquierda. Esta paciente era una mujer de 72 años de edad con hemiplejía derecha de inicio agudo.

del trombo puede incrementarse poco a poco hasta alcanzar toda su longitud. En el sistema carotídeo, el trombo se propaga algunas veces en sentido distal desde el sitio de origen en el cuello hasta la porción supraclinoidea y quizás hasta la arteria cerebral anterior, lo que impide el flujo colateral del lado opuesto. En la oclusión de la arteria cerebral media la trombosis retrógrada puede extenderse hasta la boca de la arteria cerebral anterior y tal vez infarte de manera secundaria el territorio de este vaso. Y, por último, es posible que la progresión abrupta de un accidente vascular cerebral sea el resultado de la embolia de arteria a arteria, como ya se describió.

Otras circunstancias modifican el *pronóstico inmediato* en la trombosis cerebral. En el caso de los infartos de gran tamaño puede ocurrir tumefacción del tejido infartado a lo que sigue desplazamiento de las estructuras centrales, hernia tentorial y muerte del paciente después de varios días (fig. 34-18). Lo anterior puede anticiparse por el volumen del infarto y suele manifestarse en la CT o MRI en plazo de un día después del accidente vascular cerebral. Los infartos más pequeños de la superficie inferior del cerebelo también pueden producir herniación mortal hacia el agujero magno. Los grados más leves de edema y elevación de la presión intracraneal pueden progresar con lentitud durante dos a tres días pero no resultan mortales. En el infarto extenso del tallo cerebral relacionado con coma profundo, debido a la oclusión de la arteria basilar, la tasa de mortalidad se aproxima a 40%. En cualquier tipo de accidente vascular cerebral, si el coma o el estupor se presentan desde el principio, la sobrevivencia depende en gran medida del éxito en el mantenimiento de una vía respiratoria, el control del edema cerebral, la prevención de neumonía por aspiración y el mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrólitos como se describe más adelante en "Tratamiento del edema cerebral y aumento de la presión intracraneal". En los infartos trombóticos más pequeños la mortalidad es de 3 a 6%, gran parte de la cual se debe a infarto del miocardio y neumonía por aspiración.

En cuanto al *pronóstico final o a largo plazo* del déficit neurológico son muchas las posibilidades. Si el sujeto sobrevive la regla es la mejoría. El individuo con infarto lacunar y hemiparesia motora pura suele reaccionar bien. Con otros infartos pequeños la recuperación puede iniciarse en uno o dos días y la restauración tal vez sea completa o casi completa en una semana. En los casos de déficit grave puede no haber mejoría notoria; luego de meses de esfuerzos asiduos para rehabilitar al enfermo, éste quizá quede sin habla y comprensión, con la extremidad superior aún inútil y la extremidad inferior que sirve sólo como un apoyo incierto durante los intentos de caminar. Entre estos dos extremos se hallan todas las graduaciones de la recuperación. En general, y como cabe esperar, el pronóstico es peor cuanto más prolongado es el retraso de inicio de la recuperación. La medición de la conducción motora central mediante estimulación magnética ha permitido predecir la recuperación y supervivencia pero no se utiliza ampliamente para trabajo clínico. El pronóstico es sombrío para las funciones motoras y las del lenguaje cuando la recuperación clínica no inicia en una o dos semanas. La apraxia construccional, la ira desinhibida (con lesiones temporales izquierdas y, rara vez, derechas), la logorrea sin sentido y la placidez, la falta de percepción y la negación de la parálisis (en las afectaciones del lóbulo parietal no dominante), y la confusión y el delirio (con lesiones del lóbulo temporal no dominante) tienden a disminuir y pueden desaparecer en unas cuantas semanas. La hemianopsia que no se resuelve en unas cuantas semanas es casi siempre permanente, aunque la capacidad para leer y distinguir los colores puede experimentar mejoría. En caso de infarto bulbar lateral la dificultad para la deglución puede prolongarse y persistir cuatro a ocho semanas o más; en todo caso, la función normal acaba por restablecerse en casi todos los casos. Es posible que la afasia, la disartria, la ataxia cerebelosa y la marcha mejoren durante un año o más, pero para todas las finalidades prácticas cabe decir que los déficit motores y del lenguaje que persisten durante cinco a seis meses son permanentes.

Los músculos paralizados están flácidos durante los primeros días o las pocas semanas que siguen al accidente vascular cerebral; los reflejos tendinosos pueden persistir sin cambios, pero tal vez aumenten o disminuyan un poco. La espasticidad se desarrolla de manera gradual y los reflejos tendinosos se vuelven más intensos. El brazo tiende a adoptar una postura de aducción en flexión y la pierna una de extensión. Rara vez se restablece, si acaso, la función después de la evolución lenta de espasticidad (sin embargo, el uso de la toxina botulínica suele ayudar en grado considerable a aliviar





Figura 34-18. Infarto isquémico masivo del hemisferio cerebral izquierdo en la distribución de la arteria cerebral media. Estas imágenes de CT se tomaron 24 h (*izquierda*) y 72 h (*derecha*) después del inicio de los síntomas neurológicos. La segunda imagen demuestra edema notable del tejido infartado y desplazamiento de las estructuras centrales.

la espasticidad). A la inversa, el desarrollo temprano de espasticidad en el brazo o la aparición temprana del reflejo de empuñadura pueden presagiar resultados favorables. En algunos individuos con lesiones temporoparietales extensas la hemiplejía se conserva flácida; el brazo cuelga y la pierna inactiva debe sostenerse. La explicación fisiológica de esto permanece oscura. Si la cápsula interna no se interrumpe por completo en el accidente vascular cerebral que afecta el núcleo lenticular o el tálamo, la parálisis puede abrir el camino a la hemicoreoatetosis, el hemitemblor o la hemiataxia, según sea la anatomía particular de la lesión. El control intestinal y vesical suele recuperarse; los trastornos esfintéricos persisten sólo en unos cuantos casos. A menudo las extremidades hemipléjicas están al principio hipersensibles y dolorosas a la manipulación. La fisioterapia debe iniciarse con prontitud para prevenir la seudocontractura de los músculos y la periartritis de hombro, codo, muñeca, nudillos, rodilla y tobillo. Éstas son complicaciones frecuentes y muchas veces orígenes de dolor e incapacidad adicionales, sobre todo del hombro. En ocasiones la atrofia ósea y el dolor de la mano acompañan al dolor del hombro (síndrome de hombro y mano). A menudo persiste una sensación muy molesta de mareo e inestabilidad tras la lesión del sistema vestibular en los infartos del tallo cerebral.

Las crisis *convulsivas (epilépticas)* son secuelas relativamente raras de los accidentes vasculares cerebrales trombóticos en comparación con los infartos embólicos corticales, que van seguidos de convulsiones hasta en 10% de los pacientes. En la experiencia de los autores, casi nunca se normaliza en estos casos el EEG y muestra actividad en espigas sobre la región del infarto incluso muchos meses después del accidente vascular cerebral (véase más adelante la asesoría sobre el tratamiento de convulsiones consecutivas a un accidente vascular cerebral).

Muchos individuos se quejan de fatiga y están deprimidos, quizá después de los accidentes vasculares cerebrales que afectaron el lóbulo frontal izquierdo (Starkstein y col.). La explicación de estos síntomas es incierta; algunos son expresiones de una depresión reactiva. Sólo unos cuantos pacientes desarrollan problemas graves de la conducta o quedan psicóticos después de un accidente vascular cerebral, pero las tendencias paranoides, la confusión, el mal carácter, la terquedad y la obstinación pueden aparecer o resultar en un estado apático. Las lesiones grandes afectan la concentración y asimismo las funciones mentales de síntesis y ejecutivas en proporción general con su tamaño; estas alteraciones mentales son independientes de cualquier trastorno de la función del lenguaje.

Por último, en lo que se refiere al pronóstico, debe señalarse que, luego de experimentar un accidente vascular cerebral trombótico, durante los meses y los años siguientes el paciente está en riesgo de sufrir otro en el mismo sitio o uno distinto, sobre todo si padece hipertensión o diabetes mellitus. Cuando ocurren infartos múltiples durante un periodo de meses o años pueden desarrollarse tipos especiales de demencia, además de los déficit cerebrales focales. En algunos de estos casos, las lesiones mayores incluyen la sustancia blanca, sin afectar relativamente la corteza y los núcleos basales; las lesiones pueden ser de tamaño lacunar o más grandes. Este trastorno, que a menudo se denomina *leucoencefalopatía subcortical de Binswanger,* quizás represente la acumulación de múltiples infartos y lagunas en la sustancia blanca (págs. 707 y 909) (véase Mohr y Mast y Babikian y Ropper). Las partes de la sustancia blanca que se destruyen casi siempre se encuentran en las zonas limítrofes entre las arterias corticales penetrantes y las nucleares basales. Las grandes manchas de pérdida subcortical de mielina y gliosis, en combinación con los infartos corticales y subcorticales pequeños, producen una imagen radiológica especial. Este proceso y la enfermedad congénita de la sustancia blanca llamada *ACADISL,* similar en términos histológicos pero única desde el punto de vista biológico, aún no se conoce por completo y se revisa más adelante.

En el periodo de 1970 a 1974 en Rochester, Minnesota, 94% de los pacientes con accidentes vasculares cerebrales isquémicos sobrevivió por cinco días y 84% lo hizo durante un mes (Garraway y col.). La *tasa de supervivencia* fue de 54% a tres años y de 40% a siete. En cada uno de estos grupos la supervivencia fue mucho mayor que la observada en el periodo de 1965 a 1969. Entre los sobrevivientes a largo plazo la enfermedad cardiovascular es una causa más frecuente de muerte que los accidentes vasculares cerebrales adicionales. Estas cifras, que se obtuvieron de manera retrospectiva, son equivalentes a las más recientes que publicaron Bamford y colaboradores. La tasa de mortalidad de los accidentes vasculares cerebrales en general (sin separación de los tipos trombótico y embólico) al final del primer mes fue de 19% y al final del primer año de 23%. Sesenta y cinco por ciento de los sobrevivientes fue capaz de proseguir con una vida independiente. El colega de los autores, J. Hinchey, ha señalado en repetidas ocasiones que la neumonía que resulta de la deglución defectuosa es un determinante mayor de la supervivencia; en las páginas 477 y 699 se comentan de modo más amplio los problemas de aspiración consecutiva al accidente vascular cerebral.

Ataque isquémico transitorio

Con anterioridad se señaló que los ataques isquémicos transitorios (AIT) que preceden al accidente vascular cerebral casi siempre marcan el proceso subyacente como aterotrombótico. Hay poca duda de que se deben a isquemia focal transitoria, pero aún no se comprende por completo su mecanismo preciso (véase más adelante); podrían considerarse como accidentes vasculares cerebrales temporales que por fortuna se revierten por sí mismos. Por lo tanto, deben quedar bajo el encabezado de enfermedad trombótica ateroesclerótica, pero se describen por separado aquí a causa de su relevancia clínica.

La opinión actual sostiene que los AIT son crisis breves y reversibles de un trastorno neurológico isquémico focal no convulsivo. En general, se acepta que su duración debe ser menor de 24 horas, idea que propuso hace 30 años un comité asignado a la investigación de este problema. Tiene mayor utilidad clínica separar los ataques que duran sólo unos cuantos minutos (hasta 1 hora) y no dejan signos permanentes, y los de duración más prolongada, que es más probable que se deban a embolia. *En cualquier análisis clínico de los AIT también es importante distinguir un solo episodio transitorio de los repetidos de tipo uniforme*. Estos últimos son con más frecuencia un signo de advertencia de oclusión vascular inminente, en particular de la arteria carótida interna, en tanto que los primeros, sobre todo cuando son prolongados, en ocasiones se deben a un émbolo que no deja un efecto duradero. También debe comentarse que las enfermedades hematológicas que causan viscosidad excesiva o estancamiento sanguíneo (policitemia verdadera, enfermedad de células falciformes, trombocitosis, leucemia y estados hiperglobulinémicos) pueden provocar asimismo AIT antes de un accidente vascular cerebral.

En un estudio prospectivo de 390 pacientes con AIT focales debidos a enfermedad vascular ateroesclerótica, la tasa acumulativa a cinco años de infartos cerebral mortal y no mortal fue de 23% (Heyman y col.). Como hecho interesante, la tasa de infartos del miocardio en este grupo de enfermos, en particular en aquellos con lesiones carotídeas, fue casi igual de alta (21%) y en otras series excedió el riesgo de accidente vascular cerebral. En consecuencia, la ocurrencia de AIT carotídeos es un indicador de predicción no sólo de infarto cerebral sino también de infarto del miocardio. Alrededor de dos tercios de todos los pacientes con AIT son varones con hipertensión, lo que indica la incidencia más alta de ateroesclerosis en este grupo. En ocasiones, en adultos más jóvenes, suelen aparecer AIT como fenómenos relativamente benignos, sin características identificables de ateroesclerosis o factores de riesgo de ella. En estos sujetos se sospecha migraña (véase pág. 151); otros de estos casos se deben a un trastorno hematológico especial, como el anticuerpo antifosfolípido, que se comenta más adelante en este capítulo.

Cuadro clínico Los ataques isquémicos transitorios pueden reflejar afección de casi cualquier arteria cerebral: las arterias carótidas primitiva o interna; las arterias cerebrales media, posterior o

anterior; la arteria oftálmica; las arterias vertebral, basilar o una cerebelosa; o una rama penetrante para los núcleos basales o el tallo cerebral (AIT lacunares). Si las arterias cerebrales posteriores se incluyen en el sistema vertebrobasilar, los ataques isquémicos transitorios son un poco más frecuentes en este sistema que en el campo del territorio carotídeo. Estos ataques pueden preceder al desarrollo del accidente vascular cerebral, acompañarlo o con poca frecuencia ocurrir después de éste, o aun producirse por sí mismos sin culminar en un accidente vascular cerebral, hecho que dificulta valorar cualquier forma de tratamiento.

Como se acaba de señalar, los AIT que presagian un accidente vascular cerebral pueden durar desde unos cuantos segundos o hasta una hora, los más prolongados secundarios a infarto embólico. La mayor parte dura dos a 15 minutos. Pueden aparecer sólo unos cuantos ataques o varios cientos de ellos. Quizá la exploración neurológica entre los ataques no descubra anormalidades. Un accidente vascular cerebral puede ocurrir luego del primero o el segundo ataques, o sólo después de que se produjeron muchos de ellos durante un periodo de semanas o meses. No es raro que los ataques disminuyan en forma gradual sin que haya parálisis de consideración. Hasta ahora no ha sido posible distinguir entre los individuos que presentarán un accidente vascular cerebral y los que se salvarán de éste salvo por los aspectos generales. Es menos factible que muchos ataques durante un periodo largo produzcan trombosis. Los más ominosos son los AIT prolongados y fluctuantes. Cerca de 20% de los infartos que suceden después de AIT lo hace dentro del mes siguiente al primer ataque y cerca de 50% dentro del primer año (Whisnant y col., 1973).

Ataques isquémicos transitorios hemisféricos (territorio de la arteria carótida) Las características neurológicas de una crisis transitoria indican el territorio o la arteria afectada y son fragmentos del accidente vascular cerebral que tal vez se avecina. En el sistema carotídeo los ataques señalan afección de un hemisferio cerebral o un ojo. El trastorno visual es ipsolateral; la alteración sensorimotora es contralateral. Los ataques individuales tienden a afectar el ojo o el cerebro; sólo rara vez se afectan de manera simultánea ambos. En los ataques hemisféricos la isquemia ocurre sobre todo en el territorio distal de la arteria cerebral media o la zona limítrofe adyacente, y causan debilidad o adormecimiento de la mano y el brazo opuestos. Sin embargo, son posibles muchas combinaciones: cara y labios, labios y dedos de la mano, sólo dedos de la mano, mano y pie. Más que estar paralizado o débil, el brazo presenta sacudidas irregulares, que simulan una crisis convulsiva ("AIT con sacudida de extremidad"), o rara vez se observan otros trastornos del movimiento (Yanagihara y col.). Las manifestaciones menos frecuentes incluyen confusión, afasia y dificultad para el cálculo (cuando el hemisferio dominante está afectado), apractagnosia (hemisferio no dominante) y otros trastornos temporoparietales. La cefalea no es característica de los AIT.

En ataques oculares, el síntoma habitual es *ceguera monocular transitoria* (también llamada *amaurosis fugaz*). Casi todos estos episodios evolucionan con rapidez, en cinco a 30 segundos, y se describen como una sombra horizontal que desciende (o asciende) suavemente sobre el campo visual hasta que el ojo está del todo ciego pero sin dolor. El ataque desaparece con lentitud y uniformidad. En ocasiones adopta la forma de una cuña de pérdida visual, borradura generalizada repentina de la visión o, rara vez, una luz brillante. Los ataques transitorios de ceguera monocular suelen ser más estereotípicos que los ataques hemisféricos. Los AIT que consisten en hemianopsia homónima y parestesias de la mano y el brazo deben sugerir estenosis de la arteria cerebral posterior.

Diversos investigadores valoraron las implicaciones de la amaurosis fugaz y no encontraron que sea tan ominosa como las de los AIT hemisféricos, sobre todo en personas más jóvenes. Poole y Ross Russell observaron a un grupo de 110 pacientes tratados por medios médicos durante periodos de seis a 19 años después de una crisis de amaurosis fugaz (exclusiva del tipo causado por émbolos de colesterol). Al final de los seis primeros años la tasa de mortalidad (en especial por cardiopatía) se incrementó a 21% y la incidencia de accidente vascular cerebral a 13% (en comparación con las cifras esperadas de 15 y 3% respectivamente en una población de la misma edad). Cuarenta y tres por ciento de los individuos que estaban vivos al final del periodo de observación no había vuelto a tener ataques de amaurosis fugaz después de la crisis inicial. También fue notable que entre los pacientes con angiografías carotídeas normales sólo uno de 35 había experimentado un accidente vascular cerebral durante el periodo de seguimiento, en tanto que este episodio ocurrió en ocho de los 21 sujetos en los que la arteria carótida interna estaba ocluida o era estenótica. Estas cifras concuerdan con las de Ackerman; en una serie de 139 pacientes con amaurosis fugaz y luces normales de las arterias carótidas primitiva e interna sólo tres experimentaron un accidente vascular cerebral hemisférico subsecuente (comunicación personal). Como lo señalaron Benavente y colaboradores, el riesgo de accidente vascular cerebral durante los tres años siguientes a un ataque es tan bajo como 2% si no existen otros problemas como diabetes, pero puede ser tan alto como 24% en individuos de mayor edad con factores de riesgo de ateroesclerosis. La edad de inicio de la amaurosis fugaz tiene importancia particular. En la serie de Poole y Ross Russell el paciente más joven que sufrió un ataque tras el inicio de la amaurosis fugaz tenía 57 años de edad. Tippin y colaboradores revisaron los expedientes de 83 pacientes en quienes la amaurosis fugaz inició antes de los 45 años de edad y no encontraron pruebas de accidente vascular cerebral en ninguno de ellos; más aún, 42 de estos sujetos se examinaron luego de un periodo medio de 5.8 años durante el cual no ocurrió ningún accidente vascular cerebral. Es evidente que en este grupo de inicio temprano y buen pronóstico entró en operación un mecanismo distinto a la ateroesclerosis, como migraña o anticuerpos antifosfolípido (véase más adelante).

Ataques isquémicos transitorios del tallo cerebral (circulación vertebrobasilar) Los AIT recurrentes que se deben a enfermedad vertebrobasilar tienden a ser menos estereotípicos y más prolongados que los que se relacionan con la circulación carotídea. Además, por lo general culminan en accidente vascular cerebral. El cuadro clínico de los AIT del territorio vertebrobasilar es diverso, puesto que esta circulación sanguínea tiene un tránsito sensorimotor muy variado. Las características distintivas de la afección vertebrobasilar son vértigo, diplopía (vertical u horizontal), disartria, adormecimiento bifacial, ataxia y debilidad o adormecimiento de parte o la totalidad de una mitad del cuerpo o ambos lados (es decir, trastorno de los fascículos motores o sensitivos largos en ambos lados). El vértigo, la diplopía o la cefalea transitorios que ocurren como síntomas solitarios no deben interpretarse como AIT. Asimismo, en algunos pacientes la queja de mareo es parte de un AIT carotídeo; de aquí que, en la experiencia de los autores y la de Ueda y colaboradores, este síntoma no sea un indicador por completo confiable del territorio vascular afectado. Otras manifestaciones, en orden aproximado de frecuencia, son marcha inestable, tendencia a caer hacia un lado, sensación de ojos cruzados, visión deficiente en la oscuridad, visión borrosa, visión en túnel, ceguera parcial o completa, cambios pupilares, ptosis, parálisis de la mirada, disartria y disfagia. Síntomas menos frecuentes son hemiplejía, sensación de ruido o golpeteo en el oído o la cabeza, dolor en la cabeza o la cara u otras sensaciones cefálicas peculiares, vómito, hipo, sensación de irse de lado, lapsos de memoria, conducta confusa, somnolencia, pérdida transitoria de la conciencia (rara), trastornos de la audición, sordera, hemibalismo, alucinaciones pedunculares y desviación forzada de los ojos. Según Ross Russell, los llamados ataques de caída (pág. 329) se registraron en 10 a 15% de los sujetos con insuficiencia vertebrobasilar, pero los autores aún no observan estos ataques como fenómeno isquémico recurrente o manifestación de otras formas de enfermedad vascular cerebral.

Los AIT vertebrobasilares pueden ser idénticos de un episodio a otro o variar en algunos detalles al tiempo que conservan el mismo patrón básico; esta última ocurrencia es más típica. Por

ejemplo, en algunas crisis la debilidad o el adormecimiento abarca los dedos de la mano y la cara, y sólo los dedos en otras; en otros casos ocurren mareo y ataxia durante ciertos ataques, en tanto que en otros más la diplopía se añade al cuadro. En la enfermedad de la arteria basilar puede afectarse de manera alternada cada lado del cuerpo. Todas las porciones comprometidas se afectan en forma simultánea u ocurre afección escalonada o extensión desde una región hacia otra durante un periodo de 10 segundos a un minuto o unos cuantos minutos, fenómeno mucho más lento que la extensión de una crisis convulsiva. El ataque individual puede interrumpirse de modo repentino o disiparse de forma gradual.

Ataques isquémicos transitorios lacunares Se reconoce que los accidentes vasculares cerebrales que se deben a oclusión de los vasos penetrantes pequeños del encéfalo tienden a ser intermitentes durante el inicio y permitir la restitución casi completa del funcionamiento entre las crisis. Se duda que en estos casos se trate de un AIT lacunar, pero en opinión de los autores el problema es la incapacidad para distinguir entre una oclusión transitoria de un vaso pequeño y la de un vaso de mayor tamaño. Donnan y colaboradores hablan del "síndrome capsular de advertencia", que los autores observaron en diversas ocasiones consiste en crisis cada vez más frecuentes de debilidad de la cara, el brazo y la pierna y culmina en una lesión capsular lacunar. Estos "AIT lacunares" pueden repetir o remitir y no hay duda de que un accidente vascular cerebral lacunar puede ir precedido de uno o muchos de ellos.

Mecanismo de los ataques isquémicos transitorios La pregunta en este caso, que hasta la fecha no se ha resuelto de forma satisfactoria, es si los AIT se deben a un flujo bajo o a partículas embólicas. Cualquiera que sea la causa exacta de los ataques, en casi todos los casos se relacionan de manera estrecha con estenosis vascular y, por lo general, ulceración debida a ateroesclerosis y formación de un trombo. En realidad, en algunos casos los ataques son consecuencia de embolización de material de fibrina y plaquetas de sitios ateroescleróticos, pero es difícil comprender, en ataques con patrones idénticos, cómo penetrarían en la misma rama arterial cada vez émbolos sucesivos desde cierta distancia. Más aún, cabría esperar que el tejido cerebral incluido esté dañado cuando menos de manera parcial y queden algunos signos residuales. Cuando ocurrió un episodio transitorio aislado, no se incluye en el diagnóstico el factor de recurrencia y debe considerarse entonces con solidez embolia cerebral. En algunos casos de embolia comprobada, el estado neurológico varía de normal a anormal de forma repetida hasta por 36 horas, y semeja el aspecto de AIT ("AIT acelerados"); en otros ocurre un déficit durante varias horas, que satisface el criterio tradicional de AIT (en la actualidad descartado en gran parte). Como se comentó, la misma secuencia de acontecimientos puede preceder a un infarto lacunar y al parecer es más probable que se deba a una disminución local del flujo sanguíneo. *Una vez más, un episodio transitorio aislado, en especial si perdura más de una hora, y múltiples episodios de patrón diferente, sugieren embolia y deben diferenciarse de ataques recurrentes breves (dos a 10 minutos) del mismo patrón, que sugieren ateroesclerosis y trombosis en un vaso cerebral nutriente grande*.

Las observaciones oftalmoscópicas de los vasos retinianos que se efectúan durante las crisis de ceguera monocular transitoria muestran detención del flujo sanguíneo en las arterias retinianas y fragmentación de las columnas venosas para formar un patrón de "tren" o interrupciones diseminadas de material blanco que bloquean temporalmente las arterias de la retina. Estas observaciones indican que en algunos casos de ataques isquémicos que afectan los vasos retinianos se observa una interrupción local completa o casi completa y temporal del flujo sanguíneo, y que en ocasiones se relaciona con microembolia.

Los AIT se atribuyeron con anterioridad a vasoespasmo cerebral o episodios transitorios de hipotensión arterial sistémica con la consiguiente alteración de la circulación intracraneal, pero en el caso típico no es probable ninguno de estos mecanismos. Aunque la hipotensión puede causar alteraciones focales en el EEG, en la experiencia de los autores no reprodujo los ataques en el territorio carotídeo o basilar. En la mayor parte de los casos, los ataques no guardan una relación estricta con la posición o la actividad, aunque es probable que ocurran cuando el paciente está levantado y deambula en lugar de estar acostado. No obstante, una proporción pequeña de enfermos con estenosis de la arteria carótida o basilar relaciona con claridad el inicio de sus ataques con la posición erguida después de estar acostado o sentado. Los síntomas transitorios que se presentan al despertar del sueño suelen indicar que es inminente un accidente vascular cerebral. Rara vez se experimentan AIT en relación con el ejercicio, accesos de enojo o alegría y ataques de tos.

Por otra parte, los AIT durante el ejercicio y los posturales sugieren en especial estenosis de ramas aórticas, como ocurre en la enfermedad de Takayasu (véase más adelante) y la disección del cayado aórtico y, en ocasiones, en una estenosis fija de la carótida. Se dice que los AIT inducidos por hiperventilación son característicos de la enfermedad de moyamoya, una estenosis progresiva de vasos intracraneales que se comenta en una sección más adelante.

Como se mencionó, en estados de anemia, policitemia, trombocitemia, hiperlipidemia extrema, hiperviscosidad por macroglobulinemia, anemia de células falciformes e hipoglucemia, puede haber déficit neurológicos transitorios relacionados con alteraciones reológicas sanguíneas. En algunos de estos casos la estenosis de un vaso de gran tamaño o uno pequeño parece explicar el déficit neurológico restringido que se observa, pero los vasos sanguíneos son normales con la misma frecuencia. Los sujetos con anticuerpos antifosfolípido pueden experimentar AIT, pero el mecanismo en estos casos aún no se define.

En ciertas ocasiones, los AIT se inician después de ocluirse la arteria por un trombo. Como lo demostró Barnett, los émbolos pueden surgir del extremo distal del trombo o penetrar en la parte superior del vaso ocluido a través de una arteria colateral. Sin embargo, casi una quinta parte de los AIT carotídeos en la serie de Pessin y colaboradores y una proporción un poco mayor en los casos publicados de Ueda y colaboradores no tenían estenosis ni ulceración de las arterias carótidas. En casi todos los casos con carótidas normales, los ataques duraron más de una hora, lo que sugiere embolia del corazón o de grandes arterias, incluido el cayado aórtico; empero, también hubo un número pequeño de ataques isquémicos breves inexplicables incluso después de la arteriografía.

En general, las alteraciones hemodinámicas en la circulación retiniana o cerebral se presentan cuando se reduce la luz de la arteria carótida interna a 1.5 mm o menos (diámetro normal, 7.0 mm; límites, 5 a 10 mm, la cifra inferior de estos límites ocurre en mujeres). Ello corresponde a una reducción del área transversal mayor de 95%. Hay controversias sobre el grado exacto de estenosis que puede causar AIT y el riesgo de accidente vascular cerebral con grados leves a moderados de estenosis y se comenta más adelante.

Diagnóstico diferencial de los ataques isquémicos transitorios Los síntomas neurológicos focales transitorios son muy conocidos en la práctica neurológica. Pueden ser secundarios a crisis convulsivas, migraña o amnesia global transitoria (pág. 379) y ocurren de manera ocasional en pacientes con esclerosis múltiple. El cuadro clínico en el que suceden casi siempre indica la naturaleza del ataque. Se sabe que los episodios transitorios, indistinguibles de los AIT, algunas veces también se presentan en personas con meningioma, glioblastoma, tumores cerebrales metastásicos en la corteza cerebral o cerca de ella e incluso con un hematoma subdural. Aunque infrecuentes, estos ataques tienen importancia sobre todo porque el empleo de anticoagulantes está hasta cierto punto contraindicado en estas circunstancias. Los episodios que los autores observaron con meningiomas y hematomas subdurales consistieron

sobre todo en afasia transitoria o pérdida del habla de dos minutos hasta varias horas de duración, pero también se informan síntomas sensitivos con o sin diseminación sobre el cuerpo, debilidad del brazo y hemiparesia. Algunos casos notables de meningioma comprenden ataques transitorios repetidos durante decenios. Las crisis epilépticas son siempre motivo de sospecha pero no pueden probarse. Se ha conjeturado que ocurre algún tipo de trastorno vascular local, pero el mecanismo se desconoce.

Tratamiento del infarto aterotrombótico y los ataques isquémicos transitorios

El objetivo principal en estas formas de enfermedad vascular cerebral es la prevención del accidente vascular cerebral. De manera ideal, debe lograrse mediante la identificación de los pacientes durante la etapa asintomática de la ateroesclerosis. Sin embargo, la profesión médica no cuenta con un medio eficiente para investigar a las grandes poblaciones en riesgo de un accidente vascular cerebral y sólo dispone de métodos limitados para alterar el progreso del proceso ateroesclerótico, incluso aunque se identifique en sus etapas incipientes. Se demostró que el uso amplio de medicamentos "estatina" para disminuir el colesterol reduce la incidencia de accidentes vasculares cerebrales y tal vez se prescribirán de manera más amplia a adultos mayores normales. Para todas las finalidades prácticas, el tratamiento se aplica a los pacientes que ya empezaron a tener síntomas, ya sea AIT o lesiones isquémicas en cierto grado reversibles.

El tratamiento actual de la enfermedad aterotrombótica puede clasificarse en cuatro partes: a) tratamiento de la fase aguda, b) medidas para restablecer la circulación y detener el proceso patológico, c) fisioterapia y rehabilitación y d) medidas para prevenir los accidentes vasculares cerebrales ulteriores y el progreso de la enfermedad vascular.

Tratamiento en la fase aguda Las ventajas relativas de internar a un paciente con accidente vascular cerebral agudo muy grave en una unidad de cuidado neurológico especial o de "accidente vascular cerebral" han sido tema de muchos artículos. Los autores tienen la impresión de que el resultado final —en términos de morbilidad y mortalidad en el sujeto con accidente vascular cerebral muy grave— es mejor, aunque admiten que es difícil comprobarlo (para detalles véase Ropper y asimismo Brott y Reed). Al igual que la unidad de cuidado coronario bien organizada, las unidades de accidentes vasculares cerebrales tienen la capacidad de acelerar la valoración y rehabilitación temprana de estos enfermos. Como se destacó, es importante prevenir la aspiración y neumonía, y quizás pueden evitarse. También ameritan prevenirse trombosis venosas en las piernas, embolia pulmonar y síndromes coronarios. Los individuos con deterioro de la conciencia requieren cuidados especiales de la piel, ojos, boca, vejiga e intestino. Estas medidas se proporcionan mejor en una unidad con personal clínico entrenado y tecnología para vigilar la presión arterial, la función pulmonar, los gases en sangre y, cuando es apropiado, la presión intracraneal (pág. 740).

Medidas para restablecer la circulación y detener el proceso patológico Una vez que un accidente vascular cerebral trombótico se desarrolla por completo (es decir, accidente vascular cerebral completo) ninguna de las medidas terapéuticas que hasta ahora se conocen es efectiva de forma consistente para devolver el tejido cerebral dañado a un estado funcional. La influencia de los anticoagulantes y la trombólisis en la etapa inicial del accidente vascular cerebral se estudia más adelante. Debe realizarse un esfuerzo para establecer el diagnóstico de trombosis en la etapa más temprana posible y salvar la catástrofe por todos los medios disponibles sin arriesgar la seguridad del enfermo. Incluso cuando los síntomas y los signos ya son persistentes es concebible que parte del tejido afectado, sobre todo el de los bordes del infarto, no se haya lesionado de manera irreversible y que sobreviva si la perfusión puede restablecerse. Bajo la suposición de que la perfusión cerebral podría disminuir al asumir la posición erguida, los pacientes con un accidente vascular cerebral mayor como resultado de infarto isquémico deben permanecer casi por completo horizontales en cama durante el primer día. Cuando la adopción de la postura sedente y la deambulación inician debe prestarse cuidado especial al mantenimiento de la presión arterial normal (los individuos deben evitar estar de pie inmóviles o sentados con los pies colgantes durante periodos prolongados, etc.).

Varios estudios confirmaron la prevalencia de hipertensión nueva o exagerada después de un accidente vascular cerebral isquémico y su tendencia a declinar en el transcurso de días incluso sin medicamentos. Es preferible posponer el tratamiento de la hipertensión no identificada antes en tanto se estabiliza el déficit neurológico. Los autores concuerdan con Britton y colaboradores acerca de que es prudente evitar fármacos antihipertensivos en los primeros días, a menos que haya isquemia activa del miocardio o la presión arterial sea lo bastante alta para implicar un riesgo para otros órganos, en particular los riñones, o haya un peligro especial de hemorragia cerebral como resultado del empleo de medicamentos trombolíticos.

Agentes trombolíticos Los activadores tisulares del plasminógeno (t-PA recombinante y estreptocinasa), cuando se administran por vía intravenosa, convierten el plasminógeno en plasmina, una enzima proteolítica capaz de hidrolizar la fibrina, el fibrinógeno y otras proteínas de la coagulación. Estos fármacos son eficaces en el tratamiento de la oclusión coronaria (pero se acompañan de un riesgo de 1% de hemorragia cerebral) y también tienen una función en el tratamiento del accidente vascular cerebral.

El estudio multicéntrico que organizó el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (véase NINCDS y *Stroke rt-PA Stroke Study Group* en las referencias) proporcionó pruebas del beneficio con *t-PA intravenoso*. El tratamiento en el transcurso de tres horas del inicio de los síntomas incrementó 30% la cifra de pacientes que permanecieron sin déficit neurológico o muy pequeño cuando se examinaron otra vez tres meses después del accidente vascular cerebral y se valoraron un año más tarde en el estudio de Kwiatkowski y colaboradores. No es fácil comprender por qué se extendieron en apariencia los beneficios a todos los tipos de accidente vascular cerebral isquémico, incluidos los debidos a oclusión de vasos pequeños (lagunas), y por qué no fue aparente la mejoría de alguna manera en los días inmediatamente siguientes al tratamiento y sólo mucho después. El t-PA se administró en dosis de 0.9 mg/kg, 10% suministrado en un bolo inmediato seguido de una venoclisis de la dosis restante durante una hora. No se excedió de una dosis de 90 mg, que es más baja de la que se utiliza para el infarto del miocardio. La mejoría relativa del estado neurológico se obtuvo a expensas de 6% de riesgo de hemorragia cerebral sintomática, es decir, una tasa mucho más baja que en la mayor parte de los estudios previos (algunas hemorragias fueron dentro del área de infarto sin empeorar los síntomas). Se excluyó de este estudio a las personas con infartos masivos (los que incluyeron más de dos tercios del territorio de la arteria cerebral media), o con calificaciones altas en una escala del accidente vascular cerebral clínica diseñada para el estudio de los *National Institutes of Health* (NIH), o con hipertensión no controlada, o que eran mayores de 80 años de edad o habían recibido en fecha reciente anticoagulantes (excepto ácido acetilsalicílico). Análisis más amplios del estudio NINCDS revelaron que los pacientes que se trataron en fase temprana en el lapso de tres horas se beneficiaron más respecto de quienes se trataron de modo tardío; en realidad, la administración de t-PA entre dos y media y tres horas después del accidente vascular cerebral tuvo poco valor.

Datos comparables de la prueba aleatoria del *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS; véase Hacke y col.), que incluyó a 620 pacientes, identificaron dos situaciones en las que el t-PA administrado por vía intravenosa en las primeras seis horas, pero a una dosis un poco más alta que en el estudio del NINCDS (1.1 mg/kg, hasta un total de 100 mg), mejoró el pronóstico neurológico, pero

los resultados generales de la prueba se consideraron desfavorables debido en gran medida a una alta frecuencia de hemorragia cerebral. En un segundo estudio (ECASS II) en 800 pacientes, con la misma dosis que en la prueba del NINCDS pero con suministro del medicamento trombolítico hasta 6 h después del accidente vascular cerebral, no pudieron confirmarse beneficios y la tasa de hemorragia sintomática fue de 8.8% (en comparación con 3.4% en sujetos no tratados). En otro subgrupo de individuos con accidentes vasculares cerebrales de la arteria carótida o cerebral media de gravedad moderada —en especial aquellos con infartos de tamaño moderado por oclusión de los vasos distales a la arteria carótida y su circulación colateral adecuada por todos los vasos superficiales— pareció haber beneficio. El tratamiento inmediato de t-PA también produjo una mejoría general en la función neurológica, pero con numerosas excepciones, en los pacientes con oclusión de la arteria basilar con coma de corta duración y en aquellos sin trombosis extensas.

En todos estos ensayos, los enfermos con infartos cerebrales grandes en todas estas pruebas tuvieron un pronóstico desfavorable y sufrieron una alta incidencia de hemorragia cerebral. Se concluye que la presencia de cualquier cantidad de sangre en el primer estudio de CT y la evidencia del infarto extenso que ocupa la mayor parte del territorio de la arteria cerebral media (ACM) excluyen esta forma de tratamiento. En dos pruebas similares que condujeron los grupos europeos MAST I (véase *Multicentre Acute Stroke Trial* en la bibliografía), el uso de estreptocinasa en las primeras seis horas del infarto cerebral tuvo un resultado adverso: en el grupo tratado ocurrió un exceso de muertes precoces; esta prueba tuvo una incidencia de 21% de hemorragia cerebral sintomática y 18% de incidencia de infartos hemorrágicos.

Hasta el momento, el uso de la terapéutica de t-PA intravenoso sólo está indicado en personas que llegan al servicio de urgencias y pueden valorarse en forma completa en las primeras tres horas tras el inicio del accidente vascular cerebral (de esta manera se excluyen los que se despertaron de un sueño nocturno con síntomas, por la incertidumbre del tiempo de aparición) y no muestran hemorragia en la CT. Por lo general se excluyen los que tienen déficit muy pequeños (es decir, sólo está afectada la mano, disartria sola, afasia menor) o, lo que es más importante, el área es tan grande que abarca todo el territorio de la arteria cerebral media. Aunque es un método prometedor para el accidente vascular cerebral agudo, el empleo de la terapéutica trombolítica aguda depende de la identificación muy temprana de un grupo restringido de pacientes, razón por la que este tratamiento se aplica sólo a una proporción limitada de personas con accidente vascular cerebral que se presentan al servicio de urgencias (alrededor de 5%) o a quienes tienen accidentes vasculares cerebrales mientras están en observación en el hospital. También es notorio que los intentos de reproducir los efectos benéficos del t-PA en una comunidad determinada son desalentadores a causa de las desviaciones de los parámetros de tratamiento y a un número excesivo de hemorragias (Katzan y col.). No obstante, la trombólisis intravenosa aguda que tratan muy de cerca personas con experiencia con base en protocolos validados es un tratamiento urgente para el accidente vascular cerebral isquémico agudo. La educación en salud pública debe incrementar los números de individuos con accidente vascular cerebral que buscan atención temprana y de esta manera aumentar la proporción de los que son elegibles para t-PA.

Los trombolíticos inyectados por vía intraarterial pueden disolver en algunos casos oclusiones de las arterias cerebral media y basilar y, si se administran en el transcurso de horas, reducir el déficit neurológico. Sin embargo, la inyección intraarterial común de trombolíticos en tejidos infartados ha causado una incidencia alta de hemorragia cerebral, que se aproxima a 20% en algunos estudios y casi iguala la morbilidad total en enfermos tratados y sin tratamiento. También hay una incidencia elevada de nueva oclusión del vaso tratado. En la experiencia limitada de los autores, la excepción ha sido la trombosis de la arteria basilar sin infartos cerebelosos en la que en ocasiones se revierten grandes déficit neurológicos con menos complicaciones. El tratamiento incluso después de varias horas de los primeros síntomas puede detener la progresión, pero la falta de estudios sistemáticos de esta conducta dificulta apoyarla sin reservas. A menudo es eficaz la lisis mecánica intraarterial del coágulo.

Revascularización quirúrgica aguda Es raro el paciente que experimenta un accidente vascular cerebral y llega a la asistencia médica en unos cuantos minutos, aunque esto puede ocurrir cuando el individuo está hospitalizado por algún otro motivo. Cuando es posible establecer que la arteria carótida primitiva o la interna se trombosó de modo muy reciente, suelen ser eficaces el t-PA intravenoso, o de preferencia intraarterial, o la lisis mecánica del coágulo. Los autores han tenido alguna experiencia con la extirpación quirúrgica inmediata del coágulo o una derivación a fin de restablecer la función. Ojemann y colaboradores operaron a 55 de estos pacientes como un procedimiento urgente; de ellos, 26 tenían vasos estenóticos y 29 trombosis aguda. En estos últimos se restableció la circulación en 21, con un resultado clínico excelente o bueno en 16 de ellos. En 26 personas con arterias carótidas estenóticas se observó en 19 un resultado bueno a excelente. Suelen transcurrir varias horas antes de establecer el diagnóstico. Si el intervalo es mayor de 12 horas, por lo general tiene poco valor abrir el vaso ocluido y pueden presentarse daños adicionales. Una nueva operación después de la endarterectomía carotídea es una circunstancia especial en la que se lleva acabo la extracción rápida de un coágulo más o menos de rutina.

Tratamiento del edema cerebral y aumento de la presión intracraneal En los primeros días después de un infarto cerebral masivo, el tejido necrótico en el cerebro puede poner en peligro la vida. Ocurre más a menudo con un infarto masivo en el territorio de la arteria cerebral media y cuando cierto efecto de masa es evidente en el estudio de CT en las primeras 24 horas. Un infarto adicional en el territorio de la arteria cerebral anterior (oclusión carotídea total) empeora la situación. El deterioro clínico ocurre en los primeros días de presentación (suele empeorar al tercer día, algunas veces después), pero puede evolucionar en un periodo breve de hasta varias horas tras la aparición del accidente vascular cerebral (fig. 34-18). Los signos de empeoramiento —somnolencia, pupilas fijas (pero no siempre dilatadas) y signo de Babinski en el lado del infarto— se deben a desplazamientos tisulares secundarios, tan extensos como los descritos en los capítulos 17 y 30. En dichos casos la hiperventilación controlada es útil como una maniobra temporal. Frank demostró que el deterioro clínico no siempre se relaciona con una elevación inicial en la presión intracraneal. Por tanto, en casos seleccionados es recomendable medir la PIC de manera directa antes de emprender un régimen médico radical para disminuir la presión.

El *manitol intravenoso*, en dosis de 1 g/kg, y después 50 g cada dos o tres horas, evita el deterioro posterior, pero la mayoría de estos pacientes puede morir una vez que entra en el estado de coma a menos que se tomen medidas drásticas. Es probable que los corticoesteroides tengan poca utilidad; varios estudios fracasaron para demostrar su eficacia.

El interés en la *hemicraniectomía* como medio para reducir el efecto de masa y la presión intracraneal en estas circunstancias extremas se renovó en los últimos años. Los casos en que los autores tuvieron éxito en salvar a varios pacientes aun después de un periodo de coma —similar a los estudios publicados por Schwab, Carter, Delshaw y Rengarchary y colaboradores— conducen a suponer que la hemicraniectomía combinada con duraplastia suprayacente puede realizarse de manera apropiada mientras el paciente progresa de un estado de estupor al de coma y los estudios de imagenología muestran incremento del efecto de masa. Cuarenta y seis de los 63 pacientes con edema cerebral grave y coma en las series de Schwab y colaboradores sobrevivieron y ninguno quedó gravemente discapacitado. (Pero no hay dudas de que algunos de estos individuos conservaron

la hemiplejía.) En algunos casos la lobotomía temporal anterior se agregó a la craneotomía, pero su efecto no fue claro. El valor de la descompresión quirúrgica no está limitado a los sujetos con accidentes vasculares cerebrales del hemisferio derecho; aquellos con grados iniciales limitados de afasia son candidatos apropiados, pero la familia debe comprender los riesgos que conlleva y la probabilidad de que los déficit del accidente vascular cerebral persistan. El procedimiento es probablemente inútil (aunque ha habido excepciones) después de periodos prolongados de coma con dilatación pupilar bilateral o evidencias de daño mesencefálico irreversible en la MRI. Muchos se muestran escépticos a estos métodos radicales y se encuentra en proceso un estudio aleatorio para definir este aspecto.

En el caso de *infartos cerebelosos* grandes, por lo general por oclusión de una arteria vertebral, puede presentarse un edema que comprime la porción inferior del tallo cerebral. Este tipo de infarto lleva el riesgo de descompensación clínica súbita y paro respiratorio. La hidrocefalia se desarrolla siempre como un preludio de este episodio y se manifiesta como somnolencia y estupor, incremento del tono en las piernas y signo de Babinski; otros signos centinelas son paresia de la mirada, parálisis del sexto nervio o hemiparesia ipsolateral a la ataxia (Kanis y Ropper). Algunas veces es difícil diferenciar los efectos del incremento de la hidrocefalia de los que corresponden a la propagación del trombo en la arteria basilar (Lehrich y col.). La tumefacción cerebelosa puede ocurrir con o sin un infarto bulbar lateral relacionado. La situación es comparable a la compresión bulbar por hemorragia cerebelosa (pág. 715). La descompresión quirúrgica se realiza tan pronto como el edema cerebeloso comienza a evidenciarse en clínica por la aparición de signos de hidrocefalia o del tallo cerebral; de esta manera se anticipa un edema mayor. Esta complicación suele esperarse en los primeros tres o cuatro días después del infarto cerebeloso. Sin embargo, es razonable aguardar un periodo de observación breve antes de realizar el procedimiento quirúrgico si el cuarto ventrículo y las cisternas que rodean al tallo cerebral son permeables y el paciente está despierto. Puede emplearse manitol para preparar al sujeto para el procedimiento quirúrgico o si se anticipa un periodo de observación. Como en el caso de la hemorragia cerebelosa, casi siempre el simple drenaje ventricular es inadecuado y se torna innecesario si la presión se alivia mediante craniectomía y resección del tejido infartado.

Medicamentos anticoagulantes En cualquier discusión sobre el tratamiento anticoagulante en el accidente vascular cerebral intervienen varias consideraciones. La primera consiste en diferenciar entre anticoagulación para prevenir la progresión de un accidente vascular cerebral agudo y el uso profiláctico de anticoagulantes a fin de evitar accidentes futuros después de ocurrir varios AIT o un episodio cerebrovascular inicial. En el último caso, el problema fundamental es establecer si el accidente o el AIT son aterotrombóticos o cardioembólicos. Como se comenta más adelante, varios estudios indican de manera concluyente un sitio de la anticoagulación en ciertos casos cardioembólicos, en tanto que son menos precisas las indicaciones en una afección aterotrombótica.

Se han utilizado con amplitud warfarina y heparina para prevenir AIT y disminuir la posibilidad de un accidente vascular cerebral inminente. Estos anticoagulantes pueden detener el avance de un accidente vascular cerebral trombótico progresivo pero, sin duda, no son eficaces en todos los casos y numerosos estudios recientes y artículos autorizados han objetado su valor (véase, por ejemplo, el *Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee* de Coull y col.). Para decidir si deben emplearse anticoagulantes, debe afrontarse la interrogante del momento de hacerlo durante la evolución del accidente vascular cerebral cuando se explora por primera vez. Un hecho parece definitivo: la administración de anticoagulantes no tiene gran valor una vez que el accidente vascular cerebral se desarrolló por completo, ya sea en un individuo con infarto lacunar o en el que experimentó infarto masivo y hemiplejía. Aún no está claro si el empleo prolongado de anticoagulantes previene la recurrencia de los accidentes vasculares cerebrales trombóticos; en estos casos es probable que la incidencia de la hemorragia como complicación exceda el valor de los anticoagulantes (la fibrilación auricular es una excepción, véase más adelante).

Las dos situaciones en las que la administración inmediata de heparina proporciona el máximo apoyo al ejercicio clínico son la trombosis fluctuante de la arteria basilar y la oclusión inminente de la arteria carótida por trombosis o disección (véase más adelante). En estas situaciones puede iniciarse la administración de heparina mientras se aclara la naturaleza de la enfermedad y se interrumpe si así lo contraindican los nuevos hallazgos. Debe reconocerse que aún no se realizan estudios clínicos satisfactorios en apoyo de este método. El problema de la heparinización en casos de infarto cerebral cardioembólico se comenta más adelante en este capítulo, en "Infarto embólico". Sin embargo, en anticipación al comentario subsecuente puede indicarse una vez más que hay pocas pruebas que apoyen el uso de heparina en la mayor parte de los accidentes vasculares cerebrales.

En caso que se utilice heparina, si no se ha suministrado t-PA en las 24 horas anteriores, puede administrarse por vía intravenosa, primero con un bolo de 100 U/kg seguido de goteo continuo (1 000 U/h) que se ajusta según sea el tiempo parcial de tromboplastina (TPT). Cuando el TPT es mucho mayor de tres veces el valor anterior al tratamiento puede ocurrir una hemorragia en cualquier órgano. Si el TPT es mayor de 100 seg, es preferible descontinuar la heparina, revisar los valores de la coagulación sanguínea y a continuación instituir de nueva cuenta la venoclisis a un ritmo más bajo (en lugar de reducir tan sólo el ritmo de venoclisis). En los casos de isquemia fluctuante de la arteria basilar, los autores permiten valores de TPT más altos.

El uso de heparina de peso molecular bajo (los antifactores Xa enoxaparina o nadroperina) administrada por vía subcutánea en el transcurso de las primeras 48 horas del inicio de los síntomas suele mejorar el resultado final del accidente vascular cerebral. En un estudio clínico aleatorizado limitado no aumentó la frecuencia de transformación hemorrágica de la región isquémica cuando se comparó con el tratamiento placebo (Kay y col.). Debido a que las medidas del resultado final en este estudio fueron muy generales (muerte o dependencia seis meses después del accidente vascular cerebral) es necesario investigar de modo más amplio esta conducta. Los autores sólo pueden afirmar que el empleo de heparina de bajo peso molecular parece seguro (alrededor de 4 000 unidades por vía subcutánea dos veces al día) y tal vez sea benéfico.

Una interrogante que nunca se ha resuelto de manera satisfactoria consiste en saber si el tratamiento anticoagulante es eficaz para prevenir los accidentes vasculares cerebrales en pacientes con AIT o episodio reciente. Swanson revisó varios estudios que evalúan la heparina (incluidos el *International Stroke Trial* y el *TOAST*) y sugirió que no se observó un efecto benéfico neto de la heparina en el accidente vascular cerebral agudo debido a un exceso de hemorragias cerebrales. Sin embargo, en estas series hubo una baja incidencia, cercana a 2%, de accidente vascular cerebral recurrente en las primeras semanas después de un infarto cerebral en los grupos sin tratamiento. Una tasa temprana de accidente vascular cerebral recurrente así de baja impide demostrar un beneficio del empleo de la heparina o los medicamentos heparinoides.

También se halla bajo análisis crítico el uso prolongado de warfarina después de un accidente vascular cerebral aterotrombótico. Hasta la fecha, al parecer tiene cierto valor discreto para prevenir trombosis y embolias adicionales. Diversos datos sugieren que la warfarina es más útil en los dos a cuatro primeros meses tras el inicio del(los) ataque isquémico; después de ese tiempo, el riesgo de hemorragia intracraneal puede ser mayor que los beneficios de la terapéutica anticoagulante (Sandok y col.). Sin embargo, en comparación con ácido acetilsalicílico, que se comenta más adelante, no hay razón para preferir la warfarina en casos de accidente vascular cerebral aterotrombótico. Este hecho se demostró en extenso en el llamado estudio WARSS (que no incluyó al accidente vascu-

lar cerebral cardioembólico) que publicaron Mohr y colaboradores (2001); en el transcurso de dos años la tasa de accidente vascular cerebral recurrente fue alrededor de 16% en ambos grupos y, como hecho sorprendente, la tasa de hemorragia cerebral fue similar (casi 2%). En contraste con lo que se observa en la enfermedad aterotrombótica, se encontró que en la afección cardioembólica la warfarina es superior para prevenir un segundo accidente vascular cerebral, como se comenta más adelante.

Por supuesto, el uso de medicamentos anticoagulantes exige un diagnóstico preciso. Debe excluirse una hemorragia intracraneal mediante un estudio de CT. Antes del tratamiento es necesario calcular las actividades de protrombina y parcial de tromboplastina, pero si no es factible, suele ser posible administrar con seguridad la dosis inicial del medicamento anticoagulante cuando no hay una prueba clínica de hemorragia en cualquier parte del cuerpo y no se llevó a cabo alguna operación reciente. La terapéutica con warfarina, primero con una dosis de 5 a 10 mg diarios, es relativamente segura a condición de que la relación internacional normalizada (INR) sea de dos a tres (medida con anterioridad como un tiempo de protrombina entre 16 y 19 seg) y se determine el valor con regularidad (una vez al día los cinco primeros días, a continuación dos o tres veces a la semana por una o dos semanas y por último una vez cada algunas semanas). No hay pruebas seguras que indiquen que son más frecuentes las complicaciones en casos de hipertensión si no se permite que la INR sea mayor de dos a tres veces lo normal; por esta razón, los autores no han suspendido el tratamiento anticoagulante en estos individuos. No obstante, cuando la presión arterial es mayor de 220/120 mmHg, se intenta disminuirla de manera gradual al mismo tiempo. Numerosos medicamentos pueden alterar los efectos anticoagulantes de la cumarina o contribuir al riesgo de hemorragia —los más importantes son ácido acetilsalicílico, colestiramina, alcohol, barbitúricos, carbamacepina, cefalosporina y antibióticos de la quinolona, sulfas y penicilina en dosis altas. Cuando es necesario administrar warfarina, debe valorarse con regularidad la INR. Una complicación rara pero peligrosa es necrosis hemorrágica de la piel. Se debe a una microtrombosis paradóxica de vasos cutáneos y tiene la propensión a ocurrir en personas con deficiencias no sospechadas de proteínas de la coagulación endógenas (S y C). Aunque la forma diseminada de necrosis de la piel tiene lugar en el transcurso de días de iniciar la terapéutica con warfarina, los autores observaron a un paciente con una forma de esta lesión consecutiva a una herida local de la piel después de meses de tratamiento.

Cualquier tipo de hemorragia por sobredosis de warfarina exige administración inmediata de plasma fresco congelado y dosis grandes de vitamina K. Un INR por arriba de 5 en un paciente que debe mantenerse anticoagulado —por ejemplo con una válvula cardiaca protésica— debe corregirse con dosis pequeñas de vitamina K (0.5 a 2 mg), de preferencia administradas por vía intravenosa.

Como se comentó para la heparina en casos agudos, el problema que malogra todos los intentos de utilizar anticoagulantes por tiempo prolongado es el riesgo de hemorragia, que es casi de 10% con una mortalidad de 1%. Whisnant y colaboradores estimaron que el riesgo de hemorragia intracraneal es de 5% en total y considerablemente mayor en sujetos de edad avanzada que se han tratado más de un año. En consecuencia, excepto al parecer en ciertas circunstancias —como un vaso cerebral con estenosis grave, fibrilación auricular, válvula cardiaca protésica y ciertos trastornos hematológicos—, con la administración prolongada de anticoagulantes el riesgo de hemorragia sobrepasa al beneficio de prevenir un accidente vascular cerebral.

Medicamentos antiplaquetarios El *ácido acetilsalicílico* (325 mg diarios) es tal vez el medicamento comprobado más útil de forma consistente para prevenir accidentes vasculares cerebrales trombóticos y embólicos. La conducta preferida en la actualidad, basada en parte en el estudio clínico WARSS mencionado, consiste tan sólo en administrar ácido acetilsalicílico en todos los casos de accidente vascular cerebral agudo (salvo tal vez cuando se utilizó t-PA). La molécula acetil del ácido acetilsalicílico se combina con la membrana de las plaquetas, inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria e impide así la producción de tromboxano A_2, una prostaglandina vasoconstrictora, y asimismo de prostaciclina, una prostaglandina vasodilatadora. En pacientes que no toleran el ácido acetilsalicílico puede sustituirse con el inhibidor de la agregación plaquetaria clopidogrel o un medicamento similar (p. ej., ticlopidina o dipiridamol) (véase más adelante).

Varios estudios controlados de diferentes partes del mundo confirmaron el valor terapéutico del ácido acetilsalicílico y la ticlopidina, el clopidogrel o el dipiridamol, pero es importante no exagerar la magnitud de sus efectos. Tijssen y Algra y colaboradores revisaron en forma crítica estos estudios. Con pocas excepciones, puede concluirse que el ácido acetilsalicílico es benéfico en la prevención del accidente vascular cerebral; aún se desconoce si las dosis bajas (50 a 100 mg) y las altas (1 000 a 1 500 mg) suministran una protección equivalente. Con base en una revisión de estos estudios parece que ambas dosis son efectivas y que la adición de dipiridamol reduce un poco más el riesgo de accidente vascular cerebral. Con base en pruebas clínicas algunos consideran que la ticlopidina y el clopidogrel son más efectivos que el ácido acetilsalicílico para prevenir el accidente vascular cerebral, pero son mucho más caros y la ticlopidina tiene potencial tóxico (neutropenia). Los pacientes de los autores no han tolerado tan bien el dipiridamol en dosis altas porque causó mareo. Aún no se examina en extenso el uso combinado de estos medicamentos con ácido acetilsalicílico, pero datos recientes del estudio clínico PROFESS (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes*) sugirieron que es posible que haya un riesgo mayor de hemorragia cerebral cuando se combina ácido acetilsalicílico con clopidogrel; los enfermos de los autores no han presentado estos problemas, pero tal vez debe utilizarse con cautela esta combinación.

A pesar de estos estudios, aún es bastante discreta la efectividad terapéutica del ácido acetilsalicílico. Pruebas acumulativas de estudios clínicos con este medicamento sólo indican que una dosis de ácido acetilsalicílico cuando menos de 30 mg/día reduce 13%, cuando mucho, la progresión o recurrencia del accidente vascular cerebral (Algra y col.). Más aún, en todos los estudios clínicos se identificó un número considerable de ataques isquémicos subsecuentes en los sujetos mientras tomaban ácido acetilsalicílico.

Aún no se aclara cuál es el mejor curso terapéutico para enfermos con accidentes vasculares cerebrales lacunares o aterotrombóticos cuando ya reciben medicamentos antiplaquetarios. Es aconsejable controlar la presión y administrar fármacos hipolipémicos, incluso si son normales los lípidos. En algunas circunstancias es adecuado cambiar los agentes antiplaquetarios por warfarina pero debe hacerse con cautela.

Otras formas de tratamiento médico El tratamiento mediante hemodilución se difundió gracias a los estudios de Wood y Fleischer que mostraron una incidencia elevada de mejoría a corto plazo cuando el valor del hematócrito se reducía a cerca de 33%. Por algún cierto tiempo se supo que la disminución de la viscosidad de la sangre mejoraba el riego sanguíneo regional en el corazón y los estudios del flujo sanguíneo cerebral demostraron un efecto similar en el encéfalo. Las primeras observaciones mostraron una reducción del déficit neurológico global, pero casi todas las pruebas de mayor tamaño al azar —que incluyeron a pacientes en muchas situaciones que recibieron tratamiento en momentos diferentes hasta 48 horas después del accidente vascular cerebral— no pudieron confirmar estos beneficios y el empleo de esta modalidad terapéutica casi se abandonó. No obstante, los autores aún atienden a unos cuantos pacientes en los que la hemiparesia y la afasia mejoran durante la extracción de una o más unidades de sangre o después de ella y la restitución con albúmina y solución salina. Aunque este tratamiento no puede recomendarse como medida sistemática, podría tener ciertos méritos en situaciones específicas como el accidente vascular cerebral fluctuante. Las medidas terapéuticas cuya finalidad consiste en mejorar el flujo sanguíneo mediante estimulación del gasto cardiaco

(aminofilina, agentes presores) por fortalecimiento de la microcirculación (manitol, glicerol, dextrano) o por medio del uso de un gran número de fármacos vasodilatadores (véase más adelante) no han demostrado beneficios consistentes, aunque algunos todavía están en estudio. La administración de oxígeno hiperbárico puede reducir el déficit isquémico por un tiempo, pero carece de efectos sostenidos. La hipotermia inducida limita el tamaño del accidente vascular cerebral isquémico, pero es técnicamente difícil de administrar y con frecuencia se acompaña de efectos secundarios importantes.

También se encontró que los bloqueadores de los canales del calcio de los tipos que se administran para las cardiopatías incrementan el flujo sanguíneo cerebral y reducen la acidosis láctica en los sujetos con accidente vascular cerebral. Sin embargo, varias pruebas clínicas multicéntricas que compararon los bloqueadores de los canales del calcio con placebo no pudieron establecer una diferencia en los resultados en ambos grupos. También se ha puesto interés, como se señaló antes en este capítulo, en fármacos que inhiben los aminoácidos transmisores excitatorios y liberan los destructores de radicales libres como el dimetilsulfóxido (DMSO) y los factores de crecimiento, pero ninguno de éstos puede aplicarse con buenos resultados en el ser humano.

A pesar de ciertas pruebas experimentales de que algunos vasodilatadores como el CO_2 y la papaverina aumentan el flujo sanguíneo cerebral, aún no se demuestra la utilidad de ninguno en los casos de accidente vascular cerebral humano estudiados con cuidado durante las etapas de AIT, trombosis en evolución o accidente vascular cerebral establecido. En realidad, los vasodilatadores pueden ser dañinos, al menos en teoría, porque al disminuir la presión arterial o dilatar los vasos del tejido encefálico normal (los mecanismos autorreguladores se pierden en los vasos dentro del infarto) pueden reducir el flujo anastomótico intracraneal. Más aún, los vasos en los bordes del infarto (zona limítrofe) se encuentran ya dilatados. Los nuevos descubrimientos relacionados con la función del óxido nítrico en el control vascular tal vez den lugar a nuevos agentes farmacológicos que deberán evaluarse.

Operaciones y angioplastia para estenosis sintomática de la carótida Ya se comentó la abertura de una arteria carótida ocluida poco después de un accidente vascular cerebral. Este inciso se refiere al paciente que pasó el periodo agudo, cuando es más segura la operación, o que tiene ataques isquémicos transitorios (AIT). La región más susceptible por sí misma a esta terapéutica es el seno carotídeo (la expansión bulbar de la arteria carótida interna justo arriba de su origen de la carótida primitiva). Otros sitios adecuados para tratamiento quirúrgico incluyen las arterias carótida primitiva, braquiocefálica y subclavia. La operación en el origen de las arterias vertebrales sólo ha sido satisfactoria en circunstancias excepcionales. En los últimos años han ganado mayor aceptación la angioplastia con globo y la inserción de una prótesis en la arteria carótida como una alternativa de la operación (véase más adelante).

En opinión de los autores, la intervención quirúrgica y la angioplastia sólo son aplicables al grupo de casos *sintomáticos* de la arteria carótida (los asintomáticos se revisan más adelante) con estenosis extracraneal sustancial pero sin oclusión completa o establecida y, en casos especiales, en los pacientes con placas ulceradas obvias. Este grupo constituye menos de 20% de todos los sujetos con AIT (Marshall); empero, desde la perspectiva del tratamiento quirúrgico, el término *sintomático* incluye los AIT y los accidentes vasculares cerebrales pequeños ipsolaterales a la estenosis. En la actualidad se cuenta con evidencias convincentes de que la operación bien ejecutada en los casos seleccionados de manera apropiada detiene los AIT y disminuye el riesgo de accidentes vasculares cerebrales futuros. Dos pruebas aleatorias bien diseñadas —*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)* y *European Carotid Surgery Trial (ECST)*— reafirmaron estos enfoques. La conclusión que se obtuvo en cada uno de estos estudios es que la endarterectomía carotídea para lesiones sintomáticas que causan grados intensos de estenosis (>70 a 80% de reducción del diámetro) es efectiva para disminuir la incidencia de accidentes vasculares cerebrales hemisféricos ipsolaterales. Se observa una diferencia entre estos dos estudios en el método de estimación del grado de estenosis, pero los resultados concuerdan tras realizar los ajustes (Donnan y col.). Los pacientes de la prueba europea con estenosis ligera o moderada (hasta 70%) no obtuvieron beneficios de la endarterectomía, pero sí en la prueba estadounidense, si bien de menor extensión que en el grupo con estenosis grave. El análisis posterior de la prueba estadounidense de Gasecki y colaboradores indica que el riesgo de infarto cerebral en el lado de la estenosis sintomática se incrementa si hay estenosis carotídea contralateral, pero que los pacientes operados (en el lado de la estenosis sintomática) aún tienen menos accidentes vasculares cerebrales que los tratados sólo con medicamentos. El riesgo de infarto después de dos años fue de 69% y, si se practicó una operación, de 22%. En el análisis final *los beneficios relativos del procedimiento quirúrgico o el tratamiento médico (anticoagulación o ácido acetilsalicílico) dependen sobre todo del riesgo quirúrgico verdadero*; es decir, el registro de cada cirujano. Si este último, en una valoración independiente de su procedimiento, tiene una tasa de complicaciones quirúrgicas no mayor de 4 a 5% y de preferencia menor, entonces puede recomendar la intervención en pacientes sintomáticos con una estenosis de la carótida mayor de 70%. Este beneficio se extiende a enfermos de edad avanzada y, en verdad, se demostró estadísticamente que es más evidente en individuos mayores de 75 años (véase el nuevo análisis de los datos de NASCET de Alomamowitch y col.).

Antes de la operación o la angioplastia es necesario establecer la existencia de la lesión y su extensión. La arteriografía, el procedimiento que proporciona las mejores imágenes y las mediciones más precisas de la luz residual, se acompaña de un riesgo muy pequeño de empeoramiento del accidente vascular cerebral o de producir nuevos signos focales (esta opinión nunca se ha comprobado de manera sistemática). La estenosis grave se manifiesta en la angiografía convencional por el llenado de las ramas distales de la arteria carótida externa antes que se opacifiquen las ramas de la arteria cerebral media —un patrón de llenado contrario al usual, que indica un flujo bajo en la circulación distal de la carótida. Cada vez se diagnostican más las estenosis de la carótida por métodos no invasivos, pero con el ultrasonido y la arteriografía de resonancia magnética es difícil cuantificar las estenosis graves y diferenciarlas de la oclusión completa de la arteria carótida. La imagen con CT del riego suele proporcionar una alternativa más precisa con un riesgo bajo (es posible que aún sea prohibitivo el volumen de colorante necesario en pacientes con insuficiencia renal).

Si el enfermo está en buenas condiciones médicas, tiene vasos normales en el lado contralateral y su función cardiaca también es normal (sin insuficiencia cardiaca, angina descontrolada o infarto reciente), estas lesiones pueden tratarse con seguridad mediante endarterectomía. Sin embargo, el procedimiento no siempre es inocuo. Algunas veces se sigue de una nueva *hemiplejía o afasia que se evidencian de inmediato o poco después de la endarterectomía*, cuando el paciente llega a la sala de recuperación. En general, los cirujanos prefieren regresar al paciente a la sala de operaciones y abrir la arteria, como se expone más adelante. Por lo común se encuentra un colgajo de la íntima en el extremo distal de la endarterectomía y una cantidad variable de coágulos frescos proximales a él; empero, después de su remoción y reparación de un vaso, los efectos del accidente vascular cerebral, si ocurrió alguno, no suelen mejorar.

Varios días a semanas después de la endarterectomía carotídea se presenta un *síndrome de hiperperfusión del riego* poco común pero notable. Se caracteriza por dolor de cabeza, déficit focales, convulsiones, edema del encéfalo o hemorragia cerebral; se piensa que las manifestaciones anteriores indican una pérdida súbita de la capacidad de autorregulación de la vasculatura cerebral ante la hipertensión y el aumento del riego en el lado de la arteria recién operada. El síntoma más común es dolor de cabeza intenso unilateral y es posible que sea la única manifestación. En ocasiones el edema cerebral es tan masivo que causa la muerte (Breen y col.). El tratamiento consiste en controlar la hipertensión; aún no se aclara si

se requieren medicamentos anticonvulsivos cuando sólo hubo una convulsión, pero en opinión de los autores al parecer son valiosos. Los autores mencionan en este inciso que, rara vez y sin explicación, se ha observado un síndrome de déficit cerebrales focales y edema del encéfalo idénticos, tal vez con excepción de las convulsiones, en migrañosos, incluidos dos casos con los que están familiarizados.

En estenosis de la arteria carótida interna intracraneal o en trombos que se extienden dentro del sifón y el tallo de la arteria cerebral media, se practicaba a menudo anastomosis transcraneal (temporal superficial-cerebral media). Aunque esta operación es factible desde el punto de vista técnico, su valor terapéutico disminuyó por el estudio multicéntrico cuidadoso de Barnett y colaboradores, en el que se encontró reducción AIT, accidentes vasculares cerebrales ni la mortalidad. Es posible que aún haya circunstancias particulares que justifiquen su uso.

En varias ocasiones anteriores se mencionaron la angioplastia y la inserción de prótesis carotídeas. Aún se analiza su sitio en la práctica clínica, pero ofrecen una alternativa de cirugía si el paciente está muy grave para someterse a una endarterectomía. Se hallan bajo comparación directa con la operación en varios estudios organizados. En un estudio clínico aleatorizado que publicaron los investigadores de CAVATAS fue menor la incidencia de complicaciones menores (no accidentes vasculares cerebrales) en los pacientes en que se llevaron a cabo angioplastia y prótesis. No ha sido así en la experiencia de los autores, en la que han sido comunes hematomas grandes en la ingle. Asimismo, una proporción más alta de estos pacientes que en los que se llevó a cabo endarterectomía presentaron de nueva cuenta estenosis. Por otra parte, las tasas de accidentes vasculares cerebrales recurrentes fueron similares, de 10% en ambos grupos.

Estenosis carotídea asintomática Por último, existe el problema del soplo carotídeo o la estenosis que se descubre de manera incidental que no producen síntomas. La población de estudio de Heyman y colaboradores arrojó cierta luz sobre estos problemas. No es de extrañar que hayan encontrado que la presencia de soplos cervicales en los varones constituye un riesgo de muerte por cardiopatía isquémica. Observaron también que la presencia de soplos asintomáticos en los varones (pero no en las mujeres) entraña un riesgo un poco más alto de accidente vascular cerebral pero, lo que es más importante, que el accidente vascular cerebral subsecuente no coincide con la localización angioanatómica y la lateralidad del soplo cervical. Ford y colaboradores y Chambers y Norris publicaron hallazgos de datos semejantes. Por otra parte, Wiebers y colaboradores encontraron que los sujetos con soplos carotídeos asintomáticos vigilados durante cinco años mostraron una tendencia casi tres veces mayor a experimentar accidentes vasculares cerebrales isquémicos que los miembros de una muestra de población de edad y sexo equivalentes sin soplos carotídeos.

Como intento para aclarar el sitio de la intervención quirúrgica en las estenosis asintomáticas de la carótida, el *Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Study* (ACAS), publicado por el *Executive Committe*, sugirió que es posible reducir la frecuencia de accidentes vasculares cerebrales de 11 a 5% en cinco años al extirpar la placa en pacientes asintomáticos que presentan una estenosis mayor de 60% (diámetro). Estos hallazgos se moderaron por un nuevo análisis de los datos del ACAS, que señalaron que casi la mitad de los accidentes vasculares cerebrales en estos pacientes fueron de origen lacunar o cardioembólico (Inzitari y col.). Datos de un estudio clínico europeo reciente, que incluyó a 3 120 pacientes, indicaron resultados similares [*MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group*]. El último estudio indicó que la estenosis asintomática de la carótida mayor de 70% sólo se acompaña de 2% de riesgo anual de accidente vascular cerebral en un periodo de cinco años y que el riesgo se reduce a 1% con la endarterectomía. Se concluyó que en la estenosis asintomática de la carótida de este grado puede justificarse la endarterectomía, pero los autores destacaron que a fin de obtener resultados favorables se requiere un riesgo quirúrgico comprobado menor de 3%. Por los resultados de varios estudios clínicos es posible concluir que la endarterectomía no disminuye el riesgo de accidente vascular cerebral en pacientes con una estenosis asintomática de la carótida menor de 70% del diámetro normal. Es probable que todos estos comentarios se apliquen a enfermos en los que está por llevarse a cabo una intervención mayor, como revascularización coronaria con injerto, pero no se han hecho estudios adecuados de estas circunstancias.

Los autores piensan que los beneficios de la operación para estenosis asintomáticas de la carótida son marginales y aconsejan cautela en tanto se obtienen datos más definitivos sobre este tema. Asimismo, como se comentó, la asesoría del neurólogo debe moderarse por el riesgo quirúrgico comprobado en su institución particular. En casos asintomáticos, los autores acostumbran valorar la luz de la arteria carótida interna (mediante ultrasonido) a intervalos de seis a 12 meses. Sólo se considera la intervención si disminuye de tamaño la luz y se estrecha a 1.5 mm o menos o se presenta un acontecimiento que podría considerarse un AIT referible al lado estenótico. En casos de estenosis asintomática pero progresiva mayor de 1.5 mm, aún hay grandes controversias sobre el tratamiento; la anticoagulación o los fármacos antiplaquetarios son alternativas razonables de la operación.

Por lo general, los autores concuerdan con las guías de referencia para la endarterectomía carotídea de la *American Heart Association* como las informaron Moore y colaboradores, pero debe efectuarse una valoración cuidadosa de las circunstancias en cada paciente.

Fisioterapia y rehabilitación Salvo en los pacientes más graves, en todos los demás las extremidades paralizadas deben someterse a movimientos pasivos de límites completos a intervalos, muchas veces al día unos cuantos días después del accidente vascular cerebral. La finalidad es evitar la contractura (y la periartritis), en especial del hombro, el codo, la cadera y el tobillo. No debe permitirse que el dolor de las extremidades paralizadas interfiera con los ejercicios. Los pacientes deben pasarse de la cama a una silla tan pronto sea completo el accidente vascular cerebral y estable la presión arterial. Es apropiada la profilaxis para trombosis venosa profunda si no es posible mover al enfermo. En fase temprana durante la recuperación debe valorarse la dificultad para la deglución y ajustarse la dieta si hay riesgo de aspiración. Casi todos los hemipléjicos recuperan su capacidad para caminar en cierto grado, por lo general en tres a seis meses y éste debe ser el principal objetivo de la rehabilitación. El factor limitante principal es la presencia de pérdida sensitiva profunda o anosognosia además de la hemiplejía. Con frecuencia la pierna afectada requiere un armazón corto o largo. Los trastornos del equilibrio y la marcha pueden volverse menos incapacitantes si se enseña a los sujetos con ataxia cerebelosa nuevos movimientos. Conforme la función motora mejora y si la función mental está preservada, la instrucción en las actividades de la vida diaria y el empleo de diversos dispositivos especiales ayudan al enfermo a convertirse en un miembro parcialmente independiente en el hogar. La poca investigación disponible respecto de la efectividad de la rehabilitación del accidente vascular cerebral sugiere que la terapia física más intensa contribuye a obtener mejores calificaciones en algunas mediciones de la capacidad de marcha y destreza. En una prueba aleatoria Kwakkel y colaboradores obtuvieron estos resultados mediante la adición de 30 minutos por día a la terapia física convencional de los tratamientos enfocados a la pierna o la mano, cinco días por semana, durante 20 semanas. Otros estudios demostraron con claridad los efectos indeseables de la inmovilización de una extremidad por una férula después de un accidente vascular cerebral.

Apenas se han comenzado a estudiar los sustratos neurales de mejoría después de un accidente vascular cerebral. Un cúmulo de experiencia clínica y datos fisiológicos y radiológicos demuestran que el encéfalo tiene cierto grado de plasticidad; la remodelación del tejido cerebral y la reorganización de la función neural continúan durante meses después de déficit motores incluso grandes. Trabajos experimentales en monos y datos limitados de pacientes sugieren que es posible obtener una mejoría al restringir la extremidad normal y forzar el uso de la extremidad sana. Ello puede

reflejar la expansión funcional de la representación motora cortical hacia áreas corticales adyacentes no dañadas, lo cual señala la posibilidad de cierto grado de reorganización que corresponde a la recuperación clínica.

Como se comentó, son en particular valiosas las terapéuticas del habla y el lenguaje para identificar el riesgo de aspiración. Debe proporcionarse el tratamiento específico en casos apropiados y, sin duda, mejora el estado de ánimo del paciente y la familia. En alteraciones del lenguaje, en el capítulo 23, se encuentran comentarios más amplios sobre el valor de esta terapéutica.

Medidas preventivas Si se considera que el principal objetivo del tratamiento de la enfermedad aterotrombótica es la prevención, es necesario continuar los esfuerzos para controlar los factores de riesgo. Siempre deben examinarse los vasos carotídeos, fácilmente accesibles, para la presencia de un soplo; este último indica con bastante seguridad una estenosis, aunque no todas ellas los producen y algunos soplos que se escuchan en ambos lados son ruidos transmitidos de una válvula aórtica estenótica. En casi todos los pacientes con AIT y accidente vascular cerebral isquémico se justifica un examen de la carótida con ultrasonido. Si bien *un soplo autoaudible* indica en ocasiones estenosis, disección o displasia fibromuscular carotídeos, suele ser benigno y en algunos casos se vincula con un bulbo yugular crecido, desplazado hacia arriba —una variante anatómica benigna que puede distinguirse en el estudio de CT (Adler y Ropper). Otros casos se atribuyen a aumento de la presión intracraneal (seudotumor cerebral). Ya se comentó el tratamiento de personas con soplos carotídeos asintomáticos.

En individuos que tuvieron un accidente vascular cerebral por enfermedad aterotrombótica y son funcionales, las medidas preventivas consisten en reducir la ocurrencia futura de accidentes vasculares cerebrales. Estas medidas son las siguientes: a) ácido acetilsalicílico —que reduce en cierto grado el riesgo de un segundo accidente vascular cerebral pero, como se comentó, no debe sobrestimarse su efecto (véase pág. 697); b) debe administrarse con cautela cualquier medicamento antihipertensivo necesario —sea que se utilice con fines terapéuticos o propósitos diagnósticos; c) es necesario administrar fármacos hipocolesterolémicos a menos que el valor del colesterol ya sea bajo o haya alguna contraindicación; d) es imprescindible suprimir el tabaquismo y deben apoyarse estos esfuerzos del paciente, y e) debe tenerse un cuidado particular a fin de conservar la presión arterial sistémica, la oxigenación y el flujo sanguíneo intracraneal durante procedimientos quirúrgicos generales, en especial en pacientes de edad avanzada.

La solución final de los problemas de infarto isquémico y AIT yace en aspectos más esenciales; a saber, la prevención o el alivio de la hipertensión y la ateroesclerosis.

Infarto embólico

Como se comentó, *ésta es la causa más común de accidente vascular cerebral*. La característica distintiva es el inicio súbito de un déficit neurológico focal. En la mayor parte de los casos de embolia cerebral el material embólico consiste en un fragmento que se desprendió de un trombo dentro del corazón. Con menos frecuencia la fuente es intraarterial, del extremo distal de un trombo dentro de la luz de una arteria carótida o vertebral ocluida o estenótica o el extremo distal de una disección carótida, o bien de una placa ateromatosa que se ulceró hacia la luz del seno carotídeo. También pueden surgir émbolos únicos o sucesivos a partir de grandes placas ateromatosas en la porción ascendente de la aorta. Los materiales trombóticos o infectados (endocarditis) que se adhieren a las válvulas cardiacas aórtica o mitral y se desprenden también son orígenes bien identificados de embolia. Los émbolos debidos a grasa, células tumorales (mixoma auricular), fibrocartílago, líquido amniótico o aire rara vez se incluyen en el diagnóstico diferencial de accidente vascular cerebral, excepto en circunstancias especiales.

El émbolo se detiene a menudo en la bifurcación u otro sitio de estrechamiento natural de la luz de un vaso intracraneal y en consecuencia sobreviene infarto isquémico. El infarto es pálido, hemorrágico o mixto; el infarto hemorrágico casi siempre indica embolia, aunque la mayor parte de los infartos embólicos corresponde a la variedad pálida. Cualquier parte del encéfalo puede afectarse; el territorio de la arteria cerebral media, en particular de la división superior, es el que se obtura más a menudo. Los dos hemisferios cerebrales se lesionan en proporciones casi iguales. Los grandes coágulos embólicos pueden bloquear grandes vasos (en ocasiones las carótidas en el cuello o en su terminación intracraneal), en tanto que los fragmentos minúsculos pueden alcanzar vasos que miden apenas 0.2 mm de diámetro, por lo común sin consecuencias. El material embólico puede quedarse detenido y bloquear de manera sólida la luz, pero con más frecuencia se desintegra en fragmentos que entran en vasos más pequeños y desaparecen, de modo que incluso el examen patológico cuidadoso no revela su localización final. En este último caso es posible que los efectos clínicos desaparezcan en horas. Entonces el diagnóstico anatómico debe establecerse por inferencia, es decir, ausencia de oclusión vascular en el sitio apropiado para explicar el infarto, falta de ateroesclerosis u otras causas de oclusión en el vaso cerebral dañado, identificación del origen de los émbolos, fibrilación auricular o infartos en otros órganos como riñón y bazo, ocurrencia de infarto hemorrágico y, por último, historial clínico, que se caracteriza por un inicio absolutamente abrupto, como se describe más adelante.

A causa de la rapidez con que la oclusión embólica se desarrolla no hay mucho tiempo para que la circulación colateral se establezca. En consecuencia, la falta de afección del territorio distal en relación con el sitio de la oclusión no es tan evidente como en la trombosis. Sin embargo, en estos casos aún operan la anatomía vascular y los factores modificadores de la isquemia, que se mencionaron antes bajo el encabezado “Accidente vascular cerebral isquémico”, e influyen en el tamaño y la gravedad del infarto.

La embolia del encéfalo es sobre todo una manifestación de cardiopatía y hasta 75% de los émbolos cardiógenos se alberga en algún sitio del encéfalo. La causa identificable más frecuente es *fibrilación auricular crónica o reciente* y el origen del émbolo es un trombo mural dentro de la orejuela auricular (cuadro 34-7). Los pacientes con fibrilación auricular crónica tienen una propensión casi seis veces mayor al accidente vascular cerebral que una población de edad similar con ritmo cardiaco normal (Wolf y col.) y, como se mencionó, el riesgo es considerablemente más alto si también existe una valvulopatía reumática. Más aún, el riesgo que confiere la presencia de fibrilación auricular varía con la edad y es de 1% por año en personas menores de 65 años y tan alto como 8% por año en las mayores de 75 años con factores de riesgo adicionales. Como se comenta más adelante, estos grados de riesgo son muy importantes para determinar lo aconsejable de la anticoagulación. La embolia también puede ocurrir durante la fibrilación o el flúter auriculares paroxísticos. Los trombos murales que se depositan en el endocardio dañado por encima del infarto miocárdico en el ventrículo izquierdo, en particular si hay un saco aneurismático, son una fuente importante de los émbolos cerebrales, como un trombo relacionado con estenosis mitral grave sin fibrilación auricular. Los émbolos tienden a ocurrir en las primeras semanas después de un infarto agudo del miocardio, pero Loh y colaboradores encontraron que un menor grado de riesgo persiste hasta por cinco años. El cateterismo o las intervenciones quirúrgicas cardiacas, en especial la valvuloplastia, pueden diseminar fragmentos de un trombo o una válvula calcificada. Las prótesis de válvulas mitral y aórtica son importantes fuentes adicionales de embolia.

Otros orígenes de las embolias son las arterias carótida o vertebral, en las que el coágulo que se forma sobre una placa ateromatosa ulcerada puede desprenderse y llegar hasta una rama intracraneal (embolia de una arteria a otra). Un fenómeno similar puede observarse con disecciones arteriales y a veces con enfermedad fibromuscular de las arterias vertebral o carótida.

Cuadro 34-7
Causas de embolia cerebral

1. Origen cardiaco
   a. Fibrilación auricular y otras arritmias (con cardiopatía reumática, ateroesclerótica, hipertensiva, congénita o sifilítica)
   b. Infarto del miocardio con trombo mural
   c. Endocarditis bacteriana aguda y subaguda
   d. Cardiopatía sin arritmias o trombos murales (estenosis mitral, miocarditis, etc.)
   e. Complicaciones de intervención quirúrgica cardiaca
   f. Prótesis valvulares
   g. Vegetaciones endocárdicas trombóticas no bacterianas (maránticas)
   h. Prolapso de válvula mitral
   i. Embolia paradójica con cardiopatía congénita (es decir, agujero oval permeable)
   j. Mixoma
2. Origen extracardiaco
   a. Ateroesclerosis de la aorta y las arterias carótidas (trombo mural, material ateromatoso)
   b. Desde sitios de disección, displasia fibromuscular o ambas de las arterias carótida y vertebrobasilar
   c. Trombos en las venas pulmonares
   d. Grasa, tumores o aire
   e. Complicaciones de la intervención quirúrgica de cuello y tórax
   f. Trombosis venosa pélvica y de la extremidad inferior en presencia de una derivación cardiaca de derecha a izquierda
3. Origen no identificado

En las últimas décadas se reconoció que las *placas ateromatosas en la aorta ascendente* son una causa más frecuente de émbolos de lo que se reconocía. Amarenco y colaboradores informaron que hasta 38% de los pacientes sin una causa discernible de accidente vascular cerebral embólico tenía placas ateroescleróticas ecógenas en el cayado aórtico que medían más de 4 mm de espesor, un tamaño que desde el punto de vista estadístico parece relacionarse con los accidentes vasculares cerebrales. Se sabe que se producen émbolos diseminados de colesterol en la circulación cerebral y que también pueden dispersarse hacia otros órganos; rara vez la situación es de gravedad suficiente para producir encefalopatía y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.

La *embolia paradójica* puede ocurrir cuando existe una comunicación anormal entre los lados derecho e izquierdo del corazón (en particular un agujero oval persistente) o cuando ambos ventrículos se comunican con la aorta; de esta manera, el material embólico que se origina en las venas de las extremidades inferiores, en la pelvis u otros sitios del sistema venoso general puede eludir la circulación pulmonar y llegar a los vasos cerebrales. La hipertensión pulmonar (a menudo por embolia pulmonar previa) favorece la ocurrencia de embolia paradójica, pero también puede presentarse en caso de agujero oval permeable incluso en ausencia de hipertensión pulmonar. Diecisiete de 30 pacientes en los que pudo demostrarse un agujero oval permeable tenían pruebas de cortocircuito de derecha a izquierda; el infarto del encéfalo se relacionó con flebografía positiva de las piernas y centelleografía pulmonar anormal (Itoh y col.). Varios estudios indicaron que la presencia de un aneurisma pequeño en el tabique interauricular adyacente al agujero del paciente aumenta la posibilidad de accidente vascular cerebral. En la serie de Mas y colaboradores se siguieron durante cuatro años a pacientes de 18 a 55 años de edad que tuvieron accidente vascular cerebral; el riesgo de un segundo accidente vascular cerebral fue de 2% en enfermos sólo con persistencia del agujero oval y de 15% en los que presentaban este último y un aneurisma en el tabique interauricular (como hecho curioso, el riesgo en quienes no tenían ninguna anomalía congénita fue de 4%, más alta que en la persistencia del agujero oval). Este mecanismo se toma en cuenta sobre todo cuando se consideran las causas de accidente vascular cerebral en los pacientes más jóvenes. La fibroelastosis subendocárdica, la hipertrofia miocárdica idiopática, los mixomas cardiacos y las lesiones cardiacas de la triquinosis son causas raras de embolia.

Las vegetaciones de la endocarditis bacteriana aguda y subaguda producen diversas lesiones del encéfalo (pág. 606). El aneurisma micótico es una complicación rara de la embolia séptica y es posible que sea el origen de hemorragia intracerebral o subaracnoidea. La *endocarditis trombótica marántica* o *no bacteriana* a menudo pasa inadvertida como causa de embolia cerebral; algunas veces produce un cuadro clínico desconcertante, en especial cuando se acompaña, como sucede muchas veces, con carcinomatosis, caquexia de cualquier causa o lupus eritematoso. Este tema se revisa en la página 735.

El prolapso de la válvula mitral (PVM) puede ser una fuente de émbolos, sobre todo en pacientes jóvenes, pero su frecuencia se exagera. El ímpetu inicial por considerar el PVM como una fuente importante de émbolos provino del estudio de Barnett y colegas de un grupo de 60 pacientes que tenían AIT o accidentes vasculares cerebrales parciales y eran menores de 45 años de edad; el PVM se detectó (mediante ecocardiografía y un chasquido característico de la mitad de la sístole) en 24 enfermos, pero sólo en cinco controles de 60 aparejados según la edad. Sin embargo, en varios estudios subsecuentes grandes (Sandok y Giuliani y Jones y col.) sólo una muy pequeña proporción de accidentes vasculares cerebrales en personas jóvenes pudo atribuirse al prolapso; incluso entonces la conexión se infirió sólo por exclusión de otras causas de accidente vascular cerebral. Asimismo, en un estudio reciente que empleó criterios rígidos para el diagnóstico ecocardiográfico de prolapso, Gilon y colaboradores no pudieron establecer ninguna relación con el accidente vascular cerebral. Rice y colaboradores describieron a una familia con accidente vascular cerebral prematuro en relación con PVM y se informó un nexo similar en gemelos; lo mismo puede ocurrir en la enfermedad de Ehlers-Danlos.

Las *venas pulmonares* son fuente potencial pero infrecuente de émbolos cerebrales, como lo indica la ocurrencia de abscesos cerebrales relacionados con enfermedad pulmonar supurativa y la elevada incidencia de depósitos cerebrales secundarios al carcinoma pulmonar. En la enfermedad de Osler-Weber-Rendu, los cortocircuitos pulmonares sirven como un conducto para los émbolos. Como se señaló antes, la intervención quirúrgica de cuello y tórax puede complicarse con embolia cerebral. Un tipo raro es el que ocurre después de tiroidectomía, en la que la trombosis del muñón de la arteria tiroidea superior se extiende en sentido proximal hasta una sección de esta trombosis, que protruye hacia la luz carotídea, se desprende y llega hasta las arterias cerebrales.

Durante la *arteriografía cerebral* pueden originarse émbolos en la punta del catéter o la manipulación del catéter puede desalojar material ateromatoso de las arterias aorta, carótida o vertebral y explicar algunos de los accidentes durante este procedimiento. El Doppler transcraneal sugiere que a menudo se originan émbolos pequeños durante estos procedimientos y el estudio de Bendzus y colaboradores encontró que 23 de 100 pacientes consecutivos tuvieron nuevas lesiones corticales demostradas en la MRI de secuencia de difusión poco después de la arteriografía cerebral. Sin embargo, ninguna de éstas causaba síntomas y con una buena técnica rara vez hay émbolos por catéteres.

Debe considerarse siempre embolia cerebral cuando un tumor secundario se deposita en el cerebro y la embolia cerebral se acompaña con regularidad de septicemia, pero una masa de células tumorales o bacterias rara vez se agranda lo suficiente para ocluir una arteria cerebral y producir el cuadro de accidente vascular cerebral. No obstante, se informa embolia tumoral con accidente vascular cerebral secundaria a mixomas cardiacos y en ocasiones a otros tumores. Debe diferenciarse de la embolia por endocarditis marántica que complican las neoplasias malignas (endocarditis trombótica no bacteriana, que se comenta más adelante). La *embolia grasa*

cerebral se relaciona con traumatismo óseo grave. Como regla, los émbolos son minúsculos y muy dispersos y provocan primero síntomas pulmonares y después hemorragias petequiales cerebrales múltiples; en consecuencia, el cuadro clínico es más consistente con encefalopatía, no estrictamente focal, como el accidente vascular cerebral, aunque en algunos casos puede tener características focales. La *embolia cerebral de aire* es una complicación rara de abortos, buceo en las profundidades o intervenciones quirúrgicas craneales, cervicales o torácicas que comprenden los grandes senos venosos; antes se observaba como complicación del tratamiento del neumotórax. Desde el punto de vista clínico, este trastorno puede ser difícil de distinguir de los déficit que ocurren después de hipotensión o hipoxia, que a menudo coexisten. El tratamiento hiperbárico puede ser eficaz si se instituye con oportunidad.

A pesar del gran número de fuentes establecidas de los émbolos, el punto de origen nunca puede determinarse en cerca de 30% de los supuestos infartos embólicos. En estos casos los émbolos tal vez se originaron en trombos de las cavidades cardiacas, pero no dejaron un coágulo residual y son imperceptibles incluso con métodos especializados como ecocardiografía transesofágica y las nuevas técnicas de resonancia magnética. Otros pueden deberse a material ateromatoso que se origina en la aorta. Si la valoración amplia no descubre el origen, las probabilidades aún se inclinan en favor de su producción en el hemicardio izquierdo. No es raro que el diagnóstico de embolia cerebral se establezca durante la necropsia sin encontrar el origen. Quizá la búsqueda de un nido trombótico no fue exhaustiva y los trombos pequeños en la orejuela auricular, el endocardio (entre los músculos papilares del corazón), la aorta y sus ramas o las venas pulmonares pudieron pasar inadvertidos. No obstante, en algunas necropsias estudiadas con cuidado la fuente del material embólico no puede descubrirse.

Cuadro clínico De todos los accidentes vasculares cerebrales, los que se deben a embolia cerebral son los que se desarrollan con mayor rapidez, “como una desgracia repentina”. Como regla, el cuadro clínico completo evoluciona en segundos y ejemplifica de manera más impresionante el perfil temporal del accidente vascular cerebral. Con raras excepciones no hay signos de advertencia. El émbolo actúa en cualquier lapso del día o la noche. Un momento de peligro es cuando el paciente se levanta para ir al cuarto de baño. Sólo algunas veces, y por motivos que no están claros, el cuadro clínico se desarrolla en forma más gradual, durante muchas horas, con cierta fluctuación de los síntomas. En estos casos es posible que el émbolo inicie un proceso trombótico en el vaso ocluido.

El cuadro neurológico depende de la arteria afectada y el sitio de obstrucción. Los síndromes que se relacionan con cada territorio angioanatómico son los mismos que los descritos con anterioridad en este capítulo. Un gran émbolo puede taponar la arteria carótida interna distal o el tronco de la arteria cerebral media y producir los síndromes completos que ocurren después de oclusión de estas arterias. Con mayor frecuencia el émbolo penetra en una de las ramas de la arteria cerebral media y produce un trastorno notablemente focal, como una alteración motora del habla, una monoplejía o un tipo receptivo de afasia. Puede ocurrir cualquier fragmento del síndrome cerebral medio o el cuadro completo; se observan los mismos problemas en las arterias cerebrales anterior y posterior, que se afectan con menor frecuencia que la cerebral media por sus índices más bajos de flujo sanguíneo.

En ocasiones, el material embólico que entra en el sistema vertebrobasilar se detiene en la arteria vertebral, justo por debajo de su unión con la arteria basilar; con más frecuencia atraviesa la arteria vertebral y la basilar, que es de mayor tamaño, y no se detiene hasta alcanzar la bifurcación superior, donde produce el inicio repentino de coma y parálisis total o uno de los síndromes relacionados “del tope de la arteria basilar” que se describieron antes en este capítulo. En otras ocasiones el émbolo entra en una o ambas arterias cerebrales posteriores y, mediante infarto de la corteza visual, produce hemianopsia homónima unilateral o bilateral. La porción medial del lóbulo temporal o el tálamo y el subtálamo pueden afectarse como consecuencia de oclusión de las ramas temporales o los vasos penetrantes pequeños que se originan en la arteria cerebral posterior, lo que resulta en diferentes trastornos de la memoria, la sensibilidad y el movimiento. El infarto embólico de la superficie inferior del cerebelo no es raro (figs. 34-1 y 34-19); además de ataxia, a menudo se observan signos que revelan isquemia bulbar lateral. En casos raros el material embólico entra en las ramas penetrantes del puente.

Es importante insistir en que un émbolo puede ocasionar un déficit neurológico grave que es sólo temporal; los síntomas desaparecen conforme el émbolo se fragmenta. En otras palabras, la embolia es una causa frecuente de un solo accidente vascular cerebral evanescente que puede llamarse con razón un ataque isquémico transitorio prolongado. Además, como ya se señaló, varios émbolos pueden causar múltiples infartos o dos o tres ataques transitorios de patrón diferente o, rara vez, de patrón casi idéntico.

También tienen interés los síntomas producidos por un émbolo conforme viaja por un vaso de gran tamaño, como se menciona en la página 688. Este *síndrome embólico migratorio* o *viajero* es más evidente en los casos de oclusión de la arteria cerebral posterior, ya sea de origen cardiógeno o a partir de un trombo en una arteria vertebral (embolia de “una arteria a otra”, véase Koroshetz y Ropper). Minutos o antes que la hemianopsia se desarrolle el paciente puede informar mareos fluctuantes o vértigo, diplopía o disartria, que resultan de la oclusión transitoria de los orígenes de los vasos penetrantes pequeños conforme el émbolo atraviesa la arteria basilar. Pueden observarse áreas residuales pequeñas de infarto dentro del tallo cerebral o el cerebelo en la MRI o encontrarse en la necropsia y es posible que persistan algunos de los signos de infarto del tallo cerebral.

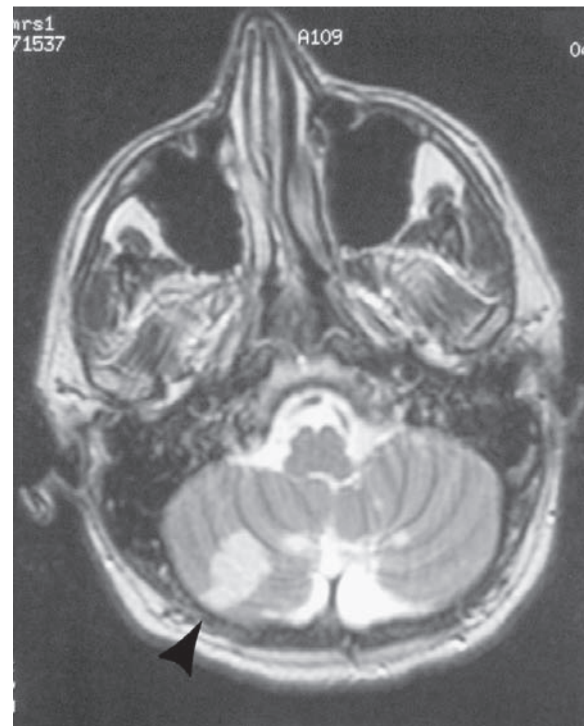


Figura 34-19. Infarto cortical temprano del cerebelo inferior (*punta de flecha*). MRI T2 mostrando la lesión que abarca la superficie del cerebelo y el tejido inmediatamente subyacente, típico de una apoplejía embólica en el territorio de la arteria cerebelosa posteroinferior derecha. Hay asimismo un infarto pequeño en la superficie inferior del cerebelo izquierdo, que indica adicionalmente embolia.

Aunque la forma repentina en que se presenta el accidente vascular cerebral y la falta de síntomas prodrómicos indican embolia con solidez, el diagnóstico se basa en el cuadro clínico total. Como se destacó, la presencia de fibrilación auricular, un antecedente de infarto del miocardio (reciente o en los meses anteriores), una valvulopatía cardiaca o válvula protésica, o la ocurrencia de embolia en otros territorios vasculares del cerebro u otras regiones del cuerpo favorecen el diagnóstico de embolia. Siempre debe considerarse de modo cuidadoso este diagnóstico en personas jóvenes, en quienes no es probable la ateroesclerosis. Cuando no es posible precisar la causa de las embolias, se acostumbra no obstante clasificarlas como tromboembólicas.

Datos de laboratorio No es raro que el primer signo de infarto del miocardio sea una embolia; por lo tanto, es aconsejable obtener *electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma en todos los pacientes con accidente vascular cerebral de origen incierto*, en particular porque cerca de 20% de los infartos del miocardio pertenece a la variedad "silenciosa"; si el ECG no ofrece información importante debe efectuarse estudio prolongado del funcionamiento cardiaco bajo vigilancia Holter. Además, como se indicó antes, en los ancianos o las personas con ateroesclerosis grave es aconsejable obtener imágenes del cayado aórtico con ultrasonido o angiografía de resonancia magnética en busca de placas que midan más de 4 mm de espesor (Amarenco y col.).

La ecocardiografía transesofágica, que tiene mayor sensibilidad que la ecocardiografía transtorácica, es una prueba muy importante para valorar los accidentes vasculares cerebrales en pacientes más jóvenes, en quienes el mecanismo de la embolia paradójica puede ser un agujero oval permeable, así como en individuos de mayor edad con arteriopatía, en los que la causa puede ser un coágulo auricular o una placa aórtica. En un estudio de 824 pacientes de la *Cleveland Clinic* (Leung y col.), la ecocardiografía transesofágica identificó un origen potencial de la embolia en 50% de los casos, un coágulo auricular en 7% y un ateroma aórtico complejo en 13% de aquellos con estudios transtorácicos normales. Sin embargo, aún no se determinan con claridad las indicaciones precisas para esta prueba y varios estudios proporcionan estimaciones muy variables de su utilidad para detectar un trombo cardiaco.

En cerca de 30% de los casos la embolia cerebral produce infarto hemorrágico. La CT o la MRI pueden ser útiles para demostrar los infartos hemorrágicos más intensos, en particular si el estudio se repite al segundo o tercer día o más tarde. Sólo en una minoría de estos casos entran eritrocitos en el CSF (rara vez hasta 10 000 eritrocitos/mm^3). En los casos más leves de infarto hemorrágico puede observarse xantocromía ligera al cabo de unos cuantos días.

La embolia séptica que resulta de *endocarditis bacteriana subaguda* puede aumentar los glóbulos blancos (GB) en el CSF hasta 200/mm^3 pero en ocasiones mucho más; la proporción de linfocitos y células polimorfonucleares varía con la agudeza de la reacción inflamatoria. También puede haber un número igual de eritrocitos y xantocromía vaga. El contenido de proteínas se eleva, pero el de glucosa está dentro de límites normales. No se identifican bacterias ni se obtienen mediante cultivo. En contraste, la fórmula del CSF en la embolia séptica por *endocarditis bacteriana aguda* puede ser la de la meningitis purulenta.

Evolución y pronóstico Las observaciones relacionadas con el *pronóstico inmediato* del infarto aterotrombótico también se aplican al infarto embólico. La mayoría de los pacientes sobrevive a la lesión inicial y en muchos el déficit neurológico puede remitir con rapidez relativa, como se señaló antes. Ocurre tumefacción encefálica progresiva en una proporción pequeña, menos de 5%, de los pacientes con oclusión embólica de la carótida distal o el tronco y las ramas principales de la arteria cerebral media, y en una gran proporción de los infartos cerebelosos considerables. El tratamiento del edema cerebral masivo se sujeta a las mismas líneas que el del infarto ateroesclerótico trombótico (pág. 695). El *pronóstico final* depende de la ocurrencia de otras embolias y de la gravedad de la enfermedad subyacente, como insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio, endocarditis bacteriana, tumores malignos, etcétera.

En un número pequeño de individuos el primer episodio de embolia cerebral va seguido por otro, a menudo con consecuencias más graves si el segundo episodio afecta al hemisferio opuesto. Asimismo, no existe una forma de predecir cuándo ocurrirá el segundo émbolo. Sin embargo, ha disminuido la ocurrencia de este segundo acontecimiento, que en una época de pensó que era tan alta como 20%, hasta quizá 2% con base en varios estudios clínicos grandes diseñados para valorar los efectos de la anticoagulación (véase la revisión de Swanson). Este hecho es importante en la elección del tratamiento temprano después de un accidente vascular cerebral embólico.

Tratamiento y prevención Las tres etapas del tratamiento: a) tratamiento médico general de la fase aguda, b) medidas dirigidas a restaurar la circulación y c) fisioterapia y rehabilitación son casi las mismas que se describieron bajo el encabezado "Infarto aterotrombótico". Los aspectos relativos a la prevención de embolias recurrentes se revisan más adelante. La trombólisis ha tenido éxito hasta el grado indicado antes en la sección sobre terapéutica trombolítica (pág. 694), y debe intentarse con inyección de t-PA por vía intravenosa cuando es práctico. No se ha comprobado que el riesgo de hemorragia sintomática (6 a 20%) por este tratamiento sea mayor que en otros tipos de accidente vascular cerebral. La embolectomía en la bifurcación de la arteria carótida primitiva suele fracasar; en consecuencia, rara vez se intenta. De igual forma, la embolectomía de la arteria cerebral media sólo ha sido satisfactoria en casos extraordinarios y rara vez se lleva a cabo. Sin embargo, se halla bajo estudio por varios medios la trombólisis intraarterial mediante catéter o un fármaco trombolítico, en especial como un método para restablecer la circulación cerebral después del periodo oportuno de tres horas para trombólisis intravenosa.

Es muy importante *prevenir una embolia cerebral;* ello se aplica a los pacientes que tuvieron un episodio embólico y los que no lo presentaron pero tienen el riesgo de sufrirlo. Como se comenta más adelante, se ha demostrado que la administración prolongada de anticoagulantes es eficaz para prevenir embolias en casos de fibrilación auricular, infarto del miocardio y válvulas protésicas. Las indicaciones de ácido acetilsalicílico y la warfarina dependen de las circunstancias específicas y el supuesto origen del émbolo.

La prueba más convincente que apoya la eficacia de los anticoagulantes en la prevención de embolias en un grupo de pacientes la presentó el *Boston Area Anticoagulant Trial for Atrial Fibrillation*. El grupo especial de pacientes con riesgo de accidente vascular cerebral por fibrilación auricular crónica se conservó durante dos años con warfarina (INR de 1.5 a 2); hubo 212 enfermos con anticoagulación y 208 testigos. En quienes recibieron warfarina disminuyó la recurrencia de accidentes vasculares cerebrales 86% y también fue más baja la mortalidad. En cada grupo hubo una hemorragia mortal; se observaron hemorragias menores en 38 de los enfermos con warfarina y 21 de los testigos. En un estudio similar de Copenhague se calculó que la incidencia de accidente vascular cerebral en un grupo que recibió warfarina fue de 2% por año, en comparación con 5.5% anual en quienes no se trataron. En varios estudios clínicos subsecuentes se confirmó la eficacia de la warfarina en la prevención de accidentes vasculares cerebrales en personas con fibrilación auricular no reumática (Singer). Estudios subsecuentes sugirieron que

una INR entre 2 y 3 protege mejor que valores menores de 2. Sin embargo, cabe señalar que en estos estudios clínicos los pacientes menores de 65 años no se beneficiaron claramente con la anticoagulación profiláctica a largo plazo a menos que hubiera factores de riesgo adicionales, como diabetes, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva o valvulopatía cardiaca. Este grupo (llamado *fibriladores solitarios)* que posee un riesgo bajo de accidente vascular cerebral, constituye alrededor de la tercera parte de los adultos con fibrilación auricular. Al parecer, en estas circunstancias el ácido acetilsalicílico no proporciona el mismo grado de beneficio protector, pero algunos estudios sugieren un resultado final ligeramente mejor que sin tratamiento; suele utilizarse en los pacientes más jóvenes y en quienes no pueden recibir warfarina.

En los pacientes que experimentan fibrilación auricular de inicio reciente debe hacerse lo posible por restablecer el ritmo sinusal normal mediante cardioversión eléctrica o una prueba con fármacos antiarrítmicos. Si estas medidas fallan, se recomienda el tratamiento anticoagulante profiláctico. Antes de intentar la cardioversión de una fibrilación auricular más duradera se sugiere la anticoagulación por varios días o más prolongada.

En cuanto se refiere al tratamiento con ácido acetilsalicílico cuando se desconoce la causa del accidente vascular cerebral pero se presume que es embólico, los datos son inciertos. Casi todos los estudios clínicos grandes que compararon ácido acetilsalicílico con warfarina valoraron a individuos en quienes no está implícito un émbolo cardiógeno (como en el estudio WARSS antes mencionado), pero no obstante, tal vez hay muchos casos que tienen una causa cardiaca (véase comentario anterior sobre el tratamiento del accidente vascular cerebral trombótico).

No hay una opinión unánime acerca del uso y los tiempos apropiados de anticoagulación después de un accidente vascular cerebral embólico porque el riesgo de accidente vascular cerebral recurrente en los primeros días es bajo (véase los comentarios en la pág. 696). Con base en pruebas recientes grandes de anticoagulación aguda que mostraron una frecuencia de 2% de accidente vascular cerebral recurrente temprano, muchos clínicos prefieren iniciar la warfarina y evitar la heparina. No obstante, una vez que se establece un diagnóstico firme de oclusión embólica, en particular si hubo un infarto del miocardio, el inicio reciente de la fibrilación auricular, o un trombo cardiaco comprobado en el ecocardiograma, los autores acostumbran iniciar la heparina el mismo día o al siguiente, por lo general sin una dosis de carga, seguida de la administración de warfarina el mismo día o en los dos siguientes. Sin embargo, muchos neurólogos ya no utilizan la heparina en estas condiciones clínicas y otros incluso renuncian al uso de la warfarina a menos que se detecte una fuente embólica definitiva mediante ecocardiografía. La tendencia reciente es la de evitar la heparina e iniciar tan sólo la warfarina si está indicado. No se sabe si las más recientes heparinas de bajo peso molecular (nadoheparina), mencionadas con anterioridad, tienen alguna ventaja sobre el tratamiento convencional de heparina. En pacientes con accidentes vasculares cerebrales muy grandes que tienen un componente de tejido profundo (núcleos basales) y en especial los que también son hipertensos existe un riesgo característico de hemorragia relacionada con anticoagulantes de infarto agudo (Shields y col.). En estos pacientes quizá deba evitarse la terapéutica de anticoagulación en el cuadro agudo.

También en opinión de los autores el empleo de tratamiento anticoagulante es deseable por al menos algunas semanas o meses en la mayoría de los pacientes con infarto agudo del miocardio, sobre todo si el lado izquierdo del corazón está afectado. El tratamiento anticoagulante se emplea con precaución en la embolia cerebral relacionada con endocarditis bacteriana subaguda por el peligro de que ocurra hemorragia intracraneal, y en su lugar se procede a utilizar antibióticos. Por lo general, los autores no emplean la anticoagulación en estos sujetos.

La valvuloplastia, la remoción de las lesiones verrugosas en la endocarditis y la amputación de la orejuela auricular reducen en grado notable la incidencia de embolia en la cardiopatía reumática, ahora poco frecuente. Todos los cirujanos cardiacos reconocen la necesidad de cuidados especiales para evitar que los émbolos que se originan en las cavidades cardiacas o el cayado aórtico entren en las arterias carótidas durante la ejecución de la valvuloplastia.

Isquemia cerebral generalizada e hipoxia (Véase cap. 40)

Esta alteración constituye un grupo especial de infartos consecutivos a un paro cardiaco y otras formas de hipotensión o hipoxia prolongadas. Cuando se reduce el flujo sanguíneo a los hemisferios cerebrales, hay la tendencia a que ocurran infartos focales en las regiones del flujo más bajo situadas entre las arterias superficiales mayores, los llamados infartos de vertiente. En un caso extremo, hay infarto global del encéfalo acompañado del síndrome clínico de muerte cerebral. La hipoxia-anoxia pura causa otro tipo de daño en áreas susceptibles a un aporte reducido de oxígeno, sobre todo los hipocampos; en este caso se presenta un síndrome de Korsakoff. Con mayor frecuencia, coexisten los estados isquémico e hipóxico y pueden producir patrones complejos de daño cerebral. Este tema se expone de forma detallada en el capítulo 40. El problema especial de isquemia cerebral durante la operación de corazón con el uso de una bomba de circulación extracorpórea se comenta más adelante. Accidente vascular cerebral

CAUSAS MENOS FRECUENTES DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL OCLUSIVA

(Véanse también págs. 730 a 734)

Displasia fibromuscular

Ésta es una enfermedad arterial no inflamatoria y no ateromatosa segmentaria cuya causa se desconoce. Es poco frecuente (0.5% de 61 000 arteriogramas en la serie de So y col.), pero se informa cada vez con mayor frecuencia gracias a las técnicas arteriográficas mejoradas. En la experiencia de los autores, a menudo ha sido un descubrimiento incidental en individuos asintomáticos que se someten a angiografía aórtica.

Descrita por primera vez en la arteria renal por Leadbetter y Burkland en 1938, en la actualidad se sabe que la displasia fibromuscular afecta otros vasos, incluidos los cervicocerebrales. De estos últimos la arteria carótida interna es la que se afecta con mayor frecuencia, seguida por las arterias cerebrales y vertebrales. La alteración radiológica consiste en una serie de constricciones transversales que dan la apariencia de una hilera irregular de cuentas o un estrechamiento tubular; se observa en ambos lados en 75% de los casos. Sólo suele afectarse una parte extracraneal de la arteria. En la serie de Houser y colaboradores 42 de los 44 pacientes eran mujeres y 75% tenía más de 50 años de edad. Todos los casos informados por So y colaboradores eran mujeres con edades que variaban entre 41 y 70 años. El proceso puede acompañarse de isquemia cerebral pero aún no se establece la frecuencia de esta complicación. Los autores tienen la impresión de que es baja. En el estudio por Corrin y colaboradores en 79 pacientes asintomáticos no tratados que se siguieron durante un promedio de cinco años, tres tuvieron un infarto cerebral cuatro a 18 años después del diagnóstico inicial. Asimismo, se encontró que entre 7 y 20% de los individuos afectados tenía aneurismas saculares intracraneales (rara vez un aneurisma gigante), que pueden ser una causa de hemorragia subaracnoidea, y 12% desarrolló disecciones arteriales, como se describe más adelante.

Schievink y colaboradores describieron la patología de esta enfermedad. Los segmentos arteriales estrechados muestran degeneración del tejido elástico y distribuciones irregulares de tejido fibroso y muscular liso sobre una sustancia básica mucosa. Las dilataciones se deben a atrofia de la túnica de la pared vascular.

Se observa ateroesclerosis en algunos y disecciones arteriales en otros. No suele haber oclusión vascular, aunque puede ocurrir estenosis notable. En algunos casos el mecanismo de la lesión isquémica cerebral no puede explicarse. Es posible que se formen émbolos en los fondos de saco o en relación con los tabiques intraluminales.

So y colaboradores recomiendan resección de los segmentos afectados de la arteria carótida si los síntomas neurológicos se relacionan con ellos y tratamiento conservador si la displasia fibromuscular es un descubrimiento arteriográfico incidental en un paciente asintomático. En la actualidad es posible dilatar el vaso afectado mediante técnicas endovasculares y diversos informes de casos sugieren que de esta manera se logran beneficios con un riesgo más bajo que en el caso de la resección. Deben buscarse aneurismas saculares intracraneales relacionados mediante arteriografía o angiografía por resonancia magnética y obliterarlos por medios quirúrgicos si su tamaño lo exige (pág. 722). No se sabe si la anticoagulación o la terapéutica antiplaquetaria protegen de un accidente vascular cerebral.

Disección de los vasos cervicales e intracraneales

Disección de la arteria carótida interna

Desde hace mucho se sabe que el proceso conocido como medionecrosis aórtica quística de Erdheim, la principal causa de disección aórtica, puede extenderse hacia las arterias carótidas primitivas, con oclusión de éstas y producción de infarto masivo en los hemisferios cerebrales. Weisman y Adams citaron ejemplos de estos fenómenos en 1944 en su estudio de la neurología de los aneurismas disecantes de la aorta. En los últimos años la atención se dirigió a la ocurrencia de disección espontánea de la arteria carótida interna y al hecho de que es una causa importante de hemiplejía en adultos jóvenes. Ojemann, Mokri y Bogousslavsky y colaboradores publicaron varias grandes series de estos casos.

La disección carotídea traumática o en apariencia espontánea no es una causa rara de accidente vascular cerebral, en particular en individuos jóvenes. Bogousslavsky y sus colegas encontraron 30 casos (de ambos sexos) en 1 200 pacientes consecutivos con un primer accidente vascular cerebral (2.5%). Debe sospecharse en mujeres adultas jóvenes (casi siempre al final del cuarto decenio o al inicio del quinto), quienes parecen en especial susceptibles a la alteración ya sea como un fenómeno espontáneo o en relación con lesiones intensas de latigazo, brotes de tos violenta o traumatismo directo de la cabeza o el cuello, que no siempre es grave, por ejemplo recibir un golpe en el cuello por una pelota de golf o tenis. Los autores también observaron casos que ocurrieron durante el embarazo y poco después del parto. En realidad, es cuestionable si las disecciones de la arteria cervical son en verdad "espontáneas" porque la mayor parte se vincula con cierto episodio incitante. Durante los años, tres de los pacientes de los autores tuvieron una disección carotídea que se manifestó con una hemiplejía días después de la lesión contusa de la cabeza. Como se comentó, un número pequeño de los pacientes tiene una enfermedad fibromuscular; los síndromes de Ehlers-Danlos y Marfan, la osteogénesis imperfecta y la deficiencia de antitripsina alfa$_1$ también se acompañan de un riesgo mayor de disección vascular. En disecciones espontáneas, debe sospecharse uno de estos padecimientos cuando están afectados múltiples vasos extracraneales (las causas más comunes de esta configuración son los traumatismos de cuello y tórax).

Resulta de interés que unos cuantos pacientes sufrieron ataques de advertencia de dolor craneal o facial unilaterales seguidos en minutos a días por signos de isquemia en el territorio de la arteria carótida interna. El dolor no es pulsátil y más a menudo se centra en un ojo y alrededor de él; con menor frecuencia se manifiesta en las regiones frontal o temporal, el ángulo del maxilar inferior o la parte alta del cuello sobre la arteria carótida. Una característica casi diagnóstica es el alivio rápido y notable del dolor tras la administración de corticoesteroides (véase más adelante). Las manifestaciones isquémicas consisten en ataques transitorios en el territorio de la arteria carótida interna, a menudo seguidos por los signos de accidente vascular cerebral hemisférico que pueden evolucionar con lentitud durante un periodo de unos cuantos minutos a horas o incluso varios días, de una manera fluctuante o escalonada. Por lo regular hay un síndrome de Horner unilateral. Los síntomas menos comunes incluyen soplo cervical —que en ocasiones escucha el paciente, amaurosis fugaz, desmayo y síncope, y entumecimiento facial. Casi todos los pacientes que describieron Mokri y colaboradores presentaron uno de dos síndromes definidos: a) cefalea unilateral acompañada de síndrome de Horner ipsolateral o b) cefalea unilateral y síntomas isquémicos cerebrales focales retrasados. Algunos pacientes muestran evidencias de afección de los nervios vago, espinal accesorio o hipogloso; estos nervios se encuentran en proximidad estrecha con la arteria carótida y los alimentan ramas pequeñas de ésta.

En la mayor parte de los casos puede identificarse disección de la arteria carótida interna mediante ultrasonido y confirmarse por MRI, la cual muestra una luz doble, y angiografía. Estos procedimientos pueden eliminar la necesidad de efectuar angiografía convencional. Este último procedimiento muestra una columna de contraste estrecha, alargada e irregular, que comienza 1.5 a 3 cm por arriba de la bifurcación carotídea y se extiende hasta la base del cráneo, una imagen que Fisher denominó *signo de hilo*. Puede haber una oclusión que se reduce de forma progresiva de calibre o una saculación del extremo superior del mencionado hilo. Menos a menudo la disección se confina a la región mediocervical y a veces se extiende hasta la arteria cerebral media o afecta la carótida opuesta o las arterias vertebral y basilar.

El extenso estudio de Mokri y colaboradores puso de manifiesto que se experimentó recuperación completa o excelente en 85% de los pacientes con los signos angiográficos de disección, sobre todo los que no tuvieron accidente vascular cerebral. El pronóstico es mucho menos benigno en los casos complicados por accidente vascular cerebral. Cerca de una cuarta parte de los pacientes sucumbe y la mitad de los sobrevivientes queda gravemente afectada (Bogousslavsky y col.). En los restantes se produce la reabertura temprana de la arteria ocluida (a juzgar por la ultrasonografía) con buena recuperación funcional. Los seudoaneurismas constituyen una pequeña proporción de los pacientes y no suelen requerir reparación quirúrgica; tampoco impiden la anticoagulación cautelosa.

La patogenia de la disección carótida espontánea aún no se aclara. El examen microscópico de la arteria afectada no reveló necrosis medial quística en la mayor parte de los casos informados en fecha reciente. En algunos se observó desorganización de las láminas media y elástica interna, pero hay dudas acerca de la especificidad de estos cambios, puesto que Ojemann y colaboradores notaron cambios similares en algunos de sus casos testigo. Una pequeña proporción de los pacientes muestra los cambios de la displasia fibromuscular, como se anotó antes. Se requiere un estudio más exhaustivo de estos vasos en material de necropsia.

Tratamiento La terapéutica suele incluir anticoagulación inmediata para prevenir embolia —primero con heparina y a continuación warfarina— pero debe reconocerse que aún no se demuestra que esta conducta sea más satisfactoria que la observación cuidadosa. Una vez que sobreviene el accidente vascular cerebral, aunque embólico en la mayor parte de los casos, puede ser benéfico abrir de nueva cuenta la arteria de inmediato; en la actualidad ello se lleva a cabo mediante técnicas endovasculares. A pesar de numerosas publicaciones que demuestran la capacidad de los cirujanos hábiles para reabrir una disección mediante métodos endovasculares, aún no se estudia la intervención inmediata en una

forma tal que permita juzgar su valor. Tampoco se ha determinado si la colocación de una prótesis tiene algún beneficio adicional. Como se mencionó, un hecho interesante, y de valor terapéutico y diagnóstico, es el alivio del dolor que proporcionan los corticoesteroides en disecciones cervicales e intracraneales. La mayoría de los neurólogos plantea que es posible descontinuar la warfarina, si se utiliza, después de varios meses o un año, cuando la angiografía o el angiograma muestran que es permeable la luz de la arteria carótida, o al menos no está reducida más de 50% del diámetro normal y la pared es lisa.

Disección de la arteria vertebral La disección de estas arterias es menos común que la de la arteria carotídea extracraneal pero cada vez se reconoce con más frecuencia. Se origina en el cuello y se extiende a la porción intracraneal del vaso o permanece aislada en cualquiera de estos segmentos. En ambos casos se observa una tendencia a formar seudoaneurismas, más probable con el tipo intracraneal, pero sólo en el último existe un riesgo de rotura a través de la adventicia, lo que ocasiona una hemorragia subaracnoidea. La causa más común identificable es el movimiento de rotación rápido y extremo del cuello, como al voltear la cabeza hacia la parte trasera de un vehículo. Una causa precipitante es la manipulación quiropráctica. También han causado disección extender el cuello para lavar el pelo y los tiros largos con un palo de golf. La tos forzada puede ocasionar disección, como en los vasos carotídeos. No existe predominio femenino, a diferencia de la disección carotídea, pero la ya mencionada debilidad intrínseca de la pared vascular de la enfermedad de Ehlers-Danlos y la displasia fibromuscular son factores de riesgo.

Por lo general, la disección se origina en los segmentos C1-C2 del vaso, donde se encuentra móvil pero anclado conforme sale del agujero transverso del axis y gira con brusquedad para entrar al cráneo. Los síntomas, sobre todo vértigo, derivan del síndrome bulbar lateral, a menudo con características adicionales referibles al puente o el mesencéfalo, en particular diplopía y disartria. De acuerdo con la experiencia de los autores, los síntomas fluctúan de manera lenta en unos minutos y horas, caso muy diferente al AIT vertebrobasilar habitual.

Los accidentes vasculares cerebrales menos comunes incluyen embolia interarterial al territorio de la cerebral posterior o un síndrome que han atendido los autores en varias ocasiones en los últimos años, un infarto central de la médula espinal cervical, tal vez por oclusión de la arteria espinal anterior.

El diagnóstico de disección vertebral debe sospecharse cuando el dolor occipitonucal es muy notable y ocurre después de uno de los factores precipitantes conocidos —como la manipulación quiropráctica del cuello, el traumatismo craneal, o la maniobra de Valsalva o el reflejo de la tos— aunque por otro lado puede escapar a la detección hasta que un infarto bulbar o cerebeloso se establece por completo. Este último puede seguir al suceso incitante por varios días o semanas o incluso más tiempo, lo cual oscurece la relación. Las imágenes de MRI axil, en particular las secuencias T1, muestran una luz doble en el vaso disecado e investigación ultrasónica diligente documenta lo mismo. Mokri y colaboradores encontraron que algunos pacientes exhiben evidencia de disección espontánea o traumática de múltiples vasos extracraneales; esto también ocurre como resultado de la disección del cayado aórtico por traumatismos torácicos.

Tratamiento Por lo regular se establece mediante anticoagulación con heparina seguida de un periodo de warfarina, pero es difícil determinar la duración precisa del tratamiento, y son pertinentes en este caso las mismas incertidumbres sobre la efectividad de la anticoagulación. Aún no se establece si hay un riesgo excesivo de hemorragia subaracnoidea con disección intracraneal. La práctica usual es repetir un estudio de imágenes o ultrasonido varios meses después de la disección y suspender la anticoagulación si se restableció la luz del vaso lo suficiente para permitir un flujo sanguíneo adecuado. Los seudoaneurismas en las porciones cervicales de los vasos no suelen requerir tratamiento específico.

Igual que en otras disecciones, los corticoesteroides suelen aliviar el dolor inicial concomitante.

Disección arterial intracraneal Las disecciones de las arterias intracraneales son menos comunes que las extracraneales y se presentan en varias formas. Algunas veces los autores interpretan mal la apariencia arteriográfica de un segmento corto de estrechamiento de las arterias basilar o porciones proximales de la cerebral media y asumen que estos cambios representan embolia o arteritis, cuando de hecho se demuestra (mediante imágenes de MRI axil) que son disecciones de la pared vascular. En la disección intracraneal pura de las arterias cerebral media o basilar por lo general no hay un traumatismo precedente, pero algunos pacientes experimentaron traumatismos craneales menores, tos extrema u otros sucesos productores de exhalación forzada (p. ej., después del parto) o consumo de cocaína. El cuadro típico es el de síntomas fluctuantes referibles a la circulación afectada y dolor craneal intenso en el lado de la oclusión: retroorbitario en la disección de la cerebral media, occipital en la disección basilar, occipital combinado con supraorbitario en la disección vertebral (véanse las líneas anteriores). Algunos tuvieron accidentes vasculares cerebrales súbitos que sugieren un infarto embólico y un número pequeño presenta hemorragia subaracnoidea.

Tratamiento Consiste sobre todo en anticoagulación y arteriografía de seguimiento. Es notable que en los casos de los autores los corticoesteroides han aliviado el dolor craneal y el retroorbitario; el alivio notable del dolor en el transcurso de una hora es virtualmente diagnóstico. Se ha intentado la revascularización endovascular con resultados mixtos y el principal problema es la rotura vascular catastrófica y por lo general mortal durante la angioplastia.

Enfermedad de moyamoya

Moyamoya es una palabra japonesa que significa "nube de humo" o "empañamiento" y en los últimos años se emplea para referirse a una *red cerebral basal extensa*: una red de pequeños vasos anastomóticos en la base del encéfalo, alrededor del círculo arterial de Willis y distal en relación con él, que se observa en las angiografías carotídeas, junto con estenosis segmentaria u oclusión de las porciones terminales de ambas arterias carótidas internas.

Nishimoto y Takeuchi publicaron 111 casos seleccionados con base en estos dos criterios radiológicos. El trastorno se observó sobre todo en lactantes, niños y adolescentes (más de la mitad de los pacientes tenía menos de 10 años de edad y sólo cuatro de los 111 más de 40 años). Todos sus pacientes eran japoneses; la enfermedad afectaba por igual a varones y mujeres y ocho de los individuos eran hermanos. El síntoma que condujo a la exploración médica casi siempre fue debilidad de un brazo, una pierna o ambos del mismo lado. La debilidad tendía a disiparse con rapidez, pero reaparecía en algunos casos. Cefalea, convulsiones, desarrollo mental trastornado, trastornos visuales y nistagmo ocurrieron con menos frecuencia. La hemorragia subaracnoidea fue la manifestación inicial más común en los pacientes de mayor edad. Otros síntomas y signos incluyeron trastornos del habla, trastorno sensitivo, movimientos involuntarios y marcha inestable. Sólo seis de los casos de toda la serie empeoraron después de la enfermedad inicial y cuatro fallecieron. Las características notadas por otros incluyen AIT prolongados, por lo general inducidos por hiperventilación o hipertermia, hemorragias parenquimatosas más que subaracnoideas (la mayor parte en los núcleos basales o el tálamo) y un fenómeno raro de "restablecimiento" del EEG en el que las ondas lentas de alto voltaje reaparecen cinco minutos después del final de la hiperventilación.

El examen de necropsia de estos casos mostró un cuadro claro de lesión carotídea distal. Las túnicas adventicia, media y la lámina

elástica interna de las arterias estenóticas u ocluidas eran normales y sólo la íntima estaba muy engrosada por tejido fibroso. No se observaron células inflamatorias o ateroma. En unos cuantos casos se describió hipoplasia del vaso con túnica muscular ausente. La *rete mirabile* consiste en una redecilla fina de vasos sobre la superficie basal (en la piaracnoides) que, según Yamashita y colaboradores, revela formación de microaneurismas por debilidad de la lámina elástica interna y adelgazamiento de la pared vascular. Esta última lesión puede ser el origen de la hemorragia subaracnoidea. Por tanto, una parte de los síntomas conduce a la identificación de estenosis carotídea distal y otra a la de rotura de la redecilla vascular.

Esta forma de enfermedad vascular cerebral no se limita a los japoneses. Los autores observan con regularidad a pacientes de este tipo, como lo hacen otros en Estados Unidos, Europa occidental y Australia. Las opiniones están divididas en cuanto a que la *rete mirabile* basal representa una malformación vascular congénita (es decir, persistencia de la redecilla embrionaria) o es una vascularización colateral rica secundaria a hiperplasia congénita, estenosis adquirida u oclusión de las arterias carótidas internas al principio de la vida. La relación entre moyamoya, síndrome de Down y ciertos tipos de HLA favorece una base hereditaria (Kitahara y col.).

Tratamiento El tratamiento de la enfermedad de moyamoya está lejos de ser satisfactorio. Se emplean ciertas medidas quirúrgicas, incluida la aplicación de un colgajo muscular vascular, omento o pedículo que contiene la arteria temporal superficial hacia la superficie pial del lóbulo frontal, con la idea de crear neovascularización de la convexidad del cerebro. Se informa que estas medidas reducen el número de ataques isquémicos, pero aún no se establece si modifican la evolución natural de la enfermedad. Se considera que la anticoagulación es un riesgo, si se toma en cuenta la posibilidad de hemorragia cerebral, pero no se han llevado a cabo estudios sistemáticos

Enfermedad de Binswanger

La *enfermedad de Binswanger* se mencionó en forma breve cuando se discutió la evolución y el pronóstico del infarto aterotrombótico y como causa de demencia en los capítulos 21 y 39. El término se emplea para indicar una degeneración diseminada de la sustancia blanca cerebral que tiene una causa vascular y que se observa en el contexto de hipertensión, ateroesclerosis de los vasos sanguíneos pequeños y accidentes vasculares cerebrales múltiples (pág. 909). En muchos casos se añaden hemiparesia, disartria, AIT y accidentes vasculares cerebrales lacunares o corticales típicos. El proceso se relaciona con un aspecto radiológico particular que refleja la confluencia de las áreas de los cambios de la sustancia blanca. El término *leucoareosis*, que describe la apariencia menos intensa de los tejidos periventriculares en los estudios de imágenes, complica el asunto porque se asume también que este trastorno tiene una base vascular, y el término se emplea de manera indiscriminada, en particular por algunos radiólogos, como equivalente de *enfermedad de Binswanger.* Si múltiples lagunas discretas en la profundidad de la sustancia blanca constituyen la enfermedad de Binswanger puede ser un tema semántico, pero los autores se adhieren al concepto de que la primera se caracteriza por una alteración isquémica y gliótica más confluente y diseminada.

Las principales características de los casos de Binswanger son demencia, un estado seudobulbar y un trastorno de la marcha, aislados o combinados. Se han atribuido a los efectos acumulativos de las alteraciones isquémicas y de manera específica a la degeneración de la sustancia blanca. Aún no se delinea bien la base anatomopatológica de esta entidad clínica. Más importante todavía, suele suponerse que la gliosis que se encuentra en la sustancia blanca representa un tipo especial de alteración isquémica, pero nunca se han estudiado de forma adecuada los vasos en estas regiones (mediante cortes seriados). Como se comentó, otro problema más es distinguir este estado de los déficit producidos por el efecto acumulativo de numerosas lagunas más grandes, que durante un siglo se ha sabido que causan los síndromes mencionados de demencia, trastorno de la marcha y un síndrome seudobulbar. De tiempo en tiempo, estudios de imágenes del cerebro revelan regiones grandes de alteración de la sustancia blanca o la ocurrencia de múltiples infartos sin hipertensión y aún no se aclara cómo deben clasificarse esos casos. Algunos resultan áreas de desmielinización o dismielinización metabólica, otros son trastornos mitocondriásicos y tal vez algunos se relacionan con el síndrome familiar que se comenta más adelante. También se incluye la enfermedad de Fabry en el diagnóstico diferencial de múltiples infartos pequeños en el cerebro que pueden coalescer en áreas de daño de la sustancia blanca (pág. 839). Los lectores deben consultar las revisiones de Babikian y Ropper, Caplan, y Mohr y Mast.

Infarto subcortical familiar (ACADISL)

Un proceso similar a la leucoencefalopatía de Binswanger, pero sin hipertensión, se identificó como rasgo familiar autosómico dominante ligado en varias familias a una mutación del cromosoma 19. Antes se describió con diversos nombres, incluido el de *demencia hereditaria multiinfarto*. Ahora se aplica a este trastorno el acrónimo *ACADISL* (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía). En estos pacientes los accidentes vasculares cerebrales pequeños recurrentes que suelen iniciar al principio de la edad adulta culminan en demencia subcortical. Los infartos pueden ir precedidos varios años antes por cefaleas migrañosas, algunas con acompañantes neurológicos, así como numerosos y variados AIT que suelen atribuirse, tal vez de manera incorrecta, a la migraña. Algunas personas muestran pocas alteraciones clínicas; otras son dementes o tienen accidentes vasculares cerebrales que simulan lagunas. Los autores no pueden comentar la encefalopatía y el coma, que se acompañan de fiebre en algunos casos, que describieron Schon y colaboradores. Al parecer, representa otro trastorno muy raro.

La naturaleza familiar del proceso podría no reconocerse porque la penetrancia genética no es completa sino hasta los 60 años de edad. En los estudios de MRI los miembros de la familia sin afección clínica pueden mostrar cambios sustanciales en la sustancia blanca mucho antes que los accidentes vasculares cerebrales o la demencia aparezcan. En algunos casos, en particular en Japón, la alopecia temprana y la espondilosis lumbar se relacionan con ACADISL.

La apariencia en la MRI y la CT de las lesiones múltiples confluentes de la sustancia blanca de diversos tamaños, muchas bastante pequeñas y concentradas alrededor de los núcleos basales y las áreas periventriculares, es semejante a la de la enfermedad de Binswanger. Cuando son asimétricas y periventriculares, resultan difíciles de distinguir de las lesiones de la esclerosis múltiple. En los casos de necropsia que estudiaron Jung y colaboradores se encontraron numerosos infartos parcialmente cavitados en la sustancia blanca y los núcleos basales. En las regiones de estos infartos se hallaron vasos pequeños, de 100 a 200 mm de diámetro, en los que la túnica media contenía depósitos granulosos basófilos con degeneración de las fibras de músculo liso. La atribución de la degeneración de la sustancia blanca a estos cambios vasculares plantea los mismos problemas que la enfermedad de Binswanger, en particular en vista de la permeabilidad de la mayor parte de los múltiples vasos sanguíneos pequeños en el material revisado. Una vez más, la relación de los cambios vasculares con las lesiones del encéfalo aún no se estudia mediante cortes seriados. No obstante, es probable que el ACADISL sea la principal causa de casos esporádicos de lo que pasa por otra parte por enfermedad de Binswanger, pero sin la hipertensión obligada de esta última. Asimismo, los dolores de cabeza migrañosos no son un componente de la enfermedad de Binswanger.

Joutel y colaboradores caracterizaron la mutación causante en el cromosoma 19 del gen 3 Notch, en el mismo locus que el gen de la migraña hemipléjica familiar; ello proporciona una prueba diagnóstica que puede llevarse a cabo en sangre o piel. Sin embargo, no es claro el mecanismo por el que ésta conduce a la vasculopatía o las alteraciones de la sustancia blanca. El diagnóstico también puede confirmarse por el hallazgo de inclusiones eosinofílicas en las arteriolas de una biopsia de piel (osmofílica con microscopia electrónica). El conocimiento de esta forma al parecer vascular de degeneración de la sustancia blanca contribuye a la lista de las leucoencefalopatías hereditarias y las otras son alteraciones metabólicas hereditarias, como se comenta en el capítulo 38.

Angiopatía amiloide

Este proceso se comenta de modo más amplio en relación con las hemorragias cerebrales lobares en la edad avanzada. La angiopatía consiste en el depósito de amiloide en la media y adventicia de vasos pequeños, de manera predominante en las meninges, la corteza y los vasos corticales penetrantes. La incidencia de depósito amiloide vascular en el cerebro se relaciona con la edad de la población estudiada; se citan tasas de 12% en sujetos mayores de 85 años de edad (se encuentran las mismas alteraciones en más de 25% de individuos con enfermedad de Alzheimer, pero en los dos padecimientos es diferente la naturaleza del amiloide). Sin embargo, durante los últimos años el colega de los autores Greenberg ha resaltado ciertas características clínicas vinculadas sólo con la amiloidosis cerebrovascular. Resultan de interés aquí múltiples AIT, algunos con características migrañosas como síntomas sensoriales diseminados y progresión muy rápida a la demencia. En estos casos suele haber signos indicadores de hemorragias pequeñas que son más características de amiloide cerebrovascular difuso. Estas hemorragias antiguas se observan muy bien en la MRI con secuencias de gradiente eco. Aún no se aclara la frecuencia de este trastorno interesante en la edad avanzada. Hay una enfermedad amiloidótica familiar de degeneración difusa de la sustancia blanca con demencia, acompañada en algunas familias de calcificación en los lóbulos occipitales.

Accidentes vasculares cerebrales en niños y adultos jóvenes

Como se indica en el cuadro 34-2, es posible que ocurra *in utero* necrosis isquémica del tejido cerebral. El accidente vascular cerebral resultante suele denominarse *hemiplejía congénita*. Sin embargo, es poco lo que se sabe acerca de las lesiones vasculares subyacentes, de modo que aquí no se dice nada más al respecto.

La ocurrencia de hemiplejía aguda en lactantes y niños es un fenómeno bien reconocido. En una serie de 555 exámenes de necropsia consecutivos en el *Children's Medical Center* en Boston se encontraron 48 casos (8.7%) de enfermedad vascular oclusiva del encéfalo (Banker). Las oclusiones fueron embólicas (sobre todo relacionadas con cardiopatía congénita) y trombóticas y estas últimas en realidad resultaron más frecuentes en las venas que en las arterias. De manera similar, el accidente vascular cerebral no es un acontecimiento raro en adultos jóvenes (15 a 45 años). Los pacientes de este grupo constituyen una proporción calculada de 3% de los accidentes vasculares cerebrales. En cuanto a la causa, este grupo es notablemente heterogéneo. En una serie de 144 individuos de este tipo se identificaron más de 40 posibles factores etiológicos (Adams y col.). No obstante, 78% de los casos de este grupo podría explicarse mediante tres categorías de la enfermedad, más o menos del mismo tamaño: infarto ateroesclerótico trombótico (por lo general con un factor de riesgo reconocido), embolia cardiógena (sobre todo como acompañante de cardiopatía reumática, endocarditis bacteriana y verrugosa, embolia paradójica por un agujero oval permeable y válvulas protésicas) y vasculopatías no ateroescleróticas (traumatismo arterial, disección espontánea de la arteria carótida, moyamoya, lupus eritematoso, trastornos inducidos por fármacos, vasculitis, etc.). Las causas probables en 15% de los casos de esta serie de 144 pacientes fueron trastornos relacionados desde el punto de vista hematológico: uso de anticonceptivos orales (véase más adelante), periodo posparto y estados de hipercoagulación. La presencia de anticuerpos antifosfolípido o anticardiolipina (anticoagulante del lupus) parece explicar algunos de estos casos y se discute más adelante; la mayoría de los pacientes se integra con mujeres en el cuarto decenio de la vida sin lupus eritematoso sistémico manifiesto.

A pesar de la atención que han recibido como una causa de accidentes vasculares cerebrales en el periodo juvenil, la frecuencia de trastornos trombofílicos por deficiencias hereditarias de factores anticoagulantes que ocurren de manera natural es baja. En el cuadro 34-8 se resumen los principales defectos de la coagulación protrombóticos hereditarios. Predisponen sobre todo a la coagulación venosa cerebral. Casi todos se deben a deficiencias proteínicas parciales por mutaciones heterocigotas en los genes que codifican proteínas que son factores importantes en la cascada de la coagulación (antitrombina III, proteínas S y C) y las debidas a alteraciones del equilibrio de la coagulación (resistencia a proteína C activada, o mutación Leiden del factor V, y mutaciones de protrombina y asimismo exceso de factor VIII) (véase la discusión de Brown y Bevan). Sin embargo, cuando estas mutaciones son homocigotas pueden acompañarse de trastornos hemorrágicos neonatales devastadores. En algunas series que publican casos de accidentes vasculares cerebrales en jóvenes, como la de Becker y colaboradores, hasta la mitad de los pacientes tenía uno de estos trastornos y el más común era la mutación Leiden del factor V, pero otros han encontrado que esta mutación es muchos menos frecuente y ello concuerda con la experiencia de los autores. No obstante, en niños con accidente vascular cerebral inexplicable, en particular venoso y sobre todo si hubo una trombosis previa o los accidentes vasculares cerebrales son recurrentes, es aconsejable llevar a cabo una investigación hematológica extensa, incluidas en especial pruebas para anticuerpo antifosfolípido (un defecto adquirido), como se describe en la página 735. Es importante en términos terapéuticos establecer el diagnóstico de una variante protrombótica del gen de la coagulación, ya que hay propensión a que ocurran accidentes vasculares cerebrales cuando existen riesgos adicionales, como uso de anticonceptivos orales o tabaquismo. En adultos es mucho menos fructífera la valoración para defectos de la coagulación hereditarios. No debe olvidarse que las concentraciones de las proteínas C y S y de antitrombina están disminuidas de forma temporal después de un accidente vascular cerebral, de tal manera que cualquier anormalidad detectada debe confirmarse meses más tarde.

La isquemia cerebral persistente y el infarto pueden complicarse en ocasiones con migraña en personas jóvenes. La combinación de migraña y "píldora anticonceptiva" es en particular peligrosa, como se detalló antes. Asimismo, es probable que el prolapso de la válvula mitral sólo sea una causa rara de infarto cerebral en adultos jóvenes a pesar de su ocurrencia frecuente (véanse los comentarios en la pág. 710). El accidente vascular cerebral por oclusión arterial o venosa a veces se produce en relación con colitis ulcerosa y, en menor extensión, con enteritis regional. Las pruebas con que se cuenta señalan un estado hipercoagulable durante las exacerbaciones de la enfermedad intestinal inflamatoria, pero aún no se define un defecto preciso de la coagulación. En este grupo deben considerarse la sífilis meningovascular, las meningitis micótica y tuberculosa y otras formas de meningitis basal crónica; los accidentes vasculares cerebrales suelen ser del tipo lacunar cavitario y resultar de oclusión infecciosa-inflamatoria de vasos basales pequeños.

La anemia de células falciformes es una causa rara pero importante de accidente vascular cerebral en niños de ascendencia africana; la manifestación más frecuente es la hemiplejía aguda, pero se observan todos los tipos de trastornos cerebrales focales. Los hallazgos patológicos son los de un infarto, grande o pequeño, y se asume que su base es obstrucción vascular relacionada con el proceso de

Cuadro 34-8
Apoplejía asociada con trastornos genéticos

	GEN	HERENCIA	ESTRUCTURAS AFECTADAS	POBLACIÓN GENERAL (%)	CON TROMBOSIS CEREBRAL (%)
Causas de infarto arterial o venoso					
Resistencia a proteína C activada	Mutación de factor V de Leiden	AR	v	2-15	5-20
Protrombina 20210	Protrombina	AR	v	0.1	1-5
Deficiencia de proteína C	Gen de proteína C	AR	v	0.2-0.4	3-6
Deficiencia de proteína S	Gen de proteína S	AR	v	0.03-0.13	1-5
Aumento de factor VIII	Deficiencia de factor de von Willebrand	AR	v	10	25
Deficiencia de antitrombina III	Antitrombina III	AR	v	Rara	3-8
Deficiencia de plasminógeno	Activador de plasminógeno 1	AR	v		
Lipoproteína (a)	Apolipoproteína (a)	AR	v		
Síndrome de Marfan	Fibrilina 1		v,c,ao	0.03	
Enfermedad de Fabry	Galactosidasa alfa	AR	v		
Síndrome falciforme	Genes de globina		v,a		
Cofactor de heparina II	Cofactor de heparina II	AR	v	Rara	? 5
Receptor de colágena plaquetario	Receptor de colágena plaquetario	AR	v		
Factor XII	Factor XII	AR	v		
Fosfodiesterasa 4D	Fosfodiesterasa 4D	Compleja	a		
ACADISL	Notch 3	AD	a		
Hiperhomocisteinemia	Reductasa tetrahidrofolato de metileno	AR	a	Rara	20 en jóvenes
Homocisteinemia	Sintasa beta de cistationa	AR	a		
Homocisteinemia	Metiltransferasa de homocisteína	AR	a		
Enfermedad de Ehlers Danlos			a		
MELAS (mitocondriásica)	mtDNA	Materna			
Causas de hemorragia cerebral asociada con enfermedades sistémicas					
von Hippel-Lindau (cap. 31)	pVHL	AD	hemorragia		
Malformaciones cavernosas	Malformaciones cavernosas cerebrales (MCC1)	AD	"		
Amiloidosis cerebral	Apolipoproteína E4	Compleja	"		
Hemorragia cerebral con amiloidosis			"		
Tipo holandés	Proteína precursora de amiloide	AD	"		
Tipo islándico	Cistatina C	AD	"		
Telangiectasia hemorrágica hereditaria	Endoglina	AD	"		
Telangiectasia hemorrágica hereditaria	Cinasa parecida a receptor de activina (ALK-1)	AD	" "		
Enfermedad renal poliquística	Policistina 1, 2	AD	"		

Clave: AD, autosómica dominante; AR; autosómica recesiva; v, venosa; a, arterial; ao, aórtica; c, corazón.

deformación de los eritrocitos. La hemorragia intracraneal (subdural, subaracnoidea e intracerebral) y la trombosis cerebral venosa también pueden complicar la anemia de células falciformes y —quizás a causa de autoesplenectomía— ocurre un incremento de la incidencia de meningitis neumocócica en esta enfermedad. El tratamiento del trastorno circulatorio cerebral, que al parecer se debe a estancamiento de los glóbulos rojos, consiste en hidratación intravenosa y transfusión. La trombosis de senos venosos cerebrales en niños pequeños y recién nacidos representa un problema especial, difícil de diagnosticar y con un pronóstico malo (véase de Veber y col.).

Ciertas enfermedades metabólicas hereditarias (*homocistinuria* y *angioqueratosis de Fabry*) y el trastorno mitocondriásico *MELAS* (por sus siglas en inglés) (encefalomiopatía mitocondriásica, acidosis láctica y accidente vascular cerebral) que se comenta en la página 839, pueden provocar accidentes vasculares cerebrales en niños o adultos jóvenes; se investigan estas causas si ya se excluyeron los diagnósticos mencionados.

En total, en niños y adultos jóvenes con accidente vascular cerebral isquémico, los principales diagnósticos que deben considerarse son disección carotídea y vertebral, abuso de drogas (sobre todo cocaína), trombosis inducida por píldoras para control de la natalidad (véase más adelante), síndrome de anticuerpo antifosfolípido y agujero oval persistente (AOP). A esta lista debe añadirse la migraña, pero en estas circunstancias es un diagnóstico de exclusión y, aunque raro, también debe considerarse ACADISL si al accidente vascular cerebral lo precedieron dolores de cabeza migrañosos y AIT. En el grupo de edad más joven se presentan estados protrombóticos hereditarios —como los debidos a las diversas deficiencias de factores de coagulación comentadas, enfermedad de Fabry, moyamoya y arteritis de Takayasu— y deben estudiarse si lo sugieren las circunstancias clínicas basadas en AIT raros (ortostáticos o inducidos por hiperventilación), síndrome de Down, o antecedentes familiares sólidos de accidentes vasculares cerebrales en jóvenes.

Anticonceptivos orales, estrógeno e infarto cerebral Los primeros estudios de Longstreth y Swanson y de Vessey y colaboradores indican con claridad que las mujeres que toman anticonceptivos orales durante su vida reproductiva —en particular si son mayores de 35 años de edad y también fuman, son hipertensas o tienen migraña— tienen mayor riesgo de accidente vascular cerebral y enfermedad cardiaca isquémica y hemorragias subaracnoideas. En estos casos el accidente vascular cerebral se debe a oclusión arterial, que ocurre en los territorios de la carótida y cerebral media y el de la vertebrobasilar. La arteria trombosada carece de ateromas u otras enfermedades en la mayor parte de los casos mortales informados. Esto indica que la embolia es la causa de los accidentes vasculares cerebrales, pero la fuente de la embolia rara vez puede demostrarse. Las trombosis venosas cerebral y no cerebral son otras complicaciones hasta cierto punto raras. Esas observaciones, complementadas con la evidencia de que los estrógenos alteran la coagulabilidad de la sangre, sugieren que un estado de hipercoagulabilidad es un factor importante en la génesis del infarto relacionado con anticonceptivos.

Irey y colaboradores estudiaron la lesión vascular subyacente a la trombosis cerebral en mujeres que tomaban anticonceptivos orales. Ésta consiste en hiperplasia de la íntima de topografía nodular excéntrica con aumento de los mucopolisacáridos ácidos y replicación de la lámina elástica interna. Cambios similares se encuentran durante el embarazo y en seres humanos y animales que reciben esteroides exógenos, incluidos los estrógenos. Se desconoce si promueven la trombosis *in situ*. Las mujeres que se encuentran en mayor riesgo de infarto son las que toman dosis altas de píldoras de estrógeno (0.50 mg). Este riesgo se reduce de manera sustancial al disminuir el contenido de estrógeno. El empleo de píldoras que sólo contienen progestina (PSP) o de cápsulas de implantación subcutánea de progestina no se relaciona con incremento del riesgo de accidente vascular cerebral (Petitti y col.). También se sabe que las mutaciones del gen de la protrombina son mucho más frecuentes en personas que sufren trombosis cerebral venosa mientras toman píldoras anticonceptivas. Martinelli y colaboradores piensan que estas anormalidades genéticas explican 35% de los casos idiopáticos de trombosis cerebral venosa; también afirman que los anticonceptivos incrementan 20 veces el riesgo.

Accidente vascular cerebral durante el embarazo y el periodo posparto

Además del estado eclámptico, durante el embarazo y el posparto hay una incidencia mayor de acontecimientos cerebrovasculares. Al parecer, el riesgo de infarto cerebral y hemorragia intracerebral se observa sobre todo en el periodo de seis semanas después del parto más bien que durante el embarazo mismo (Kittner y col.). Fisher revisó el material publicado y él mismo analizó 12 casos posparto, nueve puerperales y 14 de anticonceptivos, así como a nueve pacientes que recibían tratamiento con estrógenos; se demostró trombosis arterial en la mitad de este grupo. La mayor parte de las lesiones vasculares focales que ocurren durante el embarazo se debe a oclusión arterial, que se produce durante el segundo y tercer trimestres y la primera semana que sigue al parto. La oclusión venosa tiende a presentarse una a cuatro semanas después del parto. En Rochester, Nueva York, la tasa de incidencia de accidente vascular cerebral durante el embarazo fue de 6.2 por 100 000, pero se duplicó con el avance de la edad de 25 a 29, 30 a 39 y 40 a 49 años. La mayor parte de los estudios incluye casos de enfermedad cardiaca, en particular embolia relacionada con una válvula. Sorprende un poco que la hemorragia subaracnoidea no sea más frecuente durante la actividad de Valsalva en el parto. La disección de la arteria carótida también puede encontrarse en la fase tardía del embarazo o poco después del parto.

La ocurrencia de embolia paradójica es siempre una consideración durante el embarazo, por la tendencia en dicho estado a formar coágulos en las venas pélvicas y las piernas junto con aumento de las presiones del hemicardio derecho. La embolia del líquido amniótico puede producir también accidente vascular cerebral de esta manera y debe sospecharse en multíparas que experimentaron desgarros uterinos. En el último caso, de manera casi invariable hay signos de enfermedad pulmonar aguda por oclusión simultánea de los vasos pulmonares. Una cardiomiopatía periparto rara es un origen más de los infartos embólicos.

Accidente vascular cerebral con intervención quirúrgica cardiaca

El paro cardiaco y la intervención quirúrgica de derivación entrañan el riesgo de hipoxia e isquemia generalizada y focal en el encéfalo. Las técnicas quirúrgicas mejoradas disminuyeron la incidencia de estas complicaciones, pero aún se presentan con una frecuencia alarmante. Por fortuna, la mayor parte de esos trastornos cerebrales es transitoria. Pueden desalojarse placas ateroescleróticas durante el pinzamiento cruzado de la porción proximal de la aorta y son una fuente notoria de émbolos cerebrales. En el último decenio, la incidencia del accidente vascular cerebral relacionado con procedimientos quirúrgicos cardiacos disminuyó hasta 2 y 3% en estudios grandes que incluyeron a miles de pacientes (Libman y col., Algren y Aren). La edad avanzada, la insuficiencia cardiaca congestiva y los procedimientos quirúrgicos más complejos se listan como factores de riesgo de accidente vascular cerebral en los diversos informes. En un estudio retrospectivo de Dashe y colegas 2.2% tuvo accidentes vasculares cerebrales y el riesgo se incrementó en grado considerable (mayor de 70%) en el lado de la estenosis carotídea. Es curioso que casi una quinta parte de los accidentes vasculares cerebrales posoperatorios fue lacunar. En un estudio prospectivo de 2 108 pacientes que se sometieron a intervención quirúrgica coronaria en varias instituciones, 3% tuvo accidentes vasculares cerebrales o AIT y el mismo número experimentó un deterioro de la función cognitiva; la mayor parte de los efectos adversos ocurrió en los individuos de mayor edad y fueron transitorios (Roach y col.).

Mohr y colaboradores examinaron 100 casos consecutivos durante los periodos preoperatorio y posoperatorio y observaron dos tipos de complicaciones, uno que ocurría justo después de la operación y otro luego de un intervalo de días o semanas. El trastorno neurológico inmediato consistió en retraso del despertar de la anestesia, lentitud del pensamiento, desorientación, agitación, combatividad, alucinaciones visuales y registro y recuerdo deficientes de lo ocurrido. Estos síntomas, que algunas veces llegan hasta el delirio o la psicosis, por lo general desaparecieron en cinco a siete días, aunque algunos pacientes no eran totalmente normales desde el punto de vista mental algunas semanas más tarde. Conforme la confusión se disipaba, en cerca de la mitad de los sujetos se encontraron defectos pequeños de los campos visuales, discalculia, ataxia oculomanual, alexia o defectos de la percepción sugerentes de lesiones en las regiones parietooccipitales. Los efectos inmediatos se atribuyeron a hipotensión y diversos tipos de embolia (aire, silicón, grasa, plaquetas). Los efectos retrasados fueron con más claridad embólicos y en especial frecuentes en los pacientes que se sometieron a restitución de válvulas protésicas, pero también ocurrieron después de los homoinjertos arteriales.

Además de los accidentes vasculares cerebrales manifiestos y encubiertos, se espera cierto grado de deterioro cognitivo y depresión en una gran proporción de los pacientes que reciben un injerto para la derivación de la arteria coronaria. La frecuencia de estos cambios se informa entre 40 y 70% (véase la pág. 363). La impresión de los autores es que estas complicaciones neurológicas, tanto los accidentes vasculares cerebrales pequeños como las anormalidades cognitivas, pasan inadvertidas en muchas unidades quirúrgicas cardiacas. Este hecho se destacó en el estudio de McKhann y colaboradores, quienes estudiaron en extenso varias áreas neuropsicológicas y encontraron que sólo 12% de los individuos se libró de algún tipo de problema cognitivo temprano. Sin embargo, varios otros estudios, como el de Mülges y colaboradores, sugirie-

ron que sólo una pequeña proporción (13% en su serie) tenía efectos permanentes cinco años después de la operación. Otros autores publicaron tasas más altas, pero es claro que en la mayoría de los pacientes mejoran con el tiempo los problemas cognitivos.

El uso de la insonación Doppler de las arterias cerebrales medias se encuentra en estudio para detectar señales transitorias llamadas HIT (*high-intensity transients*) como una manifestación de émbolos pequeños durante una operación; empero, como en la angiografía cerebral, la importancia clínica de estos émbolos se desconoce.

Los problemas de accidentes vasculares cerebrales especiales relacionados con las prótesis de las válvulas cardiacas —sobre todo la endocarditis infecciosa que provoca accidentes vasculares cerebrales embólicos y la hemorragia cerebral relacionada con anticoagulantes— se describen en las secciones correspondientes de este capítulo.

HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Es la tercera causa más frecuente de accidente vascular cerebral. Aunque en el cuadro 34-9 se incluye más de una docena de causas de hemorragia intracraneal no traumática, la hemorragia intracerebral primaria o hipertensiva (“espontánea”), la rotura de un aneurisma sacular y una malformación vascular, y la hemorragia relacionada con el uso de anticoagulantes o trombolíticos causan la mayor parte. Un número pequeño se debe a amiloidosis cerebrovascular y trastornos hemorrágicos. Las hemorragias pequeñas del tallo cerebral secundarias a la herniación y compresión del lóbulo temporal (hemorragias de Duret), la encefalopatía hipertensiva y la púrpura cerebral podrían incluirse en este grupo, pero no simulan un accidente vascular cerebral.

Hemorragia intracerebral primaria (hipertensiva)

Ésta es la hemorragia cerebral “espontánea” frecuente y mejor conocida. Se debe sobre todo a hipertensión crónica y cambios degenerativos de las arterias cerebrales. En los últimos decenios la proporción de casos atribuibles a hipertensión se redujo en gran medida gracias a la percepción cada vez mayor de la necesidad del control de la presión arterial; más de la mitad de estas hemorragias ahora ocurre en sujetos normotensos y con mayor frecuencia que antes se originan en localizaciones que no son típicas de la hipertensión. No obstante, la hemorragia cerebral hipertensiva sirve como paradigma para comprender y tratar la hemorragia cerebral.

En orden de frecuencia, los sitios más comunes de una hemorragia cerebral son: a) el putamen y la cápsula interna adyacente (50%); b) la sustancia blanca central de los lóbulos temporales, parietales o frontales (hemorragias lobares, sin relación estricta con hipertensión); c) el tálamo; d) un hemisferio del cerebelo, y e) el puente (véase Weisberg y col.). El vaso relacionado suele ser una arteria penetrante que se origina en un tronco vascular más grande. Alrededor de 2% de las hemorragias primarias es múltiple. Rara vez la hemorragia es sólo intraventricular, tal vez del plexo coroideo. El problema es una hemorragia que ocurre dentro del tejido cerebral; prácticamente se desconoce la rotura de arterias situadas en el espacio subaracnoideo aparte de aneurismas y ciertas malformaciones vasculares.

La extravasación forma una masa burdamente circular u oval que interrumpe el tejido y crece en volumen conforme la hemorragia prosigue (fig. 34-20). El tejido cerebral adyacente se deforma y comprime. Si la hemorragia es extensa los elementos de la línea media se desplazan hacia el lado opuesto y los centros reticular activador y respiratorio quedan en peligro, lo que conduce al coma y muerte de la manera que se describió en el capítulo 17. El grado de compresión de la parte alta del tallo cerebral depende del tamaño y la localización del coágulo (Andrew y col.). Suele ocurrir rotura o escurrimiento hacia el interior del sistema ventricular y el CSF se torna sanguinolento en estos casos. Sin embargo, la hemorragia de este tipo casi nunca se abre paso a través de la corteza cerebral. Cuando la hemorragia es pequeña y se localiza a distancia de los

Cuadro 34-9
Causas de hemorragia intracraneal (incluso intracerebral, subaracnoidea, ventricular y subdural)

1. Hemorragia intracerebral primaria (hipertensiva)
2. Rotura de aneurisma sacular
3. Rotura de MAV; menos a menudo malformaciones vasculares venosas y durales
4. Angioma cavernoso
5. Traumas, incluso infarto postraumático tardío
6. Trastornos hemorrágicos: leucemia, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica, hepatopatía, complicaciones del tratamiento anticoagulante o trombolítico, hipofibrinogenemia, hemofilia, enfermedad de Christmas, etc.
7. Hemorragia en tumores encefálicos primarios y secundarios
8. Embolia séptica, aneurisma micótico
9. Con infarto hemorrágico arterial o venoso
10. Con enfermedad inflamatoria e infecciosa de arterias y venas
11. Con amiloidosis arterial
12. Diversos tipos raros: fármacos vasodepresores, cocaína, moyamoya, encefalitis por herpes simple, disección de la arteria vertebral, encefalitis hemorrágica necrosante aguda (enfermedad de Hurst), tularemia, ántrax, etc.

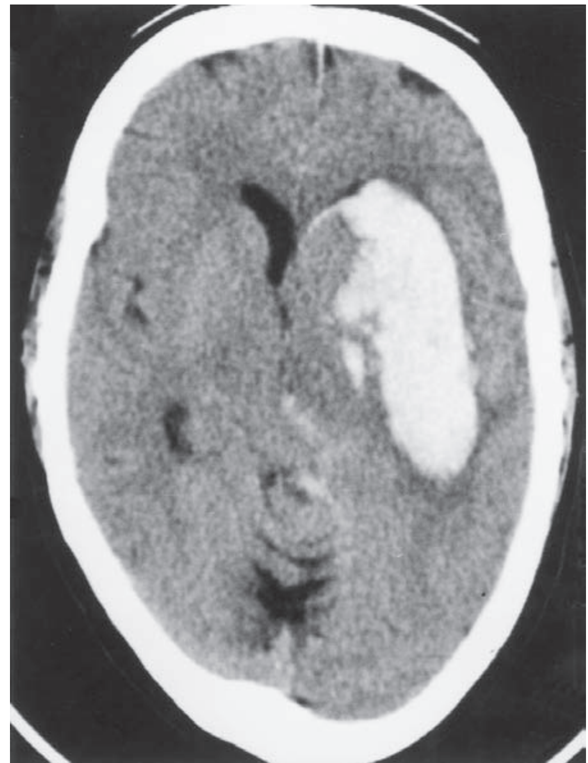


Figura 34-20. Estudio de CT sin intensificación que muestra la imagen típica de una hemorragia primaria masiva (hipertensiva) en los núcleos basales. El tercer ventrículo y el ventrículo lateral opuesto están comprimidos y desplazados por esta lesión expansiva en masa (12 h después del inicio del accidente vascular cerebral).

ventrículos, el CSF puede conservarse claro incluso tras el examen repetido. En las primeras horas y los pocos días que siguen a la hemorragia se acumula edema alrededor del coágulo y se añade el efecto de masa. La hidrocefalia puede presentarse como resultado de la hemorragia en el sistema ventricular o las cisternas basales, o por compresión del tercer ventrículo.

La sangre extravasada sufre una serie de cambios predecibles. Al principio, el líquido se coagula en unas horas. Antes que la sangre se coagule, los eritrocitos pueden establecerse en la parte dependiente del hematoma y formar un menisco con el plasma por encima; esto es en particular posible en casos de hemorragia inducida por anticoagulantes. En tales circunstancias se observa en los estudios un nivel de líquido-líquido ("efecto de hematócrito"). Dentro del hematoma sólo se encuentran acumulaciones de eritrocitos y proteínas; rara vez se identifican algunos residuos de tejido encefálico destruido. El hematoma está rodeado por hemorragias petequiales provenientes de las arteriolas y las vénulas desgarradas. Los productos de la hemoglobina, sobre todo hemosiderina y hematoidina, empiezan a aparecer en unos cuantos días. La hemosiderina se elabora en el interior de los histiocitos que fagocitaron eritrocitos y adopta la forma de gránulos de ferritina, que se tiñen de manera positiva para el hierro. La metahemoglobina se forma conforme la oxihemoglobina se libera de los eritrocitos y queda desoxigenada. Esto inicia en unos cuantos días y confiere una tonalidad pardusca a la periferia del coágulo. La fagocitosis de los eritrocitos comienza en 24 horas y la hemosiderina se observa por primera vez alrededor de los bordes del coágulo en cinco a seis días. El coágulo cambia de color de manera gradual, en el transcurso de unas cuantas semanas, de rojo oscuro a rojo pálido y el borde de hemosiderina de color pardo dorado se amplía. El edema desaparece al cabo de muchos días o semanas. En dos a tres meses los grandes coágulos se llenan de un material pastoso muy blando de color cromado, que se absorbe con lentitud y deja una cavidad de paredes delgadas (hemorragia en hendidura) o una cicatriz amarilla parda. El pigmento de hierro (hematina) se dispersa y tachona los astrocitos y las neuronas adyacentes. Puede persistir bastante más allá del borde de la hemorragia durante años.

En los estudios de CT la sangre fresca se visualiza como una masa blanca tan pronto como se vierte. El efecto de masa y el suero y el edema circundantes son hipodensos. Después de dos a tres semanas el edema circundante empieza a desaparecer y la densidad del hematoma disminuye, primero en la periferia. Poco a poco el coágulo se torna isodenso con el encéfalo. Puede haber un anillo de intensificación a causa de los macrófagos llenos de hemosiderina y las células reactivas que constituyen la cápsula de la hemorragia. La hemorragia no se observa con facilidad en la MRI, ya sea en las imágenes T1 o T2, durante los dos o tres primeros días que siguen a su formación porque la oxihemoglobina es diamagnética o, cuando mucho, ligeramente hipointensa, por lo que sólo el efecto de masa es evidente. Después de varios días el edema circundante es hiperintenso en las imágenes T2. Conforme la desoxihemoglobina y metahemoglobina se forman, la señal del hematoma se vuelve brillante en las imágenes T1 y oscura en las T2. Las imágenes oscuras se abrillantan en forma gradual a medida que el hematoma se torna subagudo. Cuando la metahemoglobina desaparece y sólo queda hemosiderina, toda la masa residual es hipointensa en las imágenes T2, lo mismo que los depósitos circundantes de hierro. Las MRI que exhiben áreas de sensibilidad magnética delinean hemorragias más temprano y remanentes de hemosiderina depositada incluso años más tarde.

Las hemorragias pueden describirse como masivas, moderadas, pequeñas, en hendidura y petequiales. *Masiva* se refiere a los sangrados de varios centímetros de diámetro; *pequeña* se aplica a los que miden 1 a 2 cm de diámetro y tienen un volumen menor de 20 ml; desde luego, la hemorragia de tamaño moderado se encuentra entre estas dos dimensiones, tanto en diámetro como en volumen. El término *hendidura* se refiere a una hemorragia hipertensiva o traumática antigua colapsada que yace justo por debajo de la corteza.

Patogenia En algunos casos, la lesión vascular hipertensiva que causa una rotura arterial parece surgir de una pared arterial alterada por los efectos de la hipertensión, es decir, la alteración que en una sección precedente se denominó lipohialinosis segmentaria y el aneurisma falso (microaneurisma) de Charcot-Bouchard. Ross Russell sostiene la relación de estos microaneurismas con la hipertensión y la hemorragia hipertensiva y su localización frecuente en las arterias penetrantes pequeñas y arteriolas de los núcleos basales, el tálamo, el puente y la sustancia blanca subcortical. Sin embargo, en las pocas hemorragias que C. M. Fisher examinó mediante cortes seriados su origen no pudo identificarse en aneurismas de Charcot-Bouchard. Takebayashi y colaboradores, en un estudio de microscopia electrónica, encontraron roturas en la lámina elástica en sitios múltiples, casi siempre a nivel de la bifurcación de los vasos pequeños. Es probable que representen sitios de rotura secundaria por desgarro de pequeños vasos a causa de un hematoma en expansión.

Cuadro clínico La hemorragia cerebral es la más impresionante de todas las enfermedades vasculocerebrales y desde la antigüedad se ha visto rodeada por "un aura de misterio e inevitabilidad". Se la denominó "accidente vascular cerebral". El prototipo es un varón obeso, pletórico e hipertenso que, sano desde todos los puntos de vista, cae sin sentido al suelo (insensible a los gritos, las sacudidas y los pellizcos), respira de manera estertorosa y muere en pocas horas. Un coágulo sanguíneo masivo escapa desde el encéfalo durante el examen de necropsia. Con las hemorragias más pequeñas el cuadro clínico se ajusta más al perfil temporal ordinario de los accidentes vasculares cerebrales, es decir, inicio repentino de síntomas que evolucionan de manera gradual y sostenida durante minutos u horas, según sean el tamaño de la arteria rota y la rapidez de la hemorragia.

Deben resaltarse varias características generales de la hemorragia intracerebral. La *hipertensión aguda reactiva,* que excede con mucho el nivel hipertensivo crónico del paciente, es una característica que siempre debe sugerir hemorragia; se observa con coágulos moderados y grandes situados en regiones profundas. Ocurren con mucha mayor frecuencia *vómitos* al inicio de una hemorragia cerebral que en infartos y siempre deben sugerir hemorragia como causa de una hemiparesia aguda. Suele considerarse que la hemorragia intracerebral se acompaña de dolor de cabeza intenso y se manifiesta en muchos casos, pero casi en la mitad de los pacientes de los autores no se ha presentado o ha sido muy leve. Muchas veces se encuentra *rigidez de la nuca* aunque, una vez más, es tan frecuente que no exista o sea discreta que su ausencia no descarta el diagnóstico. (De manera característica, la rigidez del cuello desaparece a medida que se profundiza el coma.) También cabe señalar que el paciente suele estar alerta y responder con precisión cuando se ve por primera vez, algo que se observa incluso cuando el CSF es notablemente sanguinolento; en consecuencia, es bastante incorrecto el concepto que implica que la hemorragia dentro del sistema ventricular siempre precipita el coma. Sólo se presenta este último cuando la hemorragia intraventricular es masiva. En 10% de los casos de hemorragia supratentorial ocurren *convulsiones*, por lo general focales, en los primeros días, rara vez al momento del ataque y más a menudo como un acontecimiento tardío, meses o incluso años después de la hemorragia, en relación con hemorragias de la hendidura subcortical. Los fondos de los ojos suelen mostrar alteraciones hipertensivas en las arteriolas. Rara vez se reconocen hemorragias retinianas con centro blanco (manchas de Roth) o prerretinianas recientes (subhialoideas); las últimas son más comunes en un aneurisma roto, malformaciones arteriovenosas o traumatismo grave. En consecuencia, las características cardinales son *dolor de cabeza, hipertensión aguda* y *vómitos* con un déficit neurológico focal y son más seguras para diferenciar una hemorragia accidente vascular cerebral del accidente vascular cerebral isquémico.

Las hemorragias muy pequeñas en regiones "silenciosas" del encéfalo pueden escapar a la identificación clínica. Las que complican la administración de anticoagulantes, lo mismo que las secundarias a algunas malformaciones vasculares, pueden evolucionar a

un ritmo más lento. Por lo general no hay advertencias ni síntomas prodrómicos; cefalea, mareo, epistaxis u otros síntomas no se presentan con consistencia. No hay una edad de predilección excepto que la edad promedio de ocurrencia es menor que en el caso de los infartos trombóticos y ninguno de los sexos muestra mayor predisposición. La incidencia de la hemorragia cerebral hipertensiva es más alta en los afroamericanos que en los blancos y en fecha reciente al parecer se informa con frecuencia creciente en los japoneses. En la mayor parte de los casos la hemorragia comienza mientras el sujeto está de pie y activo; el inicio durante el sueño es una rareza.

Desde hace mucho tiempo se cree que la hipertensión aguda precipita la hemorragia en algunos casos. Esto se basa en la ocurrencia de accidente vascular cerebral en momentos de miedo extremo, ira o excitación intensa, tal vez al aumentar de manera repentina la presión arterial más allá de su nivel alto crónico. Se ha descrito asimismo en relación con el consumo de medicamentos simpatomiméticos, como fenilpropanolamina (Kernan y col.), efedra o cocaína, y muchas otras circunstancias similares. Sin embargo, en 90% de los casos la hemorragia se presenta cuando el paciente está tranquilo y sin tensión (Caplan, 1993). El nivel de la presión arterial se incrementa de manera temprana durante la evolución de los accidentes vasculares cerebrales, pero la hipertensión crónica precedente suele ser del tipo "esencial". Siempre deben considerarse otras causas de hipertensión —enfermedad renal, estenosis de la arteria renal, toxemia del embarazo, feocromocitoma, aldosteronismo, exceso de hormona adrenocorticotrópica o corticoesteroides y, por supuesto, fármacos con actividad simpática.

Por lo general se produce sólo una crisis de hemorragia hipertensiva; la hemorragia recurrente en el mismo sitio, como sucede en casos de aneurisma sacular y malformación arteriovenosa, es infrecuente. Sin embargo, ahora se reconoce mediante estudios seriados de CT que en muchos casos el tamaño del hematoma puede aumentar conforme el estado del paciente empeora en pocas horas. En la serie de Brott y colaboradores se encontró que una cuarta parte de los hematomas creció en una hora y otro 12% en el primer día. La sangre que se extravasó hacia el tejido cerebral se elimina con lentitud, en el transcurso de varios meses, durante los cuales los síntomas y los signos ceden. De aquí que el déficit neurológico nunca sea transitorio en la hemorragia intracerebral, como ocurre con tanta frecuencia en caso de embolia; por el mismo motivo, no cabe esperar mejoría rápida del déficit neurológico entre una exploración y la siguiente.

En seguida se describen los principales tipos de hemorragia cerebral.

Hemorragia putaminal El síndrome más frecuente es uno que se debe a *hemorragia putaminal*, casi siempre con extensión hacia la cápsula interna adyacente (fig. 34-20). Los síntomas y signos neurológicos varían en cierto grado según sean el sitio preciso y el tamaño de la extravasación, pero la hemiplejía por interrupción de la cápsula interna adyacente es una característica constante de los coágulos medianos y grandes. Ocurre vómito en cerca de la mitad de los enfermos. La cefalea es frecuente, pero no invariable. Con las hemorragias grandes el paciente cae casi de inmediato en estupor y coma con hemiplejía, y su condición se deteriora de manera visible a medida que pasan las horas. Sin embargo, más a menudo el individuo se queja de cefalea o de alguna otra sensación cefálica anormal. En unos cuantos minutos la cara se desvía hacia un lado, el habla se vuelve arrastrada o afásica, el brazo y la pierna se debilitan poco a poco y los ojos tienden a desviarse al apartarse del lado de las extremidades paréticas. Estos sucesos, que ocurren de manera gradual durante unos cuantos minutos a media hora, sugieren con firmeza hemorragia intracerebral. La parálisis puede empeorar; aparece el signo de Babinski, al principio unilateral y después bilateral; las extremidades afectadas se vuelven flácidas; los estímulos dolorosos no se perciben; hablar se torna imposible, y la confusión da paso al estupor. Las etapas más avanzadas se caracterizan por signos de compresión de la parte alta del tallo cerebral (coma); signo de Babinski bilateral; respiración profunda, irregular o intermitente; pupilas dilatadas y fijas, primero en el lado del coágulo y, a veces, rigidez de descerebración.

El empleo generalizado de la CT descubre la ocurrencia frecuente de pequeñas hemorragias del putamen, que antes se diagnosticaban de modo erróneo como accidentes vasculares cerebrales isquémicos, embólicos o trombóticos (en especial si el CSF estaba claro). Con hemorragias confinadas al segmento anterior del putamen la hemiplejía y la hiperreflexia tienden a ser menos graves y a desaparecer más pronto (Caplan). También hay abulia acentuada, impersistencia motora, negación unilateral temporal y —con lesiones del lado izquierdo— afasia no fluida y disgrafía. En el caso de las lesiones posteriores, la debilidad también es menor y se acompaña de pérdida sensorial, hemianopsia, trastorno de la búsqueda visual hacia el lado opuesto, afasia del tipo de Wernicke (lesiones del lado izquierdo) y anosognosia (del lado derecho).

Caplan analizó además los efectos de los *hematomas* hasta cierto punto puros *del núcleo caudado*. Los que se extendían en sentido lateral y hacia atrás en dirección a la cápsula interna actuaron de manera muy similar a las grandes hemorragias del putamen. Los que se extendían en sentido medial hacia el ventrículo lateral originaron somnolencia, estupor y ya sea confusión e hipoactividad o inquietud y agitación.

Hemorragia talámica En este caso, la característica central es la pérdida sensitiva grave de la totalidad de la parte contralateral del cuerpo. La hemorragia talámica de tamaño grande o moderado también produce hemiplejía o hemiparesia por compresión o destrucción de la cápsula interna adyacente (fig. 34-21). El déficit sensitivo suele ser grave, comprende todo el lado opuesto, incluido el tronco, y puede exceder a la debilidad motora. Una afasia fluida puede presentarse con lesiones en el lado dominante y amorfosíntesis y negación contralateral con las del lado no dominante. Un defecto homónimo del campo visual, si está presente, suele desaparecer en unos cuantos días.

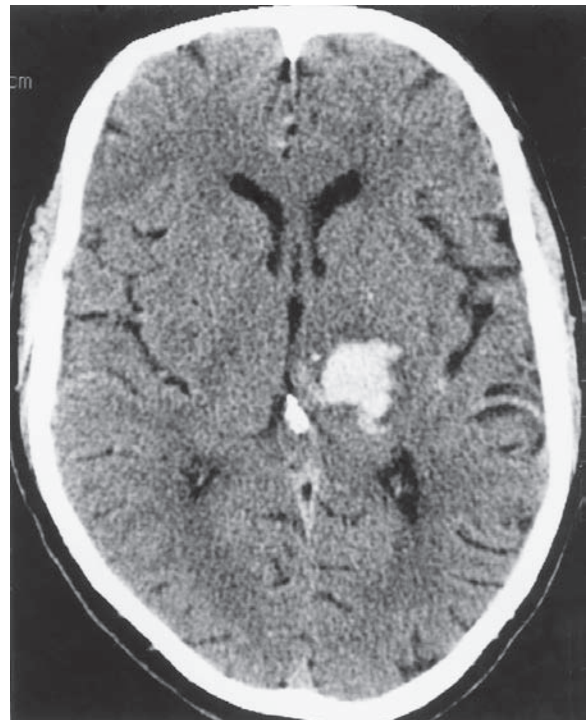


Figura 34-21. Estudio de CT de una hemorragia talámica izquierda que causó hemiplejía y pérdida hemisensitiva en un paciente hipertenso. Se observa una pequeña cantidad de sangre en la parte posterior adyacente del tercer ventrículo.

La hemorragia talámica, en virtud de su extensión hacia el subtálamo y la parte alta del mesencéfalo, puede producir una serie de trastornos oculares: seudoparálisis del abductor con los ojos vueltos de manera asimétrica hacia dentro y un poco hacia abajo, parálisis de la mirada vertical y lateral, desviación forzada de los ojos hacia abajo, desigualdad de las pupilas con ausencia de reacción a la luz, desviación oblicua con el ojo ipsolateral hacia la hemorragia, con adopción de una posición más alta que el ojo contralateral, ptosis ipsolateral y miosis (síndrome de Horner), ausencia de convergencia, nistagmo de retracción y recogimiento (retracción) de los párpados superiores. La extensión del cuello puede observarse. La compresión del tercer ventrículo adyacente conduce al crecimiento de los ventrículos laterales y una pequeña proporción de los pacientes requiere drenaje temporal de los ventrículos. Las hemorragias de tamaños pequeño y moderado que se abren camino hacia el tercer ventrículo parecen relacionarse con déficit neurológico menor y tienen mejores resultados, pero la hidrocefalia temprana es casi invariable.

Hemorragia pontina En estos casos suele sobrevenir coma profundo en unos cuantos minutos y el cuadro clínico está dominado por parálisis total, rigidez de descerebración y pupilas pequeñas (1 mm) que reaccionan a la luz. Los movimientos oculares laterales, precipitados por la rotación de la cabeza o las pruebas calóricas, están trastornados o ausentes. Por lo general, la muerte ocurre en unas cuantas horas, pero hay excepciones raras en las que el conocimiento se retiene y las manifestaciones clínicas indican una lesión menor en el tegmento pontino (trastorno de los movimientos oculares laterales, trastornos sensitivos o motores cruzados, pupilas pequeñas y parálisis de los nervios craneales), además de signos de afección bilateral de los fascículos corticoespinales. Un número pequeño de los pacientes de los autores con hemorragias tegmentales pequeñas y sangre en el CSF sobrevivió con una buena recuperación funcional. En una serie de 60 pacientes con hemorragia pontina, que revisó Nakajima, 19 sobrevivieron (ocho de ellos se mantuvieron alerta). Asimismo, Wijdicks y St. Louis informaron que 21% tuvo una buena recuperación y la mayoría de ellos estuvo alerta durante la admisión.

Hemorragia cerebelosa Suele desarrollarse durante un periodo de una a varias horas y la pérdida del estado de alerta al principio es inusual. El vómito repetido es una característica mayor, junto con cefalea occipital, vértigo e incapacidad para sentarse, adoptar la bipedación o caminar. A menudo éstas son las únicas anomalías y por tanto es imperativo hacer que el paciente intente ponerse de pie y caminar; por lo demás, la exploración puede resultar falsamente normal. Otros signos clínicos de enfermedad cerebelosa pueden ser mínimos o no existir durante la etapa temprana de la enfermedad; sólo una minoría de los casos muestra nistagmo o ataxia cerebelosa de las extremidades, aunque estos signos deben buscarse siempre. La debilidad facial ipsolateral leve y la disminución del reflejo corneal son frecuentes. La disartria y la disfagia pueden ser prominentes en algunos casos, pero por lo general están ausentes. No se observa hemiplejía contralateral ni debilidad facial a menos que ocurra desplazamiento y compresión del bulbo raquídeo contra el clivo. Muchas veces hay paresia de la mirada lateral conjugada hacia el lado de la hemorragia, desviación forzada de los ojos hacia el lado opuesto o debilidad del sexto nervio ipsolateral. Los movimientos oculares verticales se conservan. Otros signos oculares incluyen blefaroespasmo, cierre involuntario de un ojo, desviación de la mirada en tornillo, "bobbing ocular" y pupilas pequeñas y a menudo desiguales que continúan reactivas hasta muy tarde durante la evolución de la enfermedad.

En ocasiones se observa al principio paraparesia o cuadriparesia espásticas con preservación de la conciencia. Los reflejos plantares son flexores en las primeras etapas, pero más tarde se tornan extensores. Cuando estos signos ocurren la hidrocefalia se presenta y puede requerir drenaje. En el estudio de St. Louis y colaboradores, aquellos con coágulos vermianos e hidrocefalia tuvieron el mayor riesgo de deterioro. Conforme las horas pasan, y en ocasiones de manera inesperada, el paciente se vuelve estuporoso y después comatoso o apneico como resultado de la compresión del tallo cerebral; en este punto la reversión del síndrome rara vez se logra, incluso mediante intervención quirúrgica.

Hemorragia lobar La hemorragia en áreas diferentes a las comentadas, de manera específica en la sustancia blanca subcortical de uno de los lóbulos de hemisferios, no se vincula siempre con hipertensión; se comenta aquí para facilitar la exposición. Muchas veces se debe a cualquiera de numerosas causas, de las cuales las principales son anticoagulación o terapéutica trombolítica, malformación arteriovenosa (que se comenta más adelante), traumatismo y, en la edad avanzada, amiloidosis de vasos cerebrales.

En una serie de 26 casos de hemorragia lobar los autores encontraron 11 situadas dentro del lóbulo occipital (con dolor alrededor del ojo ipsolateral y hemianopsia homónima densa); siete en el lóbulo temporal (con dolor en el oído o por delante de éste, hemianopsia parcial y afasia fluida); cuatro en el lóbulo frontal (con cefalea frontal y hemiplejía contralateral, más notoria en el brazo), y tres en el lóbulo parietal (con cefalea temporal anterior y déficit hemisensitivo contralateral) (Ropper y Davis). Los hematomas más pequeños simulan un accidente vascular cerebral embólico en el mismo territorio. Se dijo que la ocurrencia de cefalea que empeoraba de manera progresiva, vómito y somnolencia en conjunto con uno de estos síndromes era diagnóstica y desde luego la presencia de hemorragia lobar se corrobora con facilidad mediante CT intensificada con contraste. Catorce de estos 26 pacientes tenían presión arterial normal y en varios de los casos mortales había amiloidosis de los vasos afectados (véase más adelante). Además, dos pacientes recibían anticoagulantes, dos tenían una malformación arteriovenosa y uno experimentaba un tumor metastásico. En 22 sujetos con coágulos lobares que informaron Kase y colaboradores 55% era normotenso; se encontraron tumores metastásicos, malformaciones arteriovenosas y discrasias sanguíneas en 14, 9 y 5% de los individuos, respectivamente. Más adelante se comenta el sitio de la angiopatía amiloide en la hemorragia lobar en personas de edad avanzada.

Los signos oculares tienen importancia particular en la localización de las hemorragias intracerebrales. En las del putamen los ojos se desvían hacia el lado opuesto a la parálisis; en la hemorragia talámica la anomalía ocular más frecuente es la desviación de los ojos hacia abajo y tal vez las pupilas no reaccionen; en la hemorragia pontina los globos oculares se encuentran fijos y las pupilas son minúsculas pero reactivas; por último, en la hemorragia cerebelosa los ojos se desvían en sentido lateral hacia el lado opuesto de la lesión y pueden experimentar sacudidas.

Aunque la interpretación apropiada de este grupo de datos clínicos permite establecer el diagnóstico correcto en la mayor parte de los casos, los exámenes básicos que se describen a continuación son de gran utilidad, en especial para el diagnóstico de las hemorragias pequeñas.

Datos de laboratorio La CT ocupa la primera posición entre los métodos de laboratorio para el diagnóstico de hemorragia intracerebral. Este procedimiento probó ser digno de confianza para identificar las hemorragias que miden 1.0 cm de diámetro o más. Las hemorragias pontinas pequeñas se visualizan con menos certidumbre. Al mismo tiempo se revelan de inmediato y con facilidad hidrocefalia, tumores, tumefacción cerebral y desplazamiento del contenido intracraneal. La MRI también es muy útil para identificar las hemorragias del tallo cerebral y las residuales, que permanecen visibles mucho después que ya no pueden verse con la CT (luego de cuatro a cinco semanas). La hemosiderina y el pigmento de hierro tienen sus propias características, como se describió antes.

En general, la punción lumbar no se recomienda porque puede precipitar o agravar un desplazamiento inminente de las estructuras centrales y causar herniación. La cuenta de leucocitos en la sangre

periférica se eleva de manera transitoria hasta 15 000/mm³, una cifra más alta que en la trombosis. La velocidad de sedimentación también está un poco elevada en algunos pacientes.

Evolución y pronóstico El pronóstico inmediato para los coágulos cerebrales de tamaños grande e intermedio es grave; 30 a 35% de los pacientes muere en uno a 30 días. Incluso la hemorragia se extiende hacia el sistema ventricular o la presión intracraneal se eleva hasta niveles que impiden la perfusión normal del encéfalo. En ocasiones la propia hemorragia se infiltra hasta los centros vitales como el hipotálamo o el mesencéfalo. Broderick y colaboradores idearon una fórmula para pronosticar los resultados de la hemorragia con base en el tamaño del coágulo; se aplica sobre todo a las hemorragias del putamen y talámicas. Estos investigadores encontraron una relación estrecha con los resultados. El volumen de 30 ml o menos, calculado a partir de las imágenes de CT, pronosticó en general resultados favorables; sólo uno de sus 71 pacientes que tenían coágulos con volumen mayor de 30 ml recuperó la función independiente al mes de ocurrido el episodio. En contraste, la mortalidad fue de 90% en los pacientes con coágulos de 60 ml o mayores y una calificación inicial en la Escala de Coma de Glasgow de 8 o menos (esta escala se describe en la pág. 754). Como se señaló antes, es la localización del hematoma, no sólo su tamaño, lo que determina los efectos clínicos. El coágulo de 60 ml de volumen casi siempre es mortal si se sitúa en los núcleos basales, pero puede ser hasta cierto punto benigno si se encuentra en los lóbulos frontal u occipital. Con base en los estudios de Diringer y colaboradores, parece que la hidrocefalia también es un factor predictivo importante de un resultado desfavorable y esto concuerda con la experiencia de los autores.

En los individuos que sobreviven —es decir, en los que tienen las hemorragias más pequeñas— puede observarse un grado sorprendente de restablecimiento de la función porque, en contraste con los infartos, la hemorragia desplaza en cierto grado al tejido encefálico en vez de destruirlo. Sin embargo, la función puede recuperarse con mucha lentitud porque la remoción de la sangre extravasada desde los tejidos toma tiempo. Además, como la hemorragia repetida del mismo sitio es poco probable, el paciente puede vivir muchos años. En algunos casos de hemorragias cerebrales y cerebelosas de tamaño intermedio el papiledema aparece después de varios días de incremento de la presión intracraneal. Esto no significa que la hemorragia aumente de tamaño o que experimente tumefacción, sino tan sólo que el papiledema se desarrolla con lentitud. Las lesiones cicatrizadas que comprimen la corteza tienen la tendencia a ser epileptógenas; aún no se establece la frecuencia de convulsiones después de cada tipo de hemorragia, pero es menor que en accidentes vasculares cerebrales isquémicos. Es proble que no sea necesario administrar medicamentos anticonvulsivos, a menos que haya ocurrido una crisis convulsiva.

El mal pronóstico de casi todas las hemorragias pequeñas pontinas ya se discutió. Las hemorragias cerebelosas presentan problemas especiales que se revisan más adelante.

Tratamiento La atención de los pacientes con hemorragias intracerebrales grandes y coma incluye mantenimiento de ventilación adecuada, empleo de hiperventilación controlada a una P_{CO_2} de 25 a 30 mmHg, vigilancia de la presión intracraneal en algunos casos y su control mediante agentes osmóticos como manitol (la osmolalidad se conserva en 295 a 305 mosmol/L y el Na en 145 a 150 meq) e infusiones intravenosas limitadas de solución salina normal. El grupo de Qureshi proporcionó datos que sugieren que las medidas radicales para reducir la presión intracraneal pueden salvar la vida y proporcionar un resultado final bueno aun en sujetos con signos de herniación transtentorial. En la experiencia de los autores, es excepcional este tipo de recuperación, pero en algunos enfermos cuyo estado médico lo permite suele justificarse el tratamiento.

Como ya se dijo, casi todos los pacientes con hemorragia intracerebral son hipertensos inmediatamente después del accidente vascular cerebral a causa de una reacción simpatosuprarrenal generalizada. La tendencia natural consiste en que la presión arterial disminuya durante varios días, pero el tratamiento activo es motivo de controversias durante las etapas agudas. No se recomienda la disminución rápida de la presión arterial con la esperanza de reducir la hemorragia ulterior, puesto que entraña el peligro de trastornar la perfusión cerebral en los casos de aumento de la presión intracraneal. Por otra parte, las presiones arteriales medias mayores de 110 mmHg pueden intensificar el edema cerebral y conllevan el riesgo de extensión del coágulo. Es a este nivel aproximado de hipertensión aguda en el que se recomienda la administración de fármacos bloqueadores beta (esmolol, labetalol) o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Los principales fármacos que bloquean los canales del calcio se emplean menos a menudo con esta finalidad por sus efectos adversos sobre la presión intracraneal, aunque esta información se deriva sobre todo de pacientes con tumores cerebrales. Hayashi y colaboradores demostraron que la presión arterial disminuye con nifedipina tras la hemorragia cerebral, pero la presión intracraneal se incrementa y ello resulta en una reducción neta desfavorable de la presión de perfusión cerebral. No obstante, los autores han empleado los medicamentos de esta clase en individuos con coágulos pequeños y de tamaño medio sin efectos adversos. Los diuréticos son útiles en combinación con cualquiera de los medicamentos antihipertensivos. Los agentes de acción rápida y titulables, como el nitroprusiato, pueden emplearse en las situaciones extremas, pero debe reconocerse que es posible que eleven en mayor grado aún la presión intracraneal.

La *evacuación quirúrgica de un coágulo hemisférico* en la etapa aguda salva algunas veces la vida y los autores refieren a muchos pacientes a dicho tratamiento cuando las hemorragias hemisféricas son mayores de 3 cm de diámetro y el estado clínico continúa en deterioro. El principal éxito quirúrgico se obtiene en sujetos con hemorragias lobares o putaminales de tamaño moderado. Aunque algunos pacientes seleccionados se salvan de la progresión hacia la muerte cerebral, el déficit neurológico focal no se altera. Incluso este modesto resultado requiere que la operación se realice antes o muy poco después de que el coma sobrevenga. Sin embargo, a partir de numerosos estudios pequeños, cabe afirmar que los resultados quirúrgicos por lo general no han sido superiores a los de las medidas médicas solas (Waga y Yamamato, Batjer y col., Juvela y col.; Rabinstein y col.). De forma intuitiva, parecería muy benéfico extraer de los hemisferios cerebrales un coágulo que se forma de manera aguda, pero en varios grupos de pacientes ha sido difícil demostrar este efecto. Una vez que el enfermo se encuentra en coma profundo con pupilas dilatadas fijas, es insignificante la posibilidad de recuperación. Los resultados desalentadores han dependido en parte de la combinación de pacientes en varias etapas de estupor y coma, indudablemente con diferentes niveles de presión intracraneal y coágulos de tamaño y localización variables. Incluso en estudios organizados (si fueron retrospectivos), como el de Rabinstein y colaboradores, en los que la razón para la intervención quirúgica fue el empeoramiento clínico, sólo una cuarta parte de los pacientes logró un estado de independencia funcional. Todos los otros enfermos que perdieron sus reflejos del tallo cerebral y tenían posturas en extensión murieron a pesar de la operación; esta observación tiene pocas excepciones.

En sujetos comatosos con hemorragias grandes los autores encontraron que la colocación de un dispositivo de vigilancia constante de la presión intracraneal permite al clínico emplear las medidas médicas con mayor precisión, como se refiere en el capítulo 17, pero no hay evidencias de que el resultado mejore de manera significativa (Ropper y King). No se sabe si la hemicraniectomía tiene valor, como en los accidentes vasculares cerebrales hemisféricos grandes.

En contraste, la *evacuación quirúrgica de hematomas cerebelosos* es un tratamiento con aceptación general y una medida más urgente por la proximidad de la masa con el tallo cerebral y el riesgo de una progresión abrupta a coma e insuficiencia respiratoria. Además, la hidrocefalia por compresión del cuarto ventrículo complica con más frecuencia el cuadro clínico y causa una elevación mayor de

la presión intracraneal (St. Louis y col.). Como regla, el hematoma cerebeloso de menos de 2 cm de diámetro mantiene a la mayoría de los pacientes en alerta y no es común que cause deterioro, por lo que no se requiere intervención quirúrgica. Los hematomas de 4 cm o más en su diámetro mayor, en especial si se localizan en el vermis, tienen un riesgo más alto y algunos cirujanos recomiendan la evacuación de lesiones de este tamaño sin importar cuál sea el estado clínico. Durante la determinación de la necesidad de evacuación quirúrgica los autores se guían por el estado de conciencia, el efecto de masa causado por el coágulo según se visualiza en la imagen de CT (en particular el grado de compresión de la cisterna cuadrigeminal, de acuerdo con la observación de Taneda y col.) y la presencia de hidrocefalia. A menudo esto requiere estudios de CT diarios o incluso más frecuentes. El paciente estuporoso o con respiración arrítmica de preferencia debe intubarse y llevarse a la sala de operaciones en unas horas o antes. Pocos pacientes sobreviven cuando el coma y los cambios pupilares se presentan, incluso con el procedimiento quirúrgico; sin embargo, la intervención médica rápida con manitol e hiperventilación, seguida de la evacuación quirúrgica del coágulo y el drenaje de los ventrículos muy poco después de la presentación del coma, tiene éxito en unos cuantos casos. Los individuos en estado de somnolencia y los que tienen hematomas de 2 a 4 cm de diámetro presentan la mayor dificultad para decidir la operación. Cuando el nivel de conciencia fluctúa o en caso de obliteración de las cisternas perimesencefálicas, sobre todo si se relaciona con hidrocefalia, se considera que el riesgo del procedimiento quirúrgico es menor que el de un deterioro súbito. En muy pocos pacientes los autores encontraron práctico realizar sólo el drenaje de los ventrículos agrandados, aunque algunos grupos aún están en favor de este procedimiento y evitan una operación de la fosa posterior. Por último, de acuerdo con la experiencia de los autores, la evacuación del coágulo es más importante que la reducción de la hidrocefalia.

Hemorragia subaracnoidea espontánea (aneurisma sacular roto)

Es el cuarto trastorno vascular cerebral más frecuente después de la aterotrombosis, la embolia y la hemorragia intracerebral primaria, pero a menudo resulta desastroso. Los aneurismas saculares se denominan también aneurismas en "cereza", porque toman la forma de pequeñas ampollas de paredes delgadas que hacen protrusión desde las arterias del círculo arterial de Willis o sus ramas mayores. Su rotura produce inundación del espacio subaracnoideo con sangre bajo presión elevada. Como regla, los aneurismas se localizan en las bifurcaciones y las ramificaciones (fig. 34-22) y, en general, se presupone que son resultado de defectos del desarrollo de las túnicas media y elástica. Una teoría alternativa sostiene que el proceso aneurísmico inicia con destrucción focal de la membrana elástica interna, fenómeno producido por las fuerzas hemodinámicas en los vértices de las bifurcaciones (Ferguson). Como resultado de la debilidad local, la íntima se abomba hacia el exterior, cubierta sólo por adventicia; el saco aumenta en forma gradual de tamaño y por último puede romperse. Los aneurismas saculares varían en tamaño desde 2 mm a 2 o 3 cm de diámetro, con un promedio de 7.5 mm (Wiebers y col.). Los que se rompen suelen tener un diámetro de 10 mm o más (según la angiografía), pero también lo hacen los de menor tamaño. La forma de estas lesiones varía en gran medida. Algunos aneurismas son redondeados y se conectan con la arteria originaria mediante un pedículo estrecho, otros tienen una base amplia sin pedículo y algunos más son cilindros estrechos. La rotura suele ocurrir en la cúpula del aneurisma, que puede mostrar una o más saculaciones secundarias. Se recomienda la revisión de Schievink de este tema.

En necropsias comunes, la incidencia de aneurismas no rotos es de casi 2% (sin considerar las evaginaciones de 3 mm o menores). Los aneurismas son múltiples en 20% de los pacientes. El número de estadounidenses que albergan aneurismas no rotos se estima en 400 000 y se considera que a partir de estos casos ocurren 26 000 hemorragias subaracnoideas cada año (Sahs y col.). La rotura de aneurismas saculares es rara durante la infancia y sólo de modo ocasional se encuentran en el examen sistemático de necropsia; más allá de la infancia la frecuencia aumenta en forma gradual para llegar a su incidencia máxima entre los 35 y 65 años de edad (promedio, 49 años). Por consiguiente, no pueden considerarse como anomalías congénitas totalmente formadas, sino

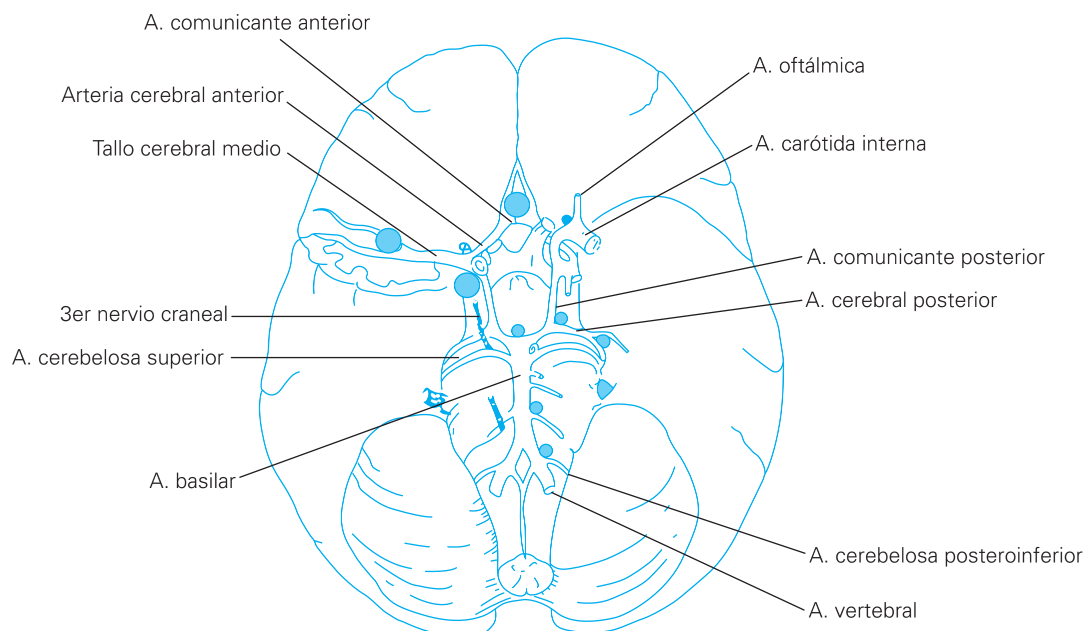


Figura 34-22. Diagrama del círculo de Willis que muestra los principales sitios de aneurismas saculares. Aproximadamente 90% de los aneurismas acontece en la mitad anterior del círculo. Los tamaños de los aneurismas que se muestran corresponden en general a la frecuencia con que ocurren en esos sitios.

que se desarrollan con el paso de los años según sea el defecto arterial del desarrollo o adquirido. Se observa un incremento de la incidencia de riñones poliquísticos congénitos, displasia fibromuscular de las arterias extracraneales, moyamoya y coartación de la aorta entre las personas con aneurismas saculares. Estos últimos se observan en alrededor de 5% de los casos de malformaciones arteriovenosas, por lo general en la principal arteria que alimenta la malformación.

Muchos informes documentan una presentación familiar de aneurismas saculares, lo que apoya la idea de que los factores genéticos participan en su desarrollo. Se encontró que el número de parientes de primer grado que alojan un posible aneurisma es cercano a 4% en la mayor parte de los estudios. De acuerdo con el *Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group* esta tasa es baja; el hallazgo de que la mitad de los aneurismas descubiertos es pequeño y las complicaciones del procedimiento quirúrgico hacen poco práctica la investigación de hermanos, hijos y padres de los pacientes. Sin embargo, debido a que los aneurismas de la variedad familiar tienden a ser más grandes cuando se rompen y más numerosos que en sujetos con las formas esporádicas, esta afirmación tiene excepciones (Ruigrok y col.).

La hipertensión es más frecuente que en la población general, pero los aneurismas ocurren a menudo en personas con presión arterial normal. El embarazo no se acompaña de incremento de la incidencia de rotura aneurísmica, aunque siempre preocupa la posibilidad de rotura durante los esfuerzos del parto por vía natural. Aunque presente en las paredes de algunos aneurismas saculares, la ateroesclerosis tal vez no desempeñe una función en su formación o crecimiento.

Alrededor de 90 a 95% de los aneurismas saculares se encuentra en la porción anterior del círculo arterial de Willis (fig. 34-22). Los cuatro sitios más frecuentes son: a) las partes proximales de la arteria comunicante anterior, b) el origen de la arteria comunicante posterior desde el tronco de la arteria carótida interna, c) la primera bifurcación mayor de la arteria cerebral media y d) la bifurcación de la arteria carótida interna en las arterias cerebrales media y anterior. Otros sitios incluyen la arteria carótida interna en el seno cavernoso, el origen de la arteria oftálmica, la unión de las arterias cerebrales comunicante posterior y cerebral posterior, la bifurcación de la arteria basilar y los orígenes de las tres arterias cerebelosas. Los aneurismas que se rompen hacia el seno cavernoso pueden producir una fístula arteriovenosa (pág. 749).

Son varios los tipos de aneurismas además de los saculares, por ejemplo micóticos, fusiformes, difusos y globulares. El aneurisma micótico se debe a embolia séptica que debilita la pared del vaso en el que se alberga (pág. 727); los otros reciben sus nombres por sus características morfológicas predominantes y consisten en aumento de tamaño o dilatación de toda la circunferencia de los vasos afectados, por lo general las arterias carótida interna, vertebral o basilar. Estos últimos se conocen también como aneurismas ateroescleróticos porque a menudo muestran depósitos ateromatosos en sus paredes, pero es probable que al menos en parte su naturaleza sea del desarrollo. Algunos son gigantescos y hacen presión sobre los tejidos vecinos o quedan ocluidos por trombos y se rompen con poca frecuencia (véase más adelante).

Síndrome clínico Al romperse el aneurisma, la sangre bajo presión elevada se ve impulsada hacia el espacio subaracnoideo (donde se encuentra el círculo arterial de Willis) y los acontecimientos clínicos resultantes adoptan uno de tres patrones: a) el paciente se queja de una cefalea generalizada muy intensa, vomita y cae inconsciente casi de inmediato; b) la cefalea se desarrolla de la misma manera pero el sujeto se mantiene hasta cierto punto lúcido, el síndrome habitual, y c) rara vez el individuo pierde pronto la conciencia sin ninguna queja precedente. Puede ocurrir rigidez de descerebración y una breve sacudida clónica de los brazos desde el principio de la hemorragia, acompañada de pérdida del estado de alerta. Si la hemorragia es masiva la muerte puede sobrevenir en cuestión de minutos u horas, de modo que debe pensarse en aneurisma roto en el diagnóstico diferencial de la muerte súbita. Una proporción considerable de estos sujetos nunca llega al hospital. El coma profundo persistente se acompaña de respiraciones irregulares, ataques de rigidez de los extensores y, por último, paro respiratorio y colapso circulatorio. En estos cursos rápidamente mortales la sangre subaracnoidea incrementa de manera notable la presión intracraneal hasta un nivel que se aproxima a la presión arterial y reduce de modo drástico la perfusión cerebral. En algunos casos la hemorragia efectuó una disección intracerebral y entró en el sistema ventricular.

El aneurisma suele romperse cuando el paciente está activo más bien que en el sueño y en unos cuantos casos durante el coito, pujo al defecar, levantar objetos pesados o algún otro esfuerzo sostenido (véase pág. 160). En general, las maniobras momentáneas de Valsalva, por ejemplo cuando se tose o se estornuda, no ocasionan la rotura de aneurismas (pueden producir disección arterial). En los pacientes que sobreviven a la rotura inicial la complicación más temida es la rotura ulterior, suceso que puede presentarse en cualquier momento desde minutos hasta dos o tres semanas después.

En los casos menos graves la conciencia, si se pierde, puede recuperarse en minutos u horas, pero un residuo de somnolencia, confusión y amnesia acompañado de cefalea intensa y cuello rígido persiste durante varios días. No es raro que la somnolencia y la confusión duren 10 días o más. Como la hemorragia se confina al espacio subaracnoideo, son pocos los signos neurológicos focales o ninguno. Es decir, no se observan signos lateralizantes francos en forma de hemiplejía, hemiparesia, hemianopsia homónima o afasia en la mayor parte de los casos. En ocasiones, el chorro de sangre que emana de un aneurisma puede vertirse en el cerebro adyacente o coagularse en la cisterna insular y producir una hemiparesia o cualquier otro síndrome focal. También puede presentarse un síndrome focal por isquemia aguda o tardía en el territorio de la arteria que tiene el aneurisma. Esto suele observarse varios días después de una gran hemorragia subaracnoidea. La patogenia de dicha manifestación no se conoce por completo, pero se postula una caída transitoria de la presión en la circulación distal al aneurisma en los casos tempranos y el vasoespasmo es causante de los signos focales tardíos. Los déficit transitorios son raros pero constituyen indicios dignos de confianza del sitio del aneurisma roto (véase adelante).

Las crisis convulsivas, por lo regular breves y generalizadas, ocurren en 10 a 25% de los casos de acuerdo con Hart y colaboradores (pero a menudo con mucho menos frecuencia según la experiencia de los autores) en relación con la hemorragia aguda o una segunda hemorragia. Estas crisis tempranas no se correlacionan con la localización del aneurisma y no parecen alterar el pronóstico.

Los aneurismas saculares suelen ser asintomáticos antes de su rotura. En casos excepcionales producen dolor craneal localizado si tienen el tamaño suficiente para comprimir los tejidos sensibles al dolor. Con un aneurisma cavernoso o de situación anterolateral sobre la primera parte de la arteria cerebral media el dolor puede localizarse en la órbita. El aneurisma de las arterias cerebelosas posteroinferior o anteroinferior puede inducir dolor occipital o cervical unilateral. La presencia de parálisis oculomotora parcial con dilatación de la pupila tal vez indique la presencia de un aneurisma de la unión entre las arterias comunicante posterior y carótida interna (con menos frecuencia entre las arterias comunicante posterior y cerebral posterior). En ocasiones los grandes aneurismas que están justo por delante del seno cavernoso comprimen los nervios o el quiasma ópticos, el tercer nervio, el hipotálamo o la glándula hipófisis. En el seno cavernoso pueden comprimir los nervios craneales

tercero, cuarto o sexto o a la división oftálmica del quinto. También puede desarrollarse un defecto monocular de campo visual en caso de aneurisma supraclinoideo cercano a la bifurcación de las arterias cerebrales anterior y media o de la bifurcación oftalmocarotídea.

Se discute si la fuga pequeña de sangre desde un aneurisma puede funcionar como signo de advertencia de rotura. Los autores han atendido varios casos en los que encontraron que un dolor de cabeza agudo y muy intenso por esfuerzo o espontáneo se vinculó con una hemorragia subaracnoidea pequeña que se descubrió por punción lumbar; con mayor frecuencia, el dolor de cabeza no se relaciona con la hemorragia y se atribuye a migraña. Este último "dolor de cabeza en trueno", que puede ser una variante de la migraña, se comenta en la página 160. Un dolor de cabeza similar al consecutivo a una hemorragia subaracnoidea también puede depender de accidente vascular cerebral hipofisario, trombosis venosa cerebral, encefalopatía hipertensiva, hipotensión intracraneal, disección arterial intracraneal y un padecimiento caracterizado por vasoespasmo cerebral difuso. Esta última entidad puede ser espontánea o deberse al consumo de medicamentos simpatomiméticos o serotoninérgicos (véase más adelante). En el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea y la exclusión de los trastornos mencionados son muy importantes los detalles del examen del CSF.

Vasoespasmo La *hemiplejía retrasada* u otro déficit focal suelen aparecer tres a 12 días después de la rotura y rara vez antes o después de este periodo. Estos accidentes retrasados y el estrechamiento local de una o varias arterias de gran tamaño, observado en las angiografías, se conocen bajo el término global de *vasoespasmo*. Fisher y colaboradores demostraron que el espasmo es más frecuente en las arterias rodeadas por las colecciones más grandes de sangre subaracnoidea coagulada. El vasoespasmo parece ser un efecto directo de la sangre o algún producto sanguíneo, tal vez hematina o un producto plaquetario, en la adventicia de la arteria. Los hallazgos usuales durante la necropsia de estos casos son zonas de infarto isquémico en el territorio del vaso que alberga el aneurisma, casi siempre sin trombosis u otros cambios vasculares. Estas lesiones isquémicas suelen ser múltiples y ocurrir con gran frecuencia, según Hijdra y colaboradores (en 57 de 176 pacientes estudiados de forma prospectiva y un número comparable en grandes series reunidas antes que se dispusiera de los métodos de tratamiento más modernos).

Después de unos cuantos días, las arterias que se encuentran en espasmo crónico experimentan una serie de cambios morfológicos. Las células de músculo liso de la media se vuelven necróticas y la adventicia se infiltra con leucocitos neutrofílicos, mastocitos y eritrocitos, algunos de los cuales emigran hasta una posición subendotelial (Chyatte y Sundt). Los autores apoyan la idea de que estos cambios se deben a productos de la sangre hemolizada que se infiltran hacia el interior desde la cubierta pioaracnoidea hasta la capa muscular de la arteria.

Las características clínicas del vasoespasmo cerebral dependen del vaso sanguíneo afectado, pero se caracterizan por hemiparesia o afasia fluctuantes y aumento de la confusión, que deben distinguirse de los efectos de la hidrocefalia (véase después). En el pasado se requería un arteriograma para verificar el diagnóstico, aunque no se efectuaba a menudo por el riesgo acompañante de empeorar un espasmo vascular y la facilidad con que el trastorno podía reconocerse con base en su presentación clínica. El vasoespasmo muy intenso puede observarse con técnias de MRA y CT raquídea. Una manera indirecta pero más fácil de vigilar el calibre de los vasos principales en la base del cráneo por medio de la velocidad del flujo sanguíneo es la ejecución de mediciones Doppler transcraneales. Casi todos los sujetos experimentan un gran incremento de la velocidad del flujo sanguíneo que puede identificarse por este método durante los días que siguen a la hemorragia. Sin embargo, la elevación progresiva de la velocidad de flujo en cualquier vaso (en especial si es de más de 175 cm/seg) sugiere vasoespasmo focal. Existe una correlación razonable entre estos hallazgos y el aspecto radiográfico del vasoespasmo, pero las manifestaciones clínicas de la isquemia dependen de factores adicionales, como riego sanguíneo colateral y presión de perfusión cerebral.

Hidrocefalia Si una gran cantidad de sangre pasa hacia el sistema ventricular o fluye hacia el espacio subaracnoideo basal, puede encontrar su camino hacia los ventrículos a través de los agujeros de Luschka y Magendie. Es posible que el individuo quede confuso o inconsciente como resultado de *hidrocefalia aguda*. Si sucede así, los signos clínicos mejoran en gran medida si se efectúa drenaje de los ventrículos, ya sea mediante ventriculostomía externa o, en casos seleccionados, punción lumbar. La *hidrocefalia subaguda* por bloqueo de las vías circulatorias del CSF por sangre puede aparecer dos a cuatro semanas más tarde.

Correlaciones anatomoclínicas de los aneurismas En la mayoría de los pacientes, las manifestaciones neurológicas no permiten establecer el sitio preciso del aneurisma, pero a menudo puede inferirse por la localización del coágulo principal en la tomografía. La acumulación de sangre en la cisura interhemisférica anterior indica rotura de un aneurisma de la arteria comunicante anterior; en la cisura de Silvio, aneurisma de la arteria cerebral media; en la cisterna perimesencefálica anterior, aneurisma de la arteria comunicante posterior o de la parte distal de la arteria basilar, y así sucesivamente. En algunos casos los signos clínicos ofrecen indicios respecto de la localización, como sigue: a) la parálisis del tercer nervio (ptosis, diplopía, dilatación de la pupila y estrabismo divergente) suele indicar, como ya se señaló, aneurisma en la unión de la arteria comunicante posterior con la arteria carótida interna —el tercer nervio pasa justo lateral en relación con este punto; b) la parálisis transitoria de una o ambas extremidades inferiores al principio de la hemorragia sugiere aneurisma de la arteria comunicante anterior que interfiere con la circulación de las arterias cerebrales anteriores; c) la hemiparesia o los puntos de afasia indican aneurisma en la primera bifurcación mayor de la arteria cerebral media; d) la ceguera unilateral señala aneurisma en un sitio anteromedial en relación con el círculo arterial de Willis (en el origen de la arteria oftálmica o la bifurcación de la arteria carótida interna); e) un estado de conservación de la conciencia con mutismo acinético o abulia (algunas veces acompañado de paraparesia) favorece la localización del aneurisma en la arteria comunicante anterior, con isquemia o hemorragia hacia uno o ambos lóbulos frontales o el hipotálamo (con o sin hidrocefalia aguda); f) el lado en el que el aneurisma se encuentra puede indicarse mediante la preponderancia unilateral de la cefalea o las hemorragias prerretinianas, la ocurrencia de dolor monocular o, rara vez, la lateralización de un ruido intracraneal que se escucha en el momento en que el aneurisma se rompe. La parálisis unilateral o bilateral del sexto nervio craneal suele atribuirse a elevación de la presión intracraneal y rara vez tiene valor de ubicación.

En resumen, la secuencia clínica de cefalea intensa súbita, vómito, colapso, preservación relativa del estado de alerta con pocos signos lateralizantes o sin ellos y rigidez del cuello es diagnóstica de hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma sacular.

Otros datos clínicos pueden ser de utilidad para establecer el diagnóstico correcto. Casi todos los pacientes están hipertensos durante uno o varios días después de la hemorragia, pero la hipertensión precedente es sólo un poco más común que en la población general. En ocasiones se observan niveles de presión sistólica de 200 mmHg justo después de la rotura, pero la elevación de la presión suele ser modesta y fluctúa con el grado de la cefalea. La hemorragia intracraneal espontánea con presión arterial normal debe sugerir siempre rotura de aneurisma o malformación arteriovenosa y en casos raros hemorragia hacia el interior de un tumor cerebral. La rigidez de la nuca suele presentarse, pero en algunos casos está ausente y la queja principal de dolor puede atribuirse a la región interescapular o incluso a la parte baja de la espalda, más que a la

cabeza. La exploración del fondo del ojo revela a menudo acumulaciones de sangre de superficie lisa bien definidas que cubren los vasos retinianos: las llamadas hemorragias prerretinianas o subhialoideas. Las manchas de Roth se observan de modo ocasional. Se encuentran signos bilaterales de Babinski durante los primeros días que siguen a la rotura si hay hidrocefalia. Puede observarse fiebre de 39°C durante la primera semana, pero la mayoría de los pacientes es afebril. Rara vez la sangre que escapa entra al espacio subdural y produce un hematoma, cuya evacuación puede salvar la vida.

Datos de laboratorio El estudio de CT identifica la presencia localizada o difusa en los espacios subaracnoideos o dentro del encéfalo o el sistema ventricular en más de 90% de los pacientes y en casi todos los casos en los que la hemorragia es de suficiente gravedad para ocasionar pérdida de la conciencia momentánea o persistente (fig. 34-23). Éste debe ser el primer procedimiento de investigación. La sangre puede aparecer como una sombra sutil a lo largo del tentorio o en las cisuras de Silvio o adyacentes. La gran acumulación localizada de sangre subaracnoidea o un hematoma en el tejido cerebral o dentro de la cisura de Silvio indica la localización adyacente del aneurisma y la región probable en la que el vasoespasmo subsecuente se encuentra, según se señaló antes. Cuando se visualizan mediante angiografía dos o más aneurismas, el estudio de CT puede identificar el que se rompió por la sangre que lo rodea. Asimismo, es posible demostrar hidrocefalia coexistente. La punción lumbar no es necesaria si la CT comprueba con certidumbre la presencia subaracnoidea de sangre. La MRI delinea también sangre en la secuencia de densidad de protón; después de transcurrir un día, también puede llevarse a cabo con la técnica de recuperación de inversión atenuada con líquido (secuencia FLAIR).

En todos los otros casos en que se sospecha hemorragia subaracnoidea, pero no es aparente en los estudios de imágenes, debe practicarse una punción lumbar. El CSF se torna muy sanguinolento en el transcurso de 30 minutos tras la hemorragia, con cuentas de glóbulos rojos hasta de 1 millón/mm^3 o incluso mayores. En una hemorragia relativamente menor es posible que sólo haya algunos miles de células, pero no es probable que un síndrome de dolor de cabeza muy intenso por hemorragia subaracnoidea se acompañe de menos de varios cientos de células. Probablemente tampoco es posible que un aneurisma se rompa por completo dentro del tejido cerebral sin cierto escape de sangre hacia el líquido subaracnoideo. En otras palabras, si no se observa sangre en el CSF se excluye en esencia el diagnóstico (por punción lumbar) de aneurisma sacular roto. Es posible encontrar xantocromía después de la centrifugación si transcurrieron varias horas o más desde el momento del ataque. En un paciente que comenta dolor de cabeza consistente con hemorragia subaracnoidea, pero que ocurrió varios días antes, puede ser normal el estudio de CT y encontrarse xantocromía como único hallazgo diagnóstico. A fin de establecer si existe xantocromía, debe centrifugarse el CSF en un tubo con fondo cónico y compararse con buena iluminación el sobrenadante contra agua transparente. En la experiencia de los autores no es posible confiar en que la mayor parte de los laboratorios de hospitales proporcione resultados precisos de este estudio. También es útil varios días después la MRI obtenida con la secuencia FLAIR, que demuestra sangre (es más sensible para sangre la secuencia de densidad de protón el primer día).

El problema de una "punción traumática" oculta a menudo el diagnóstico temprano y en el capítulo 2 se comentan varios auxiliares para detectar este resultado de laboratorio engañoso. En este inciso se reitera que, además de la ausencia de xantocromía, los datos más importantes son disminución de la sangre a medida que continúa la acumulación de líquido y una reducción notable del número de glóbulos rojos en tubos seriados de líquido cefalorraquídeo. Una presión de abertura normal sugiere punción de un vaso local más bien que un aneurisma roto. La combinación de hemorragia subaracnoidea y punción traumática exige muchas veces pro-

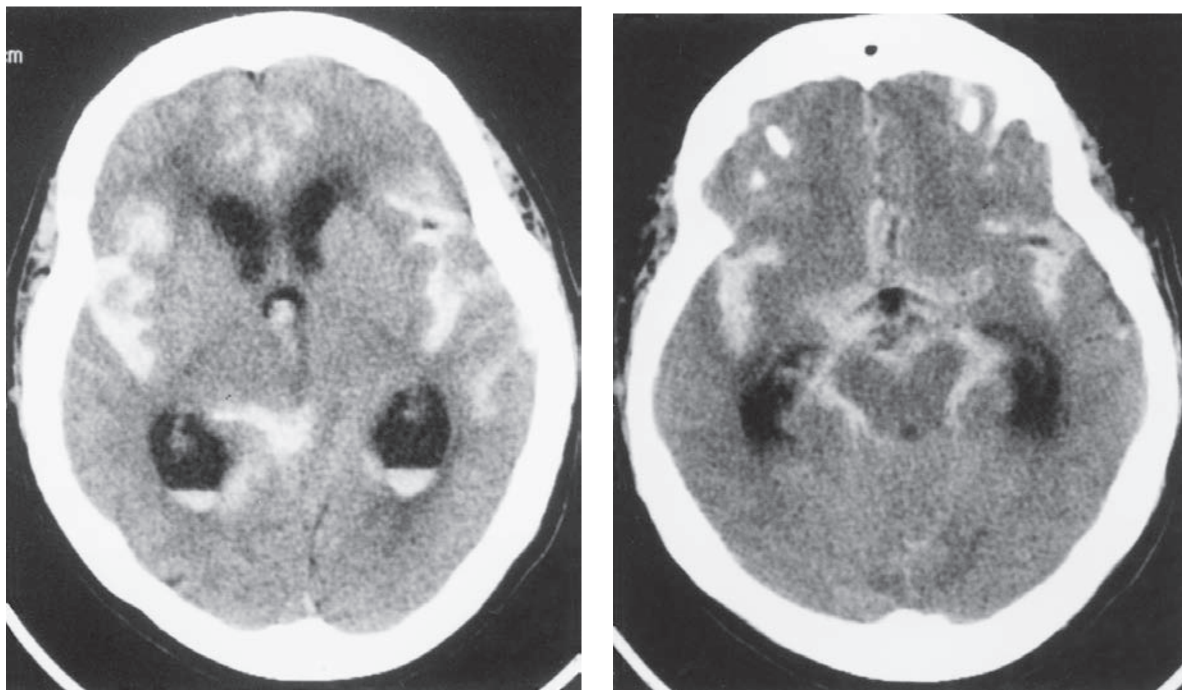


Figura 34-23. Hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma de la arteria basilar. *Izquierda,* imagen de CT axil en ventrículos laterales que muestra sangre difusa en los espacios subaracnoideos y la formación de capas dentro de los ventrículos con la resultante hidrocefalia. Hay un nivel de sangre y CSF en las astas posteriores de los ventrículos laterales, lo que es típico de una hemorragia reciente. *Derecha,* en las cisternas basales, la sangre se ve alrededor del tallo cerebral, en la porción anterior de la cisura de Silvio y la parte anterior de la cisura interhemisférica. Las astas temporales de los ventrículos laterales también están agrandadas, lo que refleja hidrocefalia aguda.

cedimientos de imágenes vasculares para resolver el problema. En los primeros días está elevada la presión del CSF, tanto como 500 mmH_2O —un hallazgo importante para diferenciar una hemorragia subaracnoidea espontánea de la punción traumática. La proporción de glóbulos blancos y rojos en el CSF suele ser igual que en la sangre circulante (alrededor de 1:700), pero en algunos pacientes se presenta una leucocitosis rápida en CSF en el transcurso de 48 horas, que en ocasiones es mayor de 1 000 células por milímetro cúbico. Las proteínas están elevadas ligeramente o de manera muy moderada y en algunos casos la glucosa está un poco reducida.

La angiografía carotídea y vertebral es el único medio preciso para demostrar un aneurisma y se logra en más de 90% de los pacientes en quienes se establece el diagnóstico correcto de hemorragia subaracnoidea espontánea por los datos clínicos. La MRI con los exploradores modernos (fig. 34-24) detecta casi todos los aneurismas de los vasos de la base y sus primeras ramas, pero es posible que aún no tenga la sensibilidad suficiente para sustituir a la angiografía convencional cuando se sospecha con solidez un aneurisma pero es muy pequeño para detectarse mediante angiografía de resonancia magnética. Incluso cuando esta última demuestra el aneurisma, el cirujano suele requerir el tipo de definición anatómica que sólo es posible obtener con la angiografía convencional. Desde luego, la tecnología de CT más reciente con infusión de contraste ha comenzado a igualar los detalles que proporciona la angiografía convencional y tiene las ventajas adicionales de mostrar la lesión en relación con el cerebro y el cráneo adyacentes en múltiples vistas (fig. 34-24).

Cambios sistémicos concomitantes La hemorragia subaracnoidea aguda se acompaña de diversas reacciones características de la circulación general, el equilibrio hídrico y la función cardiaca. Los cambios del ECG incluyen ondas T simétricas acuminadas y otras alteraciones que sugieren isquemia subendocárdica o miocárdica. Además, existe una tendencia a desarrollar hiponatremia; esta última anormalidad y su relación con el agotamiento del volumen intravascular desempeñan una función clave en el tratamiento, como se expone más adelante. Albuminuria y glucosuria pueden presentarse por unos días. Es raro que ocurra diabetes insípida en las etapas agudas pero la retención de agua o la natriuresis es más frecuente. Estas anormalidades sistémicas pueden estar presentes por algunos días. Puede haber una leucocitosis de 15 000 a 18 000 células por milímetro cúbico, pero la velocidad de sedimentación casi siempre es normal.

Evolución y pronóstico La característica sobresaliente de este trastorno es la tendencia a la repetición de la hemorragia a partir del mismo sitio. Esta amenaza malogra todos los pronósticos y domina las medidas terapéuticas modernas, pero por desgracia no parece haber manera de determinar con toda confianza los casos que presentarán hemorragia de nueva cuenta. No se conoce la causa de una hemorragia recurrente, pero tal vez se relaciona con los mecanismos naturales de formación del coágulo y lisis en el sitio de la rotura inicial, por lo general en la cúpula del aneurisma.

Los individuos con el cuadro clínico característico de hemorragia subaracnoidea espontánea, en los que no puede demostrarse la presencia de un aneurisma o una malformación arteriovenosa en el estudio angiográfico, tienen un pronóstico mucho mejor que los sujetos en los que la lesión se identifica (Nishioka y col.). En una serie de 323 casos negativos desde el punto de vista angiográfico, vigilados durante un promedio de 10 años, sólo 12 presentaron una nueva hemorragia (Hawkins y col.). Después de 22 años sobrevivía 69%. En la mayor parte de los centros la angiografía se repite de manera sistemática en varias semanas porque se ha observado que el espasmo vascular puede ocultar al aneurisma. Tiene ventajas efectuar radiografías en varias tomas diferentes con objeto de descubrir los aneurismas que quedaron ocultos por los vasos adyacentes. En la experiencia de los autores, la segunda angiografía rara vez es más reveladora si el primer estudio abarcó todos los vasos cerebrales y se tomaron varias vistas de la circulación basal; empero, los autores la realizan de cualquier forma.

Otra circunstancia clínica con resultados favorables es la *hemorragia perimesencefálica*, que describieron van Gijn y colaboradores. Las cisternas que rodean el mesencéfalo y la parte alta del puente se llenan de sangre de manera simétrica, la cefalea es leve y los signos de vasoespasmo no se desarrollan. No se encuentra aneurisma en el sitio esperado por la sangre en esta región, es decir, en la parte alta de la arteria basilar. El paciente suele evolucionar bien y tal vez no sea necesario efectuar una segunda angiografía. Se ha conjeturado que la hemorragia tiene origen venoso, no tanto una fuente aneurísmica.

En cuanto al pronóstico de la hemorragia aneurísmica, hace varias décadas McKissock y colaboradores encontraron que el estado de conciencia del paciente al momento de la arteriografía era el mejor índice aislado del resultado final y aún se considera correcto. Sus datos, representativos del estado del tratamiento de los aneurismas en el decenio de 1950 y acorde con la evolución natural antes del advenimiento de las modernas técnicas quirúrgicas y cuidados intensivos, indican que de cada 100 pacientes que llegaban al hospital y se sometían a arteriografía, 17 estaban estuporosos o comatosos y 83 parecían

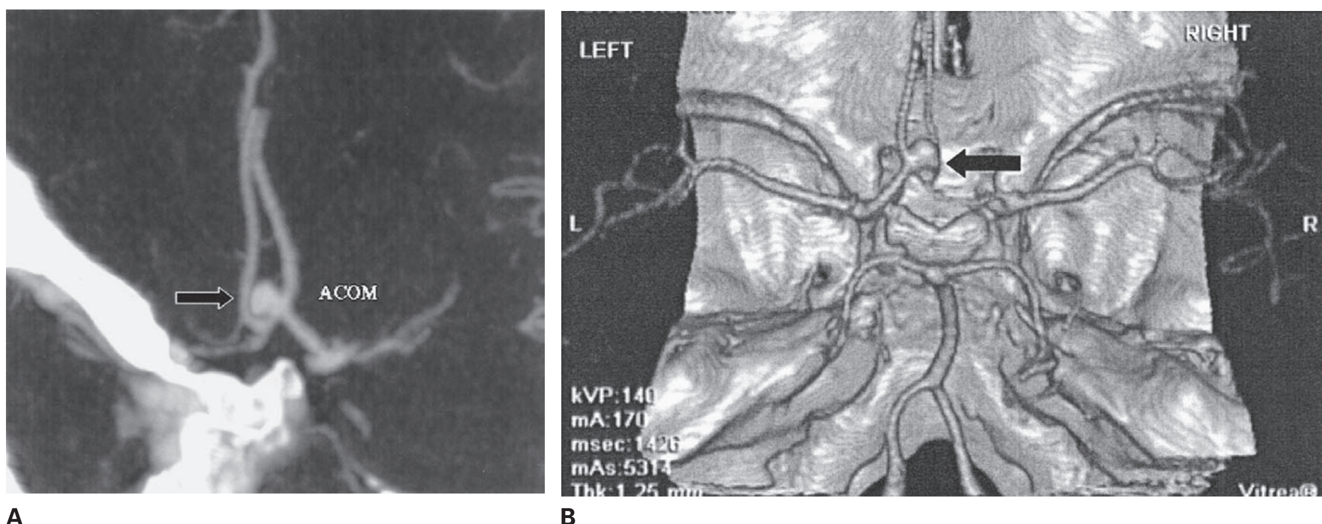


Figura 34-24. Aneurisma en baya de la arteria comunicante anterior. *A,* angiograma de resonancia magnética. *B,* angiografía con CT que muestra el aneurisma en relación con las estructuras óseas y vasculares adyacentes.

recuperarse del suceso. Al final de los seis meses siguientes habían muerto ocho de cada 100 sujetos a causa de la hemorragia original y 59 habían experimentado una recurrencia (con 40 defunciones), lo que tenía como resultado 48 defunciones en total y 52 sobrevivientes. En lo que se refiere a las recurrencias de la hemorragia, se observó que de 50 individuos vistos durante el primer día de la enfermedad, cinco sufrieron una nueva hemorragia durante la primera semana (todos murieron), ocho lo hicieron en la segunda semana (murieron cinco), seis en la tercera y la cuarta semanas (cuatro sucumbieron) y dos en las siguientes cuatro semanas (los dos murieron), lo que hace un total de 21 recurrencias (16 letales) en ocho semanas.

El informe del *Cooperative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage* (Sahs y col.) contiene un análisis más amplio de la evolución natural de la enfermedad. Este estudio se basó en la vigilancia prolongada de 568 pacientes que experimentaron hemorragia aneurísmica entre 1958 y 1965 y se trataron sólo mediante un programa médico conservador. La investigación ulterior en 1981 y 1982 descubrió que 378 fallecieron, esto es, dos terceras partes de los pacientes; 40% de las muertes se produjo durante los seis meses siguientes a la hemorragia original. En los que sobrevivieron a la hemorragia original durante el plazo mencionado las posibilidades de que el episodio recurriera durante los dos siguientes decenios fueron bastante menores que las de una población normal equivalente. Ocurrió hemorragia repetida a una tasa de 2.2% por año durante el primer decenio y 0.86% por año durante el segundo. Las crisis de hemorragia repetida fueron letales en 78% de los casos. Sin embargo, esa estadística también refleja los resultados anteriores a la era de la asistencia moderna en la unidad de cuidados intensivos neurológicos y de la microcirugía.

Cabría esperar que en los últimos años mejoren estas cifras, pero el cambio aún no es de consideración. Un estudio clínico prospectivo que efectuó el *International Cooperative Study* en 1990 con base en la observación de 3 521 pacientes (83% se sometió a intervención quirúrgica) encontró, durante la valoración a los seis meses, que 26% había fallecido y que 58% logró una recuperación de buena clase (Kassell y col.). Las causas principales de morbilidad y mortalidad fueron vasoespasmo y hemorragia repetida en quienes sobrevivieron a la hemorragia inicial.

En cuanto se refiere a una nueva hemorragia, todas las series indican que el riesgo es mayor el primer día pero se extiende durante semanas. Las observaciones de Aoyagi y Hayakawa son similares a las de otras series; estos investigadores encontraron que en 20% de los pacientes sobrevino una nueva hemorragia en el transcurso de dos semanas, con una incidencia máxima en las 24 horas siguientes al episodio inicial.

Tratamiento Depende del estado neurológico y médico general del paciente, así como de la localización y la morfología del aneurisma. De manera ideal, todos los enfermos deben someterse a obliteración del aneurisma por medios quirúrgicos, pero la mortalidad es elevada si se hallan estuporosos o comatosos (grados IV o V, véase más abajo). Antes de decidir la acción a emprender es útil valorar al individuo en relación con la escala de Botterell que depuraron Hunt y Hess y que se emplea con amplitud:

Grado I. Paciente asintomático o con cefalea ligera y cuello rígido.
Grado II. Cefalea moderada a grave y rigidez de la nuca, pero sin signos neurológicos focales o lateralizantes.
Grado III. Somnolencia, confusión y déficit focal leve.
Grado IV. Estupor persistente o semicoma, aparición temprana de rigidez de descerebración y alteraciones vegetativas.
Grado V. Coma profundo y rigidez de descerebración.

El tratamiento médico general durante la etapa aguda incluye todo o una parte de lo siguiente: reposo en cama, administración de líquidos para mantener el volumen circulatorio y la presión venosa central por arriba de lo normal, empleo de medias elásticas y ablandadores del excremento, administración de bloqueadores beta, bloqueadores de canales del calcio, nitroprusiato por vía intravenosa u otros medicamentos para reducir la presión arterial muy elevada y luego mantener la presión sistólica en 150 mmHg o menos, y administración de analgésicos para aliviar la cefalea (esta última medida reduce a menudo la hipertensión por sí sola). Es de importancia crítica prevenir la trombosis venosa sistémica, por lo general mediante el empleo de botas de compresión de las piernas completas que se insuflan de manera cíclica. El empleo de anticonvulsivos es motivo de controversia; muchos cirujanos los administran con prontitud con objeto de prevenir el riesgo de hemorragia repetida inducida por las convulsiones. Los autores casi siempre los evitan a menos que haya ocurrido una crisis convulsiva.

Los bloqueadores de canales del calcio se emplean con amplitud para reducir la incidencia de accidente vascular cerebral por vasoespasmo. En la actualidad se tiende a favorecer la administración de 60 mg de nimodipina por vía oral cada 4 horas. Aunque los bloqueadores de canales del calcio no alteran la incidencia de vasoespasmo demostrado por medios angiográficos, redujeron el número de accidentes vasculares cerebrales en cada uno de cinco estudios de distribución al azar a partir del que efectuaron Allen y colaboradores. Varios grupos usaron técnicas de angioplastia para dilatar los vasos espásticos e informaron mejoría sintomática, pero aún no se cuenta con suficientes datos controlados para juzgar el mérito y la seguridad de este procedimiento.

Los adelantos más notables se han observado en las técnicas para obliterar aneurismas, en particular los métodos con microscopio quirúrgico y endovasculares, y en la atención del volumen circulatorio. En la mayoría de los pacientes está deprimido el volumen intravascular en los días siguientes a la hemorragia subaracnoidea. A su vez, ello aumenta en grado considerable las posibilidades de infarto isquémico por vasoespasmo, aunque no altera su incidencia ni gravedad. Esta contracción del volumen puede atribuirse en parte al reposo en cama, pero también puede ser un factor la pérdida de sodio, que al parecer resulta de descarga de factor auricular natriurético (ANF), un oligopéptido potente que estimula la pérdida de sodio por los túbulos renales. Se desarrolla hiponatremia durante la primera semana que sigue a la hemorragia, pero no está claro si también se debe a los efectos natriuréticos del ANF o a la hormona antidiurética que propicia la retención de agua. El trabajo de Diringer y colaboradores sugiere que operan ambos mecanismos, pero los autores subrayan que las principales consecuencias clínicas dependen de la pérdida de volumen, y no de la hiponatremia misma.

El riesgo de una nueva rotura del aneurisma y algunos de los problemas secundarios que se originan por la pérdida masiva de sangre hacia el espacio subaracnoideo pueden evitarse si el aneurisma se oblitera con rapidez. Los cambios del equilibrio hídrico y el riesgo de un accidente vascular cerebral tardío por vasoespasmo enfatizan la importancia de la expansión de volumen temprana y la restitución de sodio mediante la administración intravenosa de soluciones cristaloides. Como lo señalaron Solomon y Fink, esto puede lograrse con seguridad relativa y sin miedo a la rotura del aneurisma si se permite que la presión arterial se incremente sólo en grado mínimo. Y, por supuesto, el reemplazo de líquidos y el aumento discreto de la presión arterial se tornan del todo seguros si el aneurisma se ocluye por medios quirúrgicos. En consecuencia, el criterio actual más común consiste en someter a operación temprana, dentro de las primeras 36 horas, a todos los pacientes en los grados I y II y después incrementar el volumen intravascular y conservar la presión arterial normal o un poco por arriba de lo normal. Esto reduce el riesgo de una nueva hemorragia, con su gran mortalidad, y ayuda a prevenir la segunda causa importante de morbilidad, el accidente vascular cerebral por vasoespasmo. El momento para operar o instituir tratamiento endovacular a los pacientes de grado III aún es motivo de controversias, pero es probable que se beneficien con el mismo criterio enérgico si su estado médico general lo permite. En los sujetos del grado IV los resultados suelen ser sombríos al margen de la evolución que sigan, pero los autores suelen evitar la

intervención quirúrgica temprana; algunos neurólogos disienten de este parecer. La inserción de drenajes ventriculares en ambas astas frontales de los ventrículos a veces transforma el estado del paciente con hidrocefalia grave en un grado más favorable y facilita la operación temprana. En manos de anestesiólogos y cirujanos vasculares cerebrales experimentados que recurren a la microdisección, la mortalidad operatoria, incluso en los pacientes de los grados III y IV, se redujo a 2 a 3%. Para encontrar una descripción detallada del enfoque operatorio para cada una de las clases principales de aneurisma sacular se remite al lector a la monografía de Ojemann y colaboradores.

Continúan en estudio otras medidas terapéuticas alternativas. Entre ellas la más promisoria es la obliteración endovascular de la luz del aneurisma. Éste es el criterio preferido para los aneurismas que son inaccesibles a la intervención quirúrgica —por ejemplo los del seno cavernoso— o para los pacientes en los que el estado médico no permite la intervención quirúrgica. Entre los diversos estudios clínicos que compararon la intervención quirúrgica con la colocación endovascular de serpentines en el aneurisma, varios demostraron una superioridad ligera de esta última. Por ejemplo, el *International Subarachnoid Aneurysm Trial Group* asignó de forma aleatoria a más de 2 000 pacientes a operación o colocación de un serpentín de platino; la tasa total de mortalidad o dependencia a un año fue de 24% en el grupo endovascular y 31% en el operado. Indudablemente, estudios adicionales aclararán los beneficios relativos de la terapéutica. Cabría comentar que la habilidad del cirujano y la calidad del cuidado posoperatorio son determinantes mayores del resultado final; es posible que la simplicidad del tratamiento quirúrgico y los adelantos en el entrenamiento de especialistas intervencionistas mejoren su ventaja con el tiempo.

Debido a la conducta actual de extirpar temprano el aneurisma, se ha abandonado por lo general el empleo antes aceptado de fármacos antifibrinolíticos como un medio para impedir la lisis del coágulo en el sitio de la rotura aneurísmica. El drenaje repetido de CSF mediante punción lumbar ya no se practica de rutina. Se efectúa una sola punción lumbar con finalidades diagnósticas si el estudio de CT es poco concluyente; después el procedimiento se practica sólo para aliviar la cefalea resistente al tratamiento o detectar la hemorragia recurrente. Como se mencionó, los pacientes con estupor o coma que tienen hidrocefalia masiva se benefician a menudo con la descompresión del sistema ventricular. Ésta se logra al principio mediante drenaje externo y puede requerir derivación permanente si la hidrocefalia reaparece. El riesgo de infección del sistema externo de la derivación es alto si permanece colocada durante más de tres días. La sustitución con un nuevo tubo, de preferencia en otro sitio, disminuye el riesgo.

Aneurismas intracraneales no rotos Con cierta frecuencia, la angiografía cerebral, los estudios de MRI, angiografía de resonancia magnética o CT que se practican por una razón no relacionada, descubren la presencia de un aneurisma sacular no roto, o bien se encuentra un segundo o tercer aneurisma durante el angiograma para valorar uno roto. Ahora se cuenta con un cuerpo de información razonable acerca de la evolución natural de estas lesiones. Wiebers y colaboradores observaron a 65 pacientes con uno o más aneurismas íntegros durante cinco años por lo menos después de su detección. La única característica clínica de importancia en relación con la rotura fue el tamaño del aneurisma. No se rompió ninguno de los 44 aneurismas menores de 10 mm de diámetro, en tanto que sí lo hicieron ocho de los 29 que medían 1 cm o más y los resultados fueron mortales en siete de los casos. Dos estudios grandes intentaron depurar estos datos estadísticos. En el *Cooperative Study of Intracranial Aneurysms*, ninguno de los aneurismas menores de 7 mm de diámetro “presentó problemas adicionales”. En un estudio cooperativo más reciente y de tamaño muy adecuado que incluyó a 4 060 personas y reunió de manera prospectiva datos durante cinco años, llevado a cabo por el *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators*, se encontró una tasa en extremo baja de roturas, alrededor de 0.1% anual, en aneurismas menores de 7 mm de diámetro, un riesgo por año de 0.5% en aneurismas entre 7 y 10 mm y un riesgo que varió de 0.6 a 3.5% en lesiones entre 13 y 24 mm (de acuerdo con la localización). El riesgo aumentó hasta el 10% en aneurismas mayores de 25 mm de diámetro. Las tasas anuales de rotura fueron más altas en todas las categorías cuando hubo una hemorragia previa en otro sitio. La localización de la lesión también influyó bastante en el riesgo de rotura, al igual que la edad creciente; como hecho notable, los aneurismas vertebrobasilares y cerebrales posteriores tuvieron una tasa de hemorragias mucho mayor que los otros. La importancia de estos datos destaca, por la comparación con el riesgo de la operación y el tratamiento endovascular, que comienza a exceder al riesgo de hemorragia en el transcurso de cinco años en los aneurismas más pequeños localizados en la circulación carotídea.

Aneurismas gigantes Como ya se indicó, se cree que estos aneurismas son anomalías congénitas incluso cuando hay ateroesclerosis considerable en sus paredes. Pueden volverse de tamaño enorme, por definición con un diámetro mayor de 2.5 cm, pero a veces del doble o el triple de esta cifra. La mayor parte se localiza en las arterias carótida, basilar, anterior o cerebral media. Crecen con lentitud por acumulación sobre el propio coágulo de sangre dentro de la luz o por la organización de la sangre superficial proveniente de fugas pequeñas. En cierto punto pueden comprimir los tejidos adyacentes, por ejemplo los del seno cavernoso, el nervio óptico o los nervios craneales más bajos. El aneurisma fusiforme gigante de la arteria mediobasilar, con signos de isquemia del tallo cerebral y parálisis de los nervios craneales bajos, es una forma en cierto grado frecuente. La coagulación dentro del aneurisma puede producir infarto isquémico en el territorio que el vaso irriga. Los aneurismas gigantes pueden romperse y producir hemorragia subaracnoidea, pero no con tanta frecuencia como los aneurismas saculares. El estudio internacional referido con anterioridad confirmó estadísticamente esta observación clínica.

El tratamiento es quirúrgico si la lesión es sintomática y accesible, mediante técnicas endovasculares si se localiza en la arteria vertebral o en la porción media de la arteria basilar. La obliteración de la luz, aunada a derivaciones, tiene éxito en manos de unos cuantos neurocirujanos vasculocerebrales, pero la morbilidad es alta. Algunos aneurismas se pueden ligar a su cuello y otros mediante ligadura o con el uso de un globo intravascular desprendible. Drake resumió su experiencia en el tratamiento de 174 de estos casos. Ojemann y colaboradores también obtuvieron resultados singulares en el tratamiento de estas lesiones mediante una combinación de técnicas quirúrgicas; en más de 40 casos, la mitad con ligadura del aneurisma y la mitad con obliteración de éste, no ocurrió ninguna muerte. Algunos se han envuelto en muselina o un material similar con resultados mixtos. Los autores han seguido durante más de 25 años a uno de estos pacientes que operó T. Sundt. Se estudian los intentos recientes para estabilizar la expansión del aneurisma mediante prótesis.

Malformaciones arteriovenosas del encéfalo

Una malformación arteriovenosa (MAV) consiste en marañas de vasos dilatados que forman una comunicación anormal entre los sistemas arterial y venoso, en realidad una fístula arteriovenosa. Se trata de anomalías del desarrollo que representan persistencia de un patrón embrionario de los vasos sanguíneos, y no es una neoplasia, pero los vasos constituyentes pueden proliferar y crecer con el paso del tiempo. Las malformaciones arteriovenosas se designan con diversos términos, como *angioma* y *aneurisma arteriovenoso*, pero son menos apropiados; *angioma* sugiere un tumor y *aneurisma* por lo general se reserva para las lesiones que se describieron en la sección precedente. Las malformaciones venosas, que consisten sólo en venas distendidas en la profundidad de la sustancia blanca, son

una entidad distinta; pueden provocar crisis convulsivas y cefaleas, pero rara vez hemorragia. Cuando la hemorragia ocurre en relación con una malformación venosa, suele deberse a una malformación cavernosa vinculada.

Las malformaciones vasculares varían en tamaño, desde una pequeña mancha de unos cuantos milímetros de diámetro que se encuentra en la corteza o la sustancia blanca hasta una masa gigantesca formada por conductos tortuosos que constituyen un cortocircuito AV de magnitud suficiente, en casos raros, para elevar el gasto cardiaco. Los vasos arteriales nutricios hipertróficos y dilatados pueden verse próximos a la lesión y abrirse camino hasta convertirse en una red de vasos sanguíneos de paredes delgadas que se conectan de manera directa con las venas que drenan. Estas últimas a menudo forman grandes conductos pulsátiles dilatados que transportan sangre arterial. Los vasos sanguíneos enmarañados interpuestos entre las arterias y las venas son anormalmente delgados y no tienen la estructura de las arterias o las venas normales. Las MAV ocurren en todas las partes del encéfalo, el tallo cerebral y el cerebelo (y médula espinal), pero las de mayor tamaño se localizan más a menudo en la porción central del hemisferio cerebral y con frecuencia crean una lesión en forma de cuña que se extiende desde la corteza hasta el ventrículo. Algunas se encuentran en la superficie dural del encéfalo o la médula espinal pero, como se comenta más adelante, resultan ser fístulas arteriovenosas directas.

Cuando ocurre una hemorragia, puede pasar la sangre al espacio subaracnoideo y dar lugar a un cuadro casi idéntico al de un aneurisma sacular roto, pero por lo general menos grave, ya que casi todas las MAV se encuentran en el tejido cerebral, es más que probable que la hemorragia también sea intracerebral y cause hemiparesia, hemiplejía, u otras alteraciones o incluso la muerte.

Las malformaciones arteriovenosas son cerca de una décima parte igual de comunes que los aneurismas saculares y casi igual de frecuentes en hombres y mujeres. Las dos lesiones —MAV y aneurismas saculares (en la arteria nutricia principal de la MAV)— se vinculan en cerca de 5% de los casos; la frecuencia se incrementa con el tamaño de la MAV y la edad del paciente (Miyasaka y col.). Rara vez las MAV se presentan en más de un miembro de una familia en la misma generación o las sucesivas.

Para una revisión de las teorías embriológicas de la formación de MAV se remite al lector al artículo de Fleetwood y Steinberg.

Características clínicas Las pricipales formas de presentación son hemorragia o convulsiones. Casi todas las MAV son clínicamente silenciosas durante mucho tiempo, pero tarde o temprano poducen una hemorragia. La primera de ellas puede ser mortal, pero en más de 90% de los casos se detiene la hemorragia y sobrevive el paciente. La tasa establecida de hemorragia en enfermos que no se tratan es de 2 a 4% por año, mucho menor que la de los aneurismas. La mortalidad en dos series mayores (Crawford y col., Ondra y col.) fue de 1 a 2% por año, pero tan alta como 6 a 9% en el año inmediato siguiente a una primera hemorragia. Se ha discutido el aumento del riesgo de rotura de una MAV durante el embarazo. Casi todas las pruebas sugieren que el riesgo no se incrementa por el embarazo solo, pero que —al igual que en el aneurisma sacular— siempre preocupan la actividad en el parto y la de Valsalva. La cefalea crónica recurrente puede ser frecuente antes de la rotura. Antes de la rotura, una molestia recurrente y crónica puede ser la cefalea. Ésta suele ser de tipo indescriptible, pero un tipo neurológico característico de migraña se presenta en cerca de 10% de los pacientes; esto es, con una frecuencia mucho mayor que en la población general. La mayor parte de las lesiones que se relacionan con cefalea del tipo de la migraña se localiza en la región parieto-occipital de un hemisferio cerebral y cerca de dos terceras partes de estos pacientes tiene antecedentes familiares de migraña.

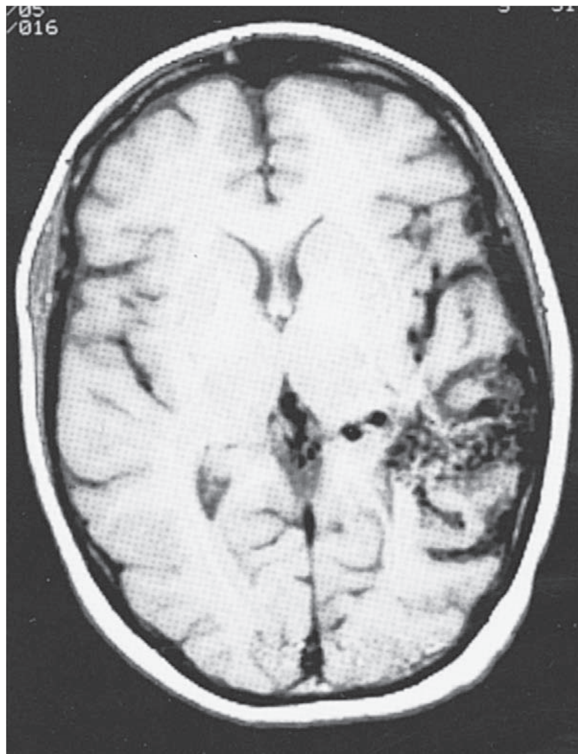
Las MAV gigantescas pueden producir un déficit neurológico de progreso lento que se debe a compresión de los tejidos vecinos por el crecimiento de la masa de vasos y la derivación de sangre a través de conductos vasculares muy dilatados ("secuestro intracerebral"), y resultar en hipoperfusión del cerebro circundante con estructura normal (Homan y col.). Cuando la vena de Galeno se agranda como resultado del drenaje de una MAV adyacente puede haber hidrocefalia. No es raro que una o ambas arterias carótidas pulsen con una fuerza extraordinaria en el cuello. El soplo sistólico que se escucha sobre una arteria carótida en el cuello o sobre la apófisis mastoides o los globos oculares en un adulto joven es casi patognomónico de MAV. Estos soplos se escuchan en cerca de 25% de los pacientes de los autores. El ejercicio que incrementa la presión de pulso puede desencadenar un soplo cuando no hay ninguno en reposo.

La presión arterial puede estar elevada o normal; es axiomático que la ocurrencia de hemorragia intracraneal con una presión arterial normal previa despierte la sospecha de MAV, pero también de rotura de aneurisma sacular, diátesis hemorrágica, amiloidosis vascular cerebral o hemorragia hacia el interior de un tumor. Rara vez la inspección de los campos visuales descubre una malformación vascular retiniana, que es coextensiva con una lesión similar del nervio óptico y las porciones basales del encéfalo. Algunas veces las MAV cutáneas, orbitarias y nasofaríngeas se conjuntan. Rara vez las radiografías de cráneo revelan calcificaciones semilunares lineales en las malformaciones de mayor tamaño.

La evolución natural de las MAV la estudiaron Ondra y colaboradores, quienes presentaron datos de todas estas malformaciones no tratadas en Finlandia en un periodo de 30 años, mientras que Crawford y colaboradores lo hicieron en Gran Bretaña. En este último estudio, que incluyó a 343 pacientes, 217 se trataron sin intervención quirúrgica y se observaron por muchos años (media de 10.4 años). La hemorragia ocurrió en 42% y las crisis epilépticas en 18%. En el transcurso de los 20 años posteriores al diagnóstico 29% murió y 27% de los sobrevivientes tuvo una secuela neurológica. Aunque la lesión esté presente desde el nacimiento, la aparición de los síntomas es más común entre los 10 y 30 años de edad; algunas veces se retrasa hasta la edad de 50 o incluso más allá. La primera manifestación clínica es una hemorragia subaracnoidea en casi la mitad de los pacientes; en 30%, una crisis convulsiva es la primera y única manifestación, y en 20% el único síntoma es la cefalea. La hemiparesia progresiva u otro déficit neurológico focal se presentan en cerca de 10% de los pacientes. En una serie de 1 000 pacientes referidos sobre todo por radiación de un haz de protones de una MAV y estudiados por el colega de los autores R. D. Adams, 464 tuvieron una hemorragia como la primera manifestación y 218 experimentaron una crisis convulsiva (en especial con lesiones frontales y frontoparietales). En 139 la lesión llamó la atención como resultado de un déficit neurológico progresivo; la mayor parte se situó en la fosa posterior o en el plano axil en el cerebro. Las cefaleas fueron un síntoma temprano en 212, pero sólo 59 de estos pacientes tuvieron una hemorragia subsecuente. La combinación de cefalea, crisis convulsivas y déficit progresivo casi siempre indica una malformación grande.

Hasta 95% de las MAV se descubre con estudios de CT si se realzan y un porcentaje aún mayor con MRI (fig. 34-25). La sensibilidad magnética de la MRI muestra áreas pequeñas de hemorragia previa alrededor de malformaciones arteriovenosas. Por lo regular se requiere una arteriografía para establecer el diagnóstico con certeza y delinea MAV mayores de 5 mm de diámetro (fig. 34-26); es posible que la MRI no reconozca las lesiones más pequeñas. Estas últimas pueden ocultarse por la hemorragia; incluso en la necropsia quizá se requiera una búsqueda cuidadosa con el microscopio de disección para encontrarlas.

Tratamiento La conducta que prefieren casi todos los centros es la extirpación quirúrgica. Un 20 a 40% de las MAV puede disecarse en bloque, con una mortalidad quirúrgica de 2 a 5% y 5 a 25% de morbilidad (véase Fleetwood y Steinberg para consultar un resu-


A

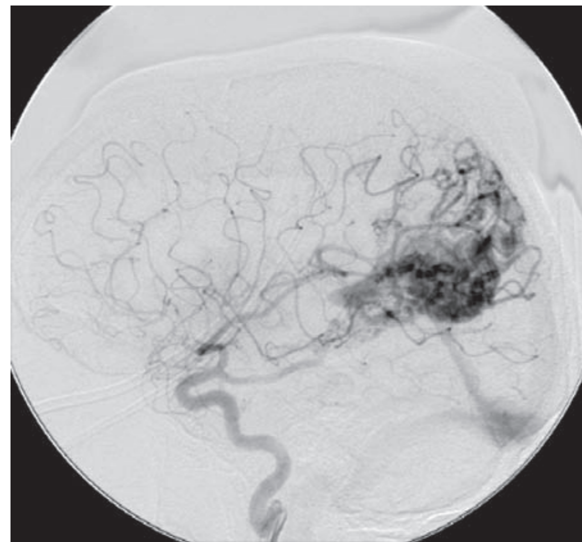

B

Figura 34-25. *A,* malformación arteriovenosa (MAV) temporal izquierda, demostrada mediante MRI. La paciente era una mujer de 59 años con molestias de dolor de cabeza durante mucho tiempo. *B,* arteriograma que muestra los grandes vasos de alimentación y drenaje y el rubor vascular característico de la malformación.

men de los resultados quirúrgicos publicados hasta 2002). En las otras, que son inaccesibles, se ha intentado obliterar los vasos malformados con ligadura de las arterias que los alimentan o mediante embolización arterial con adhesivos líquidos o material particular que se inyecta a través de un catéter con globo insertado en el vaso de alimentación. Con estos métodos no suele ser posible obliterar por completo las MAV grandes, pero son muy eficaces para reducir el tamaño de la MAV antes de la operación.

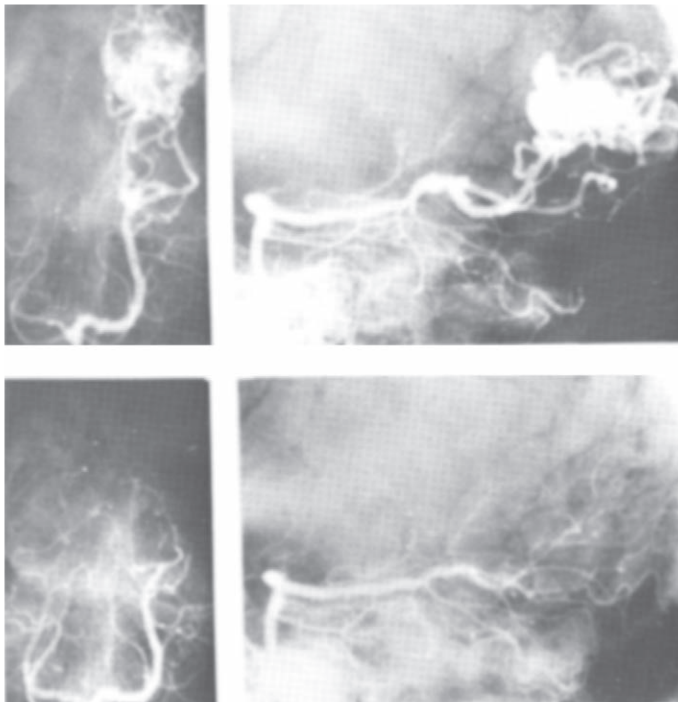


Figura 34-26. *Arriba,* angiograma de una MAV parietooccipital grande antes del tratamiento que muestra la malformación y venas de drenaje muy crecidas. *Abajo,* obliteración de la malformación dos años después del tratamiento con haz de protón.

Kjellberg y Chapman introdujeron el tratamiento de MAV en el *Massachusetts General Hospital* mediante dosis únicas de radiación subnecrosante con protón dirigida de forma estereotáxica. Otros autores adoptaron la técnica de radiocirugía con fuentes de radiación con fotón, por ejemplo acelerador lineal, cuchillo gamma y otras modalidades de radiación X enfocada, como una alternativa aceptada del tratamiento quirúrgico de lesiones situadas en regiones profundas, incluido el tallo cerebral, o en áreas "elocuentes" de la corteza. Muchas veces es posible tratar en este modo malformaciones menores de 3 cm de diámetro. La obliteración radioquirúrgica de las MAV ocurre en forma retardada, por lo general al menos 18 a 24 meses después del tratamiento. Durante este periodo inicial el paciente carece de protección contra una segunda hemorragia.

La probabilidad de éxito en el tratamiento y la naturaleza de los riesgos dependen de la localización y el tamaño de la MAV, además de la dosis de la radiación aplicada. Después de dos años 75 a 80% de las MAV menores de 2.5 cm de diámetro se oblitera. Incluso en las MAV que no se eliminan por completo el efecto de la radiación parece conferir cierta protección a largo plazo contra la hemorragia. Casi todas las más grandes se encogen o parecen menos densas. El resto no muestra cambios con este bajo nivel posológico, pero incluso en este grupo la morbilidad y mortalidad son menores que en el que no recibe tratamiento. Sin embargo, una proporción de las MAV grandes que se obliteran se recanaliza y muchas de ellas tendrán un sangrado subsecuente. En más de 250 pacientes cuyas MAV desaparecieron después del tratamiento con haz de protón no ha recurrido la hemorragia durante 10 años; en MAV más grandes (casi los 1 000 últimos

casos) tratadas en esta forma se redujo de forma notoria la frecuencia y gravedad de la hemorragia. Los resultados del tratamiento con radiación gamma enfocada han sido casi iguales. En un estudio se redujo el riesgo de hemorragia 54% entre el momento de la radiación y la obliteración de la malformación y 88% con posterioridad (Maruyama y col.)

La radiación se acompaña de dos tipos de complicaciones con una frecuencia combinada de 2 a 4%. La primera es la necrosis por radiación tardía, que es posible predecir con base en la dosis de radiación, y la segunda una congestión venosa que ocurre varias semanas o meses después del tratamiento. Esta última indica el efecto deseado de trombosis de la malformación. Ambas causan síntomas locales durante semanas o meses. Es posible reducir la necrosis por radiación tras administrar corticoesteroides, pero éstos no suelen resolver el problema vascular.

El tratamiento de las MAV por técnicas endovasculares es cada vez más aceptado, pero no está del todo evaluado. Casi todas las MAV tienen varias arterias nutricias, algunas inalcanzables para el catéter y una parte de las MAV permanece sin tratamiento. En casi todos los estudios 25% o más de las MAV, la mayoría de tamaño pequeño y mediano, se oblitera por completo, con una tasa de mortalidad inferior a 3% y morbilidad de 5 a 7%, que se compara de modo favorable con los resultados quirúrgicos. La técnica es en particular adecuada para el tratamiento de una MAV en la que hay un aneurisma en el vaso nutricio.

En fecha más reciente se considera que es más favorable el tratamiento combinado con reducción endovascular de la lesión seguida de operación o radiación. En series de pacientes en los que se utilizó esta conducta, fue factible obliterar más de 90% de las lesiones con una tasa de nueva hemorragia muy baja durante varios años. Un hecho claro es que debe individualizarse el plan de cada enfermo según sean el tamaño, localización, naturaleza de los vasos de alimentación, presencia de otras lesiones vasculares (aneurisma o MAV adicional) y edad del enfermo. Incluso así son diferentes las opiniones, de acuerdo con los recursos y experiencia locales disponibles.

Por último, cuando el principal problema es la recurrencia de crisis convulsivas, es posible tener éxito en el tratamiento con disminución o supresión de las convulsiones en una proporción muy alta de los casos. Los resultados son comparables a los de la operación y la radiación incluso cuando no se oblitera por completo la malformación arteriovenosa.

Fístulas arteriovenosas durales

Estas peculiares anormalidades vasculares ocurren en las duramadres craneal y espinal pero tienen diferentes presentaciones en cada sitio; la última forma se revisa con otras enfermedades de la médula espinal en el capítulo 46. El tipo craneal se detecta cada vez con más frecuencia gracias a los avances continuos de la imagenología de los vasos cerebrales, pero su verdadera incidencia y patogenia no se conocen del todo. Las características que la definen son radiológicas: un nido de arterias y venas anormales con derivación arteriovenosa contenido en su totalidad dentro de las hojas de la duramadre. La lesión se alimenta por medio de vasos arteriales durales que proceden de la circulación craneal interna y a menudo, de manera más prolífica, de la circulación craneal externa (arteria carótida externa y ramas musculares de la arteria vertebral). El drenaje venoso es complejo y en su mayor parte se proyecta hacia los senos venosos durales (fig. 34-27). El tránsito rápido del medio de contraste angiográfico inyectado a través de estas fístulas explica la opacificación temprana de las estructuras venosas del drenaje; en el caso de conexiones de flujo alto, esto no puede reconocerse a menos que las imágenes se tomen casi de inmediato después de la inyección. Deben inyectarse diferentes vasos nutricios potenciales para demostrar todos los conductos que se dirigen al interior de la lesión. Los estudios de CT y MRI detectan algunas veces la malformación como una región de la duramadre engrosada o resaltada, por lo general cerca de un gran seno venoso dural. En otros casos, los vasos de drenaje dilatados pueden verse sólo con la inyección de un medio de contraste o gadolinio. Es probable que muchos no se detecten con estas técnicas.

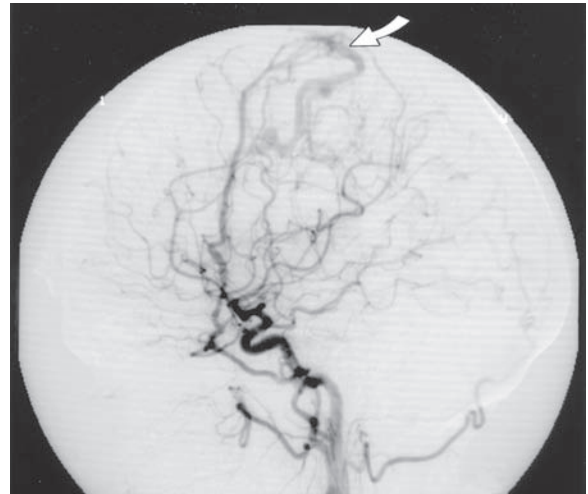


Figura 34-27. Angiograma cerebral de una malformación arteriovenosa del encéfalo. El nido está localizado en la convexidad cerebral (*flecha*). El sistema venoso del encéfalo se llena con rapidez después de inyectar el colorante en una arteria carótida interna.

El origen de estas lesiones vasculares no está definido: intervienen varios mecanismos. La mayor parte de la evidencia sugiere que algunas de estas lesiones, a diferencia de las MAV y los aneurismas cerebrales convencionales, no se originan durante el desarrollo. Los ejemplos mejor definidos son los que surgen en relación con trombosis o atresia de un seno venoso adyacente, con más frecuencia en el seno sigmoideo transverso o adyacente al seno cavernoso. Sin embargo, aún falta precisar si la anormalidad del seno dural es la causa o el resultado de la fístula dural. En algunos otros casos la fístula aparece después de una anomalía craneal contundente, muchas veces remota al sitio del impacto. Un grupo pequeño se relaciona con el síndrome de Klippel-Trenaunay o el de Osler-Weber-Rendu, enfermedades en las que su frecuente conjunción con MAV es muy conocida. Por lo general, todas estas causas pueden excluirse y el grupo más grande es el idiopático.

Un obstáculo importante para la comprensión de las MAV durales corresponde a las variadas y confusas formas mediante las cuales se presenta la lesión en la clínica. La hemorragia subdural es un modo infrecuente de presentación que algunas veces crea un coágulo grande y fatal; otra forma es la hemorragia cerebral-subaracnoidea, aunque esto ocurre con una frecuencia ni siquiera cercana a la de la hemorragia de una MAV cerebral. Sin embargo, el conocimiento de los autores del riesgo de hemorragia de fístulas durales y la evolución de las lesiones es mucho menos preciso que el de las MAV cerebrales. Al parecer, las lesiones durales que tienen el mayor riesgo de hemorragia se localizan en la fosa cerebral anterior y la incisura tentorial. Las crisis convulsivas son muy poco comunes. Un síndrome especial vinculado con MAV dural, aunque puede ocurrir también en malformaciones cerebrales de flujo alto, consiste en cefalea, vómito y papiledema, es decir, *seudotumor cerebral* (cap. 30). Un ruido craneal es infrecuente. En niños pequeños las lesiones de flujo alto pueden derivar tanta sangre como para causar insuficiencia cardiaca congestiva, de manera similar a las malformaciones de la vena de Galeno.

El tratamiento es la extirpación quirúrgica o la embolización endovascular, un procedimiento minucioso a causa de la multitud

de potenciales vasos nutricios. El procedimiento quirúrgico parece preferirse para las lesiones más pequeñas y la embolización para las más grandes e inaccesibles. El aspecto de la anticoagulación, cuando existe un flujo lento en un seno venoso que drena una malformación, aún no se determina.

Las fístulas durales del raquis, que son tan comunes como las cerebrales, representan un problema especial que se comenta en la página 1070.

Malformaciones cavernosas

Las malformaciones vasculares compuestas sobre todo por acumulaciones de venas de paredes delgadas sin vasos arteriales nutricios y poco o ningún tejido nervioso conforman un grupo importante, cerca de 7 a 8% en la serie de MAV de los autores. Las subdivisiones convencionales en los tipos cavernoso, venoso y telangiectásico no muestran utilidad. Los autores las incluyen en un grupo, que designan de manera burda como *cavernoso*. Poseen varios atributos para considerarlas por separado. Es probable que su tendencia a la hemorragia no sea menor que la de las MAV, pero es más frecuente que sea pequeña y clínicamente silenciosa. La incidencia exacta de la hemorragia es incierta pero se estima menor de 1% por año por lesión. A menudo existen anormalidades múltiples. Por lo general no se identifican en los arteriogramas. El diagnóstico se basa en sus manifestaciones clínicas y la MRI, que descubre un racimo de vasos rodeados por una zona grande de ferritina hipodensa en las imágenes de secuencia T1 (fig. 34-28), el producto de los episodios pequeños previos de hemorragia. Una cantidad pequeña pero incierta de angiomas cavernosos se relaciona con malformaciones venosas adyacentes, visualizadas mediante estudios de imagen. La falta de formación de una masa durante un periodo prolongado diferencia esta lesión de un tumor maligno que experimentó hemorragia. Cerca de la mitad de todos los angiomas cavernosos se encuentra en el tallo cerebral y con anterioridad (antes de disponer de la MRI) casi todos ellos se confundían con esclerosis múltiple a causa de la acumulación progresiva de déficit neurológicos con cada hemorragia.

Cerca de 10% de los angiomas es múltiple y 5% familiar. En una de las familias atendidas por los autores, de origen italiano, había 29 miembros afectados en tres generaciones. La herencia siguió un patrón autosómico dominante; Marchuk y colaboradores localizaron el gen anormal en el brazo largo del cromosoma 7. Como lo señalaron Labauge y colaboradores, una característica interesante de este grupo es la aparición con el tiempo de nuevas lesiones en un tercio de los enfermos. Los autores comprobaron este hecho durante el seguimiento de algunos de sus enfermos.

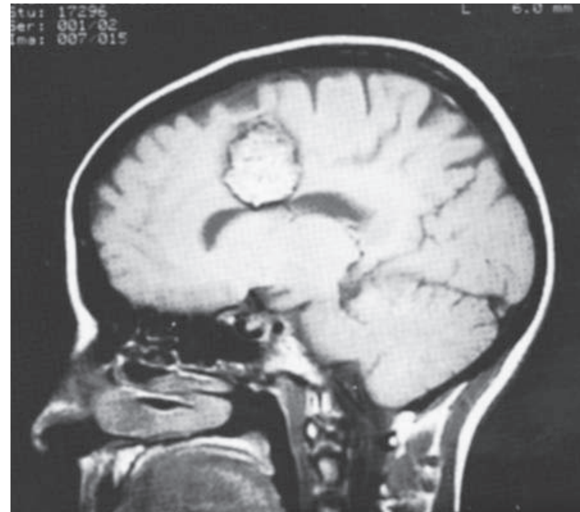
Tratamiento Los angiomas cavernosos en la superficie del encéfalo al alcance del neurocirujano, incluidos los del tallo cerebral, pueden arrancarse como racimos de uvas, con morbilidad y mortalidad bajas. Kjellberg y colaboradores trataron 89 angiomas cavernosos situados profundamente mediante radiación con dosis bajas de protón. Los autores piensan que, igual que los hemangioblastomas, estas malformaciones vasculares no responden bien a la radiación y no son factibles de tratarse mediante técnicas endovasculares.

Las lesiones que causan hemorragias recurrentes y son accesibles por medios quirúrgicos con poco riesgo suelen extirparse, pero los angiomas que se descubren de manera incidental y los inaccesibles no deben tocarse. Aunque ésta es la conducta que suele seguirse, no hay datos adecuados sobre la frecuencia y riesgo de hemorragia para determinar la decisión apropiada.

Otras causas de hemorragia intracraneal

Después de la hipertensión, el *tratamiento anticoagulante* es la causa más común de hemorragia cerebral. Las hemorragias que se desarrollan, aunque a veces se localizan en los sitios de predilección del sangrado hipertensivo, es más probable que ocurran en otros sitios, en especial los lóbulos del encéfalo. Cuando el tratamiento con warfarina es el que precipita la hemorragia, se recomienda la administración de plasma fresco congelado y vitamina K; cuando la hemorragia guarda relación con el ácido acetilsalicílico u otros agentes que afectan la función plaquetaria su control requiere la administración de plaquetas frescas, a menudo en cantidades masivas. El empleo de *agentes trombolíticos* para el tratamiento del accidente vascular cerebral se complica con hemorragia intracraneal en 6 a 20% de los casos, según sean el tiempo y la dosis de administración del fármaco y el inicio de los síntomas, como se describe en la página 694.

La *angiopatía amiloide* parece una causa de primer orden de hemorragias lobares en los ancianos, sobre todo si aparecen en sucesión o son múltiples. Varios de los pacientes de los autores ex-



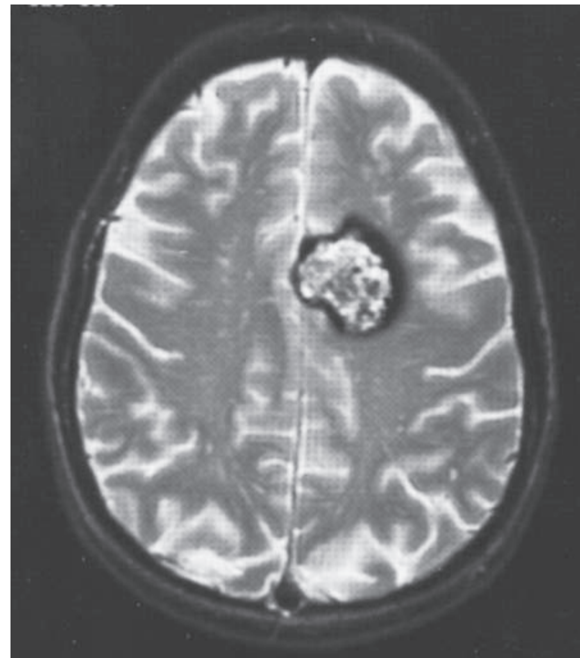


Figura 34-28. Malformación vascular cavernosa grande. La MRI en los planos sagital (*arriba*) y axil (*abajo*) demuestra una lesión frontal izquierda medial con un anillo acentuado de macrófagos cargados con hemosiderina y sin edema asociado. La mayor parte de los angiomas cavernosos es muy pequeña y en ocasiones múltiple, pero tienen las mismas características diagnósticas.

perimentaron traumatismos craneoencefálicos menores en las semanas anteriores al episodio. En el propio material de los autores sólo la impregnación intensa de los vasos con amiloide y el cambio fibrinoide de la pared vascular se acompañaron de hemorragia (Vonsattel y col.). Greenberg y colaboradores encontraron que la apolipoproteína E4, el mismo marcador que está representado en exceso en la enfermedad de Alzheimer, se relaciona con angiopatía amiloide y hemorragia intracerebral, pero otros encontraron un vínculo con el alelo E2. Contrario a lo que ya se sabía, es probable que no exista más riesgo en evacuar estos coágulos por medios quirúrgicos que en el caso de otras hemorragias cerebrales, pero la mayor parte tiene un tamaño que permite la conducta conservadora.

Diversos *trastornos hematológicos primarios* se complican también con hemorragia cerebral. Los más frecuentes son leucemia, anemia aplásica y púrpura trombocitopénica. A menudo hay hemorragias intracraneales múltiples, algunas en los espacios subdural y subaracnoideo. Como regla, la complicación anuncia un problema mortal. Otras causas menos frecuentes de hemorragia intracerebral son *hepatopatía* avanzada, uremia tratada con diálisis y linfoma. Por lo general operan varios factores en estos casos: reducción de la protrombina u otros elementos de la coagulación (fibrinógeno, factor V), supresión de la médula ósea por fármacos antineoplásicos y coagulación intravascular diseminada. Cualquier parte del cerebro puede afectarse y las lesiones hemorrágicas suelen ser múltiples. Con frecuencia también se observa evidencia de hemorragia anormal en otros sitios (piel, mucosas, riñón) en el momento en que la hemorragia cerebral ocurre. El recambio de plasma, que se emplea para tratar la miastenia grave y la enfermedad de Guillain-Barré, también disminuye el fibrinógeno sérico en grado notable, pero los autores aún no observan un solo caso de hemorragia intracerebral en más de 500 pacientes tratados de esta manera.

Debe pensarse siempre en una *hemorragia extradural y subdural aguda*, las más de las veces de origen traumático, en el paciente que, por circunstancias no identificadas, desarrolló en forma abrupta un déficit neurológico como hemiparesia o confusión, con CSF sanguinolento o sin él. El uso de anticoagulantes y las coagulopatías intrínsecas de todos los tipos implican riesgos para estas hemorragias extracerebrales. En caso de *hemorragia subdural crónica*, que puede ocurrir sin traumatismo identificable, el cuadro indefinido consiste en somnolencia, cefalea, confusión y hemiparesia leve que pueden atribuirse de modo erróneo a un accidente vascular cerebral, sobre todo en ancianos. No debe haber dudas en someter a los pacientes a estudio de CT en todos los casos en los que no puede excluirse con facilidad el diagnóstico de coágulo subdural con bases clínicas. En el sujeto que cae y se golpea la cabeza al principio de un accidente vascular cerebral puede ser difícil o imposible decidir si la sangre en el CSF se debe al accidente vascular cerebral o a la contusión cerebral. Estos trastornos se tratan con más extensión en el próximo capítulo.

Algunas veces el origen de la hemorragia intracraneal no puede identificarse desde el punto de vista clínico o patológico. En algunos casos de necropsia, la búsqueda cuidadosa bajo el microscopio de disección descubre una pequeña malformación arteriovenosa (MAV); ésta es la base para sospechar que una lesión inadvertida de este tipo podría ser la causa de la hemorragia en otros casos. La *hemorragia intraventricular primaria*, acontecimiento raro en adultos, puede ser el indicio de una malformación vascular o una neoplasia del plexo coroideo; más a menudo la hemorragia de esta clase es resultado de hemorragia periventricular, en la que la sangre entra en el ventrículo de inmediato sin producir un gran coágulo parenquimatoso.

La *hemorragia hacia el interior de tumores cerebrales primarios y secundarios* no es rara; el diagnóstico puede dificultarse cuando ésta es la primera manifestación clínica de la neoplasia. De esta manera pueden presentarse los tumores como coriocarcinoma, melanoma, carcinoma de células renales y broncógeno, adenoma hipofisario, cáncer de tiroides, glioblastoma multiforme, linfoma intravascular y meduloblastoma. La investigación cuidadosa suele descubrir qué síntomas neurológicos consistentes con crecimiento tumoral intracraneal precedieron al inicio de la hemorragia. Sobra decir que debe efectuarse una búsqueda exhaustiva en estas circunstancias para encontrar pruebas de tumor intracraneal o depósitos tumorales secundarios en otros órganos, en particular los pulmones.

El término *aneurisma micótico* designa al aneurisma consecutivo a inflamación bacteriana o micótica localizada de una arteria (Osler introdujo el término *micótico* para describir la endocarditis, pero su empleo actual es para describir una infección por hongos). Con la introducción de los antibióticos los aneurismas micóticos se volvieron menos frecuentes, pero aún se observan en sujetos con endocarditis bacteriana y personas que abusan de sustancias ilícitas por vía intravenosa. Las arterias periféricas se afectan más a menudo que las intracraneales; cerca de dos terceras partes de estas últimas se afectan en relación con la endocarditis bacteriana subaguda por estreptococos. Al parecer, el número de aneurismas micóticos secundarios a endocarditis aguda se incrementó en los últimos años. La secuencia patológica usual consiste en oclusión embólica de una arteria pequeña, que puede anunciarse por sí misma desde el punto de vista clínico como un accidente vascular cerebral isquémico, con células en el CSF. Más tarde, o como primera manifestación, la pared vascular debilitada da paso a la hemorragia subaracnoidea o cerebral. El aneurisma micótico puede aparecer sólo en una arteria o en diversas y es posible que la hemorragia recurra. Aún no se logra un consenso en cuanto al tratamiento de los aneurismas micóticos. La endocarditis o la septicemia subyacentes demandan antibioticoterapia apropiada y en por lo menos 30% de los casos tratados puede observarse la curación del problema en las angiografías sucesivas. El tratamiento debe proseguir durante seis semanas por lo menos. Algunos neurocirujanos creen en la resección de un aneurisma accesible si es solitario y la infección sistémica está bajo control. Algunos aneurismas micóticos no experimentan hemorragia y, a juicio de los autores, en estos casos siempre tiene preferencia el tratamiento médico sobre el tratamiento quirúrgico.

La entidad patológica llamada *púrpura encefálica* o cerebral (encefalorragia pericapilar), que se conoce de manera incorrecta como “encefalitis hemorrágica”, consiste en sangrados petequiales múltiples diseminados por toda la sustancia blanca del encéfalo. El cuadro clínico es el de una encefalopatía difusa, pero el diagnóstico es patológico en esencia. No aparece sangre en el CSF y el trastorno no debe confundirse con un accidente vascular cerebral. Resulta imposible establecer el diagnóstico durante la vida, pero el aspecto patológico es único y muy característico. Las lesiones de la púrpura encefálica siempre son pequeñas, de 0.1 a 2.0 mm de diámetro, y se confinan a la sustancia blanca, en particular el cuerpo calloso, el centro oval y los pedúnculos cerebelosos medios. Cada lesión se sitúa alrededor de un vaso sanguíneo pequeño, por lo general un capilar. En esta área paraadventicia se destruyen la mielina y los axones o cilindroejes y la lesión suele ser hemorrágica, aunque no siempre. No se reconocen exudados de fibrina, infiltrados perivasculares y meníngeos de células inflamatorias ni necrosis diseminada; a este respecto la púrpura encefálica difiere en esencia de la leucoencefalitis hemorrágica necrosante aguda. Por lo general, el paciente cae en estupor y coma sin signos neurológicos focales y el CSF es normal. La causa de la púrpura encefálica no está muy clara. Puede complicar la neumonía vírica, la uremia, la intoxicación con arsénico, la encefalopatía metabólica y la sepsis, pero en otros casos no hay una enfermedad relacionada.

Cabe esperar un grado de hemorragia en la leucoencefalitis hemorrágica aguda (tipo Hurst), que representa una forma extrema de encefalomielitis diseminada aguda (cap. 36), y asimismo en la encefalitis herpética (cap. 33).

Las *enfermedades inflamatorias* de arterias y venas, en especial poliarteritis nodosa, lupus eritematoso y la enfermedad de

moyamoya se acompañan algunas veces de hemorragia cerebral. La rotura de un vaso en estas circunstancias puede deberse a hipertensión o enfermedad vascular local y casi siempre se produce en sangrados próximos al parénquima cerebral, más que en el espacio subaracnoideo. Rara vez la disección intracraneal de una arteria (por lo general la vertebral) permite que escape sangre hacia el espacio subaracnoideo.

Los otros tipos de hemorragia señalados en el cuadro 34-9 no requieren más explicación.

Las hemorragias de origen *intraespinal*, todas ellas raras, pueden ser resultado de traumatismo, MAV (causa ordinaria de la hematomielia no traumática), aneurismas de la arteria espinal anterior o hemorragia hacia el interior de tumores. La hemorragia subaracnoidea espinal proveniente de una MAV puede simular un sangrado subaracnoideo intracraneal, con producción de cuello rígido, cefalea e incluso hemorragias subhialoideas. La hemorragia subaracnoidea en la que predomina el dolor interescapular o del cuello debe despertar la sospecha de aneurisma de la arteria espinal anterior, MAV espinal o angioma cavernoso. El estudio angiográfico de los vasos espinales radiculares y los orígenes de las arterias espinales anteriores a partir de las arterias vertebrales puede descubrir el origen de la hemorragia. Las extravasaciones espinales extradurales y subdurales pueden ser *espontáneas* (algunas veces en relación con artritis reumatoide), pero mucho más a menudo se deben a traumatismos, anticoagulantes o ambas cosas. El sangrado espinal extradural produce paraplejía o cuadriplejía de evolución rápida; el diagnóstico debe ser inmediato si se quiere salvar la función mediante drenaje quirúrgico del hematoma. En el capítulo 44 se estudian con mayor amplitud estos aspectos.

ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA Y ECLAMPSIA

Características clínicas

El término encefalopatía hipertensiva se aplica a un síndrome de evolución hasta cierto punto rápida consistente en hipertensión grave acompañada de cefalea, náusea y vómito, trastornos visuales, crisis convulsivas, confusión y —en los casos avanzados— estupor y coma. Las crisis convulsivas múltiples son frecuentes y pueden ser más evidentes en un lado del cuerpo que en el otro. Estos síntomas de afección cerebral difusa pueden acompañarse de signos neurológicos focales o lateralizantes, ya sea transitorios o duraderos, que deben sugerir siempre hemorragia o infarto cerebrales, es decir, las complicaciones vasculares cerebrales más frecuentes de la hipertensión crónica grave. Un conjunto de múltiples microinfartos y hemorragias petequiales (los cambios neuropatológicos básicos en la encefalopatía hipertensiva) en una región rara vez tiene como resultado hemiparesia discreta, afasia o disminución rápida de la visión. En el momento en que las manifestaciones neurológicas aparecen, la hipertensión suele llegar a la etapa maligna, con presiones diastólicas superiores a 125 mmHg, hemorragias retinianas, exudados, papiledema (*retinopatía hipertensiva* de grado IV) y pruebas de enfermedad renal y cardiaca. Sin embargo, los autores observaron casos de esta encefalopatía a presiones más bajas, en especial si la hipertensión inició de manera abrupta (véase adelante). El término *encefalopatía hipertensiva* debe reservarse para el síndrome anterior y no para referirse a cefaleas recurrentes crónicas, vértigo, crisis convulsivas, AIT o accidentes vasculares cerebrales, que muchas veces ocurren en relación con la elevación de la presión sanguínea.

La encefalopatía hipertensiva puede complicar la hipertensión de cualquier causa (enfermedad renal crónica, estenosis arterial renal, glomerulonefritis aguda, toxemia aguda, feocromocitoma, síndrome de Cushing), el consumo de cocaína o la administración de fármacos como aminofilina o fenilefrina, pero se presenta con más frecuencia en pacientes con hipertensión "esencial" que empeora con rapidez.

En la *eclampsia*, que puede considerarse una forma especial de encefalopatía hipertensiva, y la *enfermedad renal aguda*, sobre todo en niños, pueden desarrollarse síntomas encefalopáticos a niveles de presión arterial mucho más bajos que los de la encefalopatía hipertensiva de tipo "esencial". En la eclampsia las lesiones retinianas y cerebrales son las mismas que las que complican la nefroesclerosis maligna; en ambas se observa además falla de la autorregulación de las arteriolas cerebrales. Sarrel y colaboradores postulan la inhibición de un factor relajador derivado del endotelio por la hemoglobina en la patogenia de la preeclampsia. En la página 291 se exponen las convulsiones eclámpticas.

Características de laboratorio La encefalopatía hipertensiva se caracteriza por cambios característicos en los estudios de CT y MRI. Muchas veces los datos radiológicos se interpretan de manera errónea como grandes zonas de infarto o desmielinización, pero su tendencia a normalizarse con el transcurso de varias semanas es notable. Como resumieron Hauser y colaboradores, el cambio principal es incremento bilateral de la intensidad de la señal en T2 en la MRI de la sustancia blanca y la reducción de la densidad (edema) en la CT, que suele concentrarse en la porción posterior de los hemisferios (fig. 34-29). Esta afección es una de las causas de leucoencefalopatía posterior reversible. Estas imágenes características se deben a una acumulación de líquido pero, a diferencia del edema en caso de traumatismo, neoplasia o infarto, el efecto de masa es menor o no lo hay y el agua no tiende a correr a lo largo de las vías de la sustancia blanca, como el cuerpo calloso. Además, tienen lugar lesiones corticales diseminadas en una distribución de cuenca y quizá correspondan a infartos pequeños. Se observan las mismas alteraciones en la sustancia blanca y la corteza en la eclampsia (fig. 34-30) y en casos de vasoespasmo difuso debido a medicamentos simpatomiméticos y serotoninérgicos, que se discuten más adelante.

Por último, debe comentarse que la encefalopatía hipertensiva y la eclampsia han causado en ocasiones hemorragia subaracnoidea. Casi ninguno de estos casos se debe a la rotura de un aneurisma intracraneal y no son tan abrumadores como en esta última; en realidad, el dolor de cabeza relacionado con esta forma de hemorragia tiende a ser mucho más leve que en la rotura aneurísmica e incluso es posible que no se presente. Como lo describió Shah, con mayor frecuencia la hemorragia es sobre todo una característica del examen rediológico del encéfalo. Se desconoce el mecanismo.

En muchos pacientes están elevadas la presión del CSF y los valores de las proteínas, estas últimas a más de 100 mg/100 ml en muchos casos, pero no hay una reacción celular.

Fisiopatología La exploración neuropatológica puede revelar un encéfalo de aspecto bastante anormal, pero en algunos casos se encuentra edema cerebral, hemorragias de diversos tamaños o ambas cosas. En casos extremos, el cono de presión cerebelosa refleja aumento de volumen del tejido y elevación de la presión en la fosa posterior; en algunos casos la punción lumbar parece haber precipitado algunas defunciones. Desde el punto de vista microscópico se observan infartos minúsculos diseminados en el cerebro (con predilección por la base del puente) resultantes de necrosis fibrinoide de las paredes de las arteriolas y los capilares y de oclusión de sus luces por trombos de fibrina (Chester y col.). Este fenómeno se relaciona a menudo con zonas de edema cerebral. Cambios vasculares similares se encuentran en otros órganos, en particular la retina y los riñones.

Volhard atribuyó de forma original los síntomas de encefalopatía hipertensiva al vasoespasmo. Este concepto recibió apoyo de Byrom, quien demostró en ratas constricción y dila-

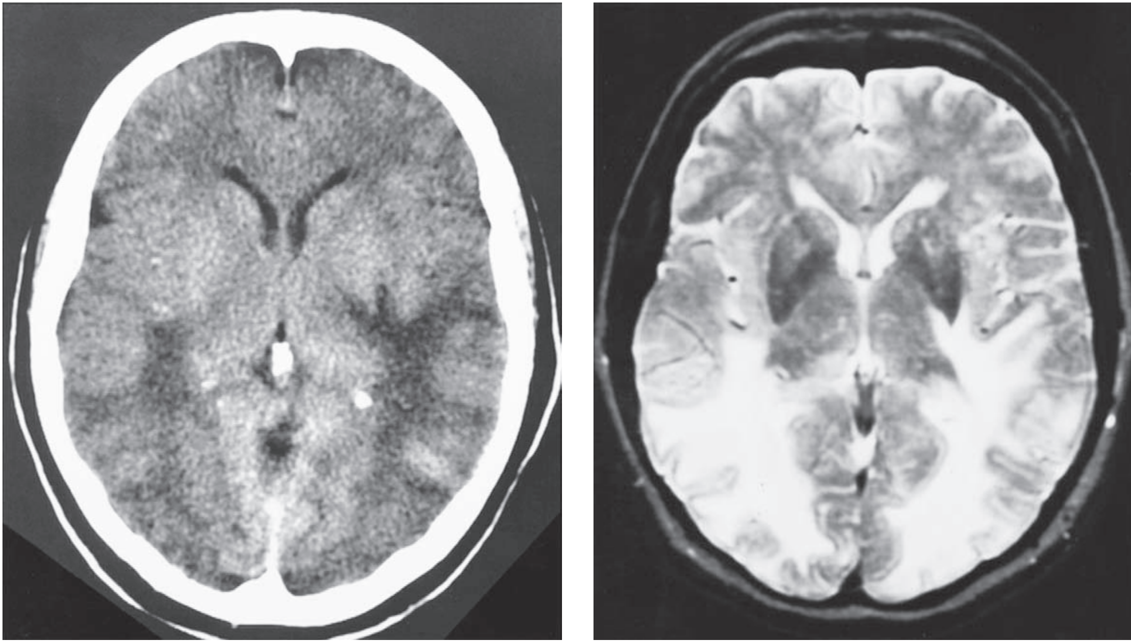


Figura 34-29. Encefalopatía hipertensiva en una mujer de 55 años de edad con dolor de cabeza y una convulsión. En el estudio de CT se observan las alteraciones características de exceso de agua en grandes regiones de la sustancia blanca (*izquierda*) y asimismo en la MRI en T2 (*derecha*). Las áreas de alteración de la señal se asocian con poco efecto de masa y tienden a concentrarse en las regiones posteriores del encéfalo. Son comunes otras lesiones corticales y subcorticales en áreas de vertiente. Es posible que haya infartos heterogéneos asociados en la corteza cerebral, como se muestra en la figura siguiente. Pueden ocurrir las mismas alteraciones en la sustancia blanca occipital en la eclampsia y por otras causas de "leucoencefalopatía posterior" (véase también pág. 1040).

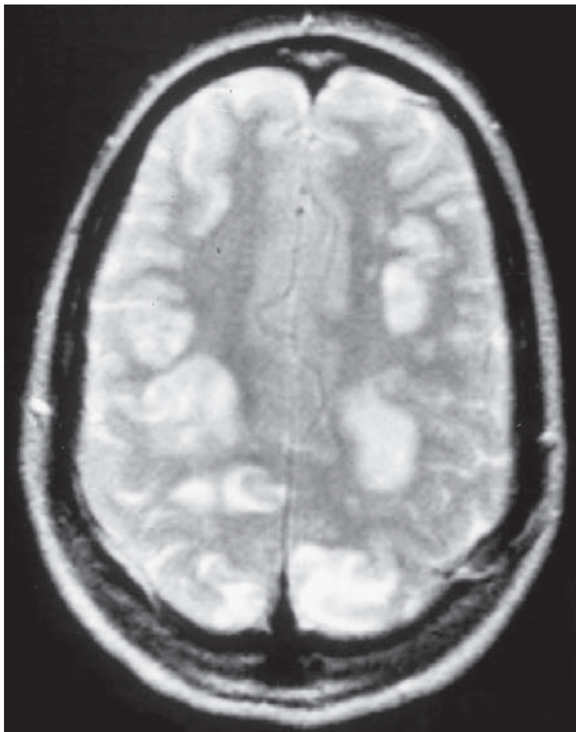


Figura 34-30. Cambios de señal en una MRI en T2 en la eclampsia. La mayor parte de los cambios vasculares y el edema se sitúan en las distribuciones limítrofes corticales entre las arterias cerebrales anterior y media. Estos hallazgos de imagenología fueron transitorios, lo mismo que un cambio ligero de la señal en las regiones subcorticales occipitales; este último es típico de la encefalopatía hipertensiva, como en la figura 34-29.

tación segmentarias de las arteriolas cerebrales y retinianas en respuesta a la hipertensión grave. Sin embargo, las observaciones de Byrom y otros indican que la causa de la necrosis de la pared vascular es la sobredistensión de las arteriolas (que pierden su capacidad adaptativa), más que la constricción excesiva de éstas (véase las revisiones de Auer y de Chester y col.). El edema cerebral parece ser resultado de exocitosis activa del agua, no tanto de la simple fuga pasiva desde los vasos sometidos a presiones elevadas.

Algunas mujeres eclámpticas sufren hemólisis, insuficiencia hepática y trombocitopenia —hemólisis, aumento de enzimas hepáticas, cifra de plaquetas baja (síndrome HELLP), una enfermedad similar a la coagulación intravascular diseminada (CID). Es compleja la interrelación entre eclampsia y HELLP respecto de las lesiones cerebrales y no se comprende por completo (véase más adelante).

Tratamiento La disminución de la presión arterial con antihipertensivos suele revertir el cuadro en uno o dos días. Con anterioridad, cuando no se disponía de antihipertensivos eficaces, el resultado final solía ser mortal. El BUN sólo está elevado ligeramente excepto en casos de insuficiencia renal y el paciente usual no tiene uremia. En mujeres eclámpticas es posible obtener los mismos resultados con la administración de sulfato de magnesio. El tratamiento consiste en medidas que reducen con rapidez la presión arterial, pero los medicamentos antihipertensivos deben usarse con cautela; un objetivo seguro es una presión de 150/100 mmHg. Puede emplearse nitroprusiato sódico por vía intravenosa a la dosis de 0.5 a 0.8 mg/kg/min; un bloqueador de canales del calcio como la nifedipina a dosis de 10 a 20 mg por vía sublingual o bloqueadores adrenérgicos beta intravenosos (se prefieren el labetalol a la dosis de 20 a 40 mg por vía intravenosa, seguido por administración de 2 mg/min, o el esmolol). Luego de estas

medidas debe suministrarse un agente antihipertensivo de acción prolongada, como un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador del canal del calcio. Si ya hay evidencias de edema cerebral y elevación de la presión intracraneal suele añadirse dexametasona a la dosis de 4 a 6 mg cada seis horas, pero sus efectos y el empleo de tratamiento hiperosmolar aún no se estudian de manera sistemática; la impresión clínica de los autores es que tienen poco efecto.

Vasoespasmo cerebral difuso y focal

Una reducción focal del calibre de los vasos basales y sus ramas proximales es una complicación muy conocida de la hemorragia subaracnoidea de acuerdo con la descripción de la página 718. El vasoespasmo también interviene en la migraña y el accidente vascular cerebral migrañoso y es una explicación para los AIT, pero con poca evidencia que lo fundamente. Se observa cierto grado de atenuación de los vasos cerebrales en la encefalopatía hipertensiva, la eclampsia y con el uso de medicamentos adrenérgicos (p. ej., fenilpropanolamina, cocaína, fármacos "triptán" para el tratamiento de la migraña), pero nunca se ha aclarado el papel de las alteraciones vasculares como causa de accidente vascular cerebral. Más adelante se comenta un padecimiento relacionado de vasculitis cerebral por fármacos simpatomiméticos. En la página 151 se menciona el problema del accidente vascular cerebral con migraña que tiene una relación compleja e incierta con el vasoespasmo.

Además de estos trastornos de causa conocida, Call y colaboradores describieron un vasoespasmo segmentario diseminado idiopático de vasos cerebrales caracterizado por dolor de cabeza intenso y episodios parecidos a AIT fluctuantes (todos los casos se tomaron de los servicios del hospital de los autores; se conoce también como síndrome de Call-Fleming en algunas publicaciones). Se afectan sobre todo la arteria cerebral media y sus ramas; el aspecto angiográfico puede confundirse con arteritis. Se han descrito varios casos similares y los autores atendieron algunos que ocasionaron un accidente vascular cerebral pequeño. En la encefalopatía hipertensiva puede haber una leucoencefalopatía posterior con imágenes de aspecto similar. En ocasiones es mínimo el dolor de cabeza. La naturaleza de esta alteración del vasoespasmo difuso idiopático se desconoce. Se sugiere una relación con la encefalopatía hipertensiva o la eclampsia posparto tardía, con base en los cambios ya mencionados en la sustancia blanca y en la observación del vasoespasmo difuso en las mujeres eclámpticas. Los pacientes que los autores han visto con este proceso, después de varias semanas de síntomas neurológicos focales fluctuantes y cefalea, se recuperan del todo o casi por completo. Con toda seguridad varios trastornos causan este tipo de vasculopatías. Se prescriben bloqueadores de canales del calcio o corticoesteroides, pero su efectividad no está determinada. Hay similitudes clínicas con el síndrome de migraña, déficit focales transitorios y pleocitosis del CSF, que se describen en la página 152; sin embargo, en casos de vasoespasmo es normal el líquido raquídeo.

En fecha reciente, Singhal y colaboradores y otros señalaron que el uso de medicamentos serotoninérgicos puede producir un síndrome similar de vasoespasmo multifocal reversible, dolor de cabeza intenso y accidente vascular cerebral. Uno de sus tres pacientes utilizaba el medicamento antimigraña sumatriptán; los otros dos tomaban antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y, además, habían utilizado medicamentos populares para el resfriado, como seudoefedrina y dextrometorfano; los autores conocen otros casos similares. Estos autores propusieron que en estos individuos ocurrió un "síndrome de serotonina", similar al que se ha observado con sobredosis de esta clase de antidepresivos.

Se piensa que los medicamentos simpatomiméticos aislados, como el efedra en suplementos alimenticios para la salud, fenilpropanolamina, seudoefedrina y cocaína, causan la misma clase de vasculopatía pero hay pocos casos bien estudiados, que se comentan en una sección posterior. En todos los casos, incluidos los mencionados, el tratamiento consiste en suspender los medicamentos agresores; se han intentado venoclisis de nitroglicerina, nitroprusiato o adrenérgicos beta, con efecto incierto.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LAS ARTERIAS CEREBRALES

Vasculitis infecciosa

En el capítulo 32 se consideraron en detalle las enfermedades inflamatorias de los vasos sanguíneos de origen infeccioso y sus efectos en el sistema nervioso. Se señaló que la sífilis meningovascular, la meningitis tuberculosa, la meningitis micótica y las formas subagudas de meningitis bacteriana (no tratada o tratada de manera parcial) se acompañan de cambios inflamatorios y oclusión de las arterias o venas cerebrales. En la meningitis sifilítica, criptococósica y tuberculosa el primer signo clínico puede ser algunas veces un accidente vascular cerebral, pero más a menudo se desarrolla mucho después que los síntomas meníngeos se establecen. La naturaleza de la vasculitis cerebral que en raras ocasiones acompaña al sida se desconoce.

Tifo, esquistosomiosis, mucormicosis, paludismo y triquinosis son causas raras de la enfermedad arterial inflamatoria que, a diferencia de las mencionadas con anterioridad, no es secundaria a infecciones meníngeas. En el *tifo y otras enfermedades por riquetsias* los cambios capilares y arteriolares y las células inflamatorias perivasculares pueden encontrarse en el encéfalo; al parecer, son subyacentes a las convulsiones, las psicosis agudas, los síndromes cerebelosos y el coma que caracterizan al trastorno neurológico en estas enfermedades. La arteria carótida interna puede ocluirse en pacientes diabéticos como parte de las infecciones orbitarias y del seno cavernoso por el agente de la *mucormicosis*. La causa de los síntomas cerebrales en caso de *triquinosis* aún no se establece. Pueden encontrarse parásitos en el cerebro; en uno de los casos de lesiones cerebrales de los autores produjeron émbolos blandos originados en el corazón y relacionados con miocarditis grave. En el *paludismo cerebral* las convulsiones, el coma y algunas veces los síntomas focales parecen deberse al bloqueo de los capilares y los precapilares por cúmulos de eritrocitos parasitados. La esquistosomiosis puede afectar las arterias cerebrales o espinales. Estas enfermedades se estudian más a fondo en el capítulo 32.

Enfermedades inflamatorias no infecciosas de las arterias craneales

Bajo este encabezado se incluye un grupo diverso de arteritis que tienen poco en común entre sí excepto su tendencia a afectar los vasos cerebrales. Un subgrupo comprende las *arteritis de células gigantes:* arteritis extracraneal (temporal), arteritis granulomatosa del encéfalo y arteritis de las ramas de la aorta, una forma de las cuales se conoce como enfermedad de Takayasu; todas se discuten en las siguientes páginas.

Un segundo grupo abarca la poliarteritis nodosa, el tipo de arteritis de Churg-Strauss, la granulomatosis de Wegener, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Behçet, la arteritis postzoster y la arteritis por sida. Estudios inmunológicos demostraron que la mayor parte de estas enfermedades se caracterizan por un depósito anormal de complejo inmunológico fijador de complemento sobre el endotelio, lo que resulta en inflamación, oclusión vascular o rotura con hemorragia. Se cree que un virus, una bacteria o un fármaco suscitan el episodio inicial en algunos casos. Algunos inmunólogos postulan que en las *arterias granulomatosas* entra en

operación un mecanismo diferente, un antígeno exógeno que induce anticuerpos que se fijan al blanco primario (la pared vascular) en forma de complejos inmunitarios, lo lesionan y atraen linfocitos y células mononucleares. Se forman células gigantes alrededor de los residuos de la pared vascular (tejido elástico, etc.). Es posible que una angitis cerebral necrosante aguda —que puede ser idiopática y que a veces complica la colitis ulcerativa y responde al tratamiento con prednisona y ciclofosfamida— pertenezca a este grupo. El caso especial del linfoma intravascular (angioendoteliosis neoplásica), que simula una vasculitis cerebral, se revisa en el capítulo 31.

Arteritis temporal (arteritis de células gigantes, arteritis craneal; véase también pág. 159) En este trastorno, no raro entre los ancianos, las arterias del sistema carotídeo externo, en particular las ramas temporales, son sitios de producción de exudado inflamatorio granulomatoso subagudo constituido por linfocitos y otras células mononucleares, leucocitos neutrofílicos y células gigantes. Las partes que más se afectan de la arteria suelen trombosarse. La tasa de sedimentación está elevada de manera característica por arriba de 80 mm/h y en ocasiones más de 120 mm/h, pero unos cuantos casos ocurren con valores menores de 50 mm/h.

La principal queja es cefalea o dolor de cabeza de algún otro tipo y además puede haber dolor, malestar y rigidez en los músculos proximales de las extremidades acompañado de sedimentación eritrocítica muy elevada. Por tanto, el cuadro clínico se sobrepone al de la *polimialgia reumática*, como se analiza en el capítulo 10. Otras manifestaciones generales menos comunes son fiebre, anorexia y pérdida de peso, malestar general, anemia y leucocitosis leve. Los casos de demencia, depresión y otras enfermedades neurológicas que se describen en la bibliografía, en opinión de los autores, parecen ser coincidencias.

La complicación principal es la oclusión de las ramas de la arteria oftálmica, que ocasiona ceguera en uno o ambos ojos y que se produce en cerca de 25% de los pacientes. En la forma más extrema se observa que la cabeza del nervio óptico está infartada, con papiledema y pérdida de la visión. Ésta es una forma de neuropatía óptica isquémica anterior que se comenta en el capítulo 10. En unos cuantos casos este fenómeno va precedido por pérdida visual fugaz que da la impresión de ataque isquémico transitorio. En ocasiones las arterias de los nervios oculares pueden afectarse y causar oftalmoplejía. En el examen de necropsia rara vez se encuentra arteritis de la aorta y sus ramas principales, incluidas las arterias carótidas, subclavias, coronarias y femorales.

La afección inflamatoria grave de las *arterias intracraneales* a partir de una arteritis temporal es poco frecuente, quizá por la falta relativa de tejido elástico en ellas, pero en casos raros ocurren accidentes vasculares cerebrales por la oclusión de las arterias carótida interna o vertebral.

El diagnóstico debe sospecharse en los pacientes ancianos que desarrollan cefalea persistente grave y elevación de la tasa de sedimentación y depende del hallazgo de una arteria craneal trombosada o engrosada hipersensible y de la demostración de la lesión en una biopsia. El procedimiento es inocuo y el diagnóstico puede requerir la obtención de muestras de ambos lados a causa de la distribución interrumpida de las lesiones granulomatosas. Schmidt y colaboradores informaron que el diagnóstico puede establecerse a menudo con ultrasonografía dúplex. En 22 de 30 casos un halo oscuro, que tal vez corresponde a edema, rodeaba a la arteria temporal afectada; seis casos mostraron oclusión o estenosis de la arteria; no hubo pruebas positivas falsas. Una considerable longitud de la arteria temporal puede insonarse mediante esta técnica, una característica en particular útil en un proceso que afecta el vaso de manera segmentaria. Según la limitada experiencia de los autores, ha sido difícil detectar estos hallazgos. También es posible que la arteriografía de las arterias carótidas externas revele las alteraciones arteríticas.

La administración de 50 a 75 mg/día de prednisona suministra alivio impresionante de la cefalea y los síntomas polimiálgicos en unos días y a veces unas horas, además de que previene la ceguera. El tratamiento debe administrarse en dosis decrecientes de manera muy gradual durante varios meses, por lo menos en algunos casos, bajo la orientación de los síntomas y la sedimentación eritrocítica. Esta última empieza a disminuir en unos días, pero rara vez lo hace por debajo de 25 mm/h.

Arteritis granulomatosa intracraneal En el transcurso de los años los autores han visto ejemplos diversos de arteritis de células gigantes de los vasos pequeños cuyo origen aún no se aclara y en los que sólo se afectan los vasos del encéfalo. El estado clínico toma diversas formas y en ocasiones se manifiesta como meningitis no febril de grado bajo con CSF estéril, seguida por infarto de una o varias partes del cerebro o el cerebelo. En otros casos se enmascara como un tumor cerebral, que evoluciona durante un periodo de semanas, o como encefalitis vírica o demencia extraña. El síndrome que se encuentra con mayor frecuencia incluye dolores de cabeza (en la experiencia de los autores variables pero en ocasiones intensos), signos cerebrales o cerebelosos focales de evolución gradual (rara vez parecidos a los del accidente vascular cerebral), confusión con pérdida de la memoria, pleocitosis y proteínas elevadas en CSF y papiledema como resultado de la elevación de la presión intracraneal (en casi la mitad de los casos). Los síntomas suelen persistir varios meses. En contraste con la arteritis temporal, el índice de sedimentación suele ser normal o sólo ligeramente elevado.

Casi en la mitad de los pacientes sólo es posible establecer el diagnóstico mediante angiografía, que demuestra un estrechamiento irregular y en algunos casos terminación roma de arterias cerebrales pequeñas (fig. 34-31). El estudio de CT y la MRI muestran múltiples alteraciones irregulares en la sustancia blanca y la corteza y lesiones corticales pequeñas; con frecuencia no es posible diferenciarlas de un tumor o un proceso infeccioso. En ocasiones, las anormalidades en la sustancia blanca se tornan confluentes y el aspecto radiológico simula enfermedad de Binswanger o encefalopatía hipertensiva. El diagnóstico suele establecerse mediante biopsia del encéfalo, que incluye una muestra de las meninges, pero incluso con el espécimen de tejido, sólo alrededor de la mitad de los ca-



Figura 34-31. Angitis granulomatosa del encéfalo. El angiograma carotídeo, en proyección lateral, muestra numerosas áreas de estrechamiento irregular y, en algunas áreas, ligera dilatación contigua ("rosario"), en particular en la arteria cerebral anterior.

sos muestra las alteraciones histopatológicas típicas; sin embargo, con frecuencia los pacientes con angiogramas normales revelan los hallazgos característicos en la biopsia. Como lo señalaron Alrawi y colaboradores, en muchos enfermos se demuestra un padecimiento alternativo, en especial encefalitis infecciosa y linfoma del encéfalo o intravascular, absceso o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. El tejido extirpado durante una operación (o biopsia del encéfalo) por sospecha de un tumor cerebral, linfoma o afección de la sustancia blanca ha mostrado en algunos casos la vasculitis característica; en otros, el diagnóstico sólo se ha establecido en la necropsia, en la que se encontraron las alteraciones en forma sorpresiva.

Los vasos afectados tienen un diámetro de 100 a 500 μm y están rodeados e infiltrados por linfocitos, células plasmáticas y otras células mononucleares; se encuentran células gigantes distribuidas en números pequeños en las capas media y adventicia o el tejido conjuntivo perivascular. El infarto del tejido cerebral puede ser indicativo de trombosis. Las meninges están infiltradas en grado variable por células inflamatorias. Algunas veces se afecta sólo una parte del encéfalo, en un caso de los autores lo estaba el cerebelo, y en otro un lóbulo frontal y el lóbulo parietal opuesto.

Entre las consideraciones más importantes se incluye la arteritis cerebral por virus de la varicela-zoster, que puede tener un aspecto radiológico similar al de las arteritis granulomatosa y de células gigantes (pág. 643). La forma vírica de arteritis es consecutiva a herpes zoster oftálmico o evoluciona en relación con él. En ocasiones, el linfoma intravascular presenta un cuadro similar.

El aspecto clínico y radiológico de la arteritis cerebral también despierta la duda de sarcoidosis, que algunas veces se limita al sistema nervioso, linfoma cerebral o intravascular, ACADISL, esclerosis múltiple o poliarteritis (angitis granulomatosa alérgica) que describieron Churg y Strauss. Sin embargo, a diferencia de algunas de estas enfermedades, los pulmones y otros órganos se respetan; no hay eosinofilia, incremento de la velocidad de sedimentación o anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) o anemia. Como ya se dijo, el linfoma cerebral del tipo intravascular y la esclerosis múltiple también son consideraciones diagnósticas desde la perspectiva clínica y radiológica.

Algunos pacientes con angitis aislada del sistema nervioso central (los que se presentan como una meningitis aséptica con infartos múltiples) responden de manera notable al tratamiento con corticoesteroides y ciclofosfamida (Moore).

Enfermedad de las ramas aórticas (enfermedad de Takayasu, tromboaortopatía oclusiva) Ésta es una arteritis inespecífica que afecta sobre todo la aorta y las grandes arterias que se originan en su cayado. Es semejante en muchos aspectos a la arteritis de células gigantes excepto por su propensión a afectar las ramas proximales de la aorta, más que las distales. La mayoría de los pacientes corresponde a mujeres asiáticas jóvenes, pero hay informes diseminados de casos en Estados Unidos, América Latina y Europa occidental. La causa precisa aún no se aclara, pero se sospecha un mecanismo autoinmunológico.

Síntomas constitucionales como malestar general, fiebre, anorexia, pérdida de peso y transpiración nocturna suelen introducir la enfermedad. La sedimentación eritrocítica se eleva durante las fases temprana y activa. Más tarde aparecen pruebas de oclusión de las arterias braquiocefálica, subclavia, carótida, vertebral y otras. Las arterias afectadas dejan de pulsar, de aquí el término alternativo *enfermedad sin pulso*. Sin embargo, debe observarse que la enfermedad sin pulso en individuos no asiáticos suele deberse a ateroesclerosis. Puede sobrevenir hipertensión cuando las arterias renales se afectan y la oclusión coronaria que se observa en estos casos por lo general es mortal. La afección de la arteria pulmonar puede producir hipertensión pulmonar. La frialdad de las manos y los pulsos radiales débiles son indicadores comunes de la enfermedad y las cefaleas son frecuentes. Las manifestaciones neurológicas habituales son visión borrosa, en especial durante la actividad física, vértigo y síndromes hemiparético y hemisensorial (Lupi-Herrera y col.). Varios autores destacan la frecuencia de los síntomas posturales, así como la escasez relativa de accidentes vasculares cerebrales mayores, a pesar de los múltiples abscesos similares a AIT. En gammagramas con radionúclidos y galio se demuestran bien los vasos inflamados en el tórax.

Los estudios de patología descubren una periarteritis, a menudo con células gigantes y fibrosis de reparación. Muchos pacientes mueren en tres a cinco años. Según Ishikawa y colaboradores, la administración de corticoesteroides durante la etapa inflamatoria aguda de la enfermedad mejora el pronóstico. La intervención quirúrgica vascular reconstructiva es útil en algunos pacientes durante las etapas tardías de la enfermedad.

Poliarteritis (periarteritis) nodosa En este trastorno se observa necrosis inflamatoria de las arterias y las arteriolas de todo el cuerpo. Sin embargo, los pulmones suelen estar indemnes, lo que constituye la base para distinguir entre esta forma de vasculitis y la angitis granulomatosa alérgica de Churg y Strauss, que se mencionó antes. Con frecuencia están afectados los *vasa nervorum* por las lesiones de la periarteritis, lo que origina una mononeuropatía múltiple o una polineuropatía de tipo axónica simétrica (pág. 1137). La afección del CNS es rara (ocurre en menos de 5% de los casos) y adopta la forma de microinfartos diseminados; el infarto macroscópico es una rareza. Las manifestaciones clínicas varían: cefalea, confusión y trastornos cognitivos fluctuantes, convulsiones, hemiplejía y signos del tallo cerebral. Los autores observaron también lesiones agudas de la médula espinal. Las lesiones del CNS y la hemorragia encefálica son raras y por lo general se presentan en un contexto de hipertensión renal.

Granulomatosis de Wegener Es una enfermedad rara de causa desconocida, que afecta como regla a adultos y muestra un predominio por varones. Sus principales características incluyen una vasculitis de desarrollo subagudo con granulomas necrosantes de las vías respiratorias superior e inferior seguida de glomerulonefritis necrosante. Las complicaciones neurológicas llegan más adelante en un tercio a la mitad de los casos y toman dos formas: a) una neuropatía periférica ya sea en un patrón de polineuropatía o, lo que es más frecuente, en un patrón de mononeuropatía múltiple (pág. 1138), y b) neuropatías craneales múltiples como resultado de la extensión directa de los granulomas nasales y sinusales hacia los nervios craneales superiores y de lesiones faríngeas a los nervios inferiores (véase pág. 1188). Las partes basilares del cráneo pueden erosionarse, con extensión del granuloma a la cavidad craneal y partes más remotas. Los accidentes vasculares cerebrales, las crisis convulsivas y la cerebritis son complicaciones neurológicas menos comunes. La paraparesia espástica, la arteritis temporal, el síndrome de Horner y el papiledema pueden observarse pero son raros (véase Nishino y col.). Las órbitas están comprometidas en 20% de los pacientes y las lesiones en este lugar simulan en términos clínicos y radiológicos seudotumor, celulitis o linfoma orbitarios. Los granulomas pulmonares son también frecuentes, por lo general asintomáticos pero evidentes en la radiografía de tórax. La vasculitis abarca arterias y venas pequeñas. Se observa necrosis fibrinoide de sus paredes e infiltración por neutrófilos e histiocitos. La tasa de sedimentación eritrocítica está elevada y lo mismo sucede con el factor reumatoide y las antiglobulinas. Se encontró que la presencia en la sangre de anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (c-ANCA) era hasta cierto punto específica y un signo muy sensible de enfermedad de Wegener, pero puede reconocerse también en el linfoma intravascular.

Un grado de éxito terapéutico en esta enfermedad antes mortal se obtiene mediante el uso de ciclofosfamida, clorambucilo o azatioprina. La ciclofosfamida en dosis orales de 1 a 2 mg/kg por día curó a 90 a 95% de los pacientes. En el desarrollo agudo los esteroides de acción rápida —prednisona, 50 a 75 mg/día— deben administrarse junto con los medicamentos inmunosupresores.

Lupus eritematoso sistémico Un aspecto importante de esta enfermedad es la afección del sistema nervioso. En la serie anatomopatológica y clínica que publicaron Johnson y Richardson estaba afectado el CNS en 75% de los casos, pero la experiencia reciente de los autores sugiere una frecuencia mucho más baja de manifestaciones clínicas. Los signos neurológicos habituales son trastornos de la función mental que incluyen alteración de la conciencia, convulsiones y signos referibles a los nervios craneales; se desarrollan más a menudo durante las etapas tardías de la enfermedad, pero pueden ocurrir también con prontitud y ser leves y transitorios. En la experiencia de los autores la hemiparesia, la paraparesia, la afasia, la hemianopsia homónima, los trastornos de los movimientos y las alteraciones de la función del hipotálamo son poco frecuentes en estos casos. Los infartos más grandes suelen ser el indicio del embolismo de la endocarditis de Libman-Sacks (trombótica no bacteriana, marántica). En algunos casos, las manifestaciones del CNS se parecen a las de la esclerosis múltiple, sobre todo cuando sólo se observa neuritis óptica y mielopatía. La presencia de anticuerpos antinucleares séricos tiene utilidad para el diagnóstico del lupus eritematoso pero por sí misma no lo constituye. El CSF es por completo normal o muestra tan sólo pleocitosis linfocítica leve e incremento del contenido de proteínas, aunque en algunos pacientes —en especial los que tienen mielopatía y neuropatía periférica— está muy elevado.

La mayor parte de las manifestaciones neurológicas se explica por los microinfartos diseminados en la corteza y el tallo cerebrales; éstos a su vez se relacionan con cambios destructivos y proliferativos de las arteriolas y los capilares. La lesión aguda es sutil; no hay necrosis fibrinoide típica de la pared vascular, como en la encefalopatía hipertensiva, ni infiltración celular. La fijación de complejos inmunitarios al endotelio es el mecanismo que se postula para la lesión vascular. Por lo tanto, los cambios no representan una vasculitis en el sentido estricto de la palabra. Otras manifestaciones neurológicas se relacionan con hipertensión, que a menudo acompaña a la enfermedad y puede precipitar hemorragia cerebral; con endocarditis, que puede originar embolismo cerebral; con púrpura trombocitopénica trombótica, que muchas veces complica la etapa terminal de la enfermedad (Devinsky y col.), y con tratamiento basado en corticoesteroides, que puede precipitar o intensificar la debilidad muscular, las convulsiones y la psicosis. En otros casos, los esteroides parecen mejorar estas manifestaciones neurológicas. Se presenta un grupo similar de problemas neurológicos en relación con el síndrome de anticuerpo antifosfolípido, que puede ser una característica del lupus o presentarse de manera independiente (véase pág. 735). Para los autores aún no es por completo clara la proporción de las características cerebrovasculares del lupus, que se explicarían a partir de la alteración de la coagulación.

Arteritis sintomática de enfermedad sistémica subyacente y reacciones medicamentosas simpatomiméticas El sida y el abuso de sustancias (en especial la cocaína) se relacionan con vasculitis cerebral semejante a la observada en la poliarteritis nodosa. Con respecto a la primera, si ocurrieron infartos profundos siempre debe considerarse una meningitis basal por tuberculosis, criptococosis o sífilis con oclusión de los vasos penetrantes. La vasculitis inducida por sustancias es difícil de distinguir de un estado más frecuente de vasoespasmo focal que pueden inducir también estos mismos agentes, como ya se analizó (pág. 730). Por último, en casos raros se encuentra vasculitis cerebral o bulbar verdaderas en relación con linfoma generalizado, en particular la enfermedad de Hodgkin. La naturaleza de este proceso no está clara, pero podría vincularse con depósito de complejos inmunitarios circulantes en las paredes de los vasos cerebrales.

Los problemas cerebrovasculares secundarios al uso de cocaína son muy variados. Es posible que ocurran convulsiones y muerte como resultado de un síndrome de delirio e hipertermia extrema. Son más interesantes los accidentes vasculares cerebrales que se presentan durante el consumo de la cocaína o justo después de él. Como lo destacan Levine y colaboradores (1991), en este caso debe diferenciarse con claridad entre las complicaciones por clorhidrato de cocaína (la forma usual de cocaína ingerible) y la variedad en alcaloide, o "*crack*". Cuando se inyecta el primero por vía intravenosa, no tanto por la vía intranasal, tiene la propensión a causar hemorragia cerebral por hipertensión aguda, similar al sangrado que suelen precipitar otros fármacos simpatomiméticos, como anfetamina y fenilpropanolamina. Pueden presentarse hemorragia subaracnoidea e intracerebral o bien se precipitan las características de la encefalopatía hipertensiva, incluidos los cambios en la sustancia blanca posterior del hemisferio cerebral que son tan notables en estudios de imágenes. Sin embargo, los accidentes vasculares cerebrales con el *crack* son casi siempre isquémicos e incluyen de manera característica el territorio de un vaso grande. Hay cierta ambigüedad entre la vasculopatía que ocasiona el *crack*, menos a menudo con clorhidrato de cocaína, y la consecutiva a anfetaminas. Sin duda, existen casos de una vasculitis cerebral inflamatoria verdadera, tal vez de un tipo por hipersensibilidad, como lo informaron Krendel y colaboradores, Merkel y colegas y otros, mediante comprobación con biopsia. El factor de confusión en estos casos es el aspecto angiográfico normal en muchos pacientes y las oclusiones de grandes vasos en otros, en contrste con las alteraciones anatompatológicas que se concentran en vasos corticales pequeños. Más aún, muchos casos parecen de un tipo enteramente diferente y muestran segmentos largos de atenuación vascular en el angiograma y sin pruebas de un proceso inflamatorio en el material de biopsia o necropsia. Es incierto el tratamiento correcto, además de disminuir la presión arterial.

La cocaína *crack* también puede causar un trastorno coreiforme ("baile por *crack*"), no diferente del que acompaña al anticuerpo antifosfolípido, pero generalizado más bien que focal (véase más adelante); casi siempre hay infartos pequeños en los núcleos basales, pero se ha sugerido asimismo un mecanismo inmunitario.

Otro tipo de arteritis de vasos pequeños aparece como un fenómeno de hipersensibilidad. A menudo se vincula con una lesión cutánea alérgica (vasculopatía de Stevens-Johnson o vasculitis leucocitoclástica). El cuadro clínico no se parece al de la poliarteritis nodosa, pero en casos raros se afectan los sistemas nerviosos central o periférico. La respuesta a los corticoesteroides es excelente.

Otra forma más de vasculitis mal definida es la que describieron Susac y colaboradores (síndrome de Susac). Es una microangiopatía que afecta sobre todo el cerebro y la retina. Las manifestaciones clínicas son síntomas psiquiátricos, demencia, sordera neurosensitiva y trastornos de la visión. La fundoscopia (oclusiones múltiples de ramas de las arterias retinianas) y la angiografía muestran evidencia de vasculopatía. Los individuos parecen responder al tratamiento con corticoesteroides. Sólo se ha examinado material de biopsia de este padecimiento.

No obstante, la crioglobulinemia esencial mixta, un trastorno vasculítico que suele afectar el sistema nervioso periférico en lugar del central, puede causar una encefalopatía.

Enfermedad de Behçet Este trastorno se considera de manera adecuada aquí puesto que en esencia es una vasculitis crónica recurrente que afecta los vasos pequeños con manifestaciones neurológicas notorias. Es más frecuente en Turquía, país en el que se describió por primera vez, y en otros países del Cercano Oriente y en Japón, pero ocurre también en toda Europa y Norteamérica, y afecta a los varones más a menudo que a las mujeres. La enfermedad se distinguió al principio por la tríada consistente en iridociclitis y úlceras bucales y genitales recurrentes, pero en

la actualidad se reconoce que es una enfermedad sistémica con síntomas mucho más amplios, incluidos eritema nodoso, tromboflebitis, poliartritis, colitis ulcerativa y diversas manifestaciones neurológicas, algunas de ellas de naturaleza encefalítica o meningítica. Los criterios diagnósticos más dignos de confianza según un grupo internacional de estudio que recopiló los datos de 914 casos de 12 centros médicos en siete países fueron ulceraciones aftosas o herpetiformes de la boca recurrentes, ulceraciones genitales recurrentes, uveítis anterior o posterior, presencia de células en el cuerpo vítreo o vasculitis retiniana y eritema nodoso o lesiones papulopustulosas.

El sistema nervioso se afecta en cerca de 30% de los sujetos con enfermedad de Behçet (Chajek y Fainaru); las principales manifestaciones son meningoencefalitis recurrente, parálisis de nervios craneales (en particular el abductor), ataxia cerebelosa y signos del fascículo corticoespinal. Puede haber episodios de disfunción diencefálica y del tallo cerebral que semejan accidentes vasculares cerebrales menores. Algunos exámenes de necropsia relacionan estos episodios semejantes al accidente vascular cerebral con focos pequeños de necrosis con infiltración perivascular y meníngea de linfocitos. También puede haber trombosis venosa cerebral. Los síntomas neurológicos suelen iniciar en forma repentina y se acompañan de pleocitosis intensa (pueden predominar los linfocitos o los neutrófilos) junto con incremento de las proteínas, pero valores normales de glucosa (uno de los pacientes de los autores tenía 3 000 neutrófilos por milímetro cúbico al principio de la meningitis aguda). Como regla, los síntomas neurológicos desaparecen por completo en varias semanas, pero tienden a reaparecer y algunos individuos acusan un déficit neurológico persistente. Rara vez el cuadro clínico es el de un estado confusional progresivo o demencia (véanse las revisiones de Alema y las de Lehner y Barnes para encontrar descripciones detalladas).

La causa de la enfermedad de Behçet se desconoce. Los autores aún no identifican partículas víricas en los bordes de una lesión bucal ulcerosa. El *International Study Group* incluye como un estudio diagnóstico importante una prueba cutánea patérgica (formación de una pústula estéril en el sitio del pinchazo con una aguja); empero, con base en la limitada experiencia estadounidense, los autores y sus colaboradores encontraron que su valor es dudoso. El tratamiento estándar consiste en administración de corticoesteroides, bajo el supuesto de una causa autoinmunitaria. Como las crisis de la enfermedad desaparecen y reaparecen de manera natural, la evaluación del tratamiento es difícil.

TROMBOSIS DE LAS VENAS Y LOS SENOS VENOSOS CEREBRALES

La trombosis de los senos venosos cerebrales, en particular del sagital superior o lateral y las venas tributarias corticales y profundas, origina diferentes síndromes neurológicos de importancia. La trombosis venosa cerebral se desarrolla en relación con infecciones del oído y los senos paranasales adyacentes o con meningitis bacterianas, como se describe en el capítulo 32. Es más común la oclusión venosa no infecciosa que resulta de uno de los múltiples estados hipercoagulables que se listan más adelante.

La oclusión de las venas corticales que son tributarias de los senos durales adopta la forma de un infarto venoso. El diagnóstico es difícil excepto en ciertos casos clínicos que favorecen la aparición de trombosis venosa, como el uso de anticonceptivos orales o los estados posparto y posoperatorios, que a menudo se caracterizan por trombocitosis e hiperfibrinogenemia. Los estados hipercoagulables también se reconocen en el cáncer (en particular del páncreas y otros órganos abdominales) y la cardiopatía congénita cianótica; la caquexia en lactantes; la enfermedad de células falciformes; el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; la enfermedad de Behçet; la mutación del factor V de Leiden; la deficiencia de proteínas S o C, la deficiencia de antitrombina III; la resistencia a la proteína C activada; la policitemia y la trombocitemia primarias o secundarias, y la hemoglobinuria paroxística nocturna. El estudio de Martinelli y colaboradores, mencionado antes en este capítulo, atribuyó 35% de los casos de trombosis de venas cerebrales a una mutación en el gen del factor V o de protrombina. Averback, que publicó siete casos de trombosis venosa en adultos jóvenes, resaltó la diversidad de las causas clínicas. Dos de sus pacientes tenían carcinoma de mama y uno colitis ulcerosa. Algunos casos son consecutivos a una lesión de la cabeza o no se explican.

El accidente vascular cerebral en un paciente que sufre cualquiera de estos trastornos debe sugerir trombosis venosa, aunque en algunos casos —por ejemplo los accidentes vasculares cerebrales posparto— las arterias ocluidas se encuentran con tanta frecuencia como las venas. La evolución algo más lenta del síndrome clínico, la presencia de lesiones cerebrales múltiples en territorios arteriales no típicos y la mayor tendencia epileptógena y hemorrágica favorecen la trombosis venosa sobre la arterial.

Trombosis de venas corticales superficiales Ciertos síndromes ocurren con suficiente regularidad para sugerir trombosis de una vena o seno particular. Las características distintivas de las *trombosis de venas corticales superficiales* aisladas son la presencia de grandes infartos hemorrágicos superficiales (corteza y sustancia blanca subyacente) y una tendencia marcada a las convulsiones parciales. Según Jacobs y colaboradores también son característicos hemiparesia, hemianopsia incompleta y afasia, cualquiera de las cuales puede fluctuar durante días. Estos síndromes variables indican la localización inconstante de las principales venas superficiales. La trombosis de la vena de Labbé causa infarto del lóbulo temporal superior subyacente y la oclusión de la vena de Trolard afecta la corteza parietal. Con gran frecuencia, en la experiencia de los autores, empeora el déficit focal inmediatamente después de una convulsión parcial. No está elevada la presión arterial, como en la oclusión de los senos venosos durales. En la actualidad, el diagnóstico se establece mediante el examen cuidadoso del venograma de MR o por la fase venosa del angiograma convencional. Debe sospecharse trombosis de venas corticales en casos de infarto hemorrágico múltiple en un hemisferio sin una causa de embolia o aterotrombosis.

Trombosis de senos durales

Trombosis de los senos sagital y lateral En la *trombosis del seno sagital* todo el síndrome puede estar constituido por hipertensión intracraneal con dolor de cabeza, vómitos y papiledema (ésta es la principal consideración en el diagnóstico diferencial del seudotumor cerebral, cap. 30) o aunarse al infarto hemorrágico. Sólo se presentan paraparesia, hemiparesia, síntomas sensoriales unilaterales o bilaterales fluctuantes o afasia cuando progresa la trombosis a venas superficiales. Ocurren convulsiones sensoriales o motoras focales o casuales por la misma razón, pero no son tan comunes como en la trombosis de venas corticales.

El cuadro radiológico común que resulta de la oclusión del seno sagital superior es de infarto hemorrágico parietal o frontal paramediano superficial bilateral o congestión venosa edematosa. En el estudio de CT con infusión de contraste se observa la falta de tinción en la parte posterior vacía del seno sagital mediante el ajuste cuidadoso de la ventana de enfoque (“signo delta vacío”). La presión de CSF se incrementa y el líquido puede estar un poco sanguinolento. La trombosis del seno lateral causa infarto hemorrágico de la convexidad del lóbulo temporal, por lo general con un considerable edema vasógeno. La CT en fase contrastada, la angiografía (fase venosa) y la angiorresonancia magnética facilitan el diagnóstico mediante la visualización directa de la oclusión venosa. Una vez que la trombosis venosa se establece, las venas

tributarias toman un aspecto de "sacacorchos" que se reconoce en la fase venosa del angiograma.

Trombosis del seno cavernoso Como se comenta en los capítulos 13 y 14, en casos de *trombosis del seno cavernoso anterior* hay quemosis y proptosis notables —con trastornos referibles a los nervios craneales III, IV, VI y la división oftálmica del V (fig. 34-32). La *trombosis del seno cavernoso posterior* que se disemina al seno petroso inferior puede causar parálisis de los nervios craneales VI, IX, X y XI sin proptosis y la inclusión del *seno petroso superior* suele acompañarse de páralisis del quinto nervio. Con trombosis del seno sagital superior, la vena yugular principal y el seno lateral o tórcula se eleva la presión intracraneal sin dilatación ventricular.

Las trombosis de los senos venosos en recién nacidos presentan problemas diagnósticos especiales. En la serie de deVeber y colaboradores, los antecedentes comunes fueron varias complicaciones perinatales, incluida una afección sistémica como deshidratación o infección graves; el resultado final fue malo. En niños pequeños los factores de riesgo variaron porque fueron más comunes trastornos del tejido conjuntivo y protrombóticos e infecciones de cabeza y cuello.

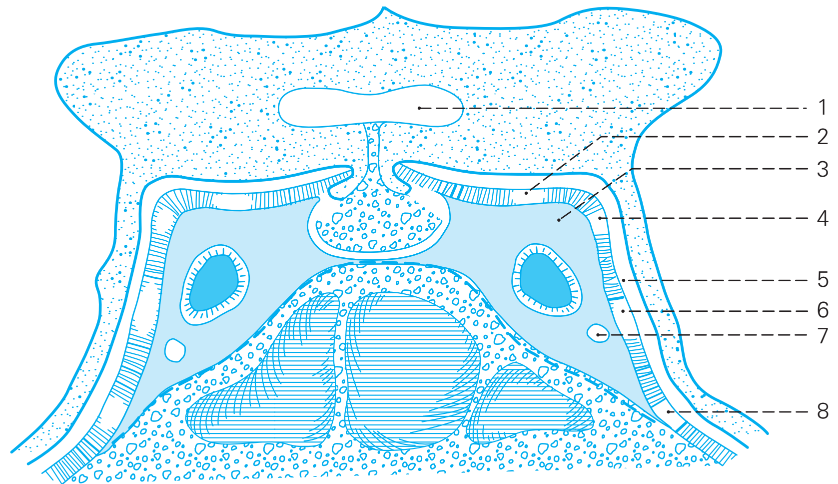


Figura 34-32. Esquema del seno cavernoso: 1) quiasma óptico, 2) nervio oculomotor, 3) seno cavernoso, 4) nervio troclear, 5) arteria carótida interna, 6) nervio oftálmico, 7) nervio abductor y 8) nervio maxilar superior. (Tomada de Krayenbühl y Yasargil, con autorización.)

Trombosis de venas cerebrales profundas La oclusión de la vena de Galeno y las venas cerebrales internas es el más raro y menos claro en clínica de los síndromes venosos. Según los pocos casos estudiados, se presenta un cuadro de infarto bitalámico, a menudo reversible, y consiste sobre todo en falta de atención, indiferencia espacial y amnesia en el caso que notificaron Benabdeljili y colaboradores y de mutismo acinético y apatia en el paciente de Gladstone y colegas. En casi todos los informes de este trastorno se resaltan los aspectos neuropsicológicos. Es notable la MRI, con una región bicircular grande de cambio de señal que incluye los tálamos. Es probable que gran parte del cambio de señal represente edema y congestión venosa reversibles, ya que puede ocurrir una mejoría clínica de consideración.

Tratamiento de la trombosis venosa cerebral El tratamiento anticoagulante que se inicia con heparina durante varios días seguida por warfarina, en combinación con antibióticos si la oclusión venosa es infecciosa (rara vez en la actualidad), salvó la vida en algunos casos, pero la mortalidad permanece elevada a causa de grandes infartos hemorrágicos venosos en 10 a 20% de los pacientes. El estudio de Einhaupl y colaboradores se inclina en favor de la anticoagulación enérgica.

La terapéutica trombolítica mediante administración venosa local o sistémica tuvo también buenos resultados en series pequeñas de casos, como en los cinco pacientes que DiRocco y colaboradores trataron con urocinasa y heparina, pero aún no se efectúa un estudio sistemático. Los autores reservan la trombólisis para los casos extremos de trombosis de los senos durales con estupor o coma y presión del CSF muy alta. Este tema lo revisaron Benamer y Bone, quienes concluyeron que la anticoagulación con warfarina debe reservarse para pacientes que se deterioran a pesar del tratamiento con heparina. Casi todos los enfermos tratados evolucionan bien, pero quizá se requieran semanas para que remitan los dolores de cabeza. Por otra parte, el coma y múltiples hemorragias cerebrales son casi siempre mortales.

Endocarditis trombótica no bacteriana (marántica) y embolia cerebral

Las vegetaciones estériles, que se refieren también como *endocarditis trombótica no bacteriana*, consisten en fibrina y plaquetas y se unen de manera laxa con las válvulas mitral y aórtica al endocardio contiguo. Son fuente común de embolismo cerebral (casi 10% de los casos de embolia cerebral, según Barron y colaboradores, pero menor en la experiencia de otros). En casi la mitad de los pacientes las vegetaciones se acompañan de una neoplasia maligna; los casos restantes ocurren en pacientes debilitados por otras enfermedades (Biller y col.). Excepto por las circunstancias en que ocurre, la embolia marántica no tiene características clínicas distintivas que permitan diferenciarla de otros tipos, aparte de que suele causar accidentes vasculares cerebrales secuenciales durante días o semanas. La naturaleza apoplética del embolismo marántico la distingue de las formas usuales de las metástasis tumorales. Es probable que los peligros del empleo de anticoagulantes en pacientes graves con enfermedad maligna diseminada superen los beneficios de este tratamiento, pero los medicamentos que evitan la agregación plaquetaria, si bien tal vez sean útiles, aún no se estudian de manera sistemática para esta alteración.

Las lesiones de las pequeñas arterias cerebrales que se observan en personas con cardiopatía reumática y que se abarcan con el término general de *arteritis reumática* aún no se caracterizan bien desde los puntos de vista clínico o patológico. Las lesiones vasculares y los microinfartos que las acompañan tal vez sean manifestaciones de embolia cerebral difusa. Quizá no existe relación con la lesión de la corea de Sydenham.

Accidente vascular cerebral como complicación de enfermedad hematológica

El encéfalo se afecta durante la evolución de muchos trastornos hematológicos, algunos de los cuales ya se mencionaron. Varios de los mejor caracterizados se discuten aquí.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos Este trastorno, en el que la migraña, la trombocitopenia, los AIT o el accidente vascular cerebral se presentan en adultos jóvenes, se estudió ya en una sección previa. No es ideal el término relacionado *anticoagulante lúpico,* ya que la mayoría de los pacientes con el anticoagulante

carece de lupus y el anticuerpo tiene una propiedad procoagulante, no anticoagulante, *in vivo*. No obstante, la principal característica de laboratorio de la enfermedad es un tiempo parcial de tromboplastina prolongado. Los estudios adicionales para anticuerpo antifosfolípido consisten en detectar anticoagulante lúpico y anticuerpo anticardiolipina; hay superposición parcial entre ellos —80% de pacientes con anticoagulante lúpico tiene anticuerpo anticardiolipina, pero menos de 50% de quienes poseen anticuerpo anticardiolipina tiene anticoagulante lúpico. En realidad, el principal antígeno relacionado no es un fosfolípido sino la glucoproteína 1-β_2 una proteína que se une a fosfolípido. El título de anticuerpo se correlaciona con el riesgo de trombosis y tabaquismo; el embarazo y el uso de anticonceptivos orales incrementan de forma adicional el riesgo. Puede haber una incidencia mayor de migraña pero se discute este hecho.

La anomalía neurológica más frecuente es el ataque isquémico transitorio, que suele tomar la forma de amaurosis fugaz (ceguera monocular transitoria) con oclusión arteriolar o venosa retiniana o sin ella (Digre y col.). Los fenómenos que semejan accidente vascular cerebral son más frecuentes en los pacientes que también tienen migraña, hiperlipidemia y anticuerpos antinucleares y en los que fuman o en las mujeres que toman anticonceptivos orales. Casi la tercera parte de los 48 pacientes que Levine y colaboradores informaron tenía trombocitopenia y 23% una prueba VDRL positiva falsa. Algunos de los fosfolípidos con los que los anticuerpos reaccionan se comparten con los factores de la coagulación, en particular la protrombina o anexina, así como con el "lupus anticoagulante" (un complejo de cardiolipina-glucoproteína). Estos anticuerpos son inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) policlonales séricas circulantes. Las lesiones vasculares ocurren sobre todo en la sustancia blanca cerebral y son infartos que se ven con mucha claridad en las imágenes de resonancia magnética. La angiografía revela oclusiones de las arterias en sitios poco frecuentes (Brey y col.). El mecanismo del accidente vascular cerebral no es del todo claro y puede derivar de émbolos que se originan en una de las hojuelas de la válvula mitral de manera similar a la endocarditis trombótica no bacteriana; de otro modo, y lo que es más probable según el punto de vista de los autores, se debe a trombosis no inflamatoria *in situ* de vasos cerebrales de tamaño medio como lo sugiere el limitado material patológico que estudiaron Briley y colaboradores.

Estos anticuerpos circulantes también pueden causar un síndrome de corea bilateral o hemicorea transitorios; algunos sujetos tienen hemiparesia ligera adicional u otros signos focales sutiles. Casi todas las personas afectadas atendidas por los autores han sido mujeres con trombocitopenia, algunas de las cuales quizás tenían lupus sistémico cuando menos a juzgar por los estudios de laboratorio (véase Cevera y col.). Es posible que sea válida una conexión directa del síndrome coreico con los anticuerpos, comparable a la propuesta en la corea de Sydenham, pero hasta el momento no se ha comprobado. Algunos casos presentan microinfartos en los núcleos basales, tal vez por vegetaciones valvulares. En estas personas puede precipitarse el síndrome por la introducción de píldoras para control de la natalidad que contienen estrógeno y mejora, por lo general en poco tiempo, con corticoesteroides o fármacos antiplaquetarios.

El *síndrome de Sneddon* consiste en lesiones de color rojo azulado intenso de *livedo reticularis* y *livedo racemosa* acompañadas de accidentes vasculares cerebrales múltiples; hasta 1992 se habían informado 126 casos. Casi todos los pacientes tienen títulos elevados de anticuerpos antifosfolípido. Aunque las lesiones cutáneas muestran una vasculopatía no inflamatoria con engrosamiento de la íntima, la enfermedad vascular cerebral oclusiva aún no se estudia de manera adecuada. En un informe de 17 de estos pacientes de Stockhammer y colaboradores ocho tuvieron accidente vascular cerebral y la MRI mostró lesiones en 16 de estos 17 sujetos. La edad de los que experimentaron accidentes vasculares cerebrales varió entre 30 y 35 años, de modo que este trastorno debe considerarse siempre en adultos jóvenes con enfermedad cerebrovascular. Muchas de las lesiones descubiertas por la MRI eran pequeñas, profundas y múltiples. Aunque los accidentes vasculares cerebrales de estos casos tienden a la recurrencia, muchos enfermos se mantienen bien durante años después del trastorno. La biopsia cutánea ayuda a establecer el diagnóstico.

Hay casos en los que es difícil distinguir las alteraciones radiológicas consecutivas a infartos pequeños recurrentes de la esclerosis múltiple, como se comenta en varias partes del capítulo 36, en la sección de enfermedades desmielinizantes. Se han sospechado, sin comprobarse, relaciones del síndrome con mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, pérdida de la audición y otros procesos.

Tratamiento En los padecimientos anteriores se ha utilizado warfarina con cierto beneficio. Khamashta y colaboradores encontraron que a fin de prevenir con efectividad los accidentes vasculares cerebrales debe conservarse la INR cerca de 3. Según el estudio que condujeron Crowther y colaboradores, una INR de 2 a 3 proporcionó el mismo grado de protección contra trombosis que valores más altos, pero en ambos grupos hubo pocos acontecimientos trombóticos y sólo un accidente vascular cerebral en 114 pacientes en un periodo aproximado de tres años. Los enfermos con trombocitopenia grave y otras coagulopatías deben tratarse con warfarina de modo muy cauteloso. Aunque se utiliza la INR para medir el grado de anticoagulación, puede alterarse por los anticuerpos; aún no se diseña un método ideal para vigilar el tratamiento. Con ciertas bases, se piensa que el ácido acetilsalicílico no protege contra el accidente vascular cerebral, pero su efecto sólo se ha analizado en unas cuantas series pequeñas. En casos "catastróficos" se han utilizado con cierto efecto globulina inmunitaria intravenosa e intercambio de plasma.

Es muy importante suprimir el tabaquismo y los compuestos que contienen estrógeno, ya que aumentan en grado considerable el riesgo de accidente vascular cerebral. En casos fulminantes puede ser útil el intercambio de plasma. En mujeres con pérdida fetal recurrente relacionada con anticuerpo antifosfolípido son preferibles el ácido acetilsalicílico y la heparina (Lockshin y Sammaritano).

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT, síndrome de Moschcowitz) Ésta es otra enfermedad poco frecuente, pero grave, de los vasos sanguíneos pequeños que se observa sobre todo en adultos jóvenes. Desde el punto de vista patológico se caracteriza por oclusiones diseminadas de las arteriolas y los capilares que afectan casi todos los órganos del cuerpo, entre ellos el encéfalo, como lo describieron Adams y colaboradores (1948). La naturaleza del material ocluyente aún no se define por completo. Se identifican componentes de la fibrina mediante técnicas inmunofluorescentes; algunos investigadores demostraron agregación plaquetaria intravascular diseminada más que trombos de fibrina. La PTT se debe a un inhibidor IgG circulante adquirido de la proteasa que parte del factor de von Willebrand; la forma familiar más rara se debe a una deficiencia constitucional de la proteasa.

Las principales características clínicas de esta enfermedad son fiebre, anemia, síntomas de enfermedad renal y hepática y trombocitopenia; esta última origina las manifestaciones hemorrágicas frecuentes (petequias y equimosis en piel, hemorragias retinianas, hematuria, hemorragia por tubo digestivo, etc.). Por lo general se encuentran síntomas neurológicos y éstos son la manifestación inicial de la enfermedad en cerca de la mitad de los casos. Confusión, delirio, convulsiones y afección del estado de alerta —en ocasiones de naturaleza remitente o fluctuante— son los signos ordinarios de trastorno del sistema nervioso y se explican con facilidad por las lesiones isquémicas microscópicas diseminadas en el encéfalo. Garrett y colaboradores resaltaron la presentación de un estado epiléptico no convulsivo en la PTT y los autores encontraron dos de estos casos. No se observó infarto considerable. En la mayoría de los pacientes que sobreviven, cabe esperar la recuperación de los déficit neurológicos focales, a menos que se identifique un infarto en la CT o la imagen de resonancia magnética. Excepto por el aumento de proteínas en algunos casos, el CSF es normal. Hasta donde saben los autores, no se desarrollan mononeuritis múltiples. El tratamiento que se recomienda es el intercambio o la administración de plasma.

Trombocitosis y trombocitemia Estos términos se refieren a un incremento de las plaquetas por arriba de 800 000 por milímetro cúbico. En general, el trastorno se considera una forma de enfermedad mieloproliferativa. En algunos individuos hay esplenomegalia, policitemia, leucemia mielógena crónica o mieloesclerosis. En varios de los pacientes de los autores no pudo encontrarse una explicación para la trombocitosis. Presentaron crisis trombóticas recurrentes cerebrales y sistémicas, a menudo de grado menor y transitorias. La citoféresis, para reducir las plaquetas, y la administración de fármacos antimitóticos (hidroxiurea), para suprimir la formación de megacariocitos, son útiles para prevenir los síntomas neurológicos. En uno de los casos seguidos por los autores había varias lesiones pequeñas en la sustancia blanca, tal vez infartos, y simulaban esclerosis múltiple.

Policitemia vera Es un trastorno mieloproliferativo cuya causa se desconoce y se caracteriza por aumento del número de eritrocitos y el volumen sanguíneo, y a menudo también por aumento de los leucocitos y las plaquetas. Este trastorno debe distinguirse de las diversas formas secundarias o sintomáticas de policitemia (eritrocitosis) en las que las plaquetas y los leucocitos se mantienen en números normales. La incidencia elevada de trombosis en caso de policitemia vera se atribuye a la viscosidad sanguínea elevada, la ingurgitación de los vasos sanguíneos y la reducción del flujo de la sangre. La mayoría de los pacientes que tienen manifestaciones vasculares cerebrales experimenta AIT y pequeños accidentes vasculares cerebrales, pero los autores han visto un caso de trombosis de un seno sagital. Con un hematócrito muy alto, puede observarse sedimentación de glóbulos rojos en los vasos retinianos. La causa de la hemorragia cerebral en esta enfermedad es menos clara, aunque se describen diversas anomalías de la función plaquetaria y la coagulación (véase Davies-Jones y col.).

Gran variedad de trastornos hematológicos —como *leucemia, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica y hemofilia*— pueden originar hemorragia cerebral. Muchas formas raras de trastornos hematológicos se complican con manifestaciones hemorrágicas; éstas las revisaron Davies-Jones y colaboradores.

Enfermedad de células falciformes Es una enfermedad hereditaria que se relaciona con la presencia de la hemoglobina S anormal en los eritrocitos. Ocurren anomalías clínicas sólo en los sujetos con enfermedad de células falciformes, por ejemplo con el estado homocigoto, y no en los que tienen el rasgo de células falciformes, que representa el estado heterocigoto. La enfermedad, limitada prácticamente a los individuos de raza negra y algunos originarios del Mediterráneo, inicia al principio de la vida y se caracteriza por "crisis" de infecciones (sobre todo meningitis neumocócica), dolor en las extremidades y el abdomen, úlceras crónicas de las piernas e infartos de los huesos y los órganos viscerales. Las complicaciones neurológicas más frecuentes son lesiones isquémicas del encéfalo, grandes y pequeñas, pero pueden ocurrir también hemorragias cerebral, subaracnoidea y subdural, y es posible que las oclusiones vasculares sean arteriales o venosas.

Coagulación intravascular diseminada (CID) Es quizás el trastorno más frecuente y grave de la coagulación que afecta al sistema nervioso. El proceso básico depende de la liberación de sustancias tromboplásticas desde el tejido dañado, lo que resulta en activación del proceso de la coagulación y formación de fibrina, en el curso del cual se consumen los factores de la coagulación y las plaquetas. Casi cualquier mecanismo que produzca lesión tisular puede dar por resultado liberación de tromboplastinas tisulares hacia la circulación. En consecuencia, la CID complica gran variedad de trastornos clínicos: sepsis abrumadora, traumatismo masivo, intervención quirúrgica cardiotorácica, golpe de calor, quemaduras, transfusiones de sangre incompatible y otros trastornos inmunológicos complejos, cetoacidosis diabética, leucemia, complicaciones obstétricas, cardiopatías congénitas cianóticas y choque de diversos orígenes.

El cambio patológico esencial en la CID es la formación de trombos diseminados de fibrina en los vasos pequeños, lo que produce numerosos infartos pequeños de muchos órganos, entre ellos el encéfalo. En ocasiones la CID se manifiesta como diátesis hemorrágica en la que las hemorragias petequiales se sitúan alrededor de pequeños vasos penetrantes. En algunos casos, la hemorragia cerebral es muy extensa, semejante a la hemorragia hipertensiva primaria. El principal motivo del sangrado es el consumo de plaquetas y diversos factores de la coagulación que ocurre durante la formación de la fibrina; además, los productos de degradación de la fibrina tienen propiedades anticoagulantes intrínsecas.

La naturaleza difusa de la lesión neurológica puede sugerir un trastorno metabólico más que vascular del encéfalo. En ausencia de una causa metabólica, infecciosa o neoplásica clara de una encefalopatía, el inicio de alteraciones neurológicas focales agudas y fluctuantes o de deterioro neurológico generalizado y algunas veces terminal durante la evolución de una enfermedad grave debe despertar la sospecha de CID y los factores de la coagulación y deben medirse los productos de degradación de la fibrina. Las cuentas de plaquetas están bajas de manera invariable y hay pruebas de consumo de fibrinógeno y otros factores de la coagulación, según lo indican los tiempos prolongados de protrombina y tromboplastina parcial.

En la enfermedad relacionada conocida como HELLP (por sus siglas en inglés), mencionada con anterioridad, las mujeres con eclampsia desarrollan insuficiencia hepática y trombocitopenia; aún no se establece la contribución de esta forma limitada de CID a los efectos eclámpticos en el sistema nervioso (véase antes la discusión de la eclampsia).

DISTINCIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD VASCULAR Y OTRAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

El diagnóstico de una lesión vascular descansa sobre todo en el reconocimiento del síndrome de accidente vascular cerebral; sin pruebas de éste, el diagnóstico siempre debe ponerse en duda. Es necesario insistir en los tres criterios mediante los cuales se identifica la aparición de un accidente vascular cerebral: a) perfil temporal del síndrome clínico, b) pruebas de enfermedad cerebral focal y c) cuadro clínico. La definición del perfil temporal requiere antecedentes claros de fenómenos premonitorios, la forma de inicio y la evolución del trastorno neurológico en relación con el estado clínico del paciente. La causa más frecuente de error diagnóstico es el historial clínico elaborado de manera inadecuada. Si se carece de estos datos, el perfil del accidente vascular cerebral puede determinarse si el periodo de observación se extiende durante unos días o unas cuantas semanas, lo que invoca la regla clínica de que el mejor instrumento diagnóstico del médico es la segunda y la tercera exploración.

Existen unas cuantas categorías de enfermedades neurológicas cuyo perfil temporal simula trastornos vasculares cerebrales. La migraña puede hacerlo, pero el historial suele ofrecer el diagnóstico. Una crisis puede ir seguida por un déficit focal prolongado (parálisis de Todd) pero rara vez es el suceso inicial en un accidente vascular cerebral; el cuadro en el que estos síntomas ocurren y su curso subsecuente aclaran la situación clínica. Se presentan episodios que semejan accidente vascular cerebral durante la evolución de ciertos trastornos metabólicos hereditarios (enfermedad de Fabry, homocistinuria, enfermedad mitocondriásico). No resulta difícil diferenciarlos por los signos miopáticos y neurológicos relacionados y los defectos metabólicos característicos. No es raro que se manifiesten de manera precipitada tumores, infecciones, fenómenos inflamatorios, degeneraciones y deficiencias nutricionales, aunque pocas

veces una metástasis cerebral produce un déficit focal de aparición abrupta (véase más adelante). Desde luego, los traumatismos ocurren de manera repentina pero no suelen ofrecer problemas para el diagnóstico. En la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes puede haber un inicio repentino o una exacerbación de los síntomas, pero la mayor parte se observa en un grupo de edad y bajo un cuadro clínico diferentes. A la inversa, el inicio de un suceso similar al accidente vascular cerebral con síntomas cerebrales en un adulto joven debe despertar siempre la sospecha de enfermedad desmielinizante. El accidente vascular cerebral que se desarrolla durante varios días suele progresar de manera escalonada, con incrementos repentinos de los déficit. El curso lento y gradual cuesta abajo durante un periodo de dos semanas o más indica que la lesión tal vez no sea vascular, sino más bien neoplásica, desmielinizante, infecciosa (absceso) o granulomatosa, o un coágulo subdural.

En cuanto a los *déficit neurológicos focales* de la enfermedad vascular cerebral, muchas enfermedades no vasculares pueden inducir síntomas muy parecidos y el diagnóstico no puede basarse sólo en este aspecto del cuadro clínico. No obstante, ciertas combinaciones de signos neurológicos, si se ajustan a un patrón neurovascular —por ejemplo el síndrome bulbar lateral— marcan de manera confiable la enfermedad como de naturaleza vascular oclusiva.

A muchos accidentes vasculares cerebrales trombóticos los anteceden AIT que, si se reconocen, son diagnósticos de esta forma de enfermedad vascular. Es esencial diferenciar el AIT de las crisis convulsivas, el síncope, los ataques de pánico, la migraña neurológica y los ataques de vértigo laberíntico porque un error al hacerlo puede resultar en estudios arteriográficos innecesarios e incluso un procedimiento quirúrgico.

Con muy pocas excepciones, la presencia de *sangre en el CSF* señala una lesión vascular cerebral (y rara vez vascular espinal), en tanto puedan excluirse el traumatismo y la punción lumbar *traumática*. La *cefalea* es frecuente en la enfermedad vascular cerebral; ocurre no sólo con hemorragia sino también con trombosis, disecciones arteriales y, rara vez, con embolias. Las convulsiones no suelen ser la manifestación premonitoria, la primera manifestación o la única de un accidente vascular cerebral, pero pueden ocurrir durante las primeras horas después del infarto o la hemorragia intracraneal. La *pérdida breve del estado de alerta* (5 a 10 min) es rara en el accidente vascular cerebral y se observa sólo en caso de insuficiencia arterial basilar y como suceso inicial en la rotura de aneurisma o una hemorragia intracerebral primaria. En el último caso se reafirma una depresión en el estado de conciencia y entonces es progresiva. Es difícil atribuir ciertos trastornos neurológicos al accidente vascular cerebral —por ejemplo diabetes insípida, fiebre, hemianopsia bitemporal, parkinsonismo, mioclono generalizado, caídas repetidas y parálisis de nervios craneales aislados— y su presencia puede ayudar a excluir del diagnóstico diferencial de enfermedad vascular.

Por último, el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular debe establecerse siempre con base en datos positivos y no por exclusión.

Algunos trastornos se confunden tan a menudo con enfermedades vasculares cerebrales que requieren consideración más a fondo. Cuando no hay antecedentes de traumatismo, la cefalea, la somnolencia, la confusión leve y la hemiparesia del coágulo subdural pueden atribuirse a un "accidente vascular cerebral pequeño" y el paciente quizá no reciba tratamiento quirúrgico inmediato. En el hematoma subdural los síntomas y los signos suelen desarrollarse en forma gradual durante un periodo de días o semanas. El grado de cefalea, obnubilación y confusión es desproporcionadamente mayor que el déficit neurológico focal, que tiende a ser indefinido y variable hasta la parte tardía de la evolución del hematoma. Si el paciente cayó al suelo y se lesionó la cabeza al momento del inicio del accidente vascular cerebral quizá sea imposible descartar la presencia de un hematoma subdural complicado tan sólo con bases clínicas, en cuyo caso la CT y la MRI suelen ser diagnósticas. No se comete el error diagnóstico contrario si se recuerda que los pacientes con un hematoma subdural rara vez muestran hemiplejía total, monoplejía, hemianestesia, hemianopsia homónima o afasia. Si estos signos focales se encuentran, y sobre todo si se desarrollaron de manera repentina, el hematoma subdural no es la explicación.

Un tumor cerebral, en especial un glioblastoma multiforme o un linfoma de crecimiento rápido, puede producir una hemiplejía grave en una o dos semanas. Asimismo, el déficit neurológico debido a carcinoma metastático del encéfalo puede evolucionar con rapidez, casi a un ritmo parecido al del accidente. Más aún, en casos raros, a la hemiplejía la pueden preceder episodios transitorios de déficit neurológicos, que no se diferencian de los ataques isquémicos transitorios (AIT). Sin embargo, en ambos trastornos, un interrogatorio detallado indica que los síntomas evolucionaron de manera gradual; si fueron salteados, casi siempre ocurrieron convulsiones. La radiografía de tórax suele mostrar un tumor primario o secundario y un aumento del índice de sedimentación sugiere la existencia de un proceso patológico sistémico oculto. La ausencia de un historial detallado también puede propiciar el error diagnóstico opuesto, es decir, confundir un accidente vascular cerebral que evoluciona con relativa lentitud (casi siempre por oclusión de la arteria carótida interna o basilar) con un tumor. Una vez más, los estudios de CT e MRI suelen aclarar el problema. Un absceso cerebral o una lesión inflamatoria necrótica —por ejemplo encefalitis herpética o toxoplasmosis— también pueden desarrollarse en poco tiempo.

A menudo la aparición de múltiples accidentes vasculares cerebrales pequeños se atribuye a la *demencia senil* de tipo Alzheimer con bases insuficientes e incorrectas. Si las lesiones vasculares son la causa, el interrogatorio y la exploración física descubren casi de inmediato evidencias de uno o varios episodios de accidente vascular cerebral y déficit neurológicos focales para explicar por lo menos en parte el síndrome. En ausencia de antecedentes de desarrollo de signos neurológicos episódicos o focales, no se justifica atribuir la enfermedad vascular cerebral a la demencia senil, en particular accidentes vasculares cerebrales pequeños en áreas silenciosas. La *arterioesclerosis cerebral* es otro término que se emplea con frecuencia para explicar estos cambios mentales; la implicación (incorrecta) es que la propia arterioesclerosis produce lesión isquémica del sistema nervioso con pérdida de la función intelectual pero sin ningún otro déficit neurológico. Si en realidad la causa es la arterioesclerosis (ateroesclerosis) cerebral debe contarse con pruebas de ella en forma de accidentes vasculares cerebrales en algún momento en el curso de la enfermedad, y a menudo en el corazón (infarto del miocardio, angina de pecho) o las piernas (claudicación intermitente, pérdida de pulsos). Con frecuencia se encuentran lesiones vasculares y de la enfermedad de Alzheimer, en cuyo caso hay dificultades para determinar en qué extensión cada una es la causa del déficit neurológico. Varios estudios demostraron un aumento de la incidencia o una evolución acelerada de la demencia de Alzheimer en presencia de lesiones vasculares concurrentes, pero se requieren más estudios a fin de confirmar este concepto.

En hasta 10% de los casos ocurren crisis convulsivas recurrentes como resultado del accidente vascular cerebral (*epilepsia posinfarto*, pág. 740). Cuando el historial clínico o la exploración física no identifican evidencias del accidente vascular cerebral original, como suele suceder, o si las convulsiones no se observan o quedan por detrás de un incremento temporal del déficit neurológico (parálisis de Todd), el diagnóstico de otro accidente vascular cerebral o un tumor puede establecerse de manera errónea.

Otros trastornos diversos que en ocasiones se consideran accidentes vasculares cerebrales son parálisis de Bell; ataques de Stokes-Adams; ataques graves de vértigo laberíntico; oftalmoplejía diabética; parálisis cubital, radial o peronea agudas; embolia de una extremidad, y arteritis temporal acompañada de ceguera.

Por el contrario, ciertas manifestaciones de los accidentes vasculares cerebrales pueden interpretarse en forma incorrecta como manifestaciones de algún otro trastorno neurológico. La *disfagia* puede ser una característica sobresaliente en el infarto bulbar lateral; si este síndrome no se tiene en cuenta, quizá se efectúe una búsqueda radiológica infructuosa de una causa esofágica o faríngea. Asimismo, el *dolor facial o una sensación de ardor*, que se deben a la afección del

núcleo trigeminal espinal, pueden atribuirse de manera errónea a una enfermedad del seno. A menudo se presenta *cefalea*, algunas veces intensa, como pródromo de un accidente vascular cerebral trombótico o una hemorragia subaracnoidea; a menos que se confirme lo anterior, puede establecerse el diagnóstico de migraña. Las *crisis de mareos, el vértigo, el vómito o las crisis intermitentes breves* de pérdida del equilibrio a causa de enfermedad vascular del tallo cerebral pueden atribuirse a neuronitis vestibular, enfermedad de Ménière, síncope de Stokes-Adams o gastroenteritis. La descripción detallada del ataque suele evitar este error. No es raro diagnosticar de forma errónea como neuropatía periférica una notoria monoplejía focal de origen cerebral, que sólo causa debilidad de la mano o el brazo o caída del pie.

En presencia de coma, la distinción entre las enfermedades vasculares y otras anormalidades neurológicas plantea problemas especiales. Si el paciente se halla comatoso cuando se lo ve por primera vez, y no se cuenta con un historial clínico adecuado, es necesario distinguir entre las lesiones vasculares cerebrales y todas las otras causas de coma que se describieron en el capítulo 17 y que se comentan en seguida.

PROBLEMAS CLÍNICOS FRECUENTES EN LA ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

De manera inevitable, la mayoría de los pacientes recibe la primera atención de clínicos que tal vez no sean expertos en todos los puntos finos de las enfermedades vasculares cerebrales. Surgen situaciones en las que deben tomarse decisiones de importancia crítica en cuanto a intervenciones, como anticoagulación, investigación ulterior de laboratorio y consejo y pronóstico ofrecidos a los familiares. Las siguientes son algunas de las situaciones que los autores encontraron de utilidad para los estudiantes, los residentes y los médicos sin especialización en este campo.

El paciente con antecedentes de ataque isquémico o accidente vascular cerebral pequeño El individuo puede funcionar de manera normal cuando se examina, pero el historial clínico o los procedimientos radiológicos verifican que en algún momento experimentó un accidente vascular cerebral o un AIT. El problema consiste en saber cuáles son las medidas que deben aplicarse para reducir el riesgo de accidentes vasculares cerebrales ulteriores. Esto es en particular problemático si se piensa ejecutar un procedimiento quirúrgico. Un AIT focal breve, de varios minutos o menos de duración, o la aparición de crisis estereotípicas casi siempre representan estenosis grave de la arteria carótida interna en el lado del hemisferio cerebral afectado. Si los síntomas son recientes, pueden ser la advertencia de que ocurrirá una oclusión completa. El riesgo inmediato de oclusión se reduce si el AIT ocurrió muchas semanas antes. El criterio inicial consiste en establecer la permeabilidad de las arterias carótidas mediante ultrasonido o angiorresonancia magnética. Si el diámetro está reducido en más de 70% cuando se compara con un segmento normal adyacente del vaso, y tal vez si se encuentra una placa gravemente ulcerada pero no estenótica a nivel crítico, la intervención quirúrgica carotídea (o angioplastia) es aconsejable. Si ocurrió un solo AIT que duró más de una hora o la exploración neurológica descubre signos menores relacionados con la región del hemisferio afectado por el AIT, lo indicado es emprender la búsqueda del origen del émbolo. Los estudios diagnósticos apropiados incluyen ECG, ecocardiograma transesofágico, vigilancia en busca de arritmias cardiacas, ultrasonido de las arterias carótidas y CT o MRI si no se efectuaron antes. Se instituye anticoagulación preventiva (warfarina) si el origen del coágulo se localiza dentro de las cavidades cardiacas o si hay fibrilación auricular. Es apropiado administrar ácido acetilsalicílico, aunque no imperativo, si no se encuentra una anomalía. El control de la presión arterial elevada y quizá tratar de reducir las concentraciones elevadas de colesterol son medidas auxiliares. El error es ignorar la importancia potencial de un accidente vascular cerebral pequeño o una crisis isquémica transitoria.

Paciente con fibrilación auricular En enfermos mayores de 65 años con estas arritmias y en los de cualquier edad con valvulopatía es virtualmente obligatoria la anticoagulación con warfarina, a menos que haya un riesgo excesivo de caídas o una afección hematológica. Los pacientes con menor edad que son "fibriladores aislados" (no tienen otra afección cardiaca o sistémica) no requieren anticoagulación, salvo en caso de una embolia previa. No se sabe si los enfermos más jóvenes que tienen factores de riesgo vascular adicionales, como diabetes o hipertensión, se benefician con la anticoagulación. Si es necesario descontinuar la warfarina por un procedimiento quirúrgico indispensable, debe iniciarse de nueva cuenta tan pronto lo juzgue seguro el cirujano, ya que es un periodo de mayor vulnerabilidad al accidente. Muchos cardiólogos piensan que la fibrilación auricular intermitente y las taquicardias con fibrilación-flúter también implican un riesgo de embolia cerebral, pero no hay estudios adecuados que lo confirmen.

Paciente con infarto cerebral reciente que puede ser incompleto En estos casos el problema básico consiste en saber si un infarto trombótico (venoso o arterial) se extenderá y afectará una mayor cantidad de tejido cerebral o, cuando el infarto es embólico, si el tejido isquémico se transformará en hemorrágico u ocurrirá otra embolia; o bien, si hay disección arterial, saber si originará émbolos. Las medidas terapéuticas son motivo de controversias en la mayor parte de estas circunstancias. En algunos centros de asistencia médica es frecuente tratar de prevenir la propagación del trombo mediante administración de heparina ordinaria (o heparina de peso molecular bajo) seguida por warfarina, como se discutió antes. Los agentes trombolíticos son una alternativa si el infarto cerebral ocurrió dentro de las dos o tres primeras horas anteriores y no es demasiado grande. Excepto quizá en casos de infarto del miocardio reciente, fibrilación auricular o enfermedad carotídea, no es imperativo empezar la administración de heparina de inmediato mientras se esperan los efectos de la warfarina.

Síndromes de enfermedad vascular cerebral inadvertidos o definidos de manera errónea Aunque la hemiplejía es el tipo común de accidente vascular cerebral, la enfermedad vascular cerebral puede manifestarse de manera espontánea con signos que dejan indemnes las vías motoras pero que tienen las mismas implicaciones diagnósticas y terapéuticas graves. Los siguientes síndromes de accidente vascular cerebral tienden a pasar inadvertidos.

En ocasiones no se concede importancia a un aneurisma que tiene fugas y que se manifiesta en la forma de cefalea generalizada repentina e intensa de horas o días de duración y que no se parece a ninguna cefalea experimentada antes por el paciente. La exploración no descubre ninguna anomalía, salvo cuello un poco rígido y elevación de la presión arterial. No investigar este caso mediante CT y examen del CSF puede permitir que ocurra una hemorragia subaracnoidea masiva más adelante. En el diagnóstico diferencial figuran hemorragias cerebrales pequeñas, hematomas subdurales o tumores cerebrales, y su presencia suele aclararse mediante CT o MRI.

El segundo accidente vascular cerebral no advertido es uno consecutivo a la oclusión de la arteria cerebral posterior, por lo general embólica. Quizá no se reconozca, a menos que se sometan a prueba los campos visuales a la cabecera del paciente. El propio enfermo puede no percatarse de las dificultades o se queja sólo de visión borrosa o de la necesidad de adquirir anteojos nuevos. Incapacidad para designar los colores, reconocer los objetos manipulables o los rostros, dificultades para leer, etc., son déficit acompañantes. Los estudios de MRI o CT suelen corroborar el diagnóstico clínico y el tratamiento se aplica contra la producción de otros émbolos o la extensión de la trombosis.

Otro accidente vascular cerebral no manifiesto o confuso que podría confundirse con enfermedad psiquiátrica es el ataque de habla parafásica por oclusión embólica de una rama de la arteria cerebral media izquierda. El paciente emite frases sin sentido, se muestra confundido y no entiende por completo lo que se le dice. Puede funcionar de manera satisfactoria a nivel superficial y expresar saludos y gestos socialmente apropiados. Sólo el escrutinio de

la función del lenguaje y la conducta permite llegar al diagnóstico correcto. El infarto (o traumatismo) del lóbulo temporal dominante o no dominante y rara vez del núcleo caudado puede producir un delirio agitado con pocos hallazgos focales. Éste puede confundirse con un estado de intoxicación o abstinencia.

Los infartos parietales de cualquier lado (casi siempre del hemisferio no dominante) pasan inadvertidos a menudo porque el paciente está por completo inconsciente del problema o los síntomas sólo crean un estado confusional ligero, somnolencia, o tan sólo problemas menores con el cálculo numérico, la marcación del teléfono, alcanzar con precisión los objetos o la pérdida de la capacidad para escribir. La extinción de los estímulos visuales o táctiles presentados en forma bilateral proporciona un indicio; algunas veces la acentuada asimetría de la respuesta del nistagmo optocinético es el único signo definitivo.

Al principio puede ser difícil distinguir entre la hemorragia cerebelosa y el accidente vascular cerebral. Quizá la cefalea occipital y la queja de mareos con vómitos se interpreten como trastorno laberíntico, gastroenteritis o infarto del miocardio. Es probable que la ataxia ligera de las extremidades, la incapacidad para sentarse o ponerse de pie y la paresis de la mirada no se sometieran a pruebas apropiadas o se pasaran por alto. La intervención oportuna por medios quirúrgicos puede salvar la vida del paciente, pero dicha intervención casi siempre es infructuosa una vez que este síndrome progresa hasta el punto del coma, con las anomalías pupilares y signo de Babinski bilateral.

Las alteraciones de la sustancia blanca periventricular (leucoareosis) se correlacionan mal con la enfermedad cerebrovascular y pueden interpretarse de manera errónea. Los autores prefieren ignorarlas a menos que sean extensas y oculten un nuevo accidente lacunar.

Paciente comatoso con accidente vascular cerebral Las causas más frecuentes de coma vascular son hemorragia intracraneal, casi siempre en la profundidad de un hemisferio y menos a menudo en el cerebelo o el tallo cerebral, hemorragia subaracnoidea extensa y oclusión de la arteria basilar. El edema cerebral que rodea a un gran infarto en el territorio de la arteria cerebral media o adyacente a la hemorragia puede producir el mismo efecto después de varios días. En estas circunstancias se cuenta con ciertas medidas quirúrgicas para remediar la situación: drenaje de la sangre desde los ventrículos, derivación de los ventrículos en los casos de hidrocefalia secundaria a obstrucción del tercer ventrículo o el acueducto y evacuación de una hemorragia cerebral en los casos de evolución reciente hasta el estupor y el coma, además de la hemicraniectomía en el caso de edema apoplético masivo. Además, el tratamiento trombolítico y los anticoagulantes son algunas veces útiles para revertir la progresión de la trombosis de la arteria basilar. Lo mejor es efectuar estos procedimientos en centros de asistencia médica que tengan experiencia con los cuidados intensivos vasculocerebrales. Si el coma persiste o si es profundo y repentino, sólo puede ofrecerse tratamiento de sostén.

Convulsiones consecutivas al accidente vascular cerebral Con excepción del infarto por oclusión venosa cerebral, las convulsiones epilépticas después de un accidente no implican un gran problema. Como se mencionó con anterioridad y asimismo en otros capítulos de este libro, son muy raras las crisis convulsivas como manifestación inicial de un episodio isquémico y cuando ocurren en esta forma suelen deberse a un émbolo. En los datos que notificaron Lamy y colaboradores (que estudiaron accidentes vasculares cerebrales en pacientes jóvenes con persistencia del agujero oval), cuando ocurrieron convulsiones, no al inicio sino en el transcurso de la primera semana tras el episodio, como se observó en 2 a 4% de sus casos, casi la mitad tuvo otra convulsión, por lo general aislada, durante los siguientes años. Sin embargo, sucedió lo mismo en quienes presentaron la primera convulsión después de una semana. No se han llevado a cabo estudios satisfactorios para determinar si estos pacientes se benefician con el tratamiento anticonvulsivo a fin de prevenir las segundas convulsiones o subsecuentes. Con base en la práctica de muchos otros neurólogos, los autores prescriben fenitoína o un medicamento equivalente sólo cuando hubo una convulsión y la continúan alrededor de 18 meses. Si el EEG muestra aún ondas en espiga focales u otra actividad epiléptica en ese momento, los autores prosiguen el fármaco; cuando no se observan, lo suprimen. También es obvio que no todos los sujetos con accidente vascular cerebral requieren tratamiento anticonvulsivo profiláctico.

BIBLIOGRAFÍA

Adams HP Jr, Butler MJ, Biller J, Toffol GN: Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 43:793, 1986.

Adams RD: Mechanisms of apoplexy as determined by clinical and pathological correlation. *J Neuropathol Exp Neurol* 13:1, 1954.

Adams RD, Cammermeyer J, Fitzgerald PJ: The neuropathological aspects of thrombotic acroangiothrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 11:1, 1948.

Adams RD, Torvik A, Fisher CM: Progressing stroke: Pathogenesis, in Siekert RG, Whisnant JP (eds): *Cerebral Vascular Diseases, Third Conference*. New York, Grune & Stratton, 1961, pp 133–150.

Adams RD, Vander Eecken HM: Vascular disease of the brain. *Annu Rev Med* 4:213, 1953.

Adler JR, Ropper AH: Self-audible venous bruits and high jugular bulb. *Arch Neurol* 43:257, 1986.

Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, et al: Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internalcarotid-artery stenosis. *Lancet* 357:1154, 2001.

Alema G: Behçet's disease, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*: *Infection of the Nervous System*. Vol. 34: Part II. Amsterdam, North-Holland, 1978, pp 475–512.

Alexander MP, Schmitt MA: The aphasia syndrome of stroke in the left anterior cerebral artery territory. *Arch Neurol* 37:97, 1980.

Algra A, VanGijn J, Algra A, Koudstall PJ: Secondary prevention after cerebral ischemia of presumed arterial origin: Is aspirin still the touchstone? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:557, 1999.

Algren E, Aren C: Cerebral complications after coronary artery bypass surgery and heart valve surgery: Risk factors and onset of symptoms. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12:270, 1998.

Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al: Cerebral arterial vasospasm: A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 308:619, 1983.

Alrawi A, Trobe, JD, Blaivas M, et al: Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 53:858, 1999.

Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al: Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 331:1474, 1994.

Amarenco P, Hauw J-J: Cerebellar infarction in the territory of the anterior and inferior cerebellar artery: A clinicopathological study of 20 cases. *Brain* 113:139, 1990.

Ames A, Nesbett FB: Pathophysiology of ischemic cell death: I. Time of onset of irreversible damage: Importance of the different components of the ischemic insult. *Stroke* 14:219, 1983.

Ames A, Nesbett FB: Pathophysiology of ischemic cell death: II. Changes in plasma membrane permeability and cell volume. *Stroke* 14: 227, 1983.

AMES A, NESBETT FB: Pathophysiology of ischemic cell death: III. Role of extracellular factors. *Stroke* 14:233, 1983.

AMES A, WRIGHT RL, KOWADA M, et al: Cerebral ischemia: II. The noreflow phenomenon. *Am J Pathol* 52:437, 1968.

ANDREW BT, CHILES BW, OLSEN WL, et al: The effects of intracerebral hematoma location on the risk of brainstem compression and clinical outcome. *J Neurosurg* 69:518, 1988.

AOYAGI N, HAYAKAWA I: Analysis of 223 ruptured intracranial aneurysms with special reference to rerupture. *Surg Neurol* 21:445, 1984.

ASHERSON CR, TIKLY FJ, CHAMORRO PL, et al: Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine* 76: 203, 1997.

AUER LM: The pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Acta Neurochir Suppl* 27:1, 1978.

AVERBACK P: Primary cerebral venous thrombosis in young adults: The diverse manifestations of an unrecognized disease. *Ann Neurol* 3:81, 1978.

BABIKIAN V, ROPPER AH: Binswanger's disease: A review. *Stroke* 18:2, 1987.

BAMFORD J, SANDERCOCK P, DENNIS M, et al: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: The Oxfordshire Community Stroke Project. 1981–1986. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:1373, 1988; also 53:16, 1990.

BANKER BQ: Cerebral vascular disease in infancy and childhood: I. Occlusive vascular disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 20:127, 1961.

BARNETT HJM: The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke: Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 313:1191, 1985.

BARNETT HJM, BOUGHNER GR, COOPER PF: Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. *N Engl J Med* 302: 139, 1980.

BARNETT HJM, MOHR JP, STEIN BM, YATSU FM (eds): *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1998.

BARRON KD, SIQUEIRA E, HIRANO A: Cerebral embolism caused by nonbacterial thrombotic endocarditis. *Neurology* 10:391, 1960.

BATJER HH, REISCH JW, ALLEN BC, et al: Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. *Arch Neurol* 47:1103, 1990.

BECKER S, HELLER CH, GROPP F, et al: Thrombophilic disorders in children with cerebral infarction. *Lancet* 352:1756, 1998.

BENABDELJLIL M, EL ALAOUI FARIS M, KISSANI N, et al: Troubles neuropsychologiques apres infarctus bi-thalamique par thrombose veineuse profonde. *Rev Neurol* (*Paris*) 157:62, 2001.

BENAMER HTS, BONE I: Cerebral venous thrombosis: Anticoagulants or thrombolytic therapy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:427, 2000.

BENAVENTE O, ELIASZIW M, STREIFLER JY, et al: Prognosis after transient monocular blindness associated with carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 345:1084, 2001.

BENDSZUS M, KOLTZENBERG M, BURGER R, et al: Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: A prospective study. *Lancet* 354:1594, 1999.

BILLER J, CHALLA VR, TOOLE JF, HOWARD VJ: Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Arch Neurol* 39:95, 1982.

BOGOUSSLAVSKY J, DESPLANT P-A, REGLI F: Spontaneous carotid dissection with acute stroke. *Arch Neurol* 44:137, 1987.

BOGOUSSLAVSKY J, REGLI F: Anterior cerebral artery territory infarction in the Lausanne Stroke Registry: Clinical and etiologic patterns. *Arch Neurol* 47:144, 1990.

BOSTON AREA ANTICOAGULATION TRIAL FOR ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS: The effect of low-dose warfarin in the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 323:1505, 1990.

BOTTERELL EH, LOUGHEED WM, SCOTT JW, VANDEWATER SL: Hypothermia, and interruption of carotid or carotid and vertebral circulation, in the surgical management of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 13:1, 1956.

BREEN JC, CAPLAN LR, DEWITT D, et al: Brain edema after carotid surgery. *Neurology* 46:175, 1996.

BREY RL, HART RG, SHERMAN DG, TEGELER CH: Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 40:1190, 1990.

BRILEY DP, COULL BM, GOODNIGHT SH: Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 25:221, 1989.

BRITTON M, DEFAIRE U, HELMERS C: Hazards of therapy for excessive hypertension in acute stroke. *Acta Med Scand* 207:352, 1980.

BRODERICK JP, BROTT TG, BULDNER JE, et al: Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 24:987, 1993.

BRODERICK JP, PHILLIPS SJ, WHISNANT JP, et al: Incidence rates of stroke in the eighties: The end of the decline in stroke? *Stroke* 20:577, 1989.

BROTT T, BRODERICK J, KOTHARI R, et al: Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 28:1, 1997.

BROTT T, REED RL: Intensive care for acute stroke in the community hospital setting: The first 24 hours. *Stroke* 20:694, 1989.

BROWN MM, BEVAN D: Is inherited thrombophilia a risk factor for arterial stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:617, 1998.

BRUST JCM: Anterior cerebral artery disease, in Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yalsu FM (eds): *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1992, pp 337–360.

BRUST JCM, BEHRENS MM: "Release hallucinations" as the major symptom of posterior cerebral artery occlusion: A report of 2 cases. *Ann Neurol* 2:432, 1977.

BYROM FB: The pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Lancet* 2: 201, 1954.

CALL G, FLEMING M, SEALFON S, et al: Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 19:1159, 1988.

CAPLAN LR: Binswanger's disease—revisited. *Neurology* 45:626, 1995.

CAPLAN LR: Intracranial branch atheromatous disease: A neglected, understudied, and overused concept. *Neurology* 39:1246, 1989.

CAPLAN LR: *Stroke: A Clinical Approach*, 2nd ed. Boston, Butterworth-Heinemann, 1993.

CAPLAN LR: "Top of the basilar" syndrome. *Neurology* 30:72, 1980.

CAPLAN LR, SCHMAHMANN JD, KASE CS, et al: Caudate infarcts. *Arch Neurol* 47:133, 1990.

CAPLAN LR, SERGAY S: Positional cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:385, 1976.

CARLBERG B, ASPLUND K, HAAG E: Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* 22:527, 1991.

CARTER BS, OGILVY CS, CANDIA GJ, et al: One-year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. *Neurosurgery* 40:1168, 1997.

CASTAIGNE P, LHERMITTE F, BUGE A, et al: Paramedian thalamic and midbrain infarcts: Clinical and neuropathological study. *Ann Neurol* 10:127, 1981.

CAVATAS Investigators: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS): A randomised trial. *Lancet* 357:1729, 2001.

CHAJEK T, FAINARU M: Behçet's disease: Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine* 54:179, 1975.

CHAMBERS BR, NORRIS JW: Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 315:860, 1986.

CHESTER EM, AGAMANOLIS DP, BANKER BQ, VICTOR M: Hypertensive encephalopathy: A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 28: 928, 1978.

CHURG J, STRAUSS L: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 27:277, 1951.

COGAN DG: Visual hallucinations as release phenomena. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 188:139, 1973.

COLLINS R, PETO R, MACMAHON S, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 335:827, 1990.

CORRIN LS, SANDOK BA, HOUSER W: Cerebral ischemic events in patients with carotid artery fibromuscular dysplasia. *Arch Neurol* 38:616, 1981.

COULL BM, WILLIAMS LS, GOLDSTEIN LD, et al: Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke. *Neurology* 59:13, 2002.

CRAWFORD PM, WEST CR, CHADWICK DW, et al: Arteriovenous malformations of the brain: Natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1, 1986.

CROWTHER MA, GINSBERG JS, JULIAN J, et al: A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 349:1133, 2003.

DASHE JF, PESSIN MS, MURPHY RE, PAYNE DD: Carotid occlusive disease and stroke risk in coronary artery bypass graft surgery. *Neurology* 49:678, 1997.

DAVIES-JONES GAB, PRESTON FE, TIMPERLEY WR: *Neurological Complications in Clinical Haematology*. Oxford, England, Blackwell, 1980.

DAY AL: Anatomy of extracranial vessels, in Smith RR (ed): *Stroke and Extracranial Vessels*. New York, Raven Press, 1984, pp 9–22.

DECROIX JP, GRAVELEAU R, MASSON M, CAMBIER J: Infarction in the territory of the anterior choroidal artery. *Brain* 109:1071, 1986.

DÉJERINE J: Sémiologie d'affections du système nerveux. Paris, Masson, 1914.

DELSHAW JB, BROADDUS WC, KASSELL NF, et al: Treatment of right hemisphere cerebral infarction by hemicraniectomy. *Stroke* 21:874, 1990.

DEVEBER G, ANDREW M, ADAMS C, et al: Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 345:417, 2001.

DEVINSKY O, PETITO CK, ALONSO DR: Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: The role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 23:380, 1988.

DIGRE KB, DURCAN FJ, BRANCH DW, et al: Amaurosis fugax associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 25:228, 1989.

DIRINGER MN, EDWARDS DF, ZAZULIA AR: Hydrocephalus: A previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 29:1352, 1998.

DIRINGER MN, LADENSON PW, STERN BJ, et al: Plasma atrial natriuretic factor and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 19:1119, 1988.

DIROCCO C, IANELLI A, LEONE G, et al: Heparin-urokinase treatment in aseptic dural sinus thrombosis. *Arch Neurol* 38:431, 1981.

DONNAN GA, DAVIS SM, CHAMBERS BR, GATES PC: Surgery for prevention of stroke. *Lancet* 351:1372, 1998.

DONNAN GA, O'MALLEY HM, QUANG L, et al: The capsular warning syndrome: Pathogenesis and clinical features. *Neurology* 43:957, 1993.

DRAKE CG: Giant fusiform intracranial aneurysms: Review of 120 patients treated surgically from 1965 to 1992. *J Neurosurg* 87:141, 1997.

EINHAUPL KM, VILLRINGER A, MEISTER W: Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 358:597, 1971.

EUROPEAN CAROTID SURGERY TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 345:209, 1995.

EUROPEAN CAROTID SURGERY TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP: Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351:1379, 1998.

EXECUTIVE COMMITTEE FOR THE ASYMPTOMATIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS STUDY: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273:1421, 1995.

FERGUSON GG: Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 37:666, 1972.

FISHER CM: A lacunar stroke: The dysarthria-clumsy hand syndrome. *Neurology* 17:614, 1967.

FISHER CM: Capsular infarct: The underlying vascular lesions. *Arch Neurol* 36:65, 1979.

FISHER CM: Cerebral ischemia—Less familiar types. *Clin Neurosurg* 18: 267, 1971.

FISHER CM: Cerebral thromboangiitis obliterans. *Medicine* 36:169, 1957.

FISHER CM: Lacunar strokes and infarcts: A review. *Neurology* 32:871, 1982.

FISHER CM: Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. *Can J Neurol Sci* 7:9, 1980.

FISHER CM: The anatomy and pathology of the cerebral vasculature, in Meyer JS (ed): *Modern Concepts of Cerebrovascular Disease*. New York, Spectrum, 1975, pp 1–41.

FISHER CM: The pathologic and clinical aspects of thalamic hemorrhage. *Trans Am Neurol Assoc* 84:56, 1959.

FISHER CM, ADAMS RD: Observations on brain embolism with special reference to hemorrhagic infarction, in Furlan AJ (ed): *The Heart and Stroke: Exploring Mutual Cerebrovascular and Cardiovascular Issues*. Berlin, Springer-Verlag, 1987, pp 17–36.

FISHER CM, KARNES WE, KUBIK CS: Lateral medullary infarction—The pattern of vascular occlusion. *J Neuropathol Exp Neurol* 20:323, 1961.

FISHER CM, KISTLER JP, DAVIS JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by CT scanning. *Neurosurgery* 6:1, 1980.

FLEETWOOD IG, STEINBERG GK: Arteriovenous malformations. *Lancet* 359:863, 2002.

FOIX C, CHAVANEY JA, LEVY M: Syndrome pseudothalamique d'origine parietale. *Rev Neurol* 35:68, 1927.

FOIX C, LEVY M: Les ramollisemente sylvien. *Rev Neurol* 11:51, 1927.

FORD CS, FRYE JL, TOOLE JF, LEFKOWITZ D: Asymptomatic carotid bruit and stenosis. *Arch Neurol* 43:219, 1986.

FRANK JI: Large hemispheric infarction, deterioration, and intracranial pressure. *Neurology* 45:1286, 1995.

FREIS ED, CALABRESI M, CASTLE CH, et al: Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension II: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 213:1143, 1970.

GARRAWAY WM, WHISNANT JP, DRURY I: The changing pattern of survival following stroke. *Stroke* 14:699, 1983.

GARRAWAY WM, WHISNANT JP, DRURY I: The continuing decline in the incidence of stroke. *Mayo Clin Proc* 58:520, 1983.

GASECKI AP, ELIASZIW M, FERGUSON GG, et al: Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: Results from NASCET. *J Neurosurg* 83:778, 1995.

GILON D, BUONANO FS, JOFFE MM, et al: Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 3:41, 1999.

GLADSTONE DJ, SILVER FL, WILLINSKY RA, et al: Deep cerebral venous thrombosis: An illustrative case with reversible diencephalic dysfunction. *Can J Neurol Sci* 28:159, 2001.

GREENBERG SM, REBECK GW, VONSATTEL JP, et al: Apolipoprotein E e4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 38:254, 1995.

GREEENBERG SM, VONSATTEL JP, STAKES JW, et al: The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 43:2073, 1993.

HACKE W, KASTE M, FIESCHI C, et al: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Trial (ECASS). *JAMA* 274: 1017, 1995.

HACKE W, KASTE M, FIESCHI C, et al: Randomised double-blind placebocontrolled trial of thrombolytic therapy with intravenous aleptase in acute ischaemic stroke. *Lancet* 352:1245, 1998.

HART RG, BYER JA, SLAUGHTER JR, et al: Occurrence and implications of seizures in subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 8:417, 1981.

HART RG, COULL BM, HART D: Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: A retrospective study. *Stroke* 14:688, 1983.

HAUSER RA, LACEY M, KNIGHT R: Hypertensive encephalopathy: Magnetic resonance imaging demonstration of reversible cortical and white matter lesions. *Arch Neurol* 45:1078, 1988.

HAWKINS TD, SIMS C, HANKA R: Subarachnoid haemorrhage of unknown cause: A long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:230, 1989.

HAYASHI M, KOBAYASHI H, KANANO H, et al: Treatment of systemic hypertension and intracranial hypertension in cases of brain hemorrhage. *Stroke* 19:314, 1988.

HEISS WD: Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 14:329, 1983.

HENNERICI M, TROCKEL U, RAUTENBERG W, et al: Spontaneous progression and regression of carotid atheroma. *Lancet* 1:1415, 1985.

HEYMAN A, WILKINSON WE, HEYDEN S, et al: Risk of stroke in asymptomatic persons with cervical arterial bruits. *N Engl J Med* 302:838, 1980.

HEYMAN A, WILKINSON WE, HURWITZ BJ, et al: Risk of ischemic heart disease in patients with TIA. *Neurology* 34:626, 1984.

HIJDRA A, VANGIJN, STEFANKO S, et al: Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Clinicoanatomic correlations. *Neurology* 36:329, 1986.

HOMAN RW, DEVOUS MD, STOKELY EM, BONTE FJ: Quantification of intracerebral steal in patients with arteriovenous malformation. *Arch Neurol* 43:779, 1986.

HOSSMAN K-A: Pathophysiology of cerebral infarction, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds): *Handbook of Clinical Neurology*: Vol 53. *Vascular Diseases*. Part I. Amsterdam, Elsevier, 1988, pp 27–46.

HOUSER OW, BAKER HL JR, SANDOK BA, HOLLEY KE: Fibromuscular dysplasia of the cephalic arterial system, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*: Vol 11. *Vascular Disease of the Nervous System*. Part 1. Amsterdam, North-Holland, 1972, pp 366–385.

HUPPERTS RMM, LODDER J, MEUTS-VAN RAAK EPM, et al: Infarcts in the anterior choroidal artery territory: Anatomical distribution, clinical syndromes, presumed pathogenesis, and early outcome. *Brain* 117:825, 1994.

INGALL TJ, HOMER D, BAKER HL JR, et al: Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis: Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. *Arch Neurol* 48:687, 1991.

INTERNATIONAL STUDY OF UNRUPTURED INTRACRANIAL ANEURYSMS INVESTIGATORS: Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103, 2003.

INTERNATIONAL SUBARACHNOID ANEURYSM TRIAL (ISAT) COLLABORATIVE GROUP: International Subarachnoid Aneurysm Trial of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised trial. *Lancet* 360:1267, 2002.

INZITARI D, ELIASZIW, M, GATES P, et al: The causes and risks of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 342:1693, 2000.

IREY NS, MCALLISTER HA, HENRY JM: Oral contraceptives and stroke in young women: A clinicopathologic correlation. *Neurology* 28:1216, 1978.

ISHIKAWA K, UYAMA M, ASAYAMA K: Occlusive thromboaortopathy (Takayasu's disease): Cervical arterial stenoses, retinal arterial pressure, retinal microaneurysms and prognosis. *Stroke* 14:730, 1983.

ITOH T, MATSUMOTO M, HANDA N, et al: Paradoxical embolism as a cause of ischemic stroke of uncertain etiology: A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke* 25:771, 1994.

JACOBS K, MOULIN T, BOGOUSSLAVSKY J, et al: The stroke syndrome of cortical vein thrombosis. *Neurology* 47:376, 1996.

JOHNSON RT, RICHARDSON EP: The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine* 47:337, 1968.

JONES HR, NAGGAR CZ, SELJAN MP, DOWNING LL: Mitral valve prolapse and cerebral ischemic events: A comparison between a neurology population with stroke and a cardiology population with mitral valve prolapse observed for five years. *Stroke* 13:451, 1982.

JOUTEL A, VAHEDI K, CORPECHOT C, et al: Strong clustering and stereotyped nature of Notch 3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* 350:1511, 1997.

JUNG HH, BASSETTI C, TOURIER-LASSERVE E: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: A clinicopathologic and genetic study of a Swiss family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:138, 1995.

JUNQUE C, PUJOL J, VENDRELL P, et al: Leuko-araiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing. *Arch Neurol* 47:151, 1990.

JUVELA S, HELSKANEN O, PORANEN A, et al: The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 70:755, 1989.

KANIS K, ROPPER AH: Homolateral hemiparesis as an early sign of cerebellar mass effect. *Neurology* 44:2194, 1994.

KARLSSON B, LINDQUIST C, STEINER L: Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 40:425, 1997.

KASE CS, CAPLAN LR: *Intracerebral Hemorrhage*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1994.

KASE CS, WILLIAMS JP, WYATT DA, MOHR JP: Lobar intracerebral hematomas: Clinical and CT analysis of 22 cases. *Neurology* 32:1146, 1982.

KASSELL NF, TORNER JC, HALEY EC JR, et al: The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery: Part 1. Overall management results. *J Neurosurg* 73:18, 1990; Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 73:37, 1990.

KATZAN IL, FURLAN AJ, LLOYD LE, et al: Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: The Cleveland area experience. *JAMA* 288:1151, 2000.

KAY R, WONG KS, LING YL, et al: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1588, 1995.

KERNAN WN, VISCOLI CM, BRASS LM, et al: Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 343:1826, 2000.

KHAMASHTA MA, CUADRO MJ, MUJIC F, et al: The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 332:993, 1995.

KISTLER JP, BUONANNO FS, GRESS DR: Carotid endarterectomy—Specific therapy based on pathophysiology. *N Engl J Med* 325:505, 1991.

KITAHARA T, OKUMURA K, SEMBA A, et al: Genetic and immunologic analysis on moya-moya. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:1048, 1982.

KITTNER SJ, STERN BJ, FEESER BR, et al: Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 335:768, 1996.

KJELLBERG RN, HANAMURA T, DAVIS KR, et al: Bragg-peak protonbeam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 309:269, 1983.

KOROSHETZ WJ, ROPPER AH: Artery to artery embolism causing stroke in the posterior circulation. *Neurology* 37:292, 1987.

KRAYENBÜHL H, YASARGIL MG: Radiological anatomy and topography of the cerebral arteries, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*: Vol 11. *Vascular Diseases of the Nervous System*. Part 1. Amsterdam, North-Holland, 1972, pp 65–101.

KRENDEL DA, DITTER SM, FRANKEL MR, et al: Biopsy-proven cerebral vascilitis associated with cocaine abuse. *Neurology* 40:1092, 1990.

KUBIK CS, ADAMS RD: Occlusion of the basilar artery—A clinical and pathological study. *Brain* 69:73, 1946.

KWAKKEL G, WAGENAAR RC, TWISK JW, et al: Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: A randomised trial. *Lancet* 354:191, 1999.

KWIATKOWSKI TG, LIBMAN RB, FRANKEL M, et al: Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med* 340:1781, 1999.

LABAUGE P, BRUNEREAU L, LABERGE S, et al: Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous malformations. *Neurology* 57:1825, 2001.

LAMY C, DOMINGO V, SAMAH F, et al: Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 60:400, 2003.

LEHNER T, BARNES CG (eds): *Behçet's Syndrome: Clinical and Immunological Features*. New York, Academic Press, 1980.

LEHRICH J, WINKLER G, OJEMANN R: Cerebellar infarction with brainstem compression: Diagnosis and surgical treatment. *Arch Neurol* 22:490, 1970.

LEUNG DY, BLACK IW, CRANNEY GB, et al: Selection of patients for transesophageal echocardiography after stroke and systemic embolic events. *Stroke* 26:1820, 1995.

LEVINE SR, BRUST JCM, FUTRELL N, et al: A comparative study of the cerebrovascular complications of cocaine: Alkaloidal versus hydrochloride— A review. *Neurology* 41:1173, 1991.

LEVINE SR, DEEGAN MJ, FUTRELL N, WELCH KMA: Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 40:1181, 1990.

LIBMAN RB, WIRKOWSKI E, NEYSTAT M, et al: Stroke associated with cardiac surgery: Determinants, timing, and stroke subtypes. *Arch Neurol* 54:83, 1997.

LOCKSHIN MD, SAMMARITANO LR: Antiphospholipid antibodies and fetal loss. *N Engl J Med* 326:951, 1992.

LOCKSLEY HB: Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations—Based on 6368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg* 25:219, 1966.

LODDER J, VAN DER LUGT PJM: Evaluation of the risk of immediate anticoagulant treatment in patients with embolic stroke of cardiac origin. *Stroke* 14:42, 1983.

LO EH, DALKARA T, MOSKOWITZ MA: Mechanisms, challenges, and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci* 4:399, 2003.

LOH E, SUTTON M, WUN C, et al: Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 336:251, 1997.

LONGSTRETH WT, SWANSON PD: Oral contraceptives and stroke. *Stroke* 15:747, 1984.

LUPI-HERRERA E, SANCHEZ-TORRES G, MARCUSHAMER J, et al: Takayasu's arteritis: Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 93:94, 1977.

MACMAHON S, PETO R, CUTLER J, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part I. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335:765, 1990.

MAO C-C, COULL BM, GOLPER LAC, RAU MT: Anterior operculum syndrome. *Neurology* 39:1169, 1989.

MARCHUK DA, GALLIONE CJ, MORRISON LA, et al: A locus for cerebral cavernous malformations maps to chromosome 7q in two families. *Genomics* 28:31, 1995.

MARGOLIN DI, MARSDEN CD: Episodic dyskinesias and transient cerebral ischemia. *Neurology* 32:1379, 1982.

MARKUS HS, HAMBLEY H: Neurology and the blood: Haematological abnormalities in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 150, 1998.

MARSHALL J: Angiography in the investigation of ischemic episodes in the territory of the internal carotid artery. *Lancet* 1:719, 1971.

MARTINELLI I, SACCHI E, LANDI G, et al: High-risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 338:1793, 1998.

MARUYAMA K, KAWAHARA N, SHIN M, et al: The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *N Engl J Med* 352:146, 2005.

MAS JL, ARQUIZAN C, LAMY C, et al: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 345:1740, 2001.

MCKHANN GW, GOLDSBOROUGH MA, BOROWICZ LM, et al: Cognitive outcome after coronary artery bypass: A one-year prospective study. *Ann Thoracic Surg* 63:510, 1997.

MCKISSOCK W, PAINE KW, WALSH LS: An analysis of the results of treatment of ruptured intracranial aneurysms: A report of 722 consecutive cases. *J Neurosurg* 17:762, 1960.

MERKEL PA, KOROSHETZ WJ, IRIZARRY MC, et al: Cocaine-associated cerebral vasculitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 25:172, 1995.

MILANDRE L, BROSSET C, BOTTI G, KHAWL R: A study of 82 cerebral infarctions in the area of posterior cerebral arteries. *Rev Neurol* 150:133, 1994.

MIYASAKA K, WOLPERT SM, PRAGER RJ: The association of cerebral aneurysms, infundibula, and intracranial arteriovenous malformations. *Stroke* 13:196, 1982.

MOHR JP, CAPLAN LR, MELSKI JW, et al: The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry of patients hospitalized with stroke. *Neurology* 28:754, 1978.

MOHR JP, MAST H: Binswanger's disease, in Barnett HJM et al (eds): *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1998, pp 921–931.

MOHR JP, THOMPSON JL, LAZAR RM, et al: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345:1444, 2001.

MOKRI B, HOUSER W, SANDOK BA, PIEPGRAS DG: Spontaneous dissections of the vertebral arteries. *Neurology* 38:880, 1988.

MOKRI B, SUNDT TM JR, HOUSER W, PIEPGRAS DG: Spontaneous dissection of the cervical internal carotid artery. *Ann Neurol* 19:126, 1986.

MOORE PM: Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 39:167, 1989.

MOORE PM (ed): Vasculitis. *Semin Neurol* 14:291, 1994.

MOORE WS, BARNETT HJ, BEEBE HG, et al: Guidelines for carotid endarterectomy: A multidisciplinary consensus statement from the ad hoc committee, American Heart Association. *Stroke* 25:188, 1995.

MRC ASYMPTOMATIC CAROTID SURGERY TRIAL (ACST) COLLABORATIVE GROUP: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet* 363:1491, 2004.

MÜLGES W, BABIN-EBEL J, REENTS W, TOYKA KV: Cognitive performance after coronary bypass grafting: a follow-up study. *Neurology* 59: 741, 2002.

MULTICENTER ACUTE STROKE TRIAL—EUROPE STUDY GROUP: Thrombolytic therapy with streptokinase in acute stroke. *N Engl J Med* 335:145, 1996.

MULTICENTRE ACUTE STROKE TRIAL—ITALY (MAST-I) GROUP: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 346:1509, 1995.

MYERS RE, YAMAGUCHI S: Nervous system effects of cardiac arrest in monkeys. *Arch Neurol* 34:65, 1977.

NAKAJIMA K: Clinicopathological study of pontine hemorrhage. *Stroke* 14: 485, 1983.

NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1581, 1995.

NELSON J, BARRON MM, RIGGS JE, et al: Cerebral vasculitis and ulcerative colitis. *Neurology* 36:719, 1986.

NICHOLLS ES, JOHANSEN HL: Implications of changing trends in cerebrovascular and ischemic heart disease mortality. *Stroke* 14:153, 1983.

NISHIMOTO A, TAKEUCHI S: Moyamoya disease, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*: Vol 12. *Vascular Diseases of the Nervous System*. Part 2. Amsterdam, North-Holland, 1972, pp 352–383.

NISHINO H, RUBINO FA, DEREMEE RA, et al: Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: An analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 33:4, 1993.

NISHIOKA H, TORNER JC, GRAF CJ, et al: Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: A long-term prognostic study: II. Ruptured intracranial aneurysms managed conservatively. *Arch Neurol* 41:1142, 1984.

NORTH AMERICAN SYMPTOMATIC CAROTID ENDARTERECTOMY TRIAL COLLABORATORS: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325:445, 1991.

NORVING B, CRONQVIST S: Lateral medullary infarction: Prognosis in an unselected series. *Neurology* 41:244, 1991.

NUBIOLA AR, MASANA L, MASDEU S, et al: High-density lipoprotein cholesterol in cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 38:468, 1981.

OJEMANN RG, FISHER CM, RICH JC: Spontaneous dissecting aneurysms of the internal carotid artery. *Stroke* 3:434, 1972.

OJEMANN RG, OGILVY CS, CROWELL RM, HEROS RC: *Surgical Management of Neurovascular Disease*, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.

OLSEN TS, LARSEN B, HERNING M, et al: Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue. *Stroke* 14:332, 1983.

ONDRA SL, TROUPP H, GEORGE ED, SCHWAB K: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg* 73:387, 1990.

PERCHERON G: Les artères du thalamus humain: II. Artères et territories thalamiques paramédians de l'artère basilaire communicante. *Rev Neurol* 132:309, 1976.

PESSIN MS, DUNCAN GW, MOHR JP, POSKANZER DC: Clinical and angiographic features of carotid transient ischemic attacks. *N Engl J Med* 296:358, 1977.

PESSIN MS, HINTON RC, DAVIS KR, et al: Mechanisms of acute carotid stroke. *Ann Neurol* 6:245, 1979.

PESSIN MS, PANIS W, PRAGER RJ, et al: Auscultation of cervical and ocular bruits in extracranial carotid occulisve disease: A clinical and angiographic study. *Stroke* 14:246, 1983.

PETIT H, ROUSSEAUX M, CLARISSE J, DELAFOSSE A: Troubles oculocephalomoteurs et infarctus thalamo-sous-thalamique bilateral. *Rev Neurol* 137:709, 1981.

PETITTI DB, SIDNEY S, BERNSTEIN A, et al: Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 335:8, 1996.

PHILLIPS PC, LORENTSEN KJ, SHROPSHIRE LC, AHN HS: Congenital odontoid aplasia and posterior circulation stroke in childhood. *Ann Neurol* 23:410, 1988.

PLUM F: What causes infarction in ischemic brain? The Robert Wartenberg lecture. *Neurology* 33:222, 1983.

POOLE CMJ, ROSS RUSSELL RW: Mortality and stroke after amaurosis fugax. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:902, 1985.

QURESHI AI, GEOCADIN RC, SUAREZ JI, ULATOWSKI JA: Long-term outcome after medical reversal of transtentorial herniation in patients with supratentorial mass lesions. *Crit Care Med* 28:1556, 2000.

RABINSTEIN AA, ATKINSON JL, WIJKICKS EFM: Emergency craniotomy in patients worsening due to expanded cerebral hematoma: To what purpose? *Neurology* 58:1367, 2002.

RABKIN SW, MATHEWSON FAL, TATE RB: Long-term changes in blood pressure and risk of cerebrovascular disease. *Stroke* 9:319, 1978.

RAICHLE ME: The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol* 13:2, 1983.

RAUH R, FISCHEREDER M, SPENGEL FA: Transesophageal echocardiography in patients with focal cerebral ischemia of unknown cause. *Stroke* 27:691, 1996.

REIVICH M, HOLLING HE, ROBERTS B, TOOLE JF: Reversal of blood flow through the vertebral artery and its effect on cerebral circulation. *N Engl J Med* 265:878, 1961.

RENGARCHARY SS, BATNITZKY S, MORANTZ R, et al: Hemicraniectomy for acute massive cerebral infarction. *Neurosurgery* 8:321, 1981.

RICE GPA, BOUGHNER DR, STILLER C, EBERS GC: Familial stroke syndrome associated with mitral valve prolapse. *Ann Neurol* 7:130, 1980.

RICHARDSON AE, JANE JA: Long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. Incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: Tenyear evaluation of 364 patients. *Ann Neurol* 1:358, 1977.

RIEKE K, SCHWAB S, KRIEGER D, et al: Decompressive surgery in space occupying hemispheric infarction: Results of an open, prospective trial. *Crit Care Med* 23:1567, 1995.

ROACH GW, KANCHUGER M, MANGANO CM, et al: Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 335:1857, 1996.

ROEHMHOLDT ME, PALUMBO PJ, WHISNANT JP, ELVEBACK LR: Transient ischemic attack and stroke in a community-based diabetic cohort. *Mayo Clin Proc* 58:56, 1983.

ROPPER AH: Neurologic intensive care, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vascular Diseases. Part III. Vol 55. Amsterdam, Elsevier, 1990, pp 203–232.

ROPPER AH, DAVIS KR: Lobar cerebral hemorrhages: Acute clinical syndromes in 26 cases. *Ann Neurol* 8:141, 1980.

ROPPER AH, KING RB: Intracranial pressure monitoring in comatose patients with cerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 41:725, 1984.

ROSS RUSSELL RW: *Vascular Disease of the Central Nervous System*, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1983, pp 206–207.

RUIGROK TM, RINKEL GJ, ALGRA A, et al: Characteristics of intracranial anurysms in pateints with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 62:891, 2004.

SACCO RL, ELLENBERG JH, MOHR JP, et al: Infarcts of undetermined cause: The NINCDS stroke data bank. *Ann Neurol* 25:382, 1989.

SACCO SE, WHISNANT JP, BRODERICK JP, et al: Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke* 22:1236, 1991.

SAGE JI, LEPORE FE: Ataxic hemiparesis from lesions of the corona radiata. *Arch Neurol* 40:449, 1983.

SAHS AL, NIBBELIN KDW, TORNER JC (eds): *Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1981.

SAHS AL, NISHIOKA H, TORNER JC, et al: Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: A long term prognostic study. *Arch Neurol* 41:1140, 1142, 1147, 1984.

SALAM-ADAMS M, ADAMS RD: Cerebrovascular disease by age group, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds): *Handbook of Clinical Neurology*: Vol 53. *Vascular Diseases*. Part I. Amsterdam, Elsevier, 1988, pp 27–46.

SANDOK BA, FURLAN AJ, WHISNANT JP, SUNDT TM JR: Guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Mayo Clin Proc* 53:665, 1978.

SANDOK BA, GIULIANI ER: Cerebral ischemic events in patients with mitral valve prolapse. *Stroke* 13:448, 1982.

SARREL PM, LINDSAY DC, POOLE-WILSON PA, COLLINS P: Hypothesis: Inhibition of endothelium-derived relaxing factor by haemoglobin in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Lancet* 336:1030, 1990.

SCHIEVINK WI: Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 336:28, 1997.

SCHIEVINK WI, BJORNSSON J, PARISI JE, PRAKASH UB: Arterial fibromuscular dysplasia associated with severe alpha 1-antitrypsin (alpha 1-AT) deficiency. *Mayo Clin Proc* 69:1040, 1994.

SCHMIDT WA, KRAFT HE, VORPAHL K, et al: Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 337:1336, 1997.

SCHON F, MARTIN RJ, PREVETT M, et al: "CADASIL coma": an underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:249, 2003.

SCHWAB S, STEINER T, ASCHOFF A, et al: Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 29:1888, 1998.

SHAH AK: Non-aneurysmal primary subarachnoid hemorrhage in pregnancy-induced hypertension and eclampsia. *Neurology* 61:117, 2003.

SHIELDS RW JR, LAURENO R, LACHMAN T, VICTOR M: Anticoagulant-related hemorrhage in acute cerebral embolism. *Stroke* 15:426, 1984.

SIESJO BK: Historical overview: Calcium, ischemia, and death of brain cells. *Ann NY Acad Sci* 522:638, 1988.

SIGSBEE B, DECK MDF, POSNER JB: Nonmetastatic superior sagittal sinus thrombosis complicating systemic cancer. *Neurology* 29:139, 1979.

SINGER DE: Randomized trials of warfarin for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 327:1451, 1992.

SINGHAL AB, CAVINESS VS, BEGLEITER AF, et al: Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotoninergic drugs. *Neurology* 58:130, 2002.

SNEDDON JB: Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol* 77:180, 1965.

SO EL, TOOLE JF, DALAL P, MOODY DM: Cephalic fibromuscular dysplasia in 32 patients: Clinical findings and radiologic features. *Arch Neurol* 38:619, 1981.

SOLOMON RA, FINK ME: Current strategies for the management of aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 44:769, 1987.

STARKSTEIN SE, ROBINSON RG, PRICE TR: Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of post-stroke mood disorders. *Brain* 110:1045, 1987.

STEWART RM, SAMSON D, DIEHL J, et al: Unruptured cerebral aneurysms presenting as recurrent transient neurologic deficits. *Neurology* 30:47, 1980.

ST LOUIS, WIJDICKS EF, LI H: Predicting neurologic deterioration in patients with cerebellar haematomas. *Neurology* 51:1364, 1998.

STOCKHAMMER G, FELBER SR, ZELGER B, et al: Sneddon's syndrome: Diagnosis by skin biopsy and MRI in 17 patients. *Stroke* 24:685, 1993.

Strand T, Asplund K, Eriksson S, et al: A randomized control trial of hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 15:980, 1984.

Susac JO, Hardman JM, Selhorst JB: Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology* 29:313, 1979.

Swanson RA: Intravenous heparin for acute stroke: What can we learn from the megatrials? *Neurology* 52:1746, 1999.

Takayasu M: A case with peculiar changes of the central retinal vessels. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 12:554, 1908.

Takebayashi S, Sakata N, Kawamura A: Reevaluation of military aneurysm in hypertensive brain: Recanalization of small hemorrhage? *Stroke* 21(suppl):1–59, 1990.

Taneda M, Hayakawa T, Mogami H: Primary cerebellar hemorrhage: Quadrigeminal cistern obliteration as a predictor of outcome. *J Neurosurg* 67:545, 1987.

Taomoto K, Asada M, Kamazawa Y, Matsumoto S: Usefulness of the measurement of plasma-thromboglobulin (b-TG) in cerebrovascular disease. *Stroke* 14:518, 1983.

The Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group: Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 341:1344, 1999.

Tijssen JG: Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid, with and without dipyrimadole: A review of clinical trial results. *Neurology* 51(suppl 3): 15, 1998.

Tippin J, Corbett JJ, Kerber RE, et al: Amaurosis fugax and ocular infarction in adolescents and young adults. *Ann Neurol* 26:69, 1989.

Ueda K, Toole JF, McHenry LC: Carotid and vertebral transient ischemic attacks: Clinical and angiographic correlation. *Neurology* 29:1094, 1978.

Vander Eecken HM, Adams RD: Anatomy and functional significance of meningeal arterial anastomoses of human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 12:132, 1953.

Van Gijn J, Van Donegen KJ, Vermeulen M, et al: Perimesencephalic hemorrhage: A nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 30:493, 1985.

Vessey MP, Lawless M, Yeates D: Oral contraceptives and stroke: Findings in a large prospective study. *Br Med J* 289:530, 1984.

Volhard F: Clinical aspects of Bright's disease, in Berglund H, et al (eds): *The Kidney in Health and Disease*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1935, pp 665–688.

Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, et al: Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: A comparative histological study. *Ann Neurol* 30:637, 1991.

Waga S, Yamamoto Y: Hypertensive putaminal hemorrhage—Treatment and results: Is surgical treatment superior to conservative? *Stroke* 14:486, 1983.

Weinberger J, Biscarra V, Weisberg MK: Factors contributing to stroke in patients with atherosclerotic disease of the great vessels: The role of diabetes. *Stroke* 14:709, 1983.

Weisberg LA: Lacunar infarcts. *Arch Neurol* 39:37, 1982.

Weisberg LA, Stazio A, Shamsnia M, Elliott D: Nontraumatic parenchymal brain hemorrhages. *Medicine* 69:277, 1990.

Weisman AD, Adams RD: The neurological complications of dissecting aortic aneurysm. *Brain* 67:69, 1944.

Weller C, Ringlestein B, Reiche W, et al: The large striatocapsular infarct. A clinical and pathophysiological entity. *Arch Neurol* 47:1085, 1990.

Whisnant JP, Matsumoto N, Elveback LR: Transient cerebral ischemic attacks in a community: Rochester, Minnesota, 1955 through 1969. *Mayo Clin Proc* 48:194, 1973.

White HD, Simes JS, Anderson NE, et al: Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 343:317, 2000.

Wiebers DO: Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. *Arch Neurol* 42:1106, 1985.

Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM: The natural history of unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 304:696, 1981.

Wiebers DO, Whisnant JP, Sandok BA, O'Fallon WM: Prospective comparison of a cohort with asymptomatic carotid bruit and a population-based cohort without carotid bruit. *Stroke* 21:984, 1990.

Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM, O'Fallon WM: The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 66:23, 1987.

Wijdicks EF, St Louis E: Clinical profiles predictive of outcome in pontine hemorrhage. *Neurology* 49:1342, 1997.

Wijdicks EFM, Ropper AH, Hunnicut EJ, et al: Atrial natriuretic factor and salt wasting after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 22:1519, 1991.

Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hudra A, et al: Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: Is fluid restriction harmful? *Ann Neurol* 17:137, 1985.

Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, et al: Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: The Framingham Study. *Stroke* 14:664, 1983.

Wood JH, Fleischer AS: Observations during hypervolemic hemodilution of patients with acute focal cerebral ischemia. *JAMA* 248:2999, 1982.

Yamashita M, Oka K, Tanaka K: Histopathology of the brain vascular network in moyamoya disease. *Stroke* 14:50, 1983.

Yanagihara P, Piepgras DG, Klass DW: Repetitive involuntary movement associated with episodic cerebral ischemia. *Ann Neurol* 18:244, 1985.

CAPÍTULO 35

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Los traumatismos craneoencefálicos ocupan el primer lugar en cuanto a frecuencia y gravedad entre la gran variedad de enfermedades neurológicas. En Estados Unidos son en general la causa principal de muerte en personas menores de 45 años de edad y más de la mitad de estas defunciones se debe a lesiones craneoencefálicas. De acuerdo con la *American Trauma Society* se calcula que cada año 500 000 estadounidenses son admitidos en los hospitales después de un trauma cerebral; 75 000 a 90 000 de ellos mueren e inclusive un número más grande, la mayoría jóvenes y de otra forma saludables, queda con incapacidades permanentes.

En caso de trauma craneoencefálico el problema básico es a la vez simple y complejo: simple porque no suele haber dificultad para identificar la causa —es decir, un golpe en la cabeza— y complejo por el número de efectos retardados que pueden complicar la lesión. En cuanto al propio traumatismo no puede hacerse nada desde el punto de vista médico puesto que se consumó ya antes de la llegada del médico a la escena del accidente. En el mejor de los casos éste puede valorar la extensión total de la lesión cerebral inmediata, determinar los factores que entrañan complicaciones y lesiones ulteriores, e instituir medidas para evitar tales problemas adicionales. No obstante, entre los fenómenos intracraneales desastrosos que la lesión craneoencefálica puede iniciar, varios caen dentro de los dominios del neurólogo porque son efectos secundarios que evolucionan durante el periodo de observación médica y ofrecen posibilidades de tratamiento. Sin duda las nuevas técnicas de biología celular expondrán fenómenos que se inician por una lesión traumática de las células nerviosas y la neuroglia. Algunas de estas alteraciones pueden ser reversibles, pero hasta el momento los conocimientos al respecto son limitados.

Una concepción errónea común consiste en que las lesiones craneoencefálicas son asuntos que competen sólo al neurocirujano y no al médico general o al neurólogo. En realidad cerca de 80% de los traumatismos craneoencefálicos es visto primero por un médico general en una sala de urgencias y es probable que menos de 20% requiera intervención quirúrgica de alguna clase, y aun este número está en disminución. A menudo los neurólogos deben hacerse cargo del paciente con lesión craneoencefálica o se les solicita su opinión. Para cumplir con sus funciones con eficacia tienen que estar familiarizados con las manifestaciones clínicas y la evolución natural de la lesión encefálica primaria y sus complicaciones, y contar con conocimientos sólidos de los mecanismos fisiológicos subyacentes. Tales conocimientos deben mantenerse actualizados y aplicarse de inmediato, en particular en lo que se relaciona con la interpretación de los estudios de tomografía computadorizada (CT) y las imágenes de resonancia magnética (MRI), métodos que incrementan de manera notable la capacidad del médico para enfrentar el trauma craneoencefálico y sus complicaciones. En este capítulo se revisan los aspectos sobresalientes relacionados con las lesiones craneoencefálicas y se describe el criterio clínico que los autores encontraron de utilidad con el paso de los años. Los temas vinculados con las lesiones de la médula espinal se estudian en el capítulo 44.

DEFINICIONES Y MECANISMOS

El lenguaje que se utiliza para hablar de ciertos tipos de lesión craneoencefálica difunde diversas concepciones erróneas heredadas de generaciones anteriores de médicos. Ciertas palabras se infiltran en el vocabulario médico y a menudo se mantienen mucho tiempo después que los conceptos en los que se basan se refutaron, lo que atestigua la desventaja de la adopción prematura de términos explicativos en lugar de descriptivos. La palabra *conmoción*, por ejemplo, indica una sacudida o un estremecimiento violentos del encéfalo y un trastorno funcional transitorio resultante. A pesar de los numerosos postulados de cambios físicos en las células nerviosas, los axones o las vainas de mielina (efecto de las vibraciones, formación de vacuolas intracelulares, etc.), se cuenta con poca confirmación convincente de su existencia en el ser humano o en el animal de experimentación. De manera similar la palabra *contusión*, que significa traumatismo directo del tejido cerebral sin interrupción de su estructura, se aplica en forma bastante liberal a diversos estados clínicos, algunos de los cuales podrían no depender de un cambio patológico de esta clase, por ejemplo, "estado o síndrome de contusión menor", una expresión que aplicó por primera vez Wilfred Trotter, el más crítico de las palabras que "protegen una teoría falaz".

En todos los intentos de analizar los mecanismos de la lesión craneoencefálica *cerrada*, o *contusa (no penetrante),* sobresale un hecho: debe aplicarse de modo repentino una fuerza física de magnitud considerable a la cabeza. A menos que la cabeza se golpee, el encéfalo no sufre lesiones, excepto en los casos raros de flexión y extensión violentas del cuello (lesión en fusta de látigo) y en algunos casos controversiales de lesión triturante del tórax o de lesión explosiva con incremento extremo y súbito de la presión intrapulmonar. Los factores de particular importancia en la lesión del encéfalo son la movilidad diferencial de la cabeza y el cerebro, la sujeción del tallo cerebral superior en tanto permite el movimiento de los hemisferios cerebrales y la relación de las partes lesionadas del encéfalo con el tabique dural y las salientes óseas. En cuanto a las lesiones que causan conmoción, es útil señalar que todas incluyen una fuerza física que imparte movimiento a la cabeza estacionaria o una superficie dura que detiene el desplazamiento de una cabeza en movimiento, es decir, no ocurre conmoción si la cabeza está fija. Ésta es la base de los principales traumatismos craneoencefálicos de la vida civil, que son notables en dos aspectos: 1) a menudo inducen por lo menos pérdida temporal del conocimiento y 2) aunque no se penetre el cráneo, el encéfalo puede sufrir una lesión importante, es decir, contusión, desgarro, hemorragia y edema. En fecha hasta cierto punto reciente se formuló una teoría que parece presentar en forma plausible estos cambios neuropatológicos manifiestos y la pérdida transitoria del conocimiento (conmoción) o el coma prolongado.

En contraste, todos los proyectiles de alta velocidad pueden traspasar el cráneo y entrar en la cavidad craneal o rara vez aquél se comprime entre dos fuerzas de convergencia que trituran el encéfalo sin causar desplazamiento importante de éste o de la cabeza. En estas circunstancias el paciente puede sufrir una lesión grave e incluso mortal sin perder de inmediato el conocimiento. Los principales cambios patológicos que las lesiones de estos tipos producen son hemorragia, destrucción del tejido encefálico y, si el paciente sobrevive durante cierto tiempo, meningitis o absceso. Ofrecen pocas dificultades para el médico con conocimientos. Estos diversos tipos de lesiones craneoencefálicas se ilustran en la figura 35-1.

La relación entre la *fractura de cráneo* y la lesión del encéfalo se ha visto desde una perspectiva cambiante a lo largo de la historia de este tema. Durante la primera mitad del siglo XX las fracturas dominaban el pensamiento de la profesión médica y se creía que las lesiones del encéfalo eran secundarias. Más tarde se supo que el cráneo, aunque rígido, tiene la suficiente flexibilidad para resistir sin fracturarse un golpe que podría lesionar el encéfalo. Por tanto la presencia de fractura, no obstante representar una medición burda de la fuerza a la que el encéfalo se expuso, no se considera ya

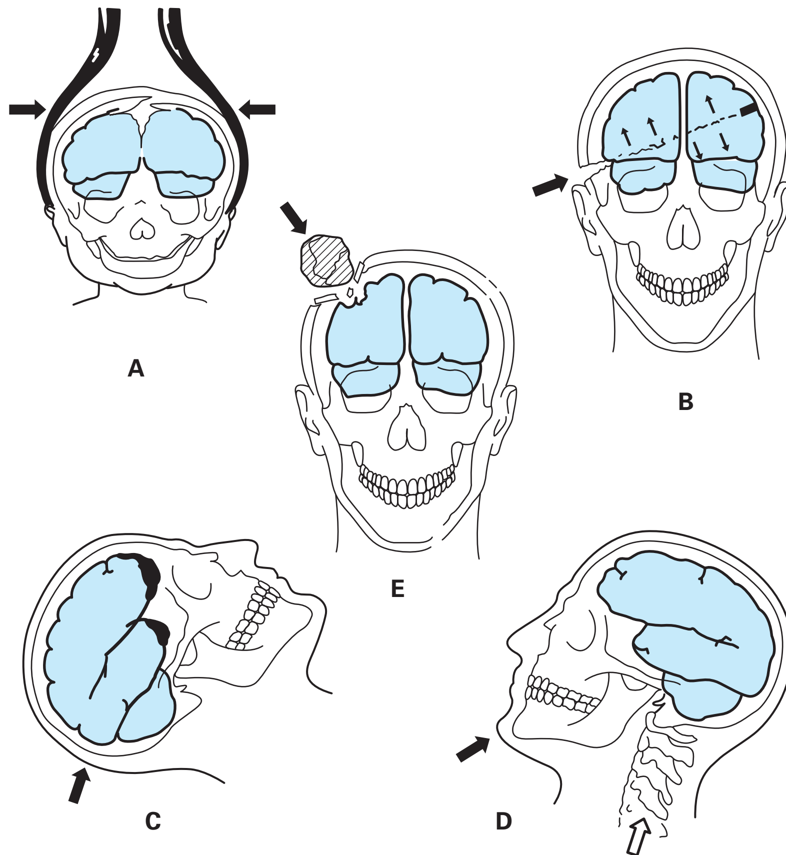


Figura 35-1. Mecanismos de la lesión craneoencefálica. *A,* cráneo deformado por fórceps (lesión al nacimiento). *B,* herida por proyectil de arma de fuego del encéfalo. *C,* caídas (también accidentes de tránsito). *D,* golpes sobre la barbilla ("demencia pugilística"). *E,* lesión de cráneo y encéfalo por caída de objetos. [Tomada de Courville (un estudio basado en la investigación de las lesiones observadas en una serie de 15 000 necropsias), con autorización.]

un índice infalible de la presencia de lesión encefálica. Aun en las lesiones craneoencefálicas mortales la necropsia revela un cráneo intacto en 20 a 30% de los casos (véase también pág. 754). En contraste muchos pacientes sufren una fractura del cráneo sin un trastorno grave y prolongado de la función cerebral, en gran parte porque la energía del golpe se disipa en la fractura.

La tendencia moderna consiste en preocuparse sobre todo por la presencia o la ausencia de lesión encefálica, más que por la propia fractura del cráneo. No obstante, las fracturas no pueden menospreciarse sin comentarios adicionales por diversos motivos. La presencia de una fractura siempre advierte respecto a la posibilidad de lesión del encéfalo. En general se calcula que la lesión encefálica es 5 a 10 veces más frecuente con fractura del cráneo que sin ella y quizá 20 veces más frecuente con las lesiones graves. Más aún, las fracturas asumen importancia porque pueden indicar el sitio y la posible gravedad de la lesión del encéfalo, ofrecer una explicación a las parálisis de los nervios craneales y crear vías potenciales para la entrada de bacterias y aire o la salida de líquido cerebroespinal (CSF). En todos estos sentidos las fracturas a través de la base del cráneo tienen un significado especial (más que las de la bóveda craneal) y se consideran más adelante.

Fracturas de la base del cráneo y lesiones de los nervios craneales

Algunos de los principales sitios y direcciones de las fracturas de la base del cráneo se ilustran en la figura 35-2. Las posibilidades de lesión de los nervios craneales pueden percibirse con facilidad en relación con dichas fracturas. Las fracturas de la base a menudo son difíciles de detectar en radiografías simples de cráneo, pero su presencia debe sospecharse siempre si cualquiera de los diferentes signos clínicos característicos es evidente. La fractura del peñasco del temporal suele deformar el conducto auditivo externo o desgarrar la membrana timpánica, con fuga de CSF (otorrea); en otros casos puede acumularse sangre por detrás de la membrana timpánica intacta y transformar su color. Si la fractura se extiende más hacia atrás y lesiona el seno sigmoideo, el tejido que está por detrás del oído y sobre la apófisis mastoides se abulta y cambia de color (signo de Battle). La fractura de la parte anterior de la base del cráneo puede hacer que se fugue sangre hacia los tejidos periorbitarios, lo que imparte el aspecto facial característico de "mapache" u "oso panda". La presencia de cualquiera de estos signos demanda el estudio de CT de la base del cráneo con el uso de ventanas de exposición ósea para detectar una fractura.

La existencia de fracturas de la base del cráneo con frecuencia se identifica por signos de lesiones de los nervios craneales. El olfatorio, el facial y el vestibulococlear o auditivo son los que están más expuestos a lesión, pero cualquiera, inclusive el decimosegundo, puede dañarse. La *anosmia* y la *pérdida aparente del sentido del gusto* (en realidad pérdida de la percepción de los sabores aromáticos puesto que las modalidades elementales del gusto no se trastornan) son secuelas frecuentes de las lesiones craneoencefálicas, en especial tras caídas sobre el dorso de la cabeza. En la mayor parte de los casos la anosmia es permanente. Si es unilateral, el paciente no se percatará de ella. Se cree que el mecanismo de estos trastornos es desplazamiento del encéfalo y desgarro de los filamentos de los nervios olfatorios en o cerca de la lámina cribosa, por la que cursan.

La fractura en la silla turca o cerca de ella puede desgarrar el pedículo de la hipófisis, lo que resulta en *diabetes insípida*. Rara vez dicha fractura causa hemorragia de un adenoma hipofisario preexistente y produce el síndrome de apoplejía hipofisaria (pág. 577). Es posible que una fractura del hueso esfenoides lacere el nervio óptico, con ceguera desde el inicio. La pupila no reacciona al estímulo luminoso directo, pero aún lo hace al estímulo luminoso sobre el ojo opuesto (reflejo consensual). El disco óptico se torna pálido, es decir, atrófico, después de un intervalo de varias semanas. Las lesiones parciales del nervio óptico pueden ocasionar escotomas y visión borrosa.

La *lesión completa del nervio oculomotor* se caracteriza por ptosis, divergencia de los globos oculares con permanencia del ojo afectado en una posición de abducción y elevación, pérdida de los movimientos mediales y verticales del ojo, y pupila fija dilatada, como se describe en el capítulo 13. La diplopía —que empeora con la mirada hacia abajo— y la inclinación compensatoria de la cabeza sugieren lesión del *nervio troclear*. En una serie de 60 pacientes con lesión craneoencefálica reciente Lepore encontró que la parálisis del cuarto nervio era la causa más frecuente de diplopía, unilateral dos veces más que bilateral, seguida en frecuencia por la lesión de uno o ambos nervios terceros y por último, parálisis unilateral o bilateral de los nervios sextos. Cinco de sus pacientes tenían parálisis que reflejaban lesión de más de un nervio y siete, trastornos supranucleares de convergencia. El trayecto subaracnoideo largo del cuarto nervio suele explicar su lesión frecuente, pero este mecanismo aún no se valida. Estos trastornos de los nervios óptico y oculomotor deben distinguirse de los causados por desplazamiento del globo, que resultan de lesión directa de la órbita y los músculos oculomotores.

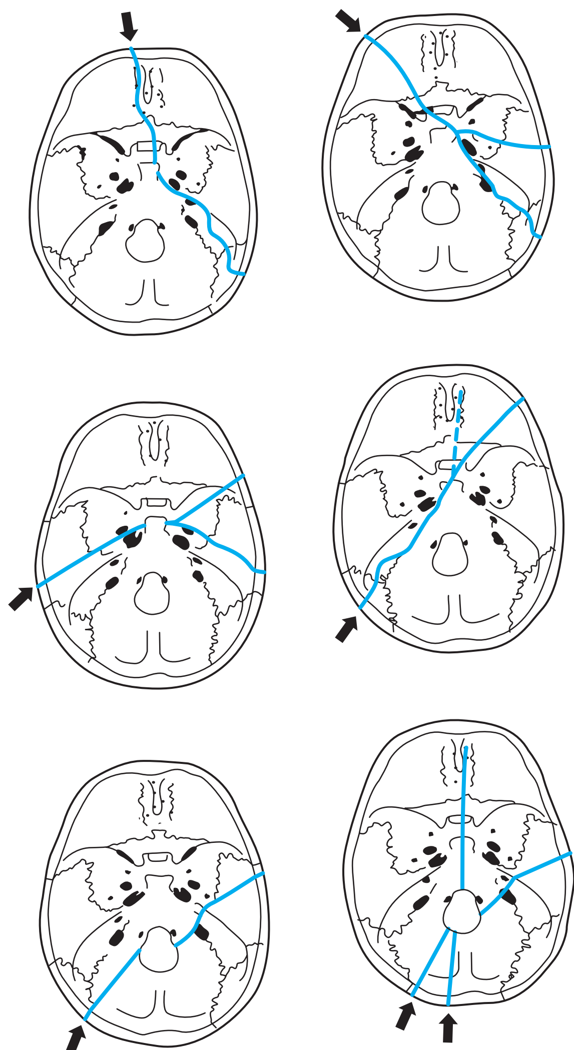


Figura 35-2. Trayectoria de las líneas de fractura a través de la base del cráneo. Las flechas indican el punto de aplicación y la dirección de la fuerza. (Tomada de Courville, con autorización.)

Las lesiones de las *divisiones oftálmica y maxilar superior del nervio trigémino* pueden deberse a fractura de la base del cráneo a través de la fosa craneal media o de traumatismo extracraneal directo sobre las ramas de los nervios. Adormecimiento y parestesias de la piel inervada por el nervio o los nervios lesionados o neuralgia de alguno de ellos son secuelas importantes de estas lesiones.

El *nervio facial* puede afectarse en una de dos maneras. En la primera, relacionada con fracturas transversales a través del peñasco del temporal, ocurre parálisis facial inmediata, tal vez por sección del nervio. La anastomosis quirúrgica a veces tiene buenos resultados en estas circunstancias. En el segundo tipo, más frecuente y vinculado con fracturas longitudinales del peñasco del temporal, la parálisis facial se retrasa por varios días, una secuencia que puede interpretarse en forma errónea como progreso de la lesión traumática intracraneal. El segundo tipo suele ser transitorio y su mecanismo se desconoce.

El resultado de la lesión del *octavo nervio craneal* que se debe a fracturas del peñasco del temporal es pérdida de la audición o vértigo postural con nistagmo que sobreviene justo después del traumatismo. La sordera a causa de lesión nerviosa debe distinguirse de la pérdida auditiva de tonos altos que la lesión *coclear* produce y de la sordera ocasionada por hemorragia hacia el oído medio, con trastorno de la cadena de huesecillos (sordera de conducción). Asimismo, es necesario diferenciar el vértigo del síntoma muy frecuente de aturdimiento postraumático que se comenta en una sección más adelante. Una fractura a través del canal del hipogloso causa debilidad de un lado de la lengua. Debe tenerse en mente que los impactos en la porción superior del cuello pueden ocasionar parálisis de los nervios craneales inferiores, ya sea mediante lesión directa de sus extensiones periféricas o como resultado de *disección de la arteria carótida* en su segmento cervical o intracraneal.

Fístula carotídeo-cavernosa

La fractura de la base del cráneo a través del hueso esfenoides puede desgarrar la arteria carótida interna o una de sus ramas intracavernosas. En horas o un día o dos se desarrolla exoftalmos pulsátil desfigurante conforme la sangre arterial entra en las venas oftálmicas superior e inferior, que se vacían en el seno, y las distiende. La órbita se siente tensa y dolorosa, y el ojo puede quedar inmóvil de manera parcial o por completo a causa de la presión sobre los nervios oculomotores, que atraviesan el seno (fig. 14-4). El sexto nervio se afecta más a menudo y el tercero y el cuarto con menor frecuencia. Además la isquemia del nervio óptico y la retina puede ocasionar pérdida de la visión; congestión de las venas retinianas y glaucoma son factores adicionales en el trastorno visual. Entre 5 y 10% de las fístulas se resuelve de manera espontánea, pero las restantes deben obliterarse por medio de radiología de intervención (inserción de un globo desprendible insertado en la punta de un catéter por vía transfemoral) o reparación quirúrgica directa de la fístula (véase Stern).

No todas las fístulas carotídeo-cavernosas son traumáticas. En ocasiones ocurren con la rotura de un aneurisma sacular intracavernoso o en la enfermedad de Ehlers-Danlos, en la que el tejido conjuntivo es defectuoso; en otros casos no puede encontrarse una causa.

Neumocefalia, aerocele y rinorrea (fuga de líquido cerebroespinal)

Si la piel sobre una fractura de cráneo se lacera y las meninges subyacentes se desgarran o si la fractura atraviesa la pared interna de un seno paranasal, las bacterias pueden entrar en la cavidad craneal, con meningitis o abscesos resultantes. Además puede fugarse CSF hacia el seno y presentarse como una descarga acuosa de la nariz (*rinorrea de CSF*). La descarga nasal puede identificarse como CSF mediante la determinación de su contenido de glucosa con una cinta de diabetes (el moco no tiene glucosa) o por la presencia de fluoresceína o un colorante yodado hidrosoluble que se inyecta en el espacio subaracnoideo lumbar y a continuación se absorbe por medio de partículas colocadas en la cavidad nasal. Casi todos los casos de rinorrea de CSF se corrigen por sí solos. La reparación de la duramadre rota está indicada si el trastorno persiste o se complica por un episodio de meningitis. En la actualidad no se favorece el empleo profiláctico de antibióticos para prevenir la meningitis a causa de fístula de CSF, pero muchos neurocirujanos aún los administran, sobre todo en niños (pág. 599).

La acumulación de aire en la cavidad craneal (aerocele) es una ocurrencia frecuente después de fracturas del cráneo o de un procedimiento neuroquirúrgico extenso. Suele encontrarse (mediante CT) en los espacios epidural o subdural, sobre las convexidades o entre los hemisferios, y sólo sirve como advertencia de una vía potencial de entrada de bacterias en la cavidad craneal. Las pequeñas acumulaciones de aire suelen absorberse sin incidentes, pero una acumulación importante de aire puede actuar como una masa y producir deterioro clínico después de la lesión (neumocráneo a tensión; fig. 35-3). La inhalación de oxígeno a la concentración de 100% tiene un efecto saludable transitorio, pero se requiere aspiración del aire con aguja si causa signos clínicos (fig. 35-3).

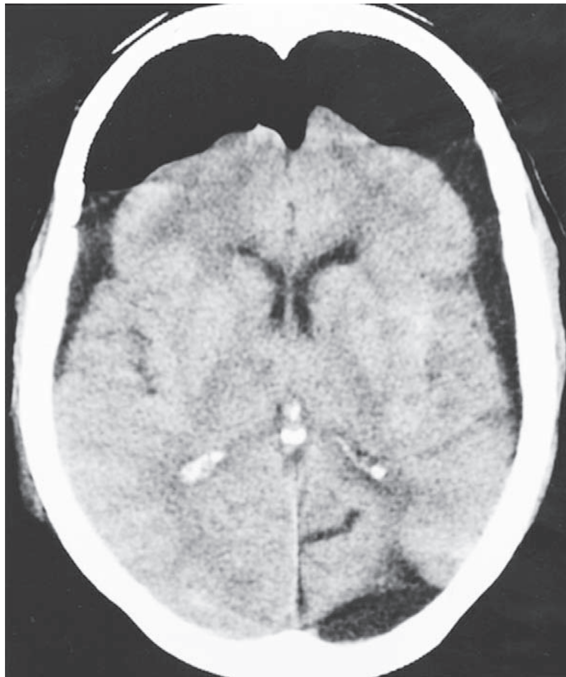


Figura 35-3. CT posoperatoria de un neumocráneo a tensión (aerocele) que causó somnolencia progresiva y requirió aspiración para su remoción. El aire se evidencia como una acumulación de densidad muy baja que comprime los lóbulos frontales.

Las fracturas hundidas ("de sombrero de derby") tienen importancia sólo si la duramadre subyacente está desgarrada o el encéfalo queda comprimido por la indentación del hueso. Deben repararse por medios quirúrgicos, de preferencia durante las primeras 24 a 48 horas.

Conmoción cerebral

Mecanismos de la conmoción Se ha escrito mucho respecto a los mecanismos de la conmoción cerebral y el coma en caso de lesión craneoencefálica cerrada. Sobresalen ciertos hechos en relación con estos trastornos: 1) la conmoción, que significa *parálisis traumática reversible de la función nerviosa*, siempre es inmediata (no se retrasa ni por unos segundos). 2) Los efectos de la conmoción sobre el funcionamiento del encéfalo pueden persistir un tiempo variable (segundos, minutos, horas o más). Establecer límites arbitrarios a la duración de la pérdida del conocimiento —es decir, considerar la pérdida breve como indicación de conmoción y la prolongada como indicativa de contusión u otra lesión encefálica traumática, según lo proponen diversos escritos médicos— resulta ilógico y carente de bases fisiológicas. Como señaló Symonds, cualquier diferencia de esta clase es cuantitativa, no cualitativa. Sin embargo, debe aceptarse que en los estados de coma más prolongados es más probable encontrar hemorragia y contusión, que sin duda contribuyen a la persistencia del coma y la posibilidad de cambio irreversible. 3) La condición óptima para la producción de conmoción, como lo demostraron originalmente Denny-Brown y Russell, es un cambio en el movimiento de la cabeza; es decir se impartió movimiento a la cabeza mediante un golpe o el movimiento de ésta se detuvo contra una superficie dura o rígida. Estos dos tipos de lesión craneoencefálica contusa (no penetrante) se denominan de *aceleración* y de *desaceleración* respectivamente.

El mecanismo de la parálisis por conmoción cerebral se ha interpretado de diversas maneras en la historia de la medicina a la luz del estado de los conocimientos científicos disponibles en cada época específica. Las hipótesis favorecidas durante la mayor parte de los últimos 100 años fueron "vasoparálisis" (sugerida por Fischer en 1870) o detención de la circulación por incremento instantáneo de la presión intracraneal (mecanismo propuesto por Strohmeyer en 1864 y popularizado por Trotter en 1932). Jefferson refutó de manera convincente estas hipótesis vasculares en su ensayo acerca de la naturaleza de la conmoción cerebral (1944); más tarde Shatsky y colaboradores, que se valieron de cineangiografía de alta velocidad, demostraron el desplazamiento de los vasos pero no el paro de la circulación justo después del impacto.

A partir de los trabajos de Denny-Brown y Russell en 1941, los factores físicos que participan en las lesiones de la cabeza y el encéfalo se sujetaron a un análisis cuidadoso. Estos autores demostraron, en el mono y en la rata, que ocurría conmoción cuando la cabeza en movimiento libre chocaba con un material denso y pesado. Si se impedía que la cabeza se moviera al momento del impacto, el mismo grado de fuerza fallaba siempre para producir conmoción. En fecha más reciente Gennarelli y colaboradores verificaron la importancia del propio movimiento de la cabeza al inducir conmoción en primates mediante aceleración rápida de la cabeza sin impacto, trastorno que rara vez ocurre en el ser humano.

Holbourn, un físico de Cambridge, a partir de un estudio de modelos de gelatina bajo condiciones que simulaban las lesiones craneoencefálicas dedujo que cuando la cabeza se golpea, el movimiento encuentra resistencia parcial pero el encéfalo suspendido siempre queda atrás (inercia); sin embargo, es inevitable que el encéfalo se mueva también y cuando lo hace debe girar, puesto que ocupa una cavidad craneal redonda cuyos movimientos (a causa de la fijación al cuello) suelen describir un arco. Pudenz y Sheldon y más tarde Ommaya y colaboradores (1974) comprobaron lo correcto de esta suposición al fotografiar el encéfalo a través de una calvaria transparente (de Lucite) al momento del impacto. En consecuencia, el encéfalo queda sujeto a tensiones de desplazamiento establecidas por las fuerzas rotacionales centradas en su punto de fijación en la parte alta del mesencéfalo y el subtálamo. La torsión a nivel de la formación reticular superior explicaría la pérdida inmediata del conocimiento, como se describe más adelante. Además estos movimientos de rotación del encéfalo brindan una explicación razonable a la ocurrencia de lesiones superficiales en ciertos sitios, por ejemplo, donde el encéfalo que se tuerce entra en contacto con prominencias óseas sobre la superficie interior del cráneo (rebordes del peñasco y orbitarios, alas del esfenoides), y de lesiones traumáticas del cuerpo calloso, el cual es lanzado en forma violenta contra la hoz.

Estos puntos de vista acerca del sitio y el mecanismo de la conmoción recibieron el apoyo de diversas observaciones adicionales. En 1956, Foltz y Schmidt sugirieron que la formación reticular de la parte alta del tallo cerebral era el sitio anatómico de la lesión conmocionante. Mostraron que en el mono con conmoción la transmisión sensitiva del lemnisco a través del tallo cerebral no se alteraba pero su efecto para activar la parte alta de la formación reticular se bloqueaba. Demostraron además que la actividad eléctrica de la formación reticular medial se deprimía por un tiempo más prolongado y de manera más grave que la de la corteza cerebral.

En 1956 y de nuevo en 1961, Strich describió los hallazgos neuropatológicos en pacientes que murieron meses después de lesiones craneoencefálicas cerradas graves que causaron coma inmediato y prolongado. En todos sus casos —en los que no hubo signos de fractura de cráneo, incremento de la presión intracraneal o hemorragia subaracnoidea franca— esta investigadora observó degeneración desigual y difusa de la sustancia blanca cerebral. En los casos de supervivencia más corta (hasta de seis semanas) notó abombamiento e interrupción de los cilindroejes (axones). Nevin, J. H. Adams y colaboradores, y Gennarelli y colaboradores confirmaron después estos hallazgos; el último grupo trabajó con monos. Es notable que en la mayor parte de estos casos y en los subsecuentes

informados por Jellinger y Seitelberger se produjeron también lesiones en el sistema reticular activador y pequeños reblandecimientos hemorrágicos en el cuerpo calloso, los pedúnculos cerebelosos superiores y la porción dorsolateral del tegmento mesencefálico. Strich interpretó las lesiones extensas de la sustancia blanca, tanto en los hemisferios como en el tallo cerebral, como representativas de degeneración primaria de las fibras nerviosas que se estiraron o desgarraron a causa de las tensiones de desplazamiento durante la aceleración rotacional de la cabeza (*lesión axónica difusa*), como lo postuló antes Holbourn. Sugirió que si las fibras nerviosas se estiran en vez de desgarrarse las lesiones pueden ser reversibles y tal vez participen en la producción de la conmoción. Symonds amplió este concepto. Encontró la explicación de la conmoción en las fuerzas de tracción y cizallamiento, que son máximas en el punto en el que los hemisferios cerebrales giran sobre el tallo cerebral relativamente fijo (es decir, a la altura del mesencéfalo y el subtálamo). Aunque la extensión de esta idea, o sea que la principal causa de pérdida del conocimiento persistente es la lesión axónica difusa en la totalidad de la sustancia blanca cerebral —como se comenta más adelante— se adoptó con amplitud, está abierta a discusión. De hecho aun quienes proponen que la lesión axónica difusa es un efecto importante de daño grave del encéfalo encontraron que en casos de coma prolongado o de estado vegetativo persistente siempre existen lesiones talámicas (Adams y col., 2000).

Manifestaciones clínicas de la conmoción Los signos clínicos característicos de una lesión conmocionante son abolición inmediata del conocimiento, supresión de los reflejos (con caída al suelo si el sujeto está de pie), paro transitorio de la respiración, periodo breve de taquicardia y disminución de la presión arterial después de un incremento momentáneo al tiempo del impacto. En casos raros, si estas anormalidades son de intensidad suficiente, la muerte puede ocurrir en este momento, tal vez por paro respiratorio. Los signos vitales suelen normalizarse y estabilizarse en unos cuantos segundos mientras el paciente permanece sin conocimiento. Justo después de la pérdida del conocimiento pueden ocurrir extensión tónica breve de las extremidades, movimientos convulsivos clónicos que duran alrededor de 20 seg y otros movimientos peculiares (véase McCrory y col.). Es probable que estas “convulsiones conmocionantes” tengan poca importancia y aún no se demuestra que confieren un riesgo mayor de crisis convulsivas futuras. McCrory y colaboradores identificaron un vínculo entre movimientos convulsivos motores e impacto facial, y los autores observaron esta característica dos veces en adolescentes que chocaron cuando perseguían una pelota. Los reflejos plantares son transitoriamente extensores. Después de un periodo variable el paciente empieza a moverse y abre los ojos pero no ve. Los reflejos corneales, faríngeos y cutáneos, al principio deprimidos, vuelven y las extremidades se retiran de los estímulos dolorosos. Poco a poco el individuo hace contacto con el ambiente y empieza a obedecer las órdenes simples y a responder con lentitud y de manera inadecuada a las preguntas sencillas. No se forman memorias durante este periodo; inclusive el paciente puede entablar una conversación que después no recordará. Por último ocurre la recuperación total, que corresponde al tiempo en el que el paciente puede formar memorias consecutivas de las experiencias actuales.

El tiempo necesario para que el paciente pase por estas etapas de la recuperación puede ser sólo unos segundos o minutos, varias horas o quizá días; pero también entre estos extremos hay sólo diferencias cuantitativas que varían según la intensidad del proceso. Para el observador estos pacientes están comatosos sólo desde el momento del traumatismo hasta que abren los ojos y empiezan a hablar; sin embargo, para el paciente el periodo de pérdida del conocimiento se extiende desde algún punto antes de la ocurrencia del trauma (*amnesia retrógrada*) hasta el momento en que es capaz de formar memorias consecutivas, es decir, al final del periodo de amnesia anterógrada. La duración del periodo amnésico, en particular de *amnesia anterógrada*, es el índice más digno de confianza de la gravedad de la lesión conmocionante. Ninguna de las lesiones que se describen más adelante se encuentra si no ocurre alteración o pérdida de la conciencia. En fecha más reciente se introdujo el concepto de que el “aturdimiento” momentáneo representa el grado más leve de conmoción. Este estado dio lugar a varios lineamientos para el manejo de lesiones deportivas, pero hasta el momento no hay razón para suponer que comparte los mismos mecanismos que la conmoción.

Cambios patológicos relacionados con lesiones craneoencefálicas graves

En los casos mortales de lesión craneoencefálica el encéfalo a menudo está amoratado, tumefacto y desgarrado, y puede presentar hemorragias, ya sea meníngeas o intracerebrales, y lesiones hipóxicas e isquémicas. La notoriedad de estos hallazgos patológicos ocasionó la larga prevalencia del concepto de que las lesiones del encéfalo son sobre todo resultado de equimosis (*contusiones*), hemorragias y la necesidad de operaciones urgentes. Resulta difícil sostener lo anterior porque algunos pacientes sobreviven y logran una recuperación excelente de las lesiones craneoencefálicas que desde el punto de vista clínico son tan graves o casi tan graves como las mortales. Por tanto sólo puede concluirse que la mayor parte de los síntomas inmediatos de la lesión craneoencefálica grave depende de cambios invisibles y muy reversibles, es decir, cambios subyacentes a la conmoción.

Los efectos de contusiones, desgarros, hemorragias, tumefacciones localizadas, necrosis de la sustancia blanca y herniación del tejido no deben minimizarse puesto que es probable que sean la causa de muchas de las defunciones que ocurren 12 a 72 horas o más después del trauma o que al menos contribuyan a este final. Como señaló Jennett, la mayoría de los pacientes que permanece en coma durante más de 24 horas después de una lesión craneoencefálica resulta tener hematomas intracerebrales. Las más importantes de estas lesiones son las contusiones de la superficie del encéfalo por debajo del punto de impacto (*lesión por golpe*) y los desgarros y las contusiones más extensos en el lado opuesto al sitio de impacto (*lesión por contragolpe*) como se muestra en la figura 35-4. Los golpes sobre la región frontal producen sobre todo lesiones por golpe, en tanto que los golpes sobre el dorso de la cabeza (occipucio) ocasionan en especial lesiones por contragolpe. Los golpes sobre un lado de la cabeza causan lesiones por golpe, por contragolpe o de ambas clases. Independientemente de la parte que recibió el impacto, los sitios frecuentes de las contusiones del encéfalo son los lóbulos frontales y temporales, como se ilustra en las figuras 34-4 y 35-5. La inercia del encéfalo maleable —que lo hace volar contra el lado del cráneo que se golpeó, apartarse de manera violenta del lado contralateral y girar contra los promontorios óseos dentro de la cavidad craneal— explica el patrón de golpe y contragolpe. Como se señaló, los estudios experimentales de Ommaya y otros indican que los efectos de la aceleración lineal de la cabeza son mucho menos importantes que los causados por rotación. El estado hasta cierto punto indemne de los lóbulos occipitales en las lesiones por golpe y contragolpe encuentra su explicación en la superficie interior lisa de los huesos occipitales y el tentorio subyacente, como lo señala Courville.

El área contusa de la corteza está tumefacta y hemorrágica de manera difusa, y la mayor parte de la sangre se encuentra alrededor de los vasos parenquimatosos. En el estudio de CT las contusiones se manifiestan como regiones edematosas de la corteza y la sustancia blanca subcortical mezcladas con áreas de mayor densidad que representan la fuga de sangre (fig. 35-6). Los puntos hemorrágicos pueden coalescer y dar la apariencia de un coágulo en la corteza y en la sustancia blanca justo subyacente. La predilección de estas lesiones por las coronas de las circunvoluciones atestigua su origen traumático (el encéfalo es lanzado contra el cráneo suprayacente) y las distingue de las lesiones vasculocerebrales y otras lesiones cerebrales.

En casi todos los casos de traumatismo craneoencefálico grave ocurre lesión del cuerpo calloso por impacto contra la hoz cere-

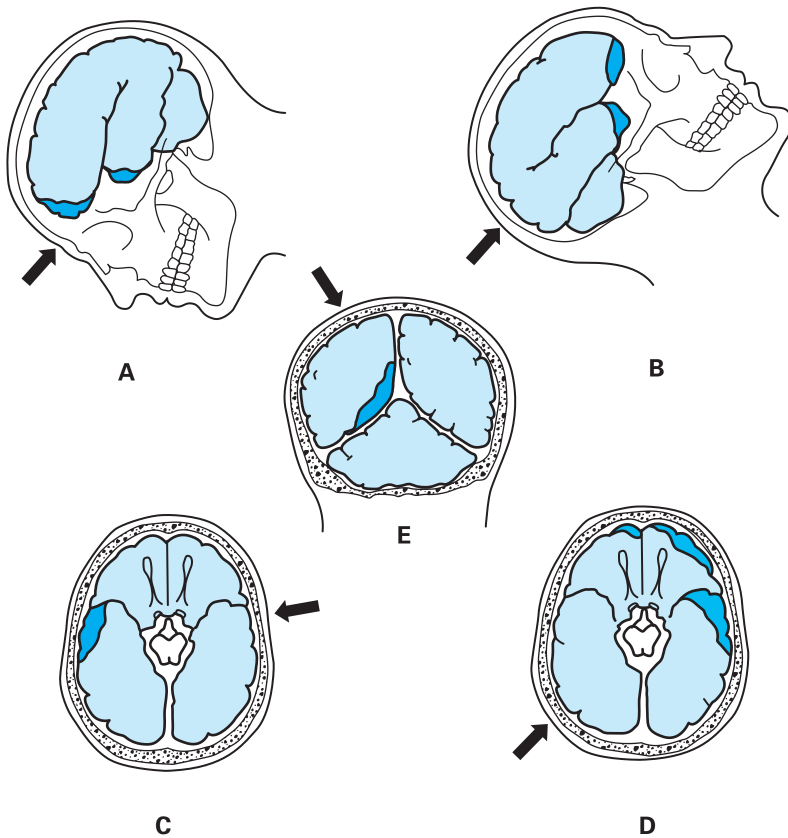


Figura 35-4. Mecanismos de la contusión cerebral. Las flechas señalan el punto de aplicación y la dirección de la fuerza; las áreas negras indican la localización de las contusiones. *A,* contusión frontotemporal a consecuencia de una lesión frontal. *B,* contusión frontotemporal que se debe a una lesión occipital. *C,* contusión del lóbulo temporal por lesión contralateral. *D,* contusión frontotemporal causada por lesión de la región temporooccipital opuesta. *E,* contusión temporooccipital mesial difusa ocasionada por un golpe sobre la bóveda craneal. (Tomada de Courville, con autorización.)

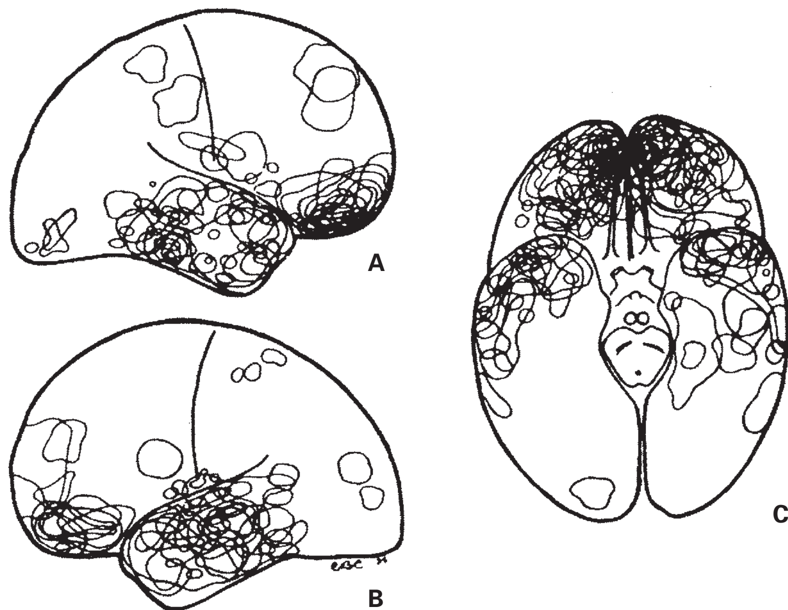


Figura 35-5. Distribución de contusiones que resalta la distribución frontal y frontotemporal en 40 casos de necropsias consecutivas reunidos por Courville. (Tomada de Courville, con autorización.)

bral; la necrosis y la hemorragia a veces son visibles en el estudio de CT y puede notarse que se extienden hacia la sustancia blanca adyacente (fig. 35-7). Además puede haber hemorragias diseminadas en la sustancia blanca a lo largo de las líneas de fuerza desde el punto de impacto hasta el aspecto contralateral. Asimismo es posible encontrar áreas de degeneración de la sustancia blanca del tipo descrito por Strich. En el material patológico de los autores estas lesiones de la sustancia blanca tienden a ser focales, algunas en las regiones cercanas a las hemorragias, las contusiones y las lesiones isquémicas, y otras a distancia, a lo largo de los fascículos transcallosos y ascendentes y descendentes que las lesiones de esta clase interrumpieron. Como ya se indicó, la degeneración de la sustancia blanca puede ser muy difusa, sin una relación manifiesta con lesiones destructivas focales. Esta *lesión axónica difusa*, como suele denominarse ahora, y las lesiones del cuerpo calloso y del mesencéfalo son las anomalías predominantes en muchos casos de lesión craneoencefálica grave. Investigaciones recientes con el uso de la MRI, como las de Kampfl y colegas, indican que una lesión difusa de este tipo es el sustrato común del estado vegetativo persistente. Sus casos también presentaron un patrón de daño en el cuerpo calloso, la corona radiante y el tegmento del cerebro medio dorsolateral. Cabría señalar que en todos los casos de lesión craneal intensa y estado de coma prolongado estudiados por los autores se observaron zonas de isquemia y hemorragias antiguas en el mesencéfalo y el subtálamo —es decir, en zonas sujetas a la mayor torsión— y los autores aún las consideran como las lesiones críticas en los casos de coma persistente (Ropper y Miller). Esto también fue cierto en los casos de coma persistente descritos por Jellinger y Seitelberger. Otra vez es notable el hecho de que estas lesiones profundas coinciden con la localización propuesta de la parálisis reversible por conmoción. En otras palabras, en opinión de los autores aún es incierta la atribución del coma persistente y el estado vegetativo a lesión axónica difusa y en el material de los autores a menudo se presenta una alteración de las áreas talámica caudal y del mesencéfalo rostral.

Las hemorragias primarias del tallo cerebral se diferencian de las secundarias que resultan de los efectos del desplazamiento hacia abajo del tallo cerebral (herniación transtentorial). Duret destacó la localización bulbar de estas hemorragias, pero el término *hemorragia de Duret* llegó a significar cualquier hemorragia secundaria del tallo cerebral.

Además de las contusiones y hemorragias extradural, subdural, subaracnoidea e intracerebral, hay grados variables de edema vasógeno que aumenta durante las primeras 24 a 48 h y zonas de infarto secundarias a espasmo vascular causado por vasos basales que rodean la sangre subaracnoidea. Marmarou y colaboradores demostraron de manera convincente que la *tumefacción del encéfalo* después de una lesión de la cabeza es en esencia resultado de edema y no de un aumento del volumen sanguíneo cerebral, como se postula desde hace mucho tiempo. En niños y en algunos casos en adultos, el edema cerebral puede ser masivo y dar lugar a compresión secundaria del tallo cerebral.

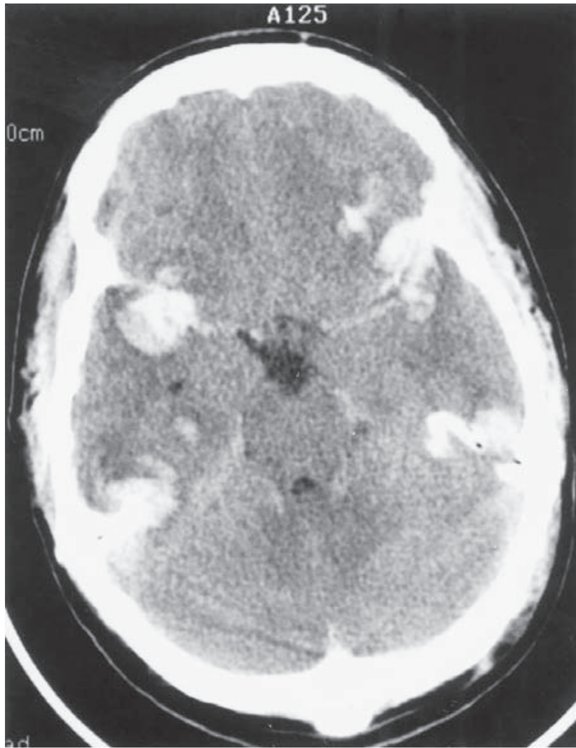


Figura 35-6. Estudio de CT sin infusión de contraste que muestra áreas de contusión hemorrágica adyacentes a salientes óseas. También se observa un poco de sangre subaracnoidea a lo largo del tentorio y en la cisterna insular, típico de hemorragia traumática.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON LESIÓN CRANEOENCEFÁLICA

El médico que atiende primero a un paciente que sufrió un traumatismo craneoencefálico cerrado por lo general encuentra al individuo en uno de tres estados clínicos, cada uno de los cuales debe atenderse en forma distinta. Suele ser posible clasificar al paciente mediante la valoración de su estado mental y neurológico cuando se le ve por primera vez y a intervalos después del accidente. En muchos servicios de urgencias y unidades de cuidados intensivos la *Escala de Coma de Glasgow* se usa como un medio rápido y efectivo para cumplir con este propósito (cuadro 35-1). Registra tres aspectos de la función neurológica: abertura de los ojos, respuesta verbal y respuesta motora a varios estímulos. Como se comenta más adelante, se encontró que las calificaciones que esta escala proporciona corresponden en general con el resultado final de la lesión de la cabeza. En la escala se utiliza una calificación sumada con un máximo de 15; se considera que una puntuación de 7 o menor indica traumatismo grave y mal estado clínico; 8 a 12, lesión moderada, y calificaciones mayores, lesión leve.

Pacientes que conservan la conciencia o que la recuperan con prontitud (lesión craneoencefálica menor)

Ésta es la situación clínica que se encuentra con más frecuencia. En términos generales pueden reconocerse dos grados de trastorno de la función dentro de esta categoría. En uno de ellos el paciente no perdió el conocimiento por completo pero se aturdió en forma momentánea o "vio estrellas". Esta lesión es insignificante cuando se juzga en términos de vida o muerte y daño encefálico, aunque, como se señala más adelante, siempre existe la posibilidad de una fractura del cráneo o el desarrollo ulterior de un hematoma epidural



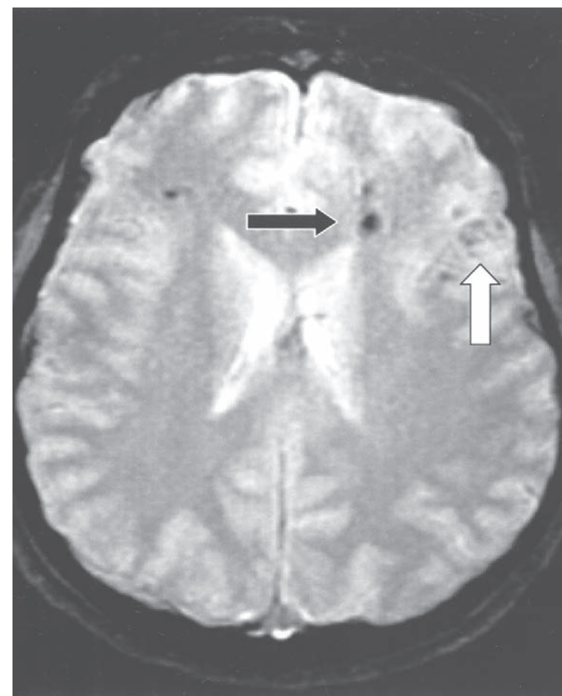


Figura 35-7. Estudio de CT (*izquierda*) y MRI (*derecha*) de un paciente con lesión axónica difusa. Se observan múltiples áreas hemorrágicas pequeñas (una de la cuales se indica con la *flecha negra*) en la sustancia blanca encefálica. La MRI destaca la pequeña cantidad de sangre en estas lesiones. Asimismo se muestra una contusión en el lóbulo temporal anterior (*flecha blanca*), que suele acompañar a la lesión axónica de tipo profundo, y sangre en el ventrículo.

o subdural. Más aún, el paciente todavía está expuesto a un síndrome postraumático complejo —consistente en cefalea, mareos, fatigabilidad, insomnio y nerviosismo— que puede aparecer poco después de la lesión o en los pocos días que siguen. En el segundo caso la conciencia se abolió durante unos cuantos segundos o minutos, es decir, el paciente experimentó una conmoción. Cuando se ve por primera vez a un paciente de esta clase es posible que la recuperación ya sea completa o que se encuentre en alguna de las etapas de la recuperación que se describieron antes bajo el encabezado "Manifestaciones clínicas de la conmoción". Aunque tiene la mente clara, el paciente puede experimentar amnesia de los sucesos que precedieron y siguieron de inmediato al trauma. A continuación pueden desarrollarse cefalea y otros síntomas del síndrome postraumático o neurosis de compensación.

En la mayor parte de estos casos hay poca necesidad de consulta neurológica y no se requiere hospitalización en tanto se cuente con un miembro responsable de la familia para informar cualquier cambio en el estado clínico del paciente. Sólo un pequeño grupo de estos pacientes, en particular aquellos que recuperan con lentitud el conocimiento o tienen una fractura de cráneo, presenta un riesgo importante de hemorragia sostenida o de otras complicaciones tardías.

La cuestión de si deben obtenerse radiografías de la cabeza de manera sistemática en tales pacientes aún no se resuelve. En la sociedad litigante actual el médico se inclina a hacerlo. Jennett estima que sólo hay una posibilidad entre 1 000 de que ocurra hemorragia intracraneal (extradural) si no se observa fractura y el individuo conserva la mente clara. Dicho investigador sostiene que se incrementa a 1 en 30 pacientes con una fractura; pero la mayor parte de los estudios, como el de Lloyd y sus colegas, encontró que la presencia de una fractura de cráneo en niños es un indicador hasta cierto punto deficiente de lesión intracraneal.

Con un enfoque en la efectividad para el costo del uso de pruebas auxiliares, se discuten de modo considerable los criterios que justifican la obtención de una CT craneal después de traumatismos de la cabeza en apariencia menores. En opinión de los autores, por lo general debe obtenerse una CT en una lesión de la cabeza acompañada de pérdida prolongada del conocimiento, cefalea muy intensa y persistente, náuseas y vómitos, un estado confusional y cualquier signo neurológico nuevo. El estudio de CT puede ser en particular importante en pacientes de edad avanzada con un traumatismo menor de la cabeza, en quienes tal vez no sea factible predecir la presencia de una lesión intracraneal (sobre todo un hematoma subdural) por los signos clínicos. Sin embargo, en niños suele ser aconsejable llevar a cabo los estudios en forma más liberal. Los resultados de un estudio de 215 niños con traumatismo menor de la cabeza realizado por Simon y colaboradores subrayan este hecho; no obstante 34 niños sin pérdida conocida del conocimiento y una calificación de la Escala de Coma de Glasgow de 15 mostraron lesiones intracraneales, aunque sólo tres requirieron cirugía.

Cuadro 35-1
Escala de Coma de Glasgow (la puntuación total se usa para la valoración y el pronóstico seriados)

OJOS ABIERTOS	
Nunca	1
Al dolor	2
A los estímulos verbales	3
De manera espontánea	4
MEJOR RESPUESTA VERBAL	
No hay respuesta	1
Sonidos incomprensibles	2
Palabras inapropiadas	3
Desorientado y conversa	4
Orientado y conversa	5
MEJOR RESPUESTA MOTORA	
No hay respuesta	1
Extensión (rigidez de descerebración)	2
Flexión anormal (rigidez de descorticación)	3
Flexión de retirada	4
Localiza el dolor	5
Obedece	6
Total	3-15

Estas lesiones craneoencefálicas menores y al parecer triviales a veces van seguidas por diversos fenómenos clínicos extraños y preocupantes, algunos insignificantes y otros graves e indicativos de un proceso patológico distinto a la conmoción. Estos últimos se describen a continuación. Cuando ocurren está indicado obtener consulta neurológica o neuroquirúrgica.

Desmayos tardíos después de lesión craneoencefálica Tras un accidente, después de caminar y parecer normal, la persona lesionada puede palidecer y caer al suelo sin conocimiento. La recuperación ocurre en unos cuantos segundos a minutos. Éste es un ataque de síncope vasodepresor, quizá relacionado con el dolor y el trastorno emocional, y que no difiere en nada del síncope que sigue al dolor y el susto sin lesión. Tales ataques de síncope se presentan también en las lesiones traumáticas que dejan indemne la cabeza, pero con lesión craneoencefálica se vuelven más difíciles de interpretar.

Denny-Brown describió un tipo más grave de colapso postraumático retrasado que los autores han visto muy raras veces. De nuevo el paciente parece recuperarse de un golpe en la cabeza, que tal vez sólo lo atolondró o le produjo un periodo breve de pérdida del conocimiento, cuando de repente, tras un periodo de varios minutos o hasta horas, se colapsa y deja de responder por un breve momento. La característica más inquietante de este estado clínico es la bradicardia notable que, acoplada con el intervalo lúcido, plantea el espectro de una hemorragia epidural en evolución (de hecho la bradicardia es un signo tardío e inconstante de hemorragia epidural). Sin embargo, la presión intracraneal no se eleva, el trastorno no evoluciona más y —luego de un breve periodo de inquietud, vómitos y cefalea— el paciente se recupera por completo durante un periodo de varios días. Denny-Brown sugirió que esta forma de colapso postraumático tardío se debía a contusión del bulbo raquídeo, pero no está claro de qué manera este tipo de contusión explicaría la secuencia de sucesos clínicos que se observa. Los autores creen que es posible que sea una forma grave de síncope vasodepresor pero no tienen una explicación firme.

Una forma más seria de colapso retrasado después de lesión craneoencefálica se describe más adelante bajo el encabezado "Conmoción seguida de un intervalo lúcido".

Somnolencia, cefalea y confusión Este síndrome ocurre más a menudo en niños que, luego de una lesión craneoencefálica conmocionante o no conmocionante, parecen no ser ellos mismos. Se recuestan, están somnolientos, se quejan de cefalea y pueden vomitar, síntomas que sugieren hemorragia epidural o subdural. El edema focal ligero cercano al punto de impacto puede verse en la MRI. No suele haber fractura de cráneo pero, como señalan Nee y colegas, los vómitos se acompañan de un incremento de la incidencia de fractura de cráneo. Los síntomas remiten después de unas cuantas horas, lo que confirma la naturaleza benigna del trastorno.

Paraplejía traumática, ceguera y fenómenos migrañosos transitorios Las caídas o los golpes sobre la parte alta de la bóveda craneal pueden ocasionar que ambas piernas se tornen débiles y adormecidas por un tiempo, con signos de Babinski bilaterales y a veces incontinencia esfinteriana. Los golpes sobre el occipucio pueden producir ceguera temporal. Los síntomas desaparecen al cabo de unas cuantas horas. Parece poco probable que estos síntomas transitorios representen un efecto conmocionante localizado

Cuadro 35-2

Características clínicas y radiológicas de las principales lesiones traumáticas del encéfalo

	HEMATOMA EPIDURAL	HEMATOMA SUBDURAL AGUDO	HEMATOMA SUBDURAL CRÓNICO	CONTUSIÓN/ HEMORRAGIA DEL PARÉNQUIMA	HEMATOMA INTRA-VENTRICULAR	HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA	HIGROMA SUBDURAL	LESIÓN AXÓNICA DIFUSA
Factor causal	Laceración de arteria cerebral media o seno dural	Desgarro de venas y arterias en puente de la piamadre	Traumatismo (tal vez ausente o mínimo) Factores de riesgo: coagulopatía y atrofia grave del encéfalo	Desgarro de vasos parenquimatosos Factores de riesgo: coagulopatía y vasculopatía amiloide	Desgarro de vasos del parénquima; descartar defectos vasculares	Excluir rotura aneurismática subyacente	Desgarro aracnoideo, después de meningitis	Desaceleración o fuerzas de rotación
Localización típica	Convexidades laterales del encéfalo	Convexidades laterales del encéfalo	Convexidades laterales del encéfalo, pueden ser bilaterales	Lóbulos frontal y temporal inferiores	Ventrículos lateral y tercero llenos de sangre	Cisternas basales	Convexidades laterales del encéfalo	Sustancia blanca profunda, cuerpo calloso, puente dorsolateral
Evolución	Horas	Muchas horas	Días a semanas	Expansión en 12-48 h	Rápida	Minutos a horas	Días a semanas	Desde el momento de la lesión
Perfil clínico	Por lo general intervalo lúcido y después coma, pero más variable Dilatación pupilar con debilidad contralateral de la extremidad y luego bilateral; estupor de evolución lenta y después coma	Somnolencia, coma Dilatación pupilar con debilidad contralateral de la extremidad y después bilateral; estupor progresivo y luego coma	Dolor de cabeza, alteración progresiva del estado mental ± signos neurológicos focales	Estupor → coma, dilatación pupilar, hemiplejía, espasticidad progresiva	Signos progresivos de hidrocefalia	Dolor de cabeza, meningismo, manifestaciones tardías, vasoespasmo	Simula hematoma subdural crónico	Coma, posturas, PIC normal
Edad de riesgo	Niños, adultos jóvenes	Cualquiera	Edad avanzada	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Lactantes, niños, adultos	Cualquiera
Características radiológicas	Coágulo epidural con abultamiento agudo limitado por suturas craneales; forma lenticular	Hemorragia aguda que bordea una región amplia de la convexidad encefálica	Hiperdenso o isodenso, unilateral o bilateral	Múltiples regiones confluentes de edema entremezclado con hemorragia aguda focal	Sangre aguda y focalizada dentro de los ventrículos; puede estratificarse con la gravedad	Hemorragia aguda que recubre la corteza en el espacio subaracnoideo	Focal, densidad de CSF, acumulación de líquido	La CT puede ser normal; la MRI muestra contusiones profundas pequeñas en evolución
Intervención quirúrgica	Evacuación urgente	Evacuación urgente si es lo bastante grande para causar síntomas	Evacuación en algunas circunstancias	Evacuar si es grande	Derivación	No suele tratarse Puede causar vasoespasmo secundario	Aspiración de líquido	Ninguna

directo, causado por indentación del cráneo o por impacto de estas partes del encéfalo contra la tabla interna de la bóveda craneal. La conmoción de la porción cervical de la médula espinal es otro mecanismo sugerido, aunque improbable, de la paraplejía transitoria. La ceguera y la paraplejía suelen ir seguidas por cefalea pulsátil de tipo vascular. En ocasiones los atletas que participan en competencias deportivas de contacto experimentan fenómenos visuales migrañosos transitorios, afasia o hemiparesia seguidos por cefalea. Es probable que todos estos fenómenos se deban a un ataque de migraña inducido por un golpe en la cabeza. Esto puede producir inquietud en el médico durante unas cuantas horas, sobre todo si es el primer ataque de migraña de esta clase que experimenta un niño. Otra posibilidad clínica, en particular en los casos de cuadriplejía aguda, es la embolia cartilaginosa de la médula espinal cervical (pág. 1072).

Hemiplejía retrasada En la experiencia de los autores la mayor parte de los ejemplos de estos trastornos ocurre en varones adolescentes o adultos jóvenes que, varias horas después de un accidente deportivo o automovilístico relativamente menor, desarrollan hemiplejía masiva, hemianestesia, hemianopsia homónima o afasia (en caso de lesiones del lado izquierdo). Es posible que los estudios de imágenes o ultrasonido revelen *disección de la arteria carótida interna*. La disección puede producirse en la porción intracraneal de la arteria carótida y debe investigarse mediante MRI angiográfica o arteriografía si la hemiparesia no tiene otra explicación. En otros casos, en particular después de un golpe sobre el cuello, se forma un trombo mural de la arteria carótida que a su vez puede enviar un émbolo hacia las arterias cerebrales anterior o media. En algunos casos más la hemiplejía no tiene otra explicación además del golpe de la cabeza, tal vez el resultado del fenómeno de migraña descrito.

Otras causas de hemiplejía retrasada y coma son hematoma epidural o subdural tardío o en evolución y en las lesiones más graves, hemorragia intracerebral (en ocasiones a partir de una malformación arteriovenosa preexistente). La mayor parte de éstos se relaciona con disminución en el nivel de la conciencia.

Embolia grasa Con las fracturas de huesos largos después de 24 a 72 horas puede haber un inicio agudo de síntomas pulmonares (disnea e hiperpnea) seguidos de coma con o sin signos focales; esta secuencia se debe a una embolia grasa sistémica, primero de los pulmones y después del encéfalo. En algunos casos la aparición de síntomas pulmonares se relaciona con una erupción petequial sobre el tórax y se dice que uno de cada tres casos muestra glóbulos de grasa en la orina. El esfuerzo respiratorio es la característica más importante y a menudo la única del síndrome de embolia grasa, evidente en una radiografía de tórax como infiltrados esponjosos en ambos pulmones. En el cerebro la embolia grasa causa hemorragias petequiales difusas, que comprenden tanto la sustancia blanca como la gris y algunos infartos más grandes. La mayor parte de los casos de embolia grasa se recupera de manera espontánea en tres o cuatro días, aunque se cita una tasa de mortalidad de hasta 10%, que suele relacionarse con las lesiones subyacentes. El tratamiento, aparte del apoyo respiratorio, es motivo de controversias. La heparina, que se utilizaba con anterioridad, no se considera eficaz.

Pacientes que se encuentran comatosos desde el momento de la lesión craneoencefálica

En estos casos el problema central, que Symonds plantea con gran claridad, es la relación entre la conmoción y la contusión. Puesto que el conocimiento se suprime en el momento de la lesión, difícilmente cabría pensar en la existencia de conmoción en estos casos; pero cuando transcurren horas y días sin que el conocimiento se recupere, la segunda mitad de la definición convencional de la conmoción —esto es, que la parálisis del funcionamiento cerebral es transitoria— no se satisface. El examen patológico cuidadoso de estos casos suele descubrir evidencias de aumento de la presión intracraneal y de contusiones cerebrales, desgarros, hemorragia subaracnoidea, zonas de infarto y hemorragias intracerebrales diseminadas, tanto en el punto de la lesión (golpe) y en el lado opuesto (contragolpe), como en el cuerpo calloso y entre estos puntos, a lo largo de la *línea de fuerza* del traumatismo. En algunos pacientes el tipo axónico difuso de lesión es la anomalía más prominente; otros presentan lesiones isquémicas y hemorrágicas separadas pero de localización estratégica en la parte alta del tallo cerebral y en la región talámica baja, como se mencionó antes. El tejido que rodea las contusiones está tumefacto y la sustancia blanca de estas regiones se ve pálida en las coloraciones para mielina preparadas para la necropsia. Suelen encontrarse cantidades variables de sangre en el espacio subdural. Una desviación mayor del tálamo y el mesencéfalo a menudo está presente, en el último con compresión del pedúnculo cerebral opuesto contra el borde libre del tentorio así como hemorragias y zonas de necrosis mesencefálicas secundarias; en algunos casos se observa una herniación transtentorial franca.

No debe olvidarse que la lesión craneoencefálica grave se relaciona con detención inmediata de la respiración y a veces con bradiarritmia y paro cardiaco. Los efectos sobre el encéfalo de estos cambios generales pueden por sí mismos ser de profundidad suficiente para culminar en coma. Además la lesión craneoencefálica suele complicarse con el consumo de alcohol y sustancias ilícitas, de modo que siempre debe pensarse en la posibilidad de encefalopatía tóxica o metabólica como la causa (o una causa contribuyente) del estupor.

Tres subgrupos clínicos pueden reconocerse dentro de esta categoría de lesión craneoencefálica grave y coma prolongado: *uno* en el que las lesiones traumáticas encefálicas y de otras partes del cuerpo son incompatibles con la supervivencia; *un segundo* tipo en el que la mejoría ocurre en plazo de unos cuantos días o una o dos semanas, a lo que siguen grados variables de recuperación pero que dejan al paciente con signos neurológicos residuales; por último, *un tercer* grupo, hasta cierto punto pequeño, en el que los pacientes permanecen en coma de manera permanente, estuporosos o con reducción profunda en sus capacidades cerebrales, esto es, los estados vegetativo y mínimamente consciente (véase cap. 17). De hecho existen muchos grados de lesión que caen entre estos tres subgrupos arbitrarios. En todos estos pacientes, después de un periodo inicial de estabilización, el principal interés son las valoraciones clínicas y radiológicas con el propósito de descubrir una lesión que pueda resolverse por medios quirúrgicos —a saber, un hematoma subdural o epidural— o un hematoma intraparenquimatoso tratable. En la mayor parte de los casos el descubrimiento de dicha lesión expansiva obliga a la remoción quirúrgica. Pero a menos de que sea la única lesión, el procedimiento a menudo demuestra ser insuficiente y es probable que el coma persista a causa del daño cerebral relacionado. El reconocimiento y el manejo de estos hematomas se describen más adelante en esta sección.

El *primer subgrupo* comprende a los pacientes lesionados de tanta gravedad que desde luego sus vidas se encuentran en peligro. Cuando se ve por primera vez al paciente de esta clase puede encontrarse en choque (al parecer por rotura de un órgano visceral o por lesión traumática de la médula espinal) con hipotensión, hipoxia, hipotermia, pulso filiforme rápido y piel pálida y húmeda. La muerte suele sobrevenir en un plazo breve si tal estado persiste junto con coma profundo, pupilas muy dilatadas y fijas, ausencia de movimientos oculares y de reflejos corneales y faríngeos, extremidades flácidas, respiraciones estertorosas e irregulares o insuficiencia respiratoria. Una vez que la respiración se detiene y el EEG se vuelve isoeléctrico, el estado clínico corresponde al de *muerte cerebral* que se describió en la página 306. Sin embargo, el diagnóstico de muerte cerebral no debe establecerse de inmediato después de la lesión, con objeto de dar tiempo para excluir los efectos de la anoxia, la intoxicación por sustancias ilícitas o alcohol y la hipotensión. En algunos de estos pacientes la presión arterial y las respiraciones se estabilizan, y el grado de lesión cerebral puede valorarse durante un periodo de horas mediante la observación de la profundidad del coma y la temperatura, el pulso y la presión arterial. El coma profundo con temperatura

subnormal y frecuencia del pulso en aumento son signos pronósticos graves, como lo son también la temperatura y la frecuencia del pulso que se incrementan con rapidez y se acompañan de respiraciones irregulares y rápidas. En algunos casos mortales la temperatura continúa en aumento hasta el final, cuando sobreviene colapso circulatorio.

En esta categoría de lesión cerebral grave, en la que los pacientes sobreviven sólo unas cuantas horas o algunos días, el examen de necropsia suele descubrir contusión cerebral y hemorragia focal, necrosis tisular y tumefacción del encéfalo. En el *Traumatic Coma Data Bank*, que incluyó a 1 030 pacientes con lesiones graves y puntuaciones de la Escala de Coma de Glasgow de 8 o menos (véase más adelante), 21% tenía hematomas subdurales, 11% coágulos intracerebrales y 5% hematomas epidurales. Sin embargo, es notable el hecho de que la mitad de los pacientes no tenía lesiones que ocupaban espacio en la CT. Con base en los criterios de CT se consideró que esos individuos tenían lesión axónica difusa. Sin embargo, en 50 necropsias consecutivas de pacientes muy lesionados, que Rowbotham resumió en una época anterior, salvo dos, todos los demás casos mostraron cambios macroscópicos, lo que indica la escasa confiabilidad de los estudios de CT. Las lesiones consistieron en contusiones superficiales (48%), desgarros de la corteza cerebral (28%), hemorragia subaracnoidea (72%), hematoma subdural (15%), hemorragia extradural (20%) y fractura del cráneo (72%). Como lo indican estas cifras, varios de estos cambios se encontraron en el mismo paciente. Más aún, el traumatismo de órganos y tejidos extracraneales es frecuente y sin duda contribuye a los resultados mortales.

Entre los pacientes que sobrevivieron y permanecieron en estado vegetativo hasta la muerte, Adams y colegas (2000) encontraron que 80% tenía daño talámico y 71% datos de lesión axónica difusa, como se comentó. Ello deja en un estado un poco ambiguo la causa inmediata del estado vegetativo persistente después de una lesión contusa de la cabeza, pero enfatiza la frecuencia de daño talámico bilateral en los casos de estado vegetativo por todas las causas.

Con respecto al *segundo subgrupo*, es decir, los casos de lesión craneoencefálica hasta cierto punto menos grave y rara vez mortal, pueden observarse todos los grados en *tempo* y magnitud de la recuperación. En los pacientes lesionados menos gravemente de este grupo la recuperación del conocimiento inicia en unas cuantas horas, aunque puede ocurrir una recaída durante el primer día o entre el primero y el segundo como resultado de edema del tejido encefálico contuso, crecimiento de un hematoma subdural, hemorragia encefálica o infarto, este último ocasionado por espasmo arterial en relación con hemorragia subaracnoidea. El CSF suele ser sanguinolento. Por último la recuperación puede ser casi completa, pero el periodo de amnesia traumática abarca varios días o aun semanas.

En este segundo subgrupo la secuencia de acontecimientos clínicos es la misma que la descrita en relación con la conmoción excepto que su duración es más prolongada. El estupor cede el paso a un estado confusional que puede durar semanas y es posible que se acompañe de conducta agresiva y falta de colaboración (delirio traumático) durante un periodo variable. El periodo de amnesia traumática es proporcionalmente más largo que en los individuos lesionados en forma menos grave. Durante el periodo de recuperación del conocimiento los signos neurológicos focales (hemiparesia, afasia, abulia, etc.) se vuelven más francos, aunque algunos signos unilaterales quizá se identificaron durante el periodo comatoso. Una vez que el paciente mejora hasta el punto de ser capaz de conversar muestra lentitud del pensamiento, con pocas asociaciones mentales; reacciones emocionales inestables y falta de juicio, un estado que a veces se refiere como “demencia traumática”.

Por último existe un grupo más o menos pequeño y muy alarmante de pacientes con lesión craneoencefálica grave en los que *los signos vitales se normalizan pero que nunca recuperan la conciencia*. El pronóstico se vuelve más sombrío conforme las semanas pasan. Este tipo de paciente, sobre todo si es joven, aún puede salir del coma al cabo de 6 a 12 semanas y experimentar una recuperación sorprendentemente buena aunque incompleta, pero estos casos son raros en definitiva. Algunos de los que sobreviven durante periodos prolongados abren los ojos y mueven la cabeza y los ojos de un lado a otro, pero no dan muestras de mirar o reconocer incluso a los miembros más cercanos de su familia. No hablan y sólo son capaces de efectuar movimientos posturales primitivos o reflejos de apartamiento. Jennett y Plum llamaron a esta situación “estado vegetativo persistente” (pág. 305). Catorce por ciento de los pacientes del *Traumatic Coma Data Bank* quedó en dicho estado. Suele demostrarse hemiplejía o cuadriplejía con posturas de descerebración o descorticación de grados variables. La vida termina después de varios meses o algunos años a causa de complicaciones médicas. El colega de los autores R. D. Adams examinó los encéfalos de 14 pacientes que estuvieron en coma y en estado vegetativo de 1 a 14 años. Todos mostraban zonas extensas de necrosis y hemorragia en la porción superior del tallo cerebral.

Cuando se generaliza acerca de esta categoría de la lesión craneoencefálica, es decir, los pacientes comatosos que lo están desde el momento del traumatismo, los efectos de la contusión, la hemorragia y la tumefacción cerebral a menudo se hacen evidentes entre 18 y 36 horas después de la lesión y luego pueden progresar durante varios días. Si los individuos sobreviven a este periodo sus posibilidades de morir por complicaciones de estos efectos —como aumento de la presión intracraneal, hernias del lóbulo temporal, hemorragia subdural, hipoxia y neumonía— se reducen mucho. La tasa de mortalidad de los que llegan al hospital en estado de coma se acerca a 20% y la mayor parte de las defunciones ocurre durante las primeras 12 a 24 horas como resultado de lesión encefálica directa en combinación con otras lesiones no neurológicas. La mortalidad general de los que sobreviven 24 horas cae a 7 a 8%; después de 48 horas, sólo 1 a 2% muere. Se cuenta con evidencias de que la transferencia de dichos pacientes a una unidad de cuidados intensivos, donde personal experimentado en el manejo de las lesiones craneoencefálicas puede vigilarlos, mejora las oportunidades de sobrevivencia (véase más adelante).

Conmoción seguida de un intervalo lúcido y lesión cerebral grave

Este grupo es más pequeño que los otros dos pero tiene gran importancia porque abarca a un número desproporcionado de pacientes que tienen una necesidad urgente de tratamiento quirúrgico. El coma inicial tal vez duró unos cuantos minutos o, de manera excepcional, no se presentó, en cuyo caso podría concluirse en forma errónea que como no ocurrió conmoción, la posibilidad de hemorragia traumática u otro tipo de lesión encefálica no existe. Los pacientes que experimentan esta grave secuencia de acontecimientos, a la que Marshall y colaboradores llamaron “de hablar y morir”, se deterioran a causa de la expansión tardía de un pequeño hematoma subdural, un edema encefálico que empeora o en ocasiones la aparición tardía de un coágulo epidural. Entre 34 pacientes de esta clase en el *Traumatic Coma Data Bank* (Marshall y col.) la mayoría mostró grados importantes de desviación de la línea media en el estudio de CT inicial, que reflejaban la presencia de edema y contusión cerebrales. Un trastorno semejante de hematoma intracerebral retrasado que se describe más adelante (*Spätapoplexie*) es una característica de la lesión craneoencefálica inicial grave que origina coma desde el principio.

LESIONES CRANEALES TRAUMÁTICAS ESPECÍFICAS (Cuadro 35-2)

En todos los casos de estos tipos tardíos deben considerarse los trastornos siguientes, pero ocurren con la misma frecuencia con una lesión inicial importante.

Hemorragia epidural aguda

Como regla este trastorno se debe a una fractura temporal o parietal con desgarro de la arteria o la vena meníngea media. Menos a menudo se produce un desgarro en un seno venoso dural. La lesión, aun cuando el cráneo se fractura, puede no ocasionar coma

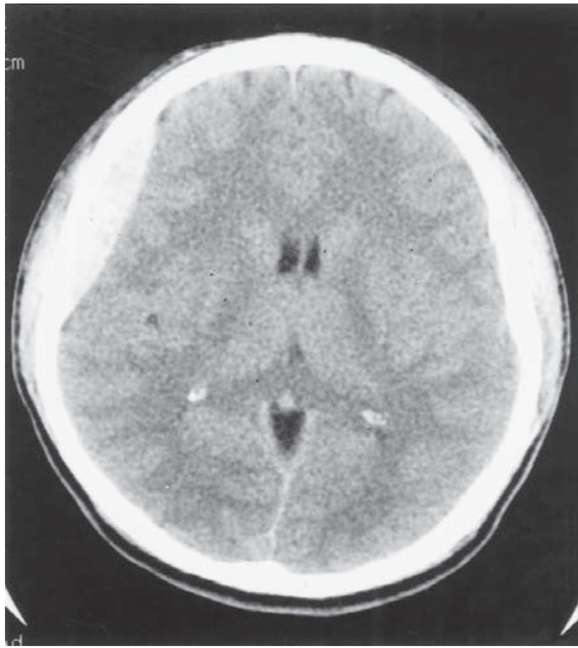


Figura 35-8. Hematoma epidural agudo; estudio de CT sin intensificación que muestra un coágulo epidural frontal típico de forma lenticular.

al principio, o quizá sea parte de una lesión craneoencefálica devastadora. Un ejemplo típico es el del niño que cayó de la bicicleta o del columpio, o que sufrió algún otro golpe con un objeto duro contra la cabeza y perdió el conocimiento sólo por un momento. Unas cuantas horas o un día después (en casos muy raros, con hemorragia venosa el intervalo puede ser de varios días o una semana) presenta cefalea de intensidad creciente con vómitos, somnolencia, confusión, afasia, convulsiones (que pueden ser de un lado), hemiparesia con reflejos tendinosos un poco incrementados y signo de Babinski. El pulso suele ser lento (menor de 60 latidos por minuto) y batiente, con incremento concomitante de la presión arterial sistólica (efecto de Cushing). La pupila puede dilatarse en el lado del hematoma. No es necesario recordar a los médicos que la punción lumbar está contraindicada en estos casos puesto que ahora se cuenta con CT y MRI. La muerte, que casi siempre es invariable si el coágulo no se retira por medios quirúrgicos, ocurre al final del periodo comatoso y se debe a paro respiratorio. Visualizar la línea de fractura a través del surco de la arteria meníngea media y saber qué lado de la cabeza recibió el golpe (el coágulo suele encontrarse en ese lado) ayudan en el diagnóstico y la lateralización de la lesión. No obstante, los vasos meníngeos pueden desgarrarse sin fractura. La CT revela un coágulo en forma de lente con un borde interior liso (fig. 35-8). El procedimiento quirúrgico consiste en efectuar orificios con una fresa o de preferencia craneotomía, drenaje del hematoma e identificación y ligadura del vaso sanguíneo. Los resultados operatorios son excelentes excepto en los casos con fracturas extendidas y desgarro de los senos venosos durales, en los que el hematoma epidural puede ser bilateral más que unilateral. Si sobreviene coma, signo de Babinski bilateral, espasticidad o rigidez de descerebración antes de la operación, por lo general significa que ya ocurrió desplazamiento de las estructuras centrales y trituración del mesencéfalo; el pronóstico para la vida es malo. Se observará que las pequeñas hemorragias epidurales, vigiladas mediante CT seriada, aumentan de tamaño de manera gradual durante una o dos semanas y luego se absorben. Siempre hay controversias en cuanto a eliminarlos en un paciente asintomático; si el coágulo es pequeño y la vigilancia cuidadosa, puede dejarse sin tocarlo.

Hematoma subdural agudo y crónico

Los problemas que los hematomas subdurales agudo y crónico crean son tan distintos que es necesario estudiarlos por separado. En el *hematoma subdural agudo*, que puede ser unilateral o bilateral, es posible observar un intervalo lúcido breve entre el golpe en la cabeza y el advenimiento del coma. Más a menudo el paciente se encuentra comatoso desde el momento de la lesión y el coma se profundiza en forma progresiva. Con frecuencia el hematoma subdural agudo se combina con hemorragia epidural y contusión o desgarro cerebrales. Los efectos clínicos de estas diversas lesiones son difíciles de distinguir; en algunos pacientes resulta imposible concluir antes de la operación si el coágulo es epidural o subdural. Los coágulos subdurales de más de 5 mm de espesor pueden visualizarse con exactitud mediante el estudio de CT en más de 90% de los casos (fig. 35-9). Un coágulo agudo grande causa tanto desplazamiento pineal como marcada compresión de un ventrículo lateral; pero si la lesión es bilateral podría no presentarse desviación y los ventrículos aparecen simétricos.

Los hematomas subdurales agudos de evolución rápida se deben al desgarro de los puentes venosos y los síntomas son causados por la compresión del cerebro por un coágulo de sangre fresca en expansión. A diferencia de la hemorragia arterial epidural, que progresa de manera uniforme, la hemorragia venosa suele detenerse por el incremento de la presión intracraneal.

De manera excepcional *se forma un hematoma subdural en la fosa posterior* y origina cefalea, vómito, desigualdad pupilar, disfagia, parálisis de nervios craneales y rara vez rigidez de cuello, así como ataxia del tronco y la marcha si el paciente se encuentra en buenas condiciones para someterse a examen de estas funciones. Por su aposición con hueso o su orientación axil a lo largo de la duramadre tentorial, es más probable que los coágulos de la fosa posterior se pasen por alto en estudios de CT que los coágulos sobre las convexidades cerebrales.

En el *hematoma subdural crónico* la etiología traumática con frecuencia es menos clara. La lesión craneoencefálica, sobre todo

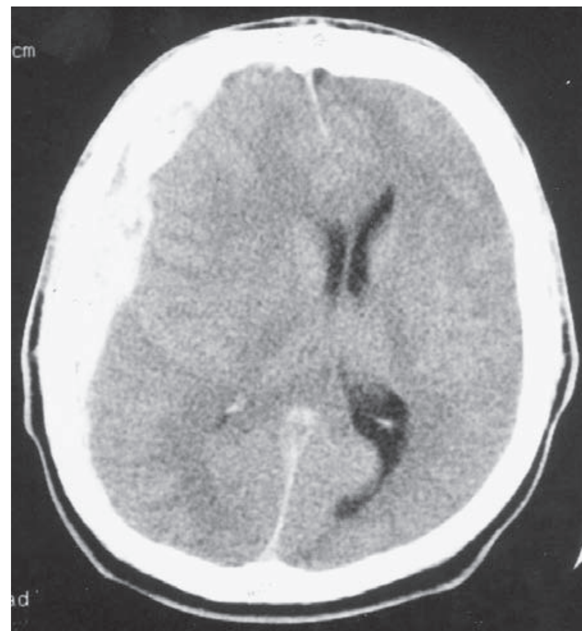


Figura 35-9. Hematoma subdural agudo sobre la convexidad derecha, con un efecto de masa sustancial (desplazamiento) del tejido cerebral pero poco edema.

en personas ancianas y en las que toman fármacos anticoagulantes, pudo ser trivial e inclusive tal vez se olvidara. A continuación transcurre un periodo de semanas durante el cual los síntomas principales son cefaleas (no invariables), confusión, lentitud del pensamiento, apatía y somnolencia, y a veces, una o dos crisis convulsivas. La impresión inicial puede ser que el paciente tiene una lesión vascular o un tumor cerebral, o que sufre intoxicación por sustancias, un trastorno depresivo o la enfermedad de Alzheimer. Se piensa que una expansión gradual del hematoma causa la progresión de síntomas.

Como en el hematoma subdural agudo, los trastornos de la mentalidad y el conocimiento (somnolencia, falta de atención, incoherencia del pensamiento y confusión) son más notorios que los signos focales o lateralizantes y pueden fluctuar. Los signos focales suelen consistir en hemiparesia y rara vez trastorno afásico. La hemianopsia homónima se observa en pocos casos, tal vez porque el fascículo geniculocalcarino es profundo y no se comprime con facilidad; asimismo la hemiplejía, es decir, la parálisis completa de un brazo y una pierna, suele indicar una lesión dentro del hemisferio cerebral más que una lesión compresiva sobre su superficie. Una característica importante de la hemiparesia consiste en que algunas veces puede ser ipsolateral, lo que depende de que el pedúnculo cerebral contralateral esté comprimido contra el borde libre del tentorio a causa de desplazamiento horizontal del mesencéfalo (signo de localización falsa de Kernohan-Woltman; pág. 310). Si el trastorno progresa, el paciente se vuelve estuporoso o comatoso, pero a menudo con fluctuaciones notables de su estado de conciencia.

Tanto en el caso de hematoma grande agudo como en el crónico, la dilatación de la pupila ipsolateral es un indicador más confiable del lado del hematoma, aunque este signo también puede ser motivo de confusiones (en 10% de los casos ocurre del lado contrario, según Pevehouse y col.). En ocasiones se observan convulsiones, más a menudo en alcohólicos o en pacientes con contusiones cerebrales, pero no pueden considerarse signos cardinales del hematoma subdural. Se informan casos raros de oftalmoplejía internuclear y de corea, pero ninguno de ellos forma parte del material de los autores. Es posible que sean el resultado de deformación de las estructuras profundas. Asimismo pueden ocurrir trastornos pasajeros de la función neurológica que simulan ataques isquémicos transitorios (AIT). Las manifestaciones sobresalientes del hematoma subdural en lactantes y niños son aumento de tamaño de la cabeza, vómitos y convulsiones.

Los estudios de CT con infusión de contraste y los de MRI son los procedimientos diagnósticos más confiables. En los estudios de CT el coágulo es hiperdenso al principio pero se vuelve isodenso después de cierto tiempo (fig. 35-10), durante el cual puede ser difícil de detectar excepto por el desplazamiento del tejido que causa; luego se torna hipodenso de manera progresiva (con respecto a la corteza cerebral) en las primeras dos a seis semanas. La evolución de los cambios de señal en la MRI son similares a los cambios secuenciales de los hematomas parenquimatosos. El coágulo agudo es hipointenso en las imágenes de secuencia T2, lo que refleja la presencia de desoxihemoglobina. Durante las semanas siguientes todas las secuencias de imagen lo muestran hiperintenso como resultado de la formación de metahemoglobina. Con el tiempo el coágulo crónico otra vez se vuelve hipointenso en las imágenes de secuencia T1. Con la infusión del contraste ambos procedimientos de imagenología suelen revelar el borde vascular y reactivo alrededor del coágulo. Por lo general para la cuarta semana, algunas veces después, el hematoma se torna hipodenso, típico de un higroma subdural crónico.

Otros métodos de investigación que antes se usaban rara vez son necesarios pero se mencionan aquí para realizar una descripción completa y en el caso de que el diagnóstico se realice en el curso de la valoración de algún otro problema neurológico. Las radiografías de cráneo tienen utilidad cuando hay una calcificación alrededor de un hematoma crónico, la glándula pineal calcificada



Figura 35-10. Hematoma subdural subagudo en el lado izquierdo (derecho del lector). Estudio de CT después de administrar material de contraste intravenoso. La lesión es isodensa con el tejido adyacente del encéfalo, pero se aprecia su margen con realce de contraste. Nótese el desplazamiento de las estructuras cerebrales.

está desplazada hacia un lado o se encuentra una línea inesperada de fractura. El EEG suele ser anormal en ambos lados, a veces con reducción del voltaje o silencio eléctrico sobre el hematoma y ondas lentas de alto voltaje sobre el lado opuesto. En la arteriografía las ramas corticales de la arteria cerebral media están separadas de la superficie interior del cráneo y la arteria cerebral anterior puede estar desplazada en sentido contralateral. El CSF puede ser claro y acelular, sanguinolento o xantocrómico, según la presencia o la ausencia de contusiones y hemorragia subaracnoidea recientes o antiguas; la presión puede estar elevada o normal. El líquido xantocrómico con contenido hasta cierto punto bajo de proteínas siempre debe despertar la sospecha de hematoma subdural crónico.

El hematoma subdural crónico queda enquistado por membranas fibrosas (seudomembranas) que crecen a partir de la duramadre. Algunos hematomas —quizá los producidos por una hemorragia inicial que fue ligera (véase después)— se resorben en forma espontánea. Otros se expanden con lentitud y actúan como lesiones que ocupan espacio (fig. 35-11). Gardner fue el primero en postular, en 1932, que el crecimiento gradual del hematoma se debía a paso de líquido, en particular CSF, que es atraído hacia el quiste hemorrágico por la tensión osmótica creciente conforme los eritrocitos experimentan lisis y sus proteínas se liberan. Esta hipótesis, que acabó por aceptarse con amplitud, no encuentra apoyo en los datos disponibles. Rabe y colaboradores demostraron que la desintegración de los eritrocitos contribuye poco, en el mejor de los casos, a la acumulación de líquido en el espacio subdural. Según estos últimos autores el factor más importante en la acumulación de líquido subdural es la permeabilidad patológica de los capilares que se desarrollan en la seudomembrana exterior del hematoma. En contra de la opinión original de Munro y Merritt, el CSF no desempeña una función discernible en este proceso. En todo caso, conforme el hematoma crece, también los efectos de la compresión se incrementan de manera gradual. Las causas usuales de muerte en estos pacientes son compresión cerebral grave y desplazamiento del encéfalo con hernia tentorial del lóbulo temporal.

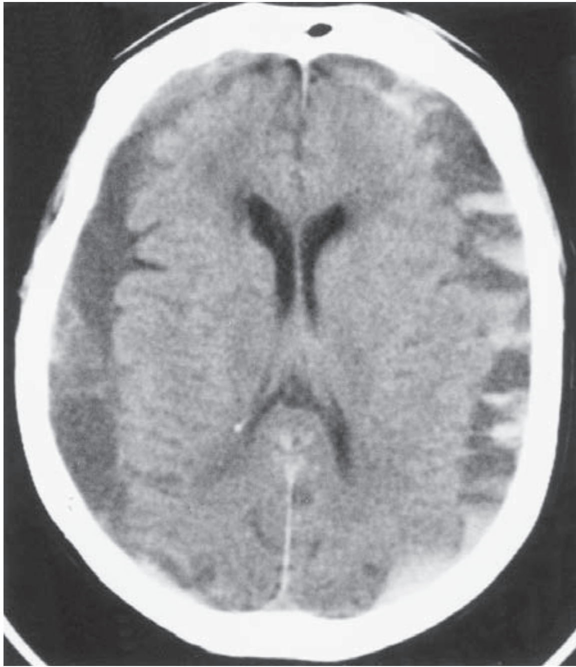


Figura 35-11. Hematomas subdurales crónicos sobre ambos hemisferios cerebrales, sin desplazamiento del sistema ventricular. La cronicidad causa el aspecto hipodenso de los coágulos. Aún puede verse un poco de sangre antigua en el lado derecho. La presencia de masas bilaterales balanceadas resulta en la ausencia de desplazamiento horizontal, pero pueden comprimir la porción superior del tallo cerebral.

No se sabe por qué menos de la mitad de todos los hematomas subdurales permanecen sólidos y no aumentan de tamaño, y el resto se licua y luego crece. Las observaciones experimentales de Labadie y Glover sugieren que el volumen del coágulo original es un factor de importancia crítica: cuanto mayor su tamaño inicial, más probable que continúe en aumento. Parece que una reacción inflamatoria, desencadenada por los productos de desdoblamiento de los elementos sanguíneos contenidos en el coágulo, es un estímulo adicional tanto para el crecimiento como para la formación de neomembranas y su vascularización.

Tratamiento del hematoma subdural En la mayor parte de los casos de hematoma agudo es suficiente realizar orificios con una fresa y evacuar el coágulo antes que el coma profundo se desarrolle. El tratamiento de los hematomas más grandes consiste en craneotomía amplia para permitir el control de la hemorragia y la remoción del coágulo. Como es de esperar, el intervalo entre la pérdida de la conciencia y el drenaje quirúrgico del coágulo tal vez sea el determinante de mayor importancia del resultado en los casos graves. Después de varias semanas pueden observarse coágulos finos con forma de media luna y el procedimiento quirúrgico sólo debe realizarse si aparecen signos focales o indicaciones de incremento de la presión intracraneal (cefalea, vómito y bradicardia). Los hematomas subdurales pequeños que no causan síntomas y pueden seguirse mediante estudios de CT se autoabsorben y dejan sólo una membrana amarillenta profunda algunas veces calcificada unida a la superficie interna de la duramadre. Existe la posibilidad de contusión y laceración extensa del cerebro si el coágulo es demasiado pequeño para explicar el coma u otros síntomas.

Para extirpar otros hematomas más crónicos debe realizarse una craneotomía como un intento de rasgar las membranas que rodean el coágulo. Esto disminuye la probabilidad de una segunda acumulación de líquido pero no siempre tiene éxito. Otras causas de fracaso operatorio son la tumefacción del hemisferio comprimido o la falla del hemisferio para expandirse después de la remoción de un gran coágulo. La dificultad para tratar a estos pacientes por medios quirúrgicos no debe subestimarse. Los enfermos de edad avanzada pueden recuperarse con lentitud después de extraer el hematoma crónico o presentar un periodo de confusión prolongado. La expansión posoperatoria del encéfalo puede seguirse mediante estudios de CT seriados y quizá requiera varias semanas. Las acumulaciones crónicas asintomáticas pequeñas no suelen tocarse y se siguen en forma seriada con exámenes clínicos y CT, primero cada semana y después a intervalos mensuales y anuales.

Aunque ya no es una práctica común, la administración de corticoesteroides es una alternativa a la remoción quirúrgica de hematomas subdurales subagudos y crónicos en pacientes con síntomas menores o con alguna contraindicación para el procedimiento quirúrgico. La cefalea y otros síntomas como dificultad de la marcha o torpeza de las extremidades pueden resolverse de manera satisfactoria al cabo de varias semanas de medicación y tal vez permanezcan abatidos cuando los esteroides se reducen en forma lenta.

Higroma subdural

Esta acumulación encapsulada de líquido claro o xantocrómico puede formarse en el espacio subdural después de una lesión y asimismo de meningitis (en un lactante o un niño pequeño). Más a menudo los higromas subdurales aparecen sin infecciones, se presume que se deben a un efecto de válvula de balón en un desgarro aracnoideo que permite que el líquido se acumule en el espacio entre la aracnoides y la duramadre; este proceso conduce a atrofia cerebral. En ocasiones un higroma se origina del desgarro de un quiste aracnoideo. Puede ser difícil diferenciar un hematoma subdural de larga duración de un higroma y es probable que algunos hematomas subdurales crónicos sean el resultado de pequeñas hemorragias repetidas que surgen de las membranas del higroma. El encogimiento del cerebro hidrocefálico después de una derivación ventriculoperitoneal también conduce a la formación de un hematoma o higroma subdural, en cuyo caso la somnolencia, la confusión, la irritabilidad y una fiebre ligera se alivian cuando el líquido subdural se aspira o drena. En los adultos, los higromas suelen ser asintomáticos y no requieren tratamiento.

Contusión cerebral

La lesión craneoencefálica cerrada grave casi siempre se acompaña de contusiones corticales y edema circundante. El efecto de masa de la lesión contusa tumefacta es un factor de primera importancia en la génesis de las desviaciones de los tejidos y de la elevación de la presión intracraneal. La apariencia CT de la contusión ya se describió (pág. 751; véanse también figs. 35-4 y 35-5). Los puntos hemorrágicos en el área contusa pueden parecer pequeños e inocuos durante las primeras horas que siguen a la lesión. Sin embargo, la preocupación principal es la tendencia de estas áreas contusas a volverse tumefactas o a desarrollar hematomas. Esto puede originar un deterioro clínico de horas a días después de la lesión, a veces de inicio repentino y concurrente con la apariencia de hinchazón de la región lesionada en las imágenes de CT. Se afirma con ciertas bases que la administración excesiva de líquidos intravenosos precipita el proceso de la tumefacción contusa aguda (el tratamiento con líquidos se discute más adelante en este mismo capítulo). La craneotomía y descompresión del cerebro tumefacto suelen tener poco beneficio.

Hemorragia intracerebral traumática

Una o varias hemorragias cerebrales pueden ser evidentes justo después de la lesión craneoencefálica o tal vez la hemorragia tenga un desarrollo retrasado por varios días (*Spätapoplexie*). La hemorragia ocurre en la sustancia blanca subcortical de un lóbulo

del encéfalo o en las estructuras más profundas, como los núcleos basales o el tálamo. La lesión casi siempre es grave; tanto los vasos sanguíneos como el tejido cortical están desgarrados.

El cuadro clínico es semejante al de la hemorragia encefálica hipertensiva (profundización del coma con hemiplejía, dilatación pupilar, signos de Babinski bilaterales, respiraciones estertorosas e irregulares). También puede manifestarse como incremento repentino de la presión intracraneal. En pacientes ancianos algunas veces es difícil determinar si una caída fue la causa o el resultado de una hemorragia intracerebral. La craneotomía con evacuación del coágulo produce buenos resultados en algunos casos, pero lo aconsejable de operar depende de diversos factores, entre ellos el nivel de conciencia, el tiempo transcurrido desde la lesión inicial y las lesiones acompañantes que se observan en los estudios de imágenes. La institución de vigilancia amplia de la presión intracraneal y los estudios de CT a intervalos tras la lesión deben facilitar el diagnóstico y quizás ayudar a discernir la patogénesis de la hemorragia o las hemorragias retrasadas. Boto y colaboradores determinaron que las hemorragias en los núcleos basales eran propensas a crecer uno o dos días después de una lesión cerrada de la cabeza y que las de volúmenes mayores de 25 ml eran mortales en 9 de 10 casos.

Debe mencionarse una vez más que después de una lesión importante de la cabeza es muy frecuente cierto grado de sangre subaracnoidea. Un problema que a veces se presenta en casos que muestran contusiones y sangre subaracnoidea en cantidad importante es la posibilidad de que el acontecimiento inicial fuera un aneurisma roto y la caída resultante causara las contusiones. En los casos en que la sangre subaracnoidea se concentra alrededor de uno de los vasos mayores del círculo de Willis, suele justificarse un angiograma a fin de excluir la última posibilidad. Este tema se aborda en el capítulo 34.

Tumefacción encefálica aguda en niños

Este trastorno se observa durante las primeras horas que siguen a la lesión craneoencefálica y puede resultar rápidamente mortal. La CT muestra aumento de tamaño de ambos hemisferios y compresión de las cisternas basales y los ventrículos. No suele haber papiledema durante las etapas iniciales, en las que el niño hiperventila, vomita y manifiesta postura extensora. Se supone que este fenómeno representa pérdida de la regulación del flujo sanguíneo cerebral y aumento masivo del volumen de sangre en el encéfalo. La administración excesiva de agua en líquidos intravenosos puede contribuir al problema y debe evitarse. La secreción inapropiada de hormona antidiurética (ADH) también exacerba la tumefacción en algunos niños. Los autores no han observado esta complicación en adultos.

Síndrome del “bebé sacudido”

Esta forma de traumatismo craneocerebral en lactantes se conoce bien en servicios de urgencia de atención masiva, pero es posible que se pase por alto si no se considera de manera específica. Como su nombre lo implica, el traumatismo incitante suele ser la sacudida violenta del cuerpo o la cabeza de un lactante, que da por resultado aceleración y desaceleración rápidas del cráneo combinadas con latigazo cervical. Con frecuencia la presencia de este tipo de lesión debe deducirse por la combinación de lesiones en estudios de imágenes o el examen de necropsia, pero la precisión en el examen es muy importante por sus implicaciones forenses y legales. Como lo resumieron Bonnier y colaboradores, el diagnóstico se sospecha por la combinación de hematomas subdurales y hemorragias retinianas. Aunque en ocasiones hay fracturas de cráneo ocultas, con mayor frecuencia no se observa un traumatismo craneal directo o es pequeño. Pueden ser obvias lesiones adicionales en MRI ponderadas por difusión, en particular en la sustancia blanca del cuerpo calloso y la región temporo-parieto-occipital. Este síndrome confiere un riesgo alto de retraso del desarrollo; puede haber microcefalia adquirida que indica atrofia encefálica consecutiva a contusiones e infartos. Una calificación inicial baja de la Escala de Coma de Glasgow, hemorragias graves de la retina y fracturas de cráneo se acompañan de malos resultados finales. Fracturas antiguas o recientes en otras partes del cuerpo deben despertar la sospecha de este síndrome.

Heridas penetrantes del cráneo

Proyectiles y fragmentos Todas las descripciones de las páginas precedentes se aplican a las lesiones no penetrantes o cerradas del cráneo y a sus efectos sobre el encéfalo. Los trastornos que se incluyen en esta sección son una preocupación que concierne más al neurocirujano que al neurólogo. Antes el cuidado de las lesiones craneoencefálicas penetrantes era la preocupación principal del cirujano militar, pero, con el número creciente de delitos violentos en la sociedad occidental, tales lesiones se hicieron frecuentes en las salas de urgencias de los hospitales generales.

En la vida civil las *lesiones por proyectil de arma de fuego* se deben en esencia a las producidas por los de alta velocidad que se disparan desde rifles o pistolas de mano. El aire se comprime por delante del proyectil, de modo que tiene un efecto explosivo al entrar en los tejidos y produce daño a una distancia considerable alrededor de su trayectoria. Los *fragmentos* o *esquirlas*, o *metralla,* son partes de proyectiles, granadas o bombas que se desprenden cuando estos artefactos hacen explosión y son las causas usuales de lesiones craneales penetrantes en tiempos de guerra. Purvis clasificó las heridas craneales resultantes de proyectiles y fragmentos de metralla como: 1) lesiones tangenciales, con desgarro de la piel cabelluda, fracturas de cráneo hundidas y heridas meníngeas y cerebrales, 2) lesiones penetrantes, con introducción de partículas metálicas, pelo, piel y fragmentos de hueso y 3) heridas con orificios de entrada y salida. En casi todas las lesiones penetrantes por proyectiles de alta velocidad, el objeto (como una bala) causa una lesión por coagulación a temperatura alta que es estéril y por fortuna no requiere intervención quirúrgica. En estos casos, las principales consideraciones son el dearrollo de infección o escapes de CSF o, a largo plazo, epilepsia o aneurismas en vasos sanguíneos distales. Se considera que estos últimos resultan de la alteración de la pared del vaso por la onda de choque de alta energía.

La muerte es instantánea a causa de paro cardiorrespiratorio si el proyectil penetra el encéfalo a la altura del tallo cerebral. Aun en heridas con orificios de entrada y salida en estructuras situadas más arriba, como resultado de la disipación de energía en el tejido cerebral, el daño a los centros vitales es suficiente para causar la muerte de inmediato o a los pocos minutos en 80% de los casos. Si los centros vitales quedan indemnes, los problemas inmediatos son hemorragia intracraneal y presión intracraneal creciente por tumefacción del tejido encefálico traumatizado.

Una vez que las complicaciones iniciales se enfrentan, los problemas quirúrgicos, según los describe Meirowsky, se reducen a tres: 1) prevención de la infección mediante desbridación rápida y radical (definitiva) acompañada por administración de antibióticos de amplio espectro, 2) control del incremento de la presión intracraneal y el desplazamiento de las estructuras de la línea media mediante la remoción de los coágulos de sangre y la administración enérgica de manitol y otros agentes deshidratantes además del uso de dexametasona y 3) prevención de las complicaciones generales que ponen en peligro la vida.

Casi todos los pacientes con lesiones encefálicas penetrantes están comatosos cuando se les ve por primera vez. Un pequeño fragmento metálico puede penetrar a través del cráneo sin producir conmoción, pero no sucede así en el caso de los proyectiles de alta velocidad. En una serie de 132 casos del último tipo que Frazier e Ingham analizaron, 120 perdieron la conciencia. La profundidad y la duración del coma parecen depender del grado de necrosis,

edema y hemorragias cerebrales. En la serie del *Traumatic Coma Data Bank* la tasa de mortalidad en 163 pacientes que al principio se encontraban comatosos a causa de una lesión craneoencefálica por proyectil de arma de fuego fue de 88%: más del doble que la mortalidad por lesión craneoencefálica cerrada grave. Al salir del coma el paciente pasa por los estados de estupor, confusión y amnesia, como los individuos con traumatismos craneoencefálicos cerrados graves. Cefalea, vómitos, vértigo, palidez, transpiración, pulso lento y elevación de la presión arterial son otros hallazgos frecuentes. Se producen convulsiones focales nada más o focales y generalizadas durante la fase incipiente de la lesión en 15 a 20% de los casos.

La recuperación puede tardar muchos meses. Frazier e Ingham informaron "pérdida de la memoria, cerebración lenta, indiferencia, depresión leve, incapacidad para concentrarse, sensación de fatiga, irritabilidad, inestabilidad vasomotora y cardiaca, convulsiones frecuentes, cefaleas y mareos; todos recuerdan los síntomas residuales del traumatismo craneal cerrado grave con contusiones". Estas lesiones pueden causar todas las combinaciones posibles de síntomas cerebrales focales. Los artículos clásicos de Feiring y Davidoff, así como los de Russell y de Teuber, que se listan en la bibliografía al final de este capítulo, aún son referencias de mucha utilidad respecto a este tema.

La epilepsia es la secuela más grave y se describe más adelante. Tanto Ascroft como Caveness, quienes revisaron los casos ocurridos durante la Segunda Guerra Mundial, encontraron que cerca de la mitad de los pacientes con heridas que penetraron la duramadre desarrolló por último epilepsia, más a menudo de naturaleza focal; las cifras informadas por Caveness entre los veteranos de la guerra de Corea son muy similares.

Puede ocurrir *rinorrea de CSF*, descrita en el capítulo 30, como manifestación aguda de las lesiones penetrantes que producen una fractura a través de los huesos frontal, etmoides o esfenoides. Cairns listó estos casos agudos como un grupo separado en su clasificación de las rinorreas de CSF; los otros fueron: 1) forma retrasada después de lesión craneoencefálica, 2) forma que ocurre luego de intervención quirúrgica de los senos y craneal, y 3) variedad espontánea. El *neumoencefalocele (aerocele)* —es decir, el aire que entra en el espacio subaracnoideo o en los ventrículos de manera espontánea o como resultado de estornudos o de sonarse la nariz— es evidencia de una abertura desde los senos paranasales hacia la duramadre, como se mencionó antes en relación con la fractura de cráneo (fig. 35-3).

Lesiones triturantes del cráneo Además de la ausencia de conmoción, estas lesiones cerebrales hasta cierto punto raras no presentan aspectos clínicos o problemas neurológicos especiales distintos a los ya mencionados.

Lesiones al nacimiento Comprenden una combinación única de fuerzas físicas y factores circulatorios y de oxigenación, y se discuten por separado en el capítulo 38.

SECUELAS DE LAS LESIONES CRANEOENCEFÁLICAS

Epilepsia postraumática La secuela tardía más frecuente del traumatismo craneoencefálico es la epilepsia, con una incidencia global cercana a 5% en los pacientes con lesiones craneoencefálicas cerradas y a 50% en los que experimentaron una fractura expuesta del cráneo con herida encefálica. La base es casi siempre una contusión o un desgarro de la corteza. Como cabría esperar, el riesgo de desarrollo de epilepsia postraumática se relaciona con la gravedad de la lesión craneoencefálica. En una cohorte de 2 747 pacientes civiles con lesión craneal descritos por Annegers y colegas, el riesgo de crisis epilépticas después de lesión craneoencefálica grave (pérdida de la conciencia o amnesia por más de 24 horas, inclusive hematoma subdural y contusión cerebral) fue de 7% dentro de un año y 11.5% en cinco años. Con lesión moderada (pérdida de la conciencia o amnesia por 30 minutos a 24 horas o nada más una fractura craneal) el riesgo cayó a 0.7 y 1.6% respectivamente. Después de una lesión ligera (pérdida de la conciencia o amnesia de menos de 30 min) la incidencia de crisis epilépticas no fue mucho mayor que la de la población general. En un estudio subsecuente (1998) de Annegers y colaboradores la cohorte original se expandió para incluir a 4 541 niños y adultos con traumatismo cerebral. Los resultados fueron en gran parte los mismos que en el primer estudio excepto que en los pacientes con lesiones craneoencefálicas cerradas ligeras se observó un discreto aumento del riesgo de desarrollo de crisis convulsivas —un riesgo que se mantuvo elevado sólo hasta el quinto año después de la lesión. Se dice que la probabilidad de epilepsia es mayor en las lesiones parietales y frontales posteriores, pero puede originarse de lesiones en cualquier área de la corteza cerebral. Además, la frecuencia de crisis epilépticas es bastante más alta después de las lesiones craneales penetrantes, como ya se dijo.

El intervalo entre la lesión craneoencefálica y la primera crisis convulsiva varía mucho. Un número pequeño de pacientes experimenta una convulsión generalizada unos momentos después de la lesión (*epilepsia inmediata*). Esta crisis suele caracterizarse por extensión tónica breve de las extremidades, con movimientos de sacudidas ligeras justo después de la conmoción, seguidos por el despertar en un estado confusional leve. No está claro si esto representa un fenómeno epiléptico verdadero o, como parece más probable, es resultado de detención del flujo sanguíneo cerebral. Se ha dicho que 4 a 5% de los individuos con lesión craneoencefálica hospitalizados presenta una o más convulsiones durante la primera semana siguiente (*epilepsia temprana*). Las convulsiones inmediatas tienen un buen pronóstico y los autores tienden a no tratarlas como si representaran epilepsia; por otra parte, las convulsiones tardías son bastante más frecuentes en pacientes que presentaron epilepsia en la primera semana de la lesión (sin incluir las convulsiones de la lesión inmediata) (Jennett). En los escritos médicos el término *epilepsia postraumática* suele referirse a la epilepsia tardía, es decir, a las convulsiones que se presentan varias semanas o meses después de la lesión craneoencefálica (uno a tres meses en la mayor parte de los casos). Cerca de seis meses después de la lesión traumática, la mitad de los pacientes que sufrirán epilepsia experimenta su primer ataque y la proporción se incrementa a 80% hacia el final de los dos años (Walker). Se dice que el intervalo entre la lesión craneoencefálica y el desarrollo de convulsiones es más prolongado en niños. Cuanto más prolongado el intervalo, menos seguro podrá estarse de su relación con el incidente traumático. Los datos derivados de un estudio de 15 años de personal militar con heridas craneoencefálicas graves (penetrantes) indican que los pacientes que escapan a las convulsiones durante el primer año posterior a la lesión pueden estar 75% seguros de permanecer libres de convulsiones; los pacientes sin convulsiones durante dos años pueden tener una seguridad de 90% y los que no las experimentaron durante tres años, de 95%. Para las lesiones menos graves (sobre todo lesiones craneoencefálicas cerradas) los tiempos correspondientes son 2 a 6 meses, 12 a 17 meses y 21 a 25 meses (Weiss y col.). A pesar de ello, es indudable que en la vida adulta ocurren convulsiones para las que no hay otra explicación que una contusión cortical cicatrizada que se adquirió decenios antes.

Las crisis postraumáticas (tanto focales como generalizadas) tienden a reducirse en frecuencia con el paso de los años y un número significativo de pacientes (10 a 30% de acuerdo con Caveness) por último deja de tenerlas. El estado epiléptico es poco común. Los individuos con ataques tempranos (durante la primera semana que sigue a la lesión) son los que con más probabilidad experimentarán remisión completa de los cuadros convulsivos que aquéllos cuyos ataques iniciaron alrededor de un año después de la lesión. La baja frecuencia de los ataques es otro signo pronóstico favorable. El alcoholismo tiene un efecto adverso sobre este estado convulsivo. Los autores observaron a cerca de 25 pacientes con epilepsia postraumática en los que las convulsiones desaparecieron durante varios años, sólo para recurrir en relación con la ingestión de bebidas alcohólicas. En estos pacientes una borrachera de fin de semana precipitó las con-

vulsiones y como regla se produjo coma no cuando el paciente estaba intoxicado sino durante el periodo de "sobriedad subsecuente".

Aparte de la presencia de una cicatriz cortical, la naturaleza de la lesión epileptógena no ha podido definirse. A partir del examen de las contusiones corticales viejas (*placas amarillas*) no es posible determinar con bases morfológicas si la lesión es epileptógena o no. Los electrocorticogramas del encéfalo en regiones adyacentes a los viejos focos traumáticos revelan diversas zonas adyacentes a las cicatrices activas desde el punto de vista eléctrico. Al microscopio estos focos muestran pérdida neuronal e incremento de los astrocitos. Se postula que las anomalías de la ramificación dendrítica establecen la base para la formación del foco excitatorio. Otros investigadores favorecen la desaferentación de las neuronas corticales residuales como causa de su irritabilidad incrementada.

Tratamiento y profilaxis Por lo general las convulsiones pueden controlarse mediante medicamentos anticonvulsivos simples y relativamente pocas son recalcitrantes al punto de requerir resección del foco epiléptico. En este pequeño grupo, los resultados quirúrgicos varían según los métodos de selección y las técnicas operatorias. Con las mejores condiciones neuroquirúrgicas de hace tres decenios y la selección cuidadosa de los casos Rasmussen pudo erradicar las convulsiones en 50 a 75% de los casos mediante resección del foco (y también Penfield y Jasper) y los resultados actuales son un tanto mejores.

El empleo de agentes anticonvulsivos para prevenir la primera convulsión y la epilepsia subsecuente tiene sus adeptos y sus detractores. En un estudio los pacientes que tomaban fenitoína experimentaron menos convulsiones al final del primer año que un grupo de placebo, pero la incidencia resultó la misma (y bastante baja) en ambos grupos un año después de interrumpir la medicación. En un estudio doble ciego prospectivo un grupo de pacientes recibió 60 mg de fenobarbital y 200 mg de fenitoína al día durante 18 meses, y los de otro grupo se dejaron sin tratamiento; al final de los periodos de tres y seis años no se observaron diferencias significativas en la ocurrencia de convulsiones entre los pacientes de los grupos con y sin tratamiento (Penry y col.). Además en un estudio de un gran número de pacientes con lesiones craneoencefálicas penetrantes el empleo profiláctico de anticonvulsivos fue ineficaz para prevenir las convulsiones tempranas (Rish y Caveness), y esto guía el enfoque de los autores.

Síndrome de disfunción autónoma en coma traumático Una consecuencia importante de la lesión craneoencefálica grave, que se observa con mayor frecuencia en pacientes comatosos y en aquéllos en estado vegetativo persistente, es la ocurrencia de crisis de posturas extensoras violentas, diaforesis profusa, hipertensión y taquicardia que duran de minutos a una hora. Estas crisis pueden acompañarse de fiebre ligera. Tanto los miembros de la familia como el personal médico se angustian de manera notable ante esta manifestación, en particular cuando se acompaña de gesticulaciones que sugieren sufrimiento. Estas crisis de actividad hipersimpática y adopción de posturas extrañas pueden precipitarse como consecuencia de estímulos dolorosos o distensión de una víscera, pero más a menudo se producen en forma espontánea. El síndrome suele identificarse como crisis convulsiva y en muchos textos aún se refiere en forma incorrecta como "epilepsia diencefálica", pero es más probable que sea resultado de descorticación, que permite al hipotálamo funcionar con independencia de los mecanismos inhibitorios normales. Una revisión de 35 de dichos pacientes realizada por Baugley y colegas identificó una lesión axónica difusa y un periodo de hipoxia como las principales formas relacionadas de lesión, lo que corresponde con la experiencia de los autores. Los narcóticos y las benzodiacepinas tienen un efecto benéfico ligero, pero la bromocriptina, que puede emplearse en combinación con sedantes o dosis pequeñas de morfina, es más eficaz (Rossitch y Bullard).

Trastornos extrapiramidales y cerebelosos posteriores al traumatismo El problema de una relación causal entre el trauma cerebral y el desarrollo de enfermedad de Parkinson ha sido objeto de controversias durante muchos años, por lo general con la conclusión de que no existe y que cualquier relación aparente es superficial y coincidental. Es probable que la mayoría de dichos pacientes tuviera síntomas tempranos de enfermedad de Parkinson, que salieron a luz por la lesión craneal. Sin embargo, hay casos raros, como el publicado por Doder y colaboradores, en los que la necrosis traumática de los núcleos lenticular y caudal fue seguida, después de un periodo de seis semanas, del inicio de signos parkinsonianos predominantemente contralaterales, entre otros temblor, que progresaron con lentitud y no respondieron a la L-dopa; asimismo es indudable que se observan casos de parkinsonismo consecutivos a una lesión cerrada de la cabeza y el estado vegetativo (Matsuda y col.). Una excepción a estas afirmaciones puede ser un síndrome de Parkinson en los ex boxeadores, como una manifestación del síndrome de los pugilistas (véase más adelante). La ataxia cerebelosa es una consecuencia rara del traumatismo craneal a menos que este último se complicara por anoxia cerebral o una hemorragia de ubicación estratégica en la profundidad del mesencéfalo o el cerebelo. Cuando la ataxia cerebelosa se debe al traumatismo mismo con frecuencia es unilateral y resultado de una lesión del pedúnculo cerebeloso superior. La ataxia o "apraxia" de la marcha también puede reflejar la presencia de una hidrocefalia comunicante (véase más adelante y cap. 30).

Encefalopatía de los pugilistas (demencia pugilística, síndrome "punch-drunk") Los efectos acumulativos de las lesiones cerebrales repetidas que se observan en boxeadores que participaron en muchas peleas durante un periodo prolongado constituyen un tipo de lesión del encéfalo que es difícil de clasificar. Se refiere al desarrollo de habla disártrica y un estado de mente olvidadiza, lentitud del pensamiento y otros signos de demencia al cabo de muchos años en el ring (a veces hacia el final de la carrera del pugilista, más a menudo pocos años después de su retiro). Los movimientos son lentos, rígidos e inciertos, en especial los que se efectúan con las piernas, y la marcha es pesada y de base amplia. En otras palabras, se presenta un síndrome parkinsoniano y demencial, y en ocasiones una ataxia moderadamente incapacitante, pero no es factible confundirlo con la enfermedad de Parkinson idiopática. Los reflejos plantares pueden ser extensores en uno o ambos lados. El EEG contiene ondas lentas de frecuencia theta y a veces delta. Roberts y colaboradores reanalizaron el síndrome clínico y encontraron su presencia en cierto grado en 37 de los 224 pugilistas profesionales que examinaron. Estudios más recientes demostraron que en cerca de la mitad de todos los boxeadores profesionales, tanto activos como retirados, la CT identifica dilatación ventricular, ampliación de los surcos o ambas cosas y septum pellucidum cavos (no se sabe por qué la última, que es una anomalía del desarrollo, puede presentarse en exceso en los boxeadores). Estas anomalías se demostraron muchos años antes, mediante neumoencefalografía, y se observó que se relacionaban con el número de encuentros pugilísticos (Ross y col.; Casson y col.).

Corsellis y colaboradores efectuaron un estudio patológico concienzudo de este trastorno. Examinaron los encéfalos de 15 boxeadores retirados que mostraron el síndrome de encefalopatía pugilística e identificaron un grupo de cambios cerebrales que parecía explicar los datos clínicos. Todos los casos presentaron crecimiento leve a moderado de los ventrículos laterales y adelgazamiento del cuerpo calloso. Asimismo casi todos mostraron septum pellucidum cavos muy ampliados y fenestración de las hojas septales. Se encontraron zonas identificables con facilidad de retracción cicatrizal glial en la superficie inferior de la corteza cerebral. Las células de Purkinje estaban perdidas y la capa de células granulosas se hallaba un tanto adelgazada tanto en esas áreas como más allá de ellas. De manera sorprendente sólo se encontraron contusiones corticales cerebrales en unos cuantos casos. También fue notable la ausencia de signos de hemorragias previas. Once de los 15 casos

manifestaron grados variables de pérdida de células pigmentadas de la sustancia negra y el locus ceruleus, y muchas de las células restantes mostraron los cambios neurofibrilares de Alzheimer; sin embargo, no se observaron cuerpos de Lewy. Los cambios neurofibrilares estaban diseminados de manera difusa por toda la corteza y el tallo cerebrales, pero eran más acentuados en la sustancia gris temporal medial. Fue notable la ausencia de placas seniles definidas en este material; no obstante, todos los casos exhibieron un exceso de depósitos inmunorreactivos de amiloide beta ("placas difusas"). En tres boxeadores que desarrollaron síndrome de Parkinson, Davie y colaboradores encontraron reducción de *N*-acetilaspartato en el putamen y el pálido mediante espectroscopia de resonancia magnética de proteínas. Es probable que refleje una pérdida de neuronas en esta región y distingue el proceso de la enfermedad de Parkinson idiopática. La patogénesis de la encefalopatía de los pugilistas continúa sin definición.

Hidrocefalia postraumática Es una complicación poco frecuente de las lesiones craneoencefálicas graves. Las manifestaciones iniciales consisten en cefaleas, vómitos, confusión y somnolencia intermitentes. Más tarde sobrevienen embotamiento mental, apatía y retraso psicomotor, y en ese momento la presión del CSF puede haber disminuido hasta un valor normal (hidrocefalia normotensa). Los exámenes de necropsia demuestran aracnoiditis basilar adherente. Puesto que un síndrome semejante se observa en ocasiones tras la rotura de un aneurisma sacular con hemorragia subaracnoidea, es posible que los mismos mecanismos, es decir, bloqueo del acueducto y del cuarto ventrículo por un coágulo de sangre y fibrosis meníngea basilar, operen también en caso de hidrocefalia traumática. La respuesta a la derivación ventriculoperitoneal puede ser impresionante. Zander y Foroglou tienen una gran experiencia con este trastorno y publicaron información muy valiosa al respecto.

Inestabilidad nerviosa postraumática (síndrome posconmocionante)

Esta secuela preocupante y común de las lesiones craneoencefálicas ya se mencionó en este capítulo y en el correspondiente a cefalea (pág. 158). Cuando el síndrome es prolongado, los neurólogos se inquietan por este estado —un problema que aumenta por la preocupación de los pacientes y la familia. Se denomina también *síndrome postraumático* o *posconmocionante, cefalea postraumática, neurastenia traumática* (Symonds) y *psicastenia traumática*, entre muchos otros nombres. El síntoma central es cefalea generalizada o localizada en la parte que recibió el traumatismo. La cefalea se describe de diversos modos como dolor sordo, terebrante, pulsátil, penetrante, opresivo o a manera de banda y es notable por su variabilidad. La intensificación de la cefalea y de otros síntomas con los esfuerzos mentales o físicos como maniobra de Valsalva, inclinación del cuerpo y excitación emocional ya se mencionaron; el reposo y el ambiente tranquilo tienden a mitigarlos. Estas cefaleas pueden constituir un obstáculo de primera importancia para la convalecencia. Los mareos, otro síntoma característico, no suelen ser un vértigo verdadero sino una ligera sensación de inestabilidad o de cabeza hueca. El paciente puede sentirse inestable, aturdido, débil o con sensación de desmayo. Sin embargo, cierto número de individuos muestra síntomas compatibles con un trastorno laberíntico. Informan que los objetos del ambiente se mueven de repente y que mirar hacia arriba o hacia un lado les produce una sensación de desequilibrio; en estos casos las pruebas laberínticas pueden revelar hiporreactividad, pero mucho más a menudo no descubren anomalías. McHugh encontró una incidencia elevada de anomalías menores mediante electronistagmografía tanto en pacientes con conmoción cerebral como en los que sufrieron lesiones del cuello en fusta de látigo, pero algunos hallazgos que los autores observaron son difíciles de interpretar. De manera excepcional el vértigo se acompaña de disminución de la excitabilidad tanto de los laberintos como de los caracoles (sordera) y cabría asumir la existencia de una lesión directa del octavo nervio o un órgano terminal.

En la mayoría de los pacientes estos síntomas se alivian en varias semanas. Sin embargo, cuando persisten, el paciente no tolera el ruido, la excitación emocional y las multitudes. Tensión, inquietud, interrupción del sueño, incapacidad para concentrarse, sentimientos de nerviosismo, fatiga, preocupación, aprensión e incapacidad para tolerar la cantidad usual de alcohol que se tomaba antes completan el cuadro clínico. La semejanza de estos síntomas con los de ansiedad y depresión es evidente. En contraste con esta multiplicidad de síntomas subjetivos la memoria y las otras funciones intelectuales manifiestan poco trastorno o ninguno, aunque la certeza de esta afirmación es motivo de discusión. Leininger y colaboradores, por ejemplo, encontraron que la mayoría de sus 53 pacientes que sufrieron una lesión craneoencefálica menor en accidentes de tránsito tuvo un menor desempeño que los testigos en las pruebas psicológicas (prueba de categorías, aprendizaje verbal auditivo, interpretación de figuras complejas). El hecho de que los que sólo estaban aturdidos funcionaban tan mal como los que experimentaron una conmoción y que el litigio por indemnización era un aspecto importante en algunos casos ponen en duda estos resultados. Más adelante vuelven a considerarse las secuelas cognitivas.

El síndrome de inestabilidad nerviosa postraumática complica todos los tipos de lesión craneoencefálica, tanto leves como graves. Una vez que se establece puede persistir por meses o incluso por años y tiende a resistir todas las variedades de tratamiento. Los síntomas acaban por mitigarse. Resulta extraño que el síndrome casi no se conozca en niños. También es característico el incremento tanto de la duración como de la intensidad de este síndrome a causa de los problemas legales relacionados con indemnizaciones, lo que sugiere un factor psicológico. La ocurrencia del síndrome postraumático es mucho menos frecuente en países donde estos aspectos son una parte menos importante de la estructura social. La constitución del paciente parece ser determinante. Los individuos estables, atléticos, de constitución resistente toman una lesión conmocionante con calma, mientras que los sensibles, nerviosos y quejosos pueden sentirse tan abrumados por el accidente que son incapaces de retirarlo de su mente. El estrés medioambiental asume también importancia; la irritabilidad, el insomnio y la ansiedad se incrementan poco después de la lesión si es demasiado demandante para el individuo. En este sentido Mittenberg y colaboradores efectuaron un experimento interesante. Se pidió a un grupo de pacientes sin experiencia personal o conocimientos de las lesiones craneoencefálicas que seleccionaran de una lista los síntomas que esperarían después de un traumatismo craneoencefálico conmocionante. Eligieron un cúmulo de síntomas casi idénticos a los que se observan en el síndrome posconmocionante.

Un método de abordaje de dichos pacientes se considera más adelante, en la sección del tratamiento en "Pacientes con sólo pérdida transitoria del conocimiento".

Otros trastornos cognitivos y psiquiátricos postraumáticos En todos los pacientes con lesión cerebral conmocionante queda una brecha de memoria (amnesia traumática) que abarca un periodo variable desde antes del accidente hasta cierto momento después de éste. Esta brecha es permanente y se llena sólo con lo que se le dice al individuo. Además, como se señaló en la introducción de esta sección, cierto grado de trastorno de la función cortical superior puede persistir durante semanas (o ser permanente) luego de lesiones craneoencefálicas moderadas a graves, aun después que el paciente llegó a la etapa de formación de memorias consecutivas. Durante el periodo de trastorno mental, la característica más notable es la alteración de la memoria; a este respecto el estado semeja la forma alcohólica del estado amnésico de Korsakoff y guarda cierto parecido con el de amnesia global transitoria (pág. 379). Se afirma de manera repetida que tal estado amnésico es una característica constante de todos los trastornos mentales traumáticos prolongados, pero para los autores de esta obra refleja en parte la facilidad con la que la memo-

ria puede someterse a prueba. Con pruebas más cuidadosas, otros trastornos cognitivos son evidentes. Los pacientes con conmoción, durante el periodo de amnesia postraumática, rara vez confabulan y su capacidad para registrar los acontecimientos y la información suele estar trastornada, una anomalía que no se observa de ordinario en los pacientes que entran en las fases crónicas de la psicosis de Korsakoff. Además de la desorientación en sitio y lugar, el individuo con una lesión craneoencefálica muestra también un defecto en la atención, distractibilidad, perseveración y una incapacidad para sintetizar datos perceptuales. El juicio puede alterarse de manera leve, rara vez intensa, durante el periodo de amnesia. La tendencia perseverativa interfiere tanto con la acción como con el pensamiento.

Como regla general cuanto más baja la puntuación de la Escala de Coma de Glasgow (cuadro 35-1) y cuanto más prolongada la brecha postraumática en la formación de memorias (amnesia anterógrada), más probable será que el paciente sufra cambios cognitivos y de la personalidad permanentes. Se encontraron anomalías en estas esferas en 12% de los pacientes con lesión craneoencefálica que estuvieron en coma por más de 24 horas (Sazbon y col.). Si la ventilación y la función motora eran normales (salvo por la postura de descorticación temprana) y no había ocurrido traumatismo extraneural, 94% de los pacientes se recuperó. Según Jennett y Bond los pacientes con buena recuperación lograron el grado máximo de mejoría dentro de los seis primeros meses. Otros observaron que las pruebas psicológicas detalladas y repetidas durante un periodo prolongado, inclusive en pacientes con lesiones craneoencefálicas hasta cierto punto menores, descubren mejoría perceptible hasta 12 a 18 meses después.

Otras anomalías mentales y de la conducta de un tipo más sutil permanecen como secuelas de la lesión craneoencefálica. Conforme la etapa de la demencia postraumática cede, el paciente puede encontrar imposible trabajar o ajustarse a la situación familiar. Estos pacientes aún se manifiestan anormalmente bruscos, argumentativos, tercos, insistentes y desconfiados. A diferencia del trastorno mental traumático descrito antes, en el que hay cierta uniformidad, estos rasgos varían de acuerdo con la edad, la constitución, las experiencias pasadas y las tensiones ambientales a las que el paciente está sujeto. Los extremos de edad tienen importancia. La anomalía de la conducta más prominente en niños, descrita por Bowman y colaboradores, es un cambio del carácter. Se vuelven impulsivos y actúan con audacia temeraria, sin pensar en las consecuencias de sus acciones, y carentes de sentido moral, fenómenos muy semejantes a los observados en quienes se recuperaron de encefalitis letárgica. Algunos adolescentes o adultos jóvenes muestran la falta general de inhibición y la impulsividad que se relacionan con las enfermedades del lóbulo frontal. En las personas mayores el trastorno de las funciones intelectuales se vuelve trascendente. En casi todos los casos es posible demostrar que estas alteraciones conductuales importantes provienen de contusiones en los lóbulos frontal y temporal.

Todos estos síntomas tienden a desaparecer con lentitud, aunque no siempre por completo, aun en los casos en los que un accidente ocasionó un brote franco de psicosis (como puede suceder en el paciente maniacodepresivo, esquizofrénico paranoico o neurótico). Adolf Meyer analizó de manera cuidadosa por primera vez estas formas de "enajenación mental traumática".

Los síntomas histéricos que se desarrollan después del traumatismo craneoencefálico parecen ser más frecuentes que los que ocurren tras las lesiones de otras partes del cuerpo. Estos síntomas se estudian en el capítulo 56.

TRATAMIENTO

Pacientes con sólo pérdida transitoria del conocimiento

Los pacientes con una lesión conmocionante no complicada que recuperaron ya el conocimiento para el tiempo en que llegan al hospital plantean pocas dificultades terapéuticas. No deben darse de alta hasta que se realicen los exámenes apropiados (CT, radiografías de cráneo, etc.) y los resultados sean negativos. Asimismo no han de recibir el alta hasta que recuperen la capacidad para establecer memorias consecutivas y estén hechos los arreglos para la observación por parte de los miembros de la familia por si aparecieran posibles aunque improbables signos de complicaciones tardías (hemorragia subdural y epidural, hemorragia intracerebral y edema). La mayoría de estos pacientes queda mentalmente lúcido, sin dolor de cabeza o leve y su examen neurológico es normal. No requieren hospitalización ni estudios especiales pero en el ambiente estadounidense actual de litigios suele practicarse alguna forma de imagen del encéfalo. Puede prescribirse acetaminofeno para el dolor de cabeza. Cualquier incremento de este último, vómitos, o dificultad para despertarlo son indicaciones para regresarlo al departamento de urgencias.

Los pacientes con quejas persistentes de cefalea, mareos y nerviosidad, síndrome que los autores denominan *inestabilidad nerviosa postraumática*, son los más difíciles de tratar, como ya se dijo. Debe planearse un programa de tratamiento de conformidad con el problema básico. Los antidepresivos —como la fluoxetina, la paroxetina o un tricíclico— a menudo son útiles si lo que se observa es sobre todo depresión ansiosa. Analgésicos simples, como aspirina o acetaminofeno o fármacos antiinflamatorios no esteroideos, deben prescribirse para la cefalea. El litigio planteado debe resolverse tan pronto como sea posible. Retrasarlo no hará más que aumentar las desventajas del paciente. Los periodos prolongados de observación, la repetición de una multitud de pruebas y la espera sólo refuerzan las preocupaciones y los temores del paciente, y reducen su motivación para volver al trabajo. En el grupo en que persiste la dificultad cognitiva suelen ser útiles pruebas neuropsicológicas, pero los resultados deben interpretarse con cautela, porque la depresión y la mala motivación disminuirán el desempeño.

Lesión craneoencefálica grave

Si el médico llega a la escena del accidente y encuentra a un paciente sin conocimiento debe efectuar una exploración rápida antes de moverlo. Primero tiene que saber si el paciente respira y tiene libre la vía respiratoria, y obtener el pulso y la presión arterial, al tiempo que verifica si una herida de la piel cabelluda o una víscera lesionada produce una hemorragia peligrosa. Las lesiones craneoencefálicas graves que detienen la respiración van seguidas con prontitud por interrupción del funcionamiento cardiaco. Las lesiones de esta magnitud suelen ser fatales; el encéfalo suele dañarse de manera irreparable si las medidas de reanimación no restablecen y sostienen el funcionamiento cardiopulmonar en 4 a 5 minutos. Debe administrarse oxígeno. La hemorragia por la piel cabelluda suele controlarse mediante un vendaje compresivo, a menos que una arteria esté seccionada, caso que requiere ligadura por sutura. Las medidas de reanimación (respiración artificial y compresión cardiaca) tienen que continuar hasta que el personal de la ambulancia se haga cargo del paciente.

La probabilidad de una fractura o luxación cervicales, que puede acompañar a cualquier lesión grave de la cabeza, es la razón para tomar precauciones a fin de inmovilizar el cuello y al mover al paciente, como se indica en la página 1054. En el enfermo despierto, el dolor del cuello llama la atención respecto a esta complicación. Debe recordarse que aun cuando no hay una fractura raquídea, suele estar en peligro la médula espinal por la inestabilidad que resulta de lesiones de los ligamentos (que implica riesgo de subluxación). En el estudio de 292 pacientes de Demetriades y colaboradores con lesiones cervicales, 31 (11%) mostraron subluxación sin fractura y 11 (4%) tuvieron lesiones medulares sin fractura ni subluxación. El uso combinado de radiografías del raquis cervical y estudios

de CT del cuello estándar detectó todas las lesiones cervicales. En consecuencia, después de una lesión grave del cuello o la cabeza también es aconsejable obtener placas cervicales anteroposterior, lateral y oblicua estándar, con imágenes adicionales cuidadosas del cuello en flexión (20°) y extensión (30°), y un estudio de CT cervical. Si son normales y no hay dolor del cuello o es muy leve, no se requiere más el collar cervical. Cuando no es posible obtener estos estudios o hay dolor importante persistente u otros datos neurológicos originados por movimientos de la cabeza, es aconsejable una MRI cervical.

En el hospital, el primer paso consiste en despejar las vías respiratorias y asegurar la ventilación adecuada, mediante intubación endotraqueal si es necesario. Deben buscarse con cuidado otras lesiones, en particular de abdomen, tórax, columna vertebral y huesos largos. En el análisis de los datos del *Traumatic Coma Data Bank*, Chestnut y colaboradores encontraron que la hipotensión temprana sostenida (presión arterial sistólica <90 mmHg) se acompañó del doble de mortalidad. En presencia de choque al ingreso a la sala de urgencias, la mortalidad fue de 65%. Aunque la hipotensión consecutiva a algunas lesiones es una respuesta vasodepresora y suele controlarse sin fármacos presores, debe insertarse un acceso intravenoso grande sin dificultad. Rara vez ocurre hipotensión persistente por una lesión aislada de la cabeza y siempre debe despertar la sospecha de rotura visceral o hemorragia interna torácica o abdominal, fracturas extensas o traumatismo de la médula cervical. Al inicio es necesario utilizar solución salina normal únicamente y evitar la administración de agua libre en exceso por su efecto adverso en el edema del encéfalo. Debe continuarse administrando oxígeno hasta que se compruebe que la saturación arterial es normal sin utilizarlo.

En estos momentos puede efectuarse una búsqueda neurológica rápida, con atención en la profundidad del coma, el tamaño de las pupilas y su reacción a la luz, los movimientos oculares, los reflejos corneales, los movimientos faciales durante las gesticulaciones, la deglución, la vocalización, los reflejos faríngeos, el tono muscular y los movimientos de las extremidades, las posturas predominantes, las reacciones a los pellizcos y los reflejos. El abombamiento de las regiones temporal y posauricular (signo de Battle), la hemorragia por la nariz o un oído y el edema y la hemorragia conjuntivales extensos son signos útiles de fractura subyacente de la base del cráneo. Sin embargo, debe recordarse que la rotura de la membrana del tímpano o los golpes sobre la nariz también pueden producir hemorragia por estos sitios. Es posible que las fracturas de los huesos orbitarios desplacen el ojo, con estrabismo resultante; la fractura del maxilar inferior resulta en maloclusión y malestar al intentar abrir la boca. Si el paciente retiene la orina y tiene la vejiga distendida, debe instalarse una sonda de Foley permanente. La temperatura, el pulso, las respiraciones, la presión arterial y el estado de conocimiento se verifican y registran cada hora. La *Escala de Coma de Glasgow*, mencionada antes, ofrece un medio práctico para valorar el estado del trastorno del conocimiento a intervalos frecuentes (cuadro 35-1), pero no debe considerarse un sustituto de la exploración neurológica más completa. Un deterioro en la escala exige un cambio en las medidas terapéuticas.

La CT tiene una importancia central en estos momentos. La identificación de un coágulo de sangre epidural, subdural o intracerebral que puede medirse es una indicación para operar de inmediato. La presencia de contusiones, edema cerebral y desplazamiento de las estructuras centrales demanda medidas para vigilar el progreso de estas lesiones y controlar la presión intracraneal. Lo mejor es aplicar todas estas medidas en una unidad de cuidados críticos.

Tratamiento de la presión intracraneal elevada En algunos hospitales la práctica consiste en insertar uno de varios dispositivos de vigilancia disponibles que permita registrar de manera continua la presión intracraneal (PIC) después de una lesión craneoencefálica moderada o grave (Narayan y col.). Las mediciones de la presión a través de la aguja de punción lumbar no reflejan con precisión la PIC e incrementan el riesgo de hernia cerebelosa o del lóbulo temporal. Tampoco los signos neurológicos que constituyen la Escala de Coma de Glasgow reflejan la presión dentro del cráneo. Los argumentos en favor y en contra de la vigilancia de la presión intracraneal se discutieron en la página 532. La impresión de los autores es que en los pacientes comatosos la vigilancia mínima de la PIC evita errores en la administración de líquidos y refina otros detalles del tratamiento, inclusive el empleo apropiado de diuréticos osmóticos y el nivel adecuado de hiperventilación. La vigilancia puede ser de gran utilidad si se emplea de esta manera. Sin embargo, hay pocos datos críticos que apoyen la vigilancia sistemática de la PIC; desde luego el paciente que sólo está soñoliento o que muestra nada más un efecto mínimo de lesión que ocupa espacio en la CT no se beneficia. En ausencia de datos que ayuden a decidir la inserción de estos dispositivos, como una guía práctica los autores apoyan su empleo a fin de advertir un deterioro inminente por edema o hemorragia cerebral si el paciente muestra somnolencia sostenida con incapacidad para seguir instrucciones, tiene una calificación en la Escala de Coma de Glasgow <8 y pruebas en el estudio de CT de un efecto de masa. La generación actual de monitores para PIC utiliza medidores fibrópticos de tensión que pueden insertarse directamente en la corteza cerebral sin daño aparente. Si bien el riesgo de infección es bajo, su uso prolongado puede complicarse por meningitis bacteriana. El monitor se deja colocado tres a cinco días o menos si el estado clínico y la PIC son estables durante 24 a 48 h.

La primera medida para disminuir la PIC alta consiste en controlar los factores secundarios que se sabe la elevan, como hipoxia, hipercapnia, hipertermia, posiciones incorrectas de la cabeza y elevación de las presiones medias de las vías respiratorias (véase la monografía de Ropper y col.). Si la presión intracraneal excede 15 a 20 mmHg deben instituirse varias medidas, como inducción de hipocapnia mediante ventilación controlada (conservar una P_{CO_2} de 28 a 33 mmHg) y deshidratación hiperosmolar (administración de 0.25 a 1.0 g de manitol a 20% cada 3 a 6 horas o de 0.75 a 1 mg/kg de furosemida, véase más adelante) para mantener el sodio sérico por arriba de 138 meq/L y la osmolalidad en 290 a 300 mosmol/L. Incluso si no se recurre a la vigilancia de la PIC debe hacerse un intento por conservar este grado de osmolalidad durante los primeros días si se detecta contusión y tumefacción cerebrales en el estudio de CT. Las elevaciones de la osmolalidad que se deben a exceso de concentraciones de solutos como glucosa carecen de utilidad para reducir el volumen intracraneal porque no producen un gradiente de agua a través de los vasos cerebrales. Por este motivo la medición del sodio sérico ofrece de alguna manera una medida más precisa del agotamiento de agua libre. Una concentración inicial de sodio de 136 a 141 meq/L es adecuada. Los líquidos intravenosos con agua libre deben evitarse para impedir que el edema cerebral se intensifique. Esto plantea un peligro particular en los niños que, a causa de la secreción inapropiada de hormona antidiurética, se intoxican fácilmente con agua. Sin embargo, con esta excepción la restricción del volumen general de líquidos es una preocupación menor que la reducción de agua libre. Por tanto deben evitarse los líquidos como dextrosa a 5% en agua, solución salina a 0.5% y dextrosa a 5% en solución salina a 0.5%; puede administrarse solución de Ringer con lactato pero la solución salina, con o sin dextrosa, es la ideal.

Aunque para los neurólogos que atienden traumatismos de la cabeza son muy interesantes los efectos del manitol, aún no se establece el mejor plan para utilizarlo. Entre los estudios aleatorizados que proporcionan datos clínicos, sólo el de Cruz y colaboradores demostró un beneficio claro, en particular relacionado con un hematoma subdural agudo. Estos autores administraron inmediatamente manitol en un bolo de 0.6 g/kg a todos los pacientes y a continuación, una vez que se identificó el hematoma sudural en el estudio de CT, aplicaron una segunda dosis similar a quienes presentaban pupilas no reactivas o anisocoria. Se obtuvieron bene-

ficios en estos pacientes y en otro estudio de individuos con contusión del lóbulo temporal que los mismos investigadores llevaron a cabo. Al final debe concluirse que los bolos grandes de manitol son benéficos en una lesión cerrada de la cabeza, en especial si hay un hematoma subdural o contusiones agudos, y ello puede extenderse a pacientes con anormalidades pupilares. Es probable que la solución salina hipertónica (3%) tenga un efecto comparable al manitol en el tratamiento del incremento agudo de la PIC.

La hipocapnia inducida mediante hiperventilación es eficaz para reducir la PIC sólo un periodo limitado, porque el pH del CSF se equilibra en el transcurso de horas y permite que el volumen sanguíneo cerebral regrese a su nivel previo. Una reducción aislada de la Pco_2 suele disminuir la PIC por alrededor de 20 a 40 min. Los intentos para prolongar el efecto de la hipocapnia y la alcalosis mediante la administración intravenosa de amortiguadores del amonio han tenido un éxito mixto. Inclusive se sugiere que la hiperventilación puede ser perjudicial en algunos pacientes con lesiones de la cabeza por una disminución del flujo sanguíneo cerebral pero el riesgo, si acaso, parece ser mínimo. Por estas razones, la hipocapnia no suele utilizarse en casos de traumatismo craneoencefálico. El método de enfriamiento profundo ha tenido partidarios durante los años, pero casi todos los intentos para demostrar mejores resultados finales han fracasado (véase Clifton y col.). No obstante, la disminución de la temperatura corporal reduce en forma temporal la PIC.

El panorama de sobrevivencia es desolador si la PIC continúa en aumento y la tumefacción cerebral progresa a pesar de estas medidas. La hipotermia y la anestesia con barbitúricos se emplean para reducir la PIC, pero pocos pacientes responden a dichas medidas por mucho tiempo. Una prueba aleatoria controlada de enfriamiento de pacientes con lesión craneoencefálica cerrada grave (con puntuación en la Escala de Coma de Glasgow de 3 a 7) a 33°C por 24 horas al parecer aceleró la recuperación neurológica y el resultado puede tener una modesta mejoría (Marion y col.). Sin embargo, puesto que durante el recalentamiento la PIC puede aumentar con rapidez, es necesario elevar la temperatura del cuerpo en forma muy gradual, durante uno o más días. Shann, quien resumió los múltiples estudios clínicos de tratamiento hipotérmico, sugirió que no fue probable que la mayor parte mostrara algún beneficio porque el grado y la duración del enfriamiento no fueron adecuados. Si bien los barbitúricos reducen la PIC, también pueden bajar la presión arterial y en consecuencia disminuir el riego cerebral. No obstante, Marshall y colaboradores indicaron una tasa alta de mejoría y supervivencia con el uso de barbitúricos aun en casos en que la PIC fue mayor de 40 mmHg. El estudio aleatorizado más definitivo de Eisenberg y colaboradores no mostró beneficio con la anestesia inducida por barbitúricos en pacientes con lesión de la cabeza. Varios estudios grandes controlados establecieron que la administración de dosis altas de esteroides no afecta de modo significativo el resultado clínico final en lesiones graves de la cabeza. En consecuencia, excepto en casos de edema notable alrededor de una contusión o hematoma, su uso se abandonó; el beneficio es incierto inclusive en estos pacientes (Gudeman y col.; Dearden y col.; Braakman y col.; Saul y col.). Más adelante se comenta el uso de una craneotomía para descompresión amplia en casos de tumefacción rebelde del encéfalo.

El tratamiento de la hipertensión postraumática puede ser un problema difícil. Justo después de la lesión craneoencefálica sobrevienen una respuesta simpatosuprarrenal y un incremento de la presión arterial que desaparecen de manera espontánea en cuestión de unas cuantas horas o algunos días. A menos que la elevación de la presión arterial sea grave (mayor de 180/95 mmHg), puede dejarse sin tratamiento durante la fase temprana. En experimentos efectuados en animales se encontró que la hipertensión grave produce aumento de la perfusión del encéfalo e incrementa el edema que rodea las contusiones y las hemorragias. Como ya se mencionó, el edema es el principal elemento en la génesis de la tumefacción cerebral y el incremento de la PIC en los pacientes con lesión craneoencefálica (Marmarou y col.). Esta secuencia refleja una falla de los mecanismos vasculares autorregulatorios, con el resultante edema trasudativo en las áreas dañadas del encéfalo. El control de la elevación de la presión sanguínea debe balancearse contra el riesgo de reducir la presión de perfusión cerebral y la observación de que aun un periodo previo de hipotensión ligera puede ocasionar un ciclo de vasodilatación cerebral, incremento del volumen sanguíneo cerebral y elevación de la PIC en la forma de una onda de meseta (Rosner y Becker). Datos como éstos resaltan la necesidad del tratamiento inmediato y vigoroso de la hipotensión en pacientes con lesión craneal intensa.

Como casi todas las medidas terapéuticas para la PIC deshidratan al paciente o reducen sus presiones cardiacas de llenado, con lo que sobreviene hipotensión, parece que lo mejor es establecer un valor intermedio en el que tanto la hipertensión grave como la hipotensión se eviten. Para disminuir las cifras altas de presión arterial deben emplearse diuréticos, agentes bloqueadores adrenérgicos beta o inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, en vez de agentes que dilatan los vasos cerebrales (nitroglicerina y nitroprusiato, hidralacina y algunos de los bloqueadores de los canales del calcio). La hipotensión se corrige mediante agentes vasopresores como la neosinefrina. El valor preciso de la presión arterial que requiere tratamiento debe juzgarse en el contexto de la PIC y la presencia de las ondas en meseta (la finalidad es mantener una perfusión cerebral normal), la presión arterial previa del paciente y las pruebas de falla orgánica terminal como isquemia cardiaca.

Medidas médicas generales Si el coma persiste durante más de 48 horas debe instalarse una sonda nasogástrica y administrar los líquidos y la nutrición por esta vía. Los agentes que reducen la producción de ácido gástrico —o los antiácidos equivalentes a través de la sonda nasogástrica para mantener la acidez gástrica a un pH superior a 3.5— son útiles para prevenir hemorragia gástrica. Como se comentó en “Epilepsia postraumática”, desde fecha reciente se recomienda el uso profiláctico de anticonvulsivos, pero aún no se comprueba que disminuyan las convulsiones epilépticas tardías (véase Chand y Lowenstein). Estos medicamentos se administran sólo cuando se presentó una convulsión.

La inquietud se controla con diacepam o un sedante similar, pero sólo si los cuidados que se administran al paciente no pueden tranquilizarlo y brindarle sueño durante unas cuantas horas seguidas. El haloperidol suele evitarse durante la fase aguda. La fiebre se contrarresta mediante antipiréticos como el acetaminofeno y, si es necesario, con un cobertor de enfriamiento. El uso de morfina o bromocriptina para calmar las posturas en extensión enérgicas y la actividad adrenérgica que las acompaña ya se mencionó.

Medidas quirúrgicas La necesidad de intervención quirúrgica durante el periodo postraumático agudo depende de dos factores: el estado clínico del paciente y los resultados de la CT. La presencia de un coágulo subdural o epidural que causa desviación de los elementos encefálicos centrales requiere evacuación inmediata. El abordaje de los hematomas subdurales se estudió antes en este mismo capítulo. Si la PIC no responde a este procedimiento o a los agentes osmóticos estándar y las otras medidas médicas que se describieron con anterioridad, o si el estado del paciente y sus signos vitales empiezan a deteriorarse (el pulso se acelera, la temperatura asciende o disminuye por debajo de lo normal, el estado del conocimiento empeora, la hemiplejía es más franca, los reflejos plantares son extensores con más claridad), debe efectuarse una nueva búsqueda de una lesión intraencefálica que ocupa espacio de aparición tardía. En estas circunstancias clínicas la CT suele descubrir un hematoma epidural, subdural o intracerebral que se caracteriza por edema cerebral y desviación lateral de los componentes del encéfalo. *Si la muerte o una incapacidad grave puede evitarse,*

la operación en estos casos debe practicarse antes que aparezcan los signos avanzados de compresión del tallo cerebral: postura de descerebración o descorticación, hipertensión, bradicardia.

El uso de la *craneotomía descompresiva* en pacientes con tumefacción cerebral traumática progresiva intratable es objeto de un renovado interés en los últimos años, después que casi se abandonó desde hace varios decenios. Guerra y sus colegas informaron los casos de 57 de dichos pacientes, la mayoría adultos jóvenes, que sufrieron una craneotomía frontotemporal amplia, unilateral en 31 y bilateral en 26. Once de estos pacientes murieron, cinco permanecieron en un estado vegetativo persistente y seis sobrevivieron en una condición de daño intenso; sin embargo, 33 pacientes (58%) alcanzaron estados de rehabilitación muy buenos. Los autores opinan que estos resultados representaron una importante mejoría sobre el desenlace esperado en esta categoría particular de pacientes. Polin y colaboradores publicaron resultados similares en niños. Los pocos casos en que participaron los autores, la mayoría niños operados tarde, no fueron tan alentadores, pero el procedimiento amerita valorarse con mayor amplitud, sobre todo en los pacientes más jóvenes.

El tratamiento de otros problemas que dependen del estado de coma prolongado se describe en el capítulo 17. Cada paciente presenta ciertos problemas únicos que deben tratarse de manera individual.

PRONÓSTICO

Con respecto a la lesión craneoencefálica grave, como ya se esbozó, el resultado es en particular desalentador. En el estudio grande del *European Brain Injury Consortium*, que incluyó a 10 005 pacientes adultos, la lesión resultó ser fatal en 31%; 3% quedó en estado vegetativo persistente y 16% con una incapacidad neurológica grave (Murray y col.). Los datos del *Traumatic Coma Data Bank* son comparables (Marshall y col.). Los signos de enfermedad encefálica focal, ya sea que se deban a lesiones craneoencefálicas cerradas o abiertas y penetrantes, siempre tienden a mejorar conforme pasan los meses. La hemiplejía a menudo se reduce a una hemiparesia mínima o a una ineptitud de la función motora voluntaria con reflejos intensificados y signo de Babinski equívoco en el mismo lado, y la afasia se transforma en forma gradual en tartamudez o parafasia, o disnomia ansiosa que no es incapacitante salvo para un profesionista, un conferencista o un escritor. Muchos signos de enfermedad del tallo cerebral (disfunción de nervios craneales y ataxia) mejoran también, por lo general en los seis meses posteriores a la lesión (Jennett y Bond), y con frecuencia a una extensión sorprendente. La mayoría de los pacientes que permanecieron en coma durante muchas horas o algunos días, es decir, los que experimentaron lesiones craneoencefálicas graves, queda con un trastorno de la memoria y otros defectos cognitivos, así como con cambios de la personalidad. Éstas pueden ser las únicas secuelas duraderas. Según Jennett y Bond estos cambios mentales y de la personalidad producen una invalidez de mayor magnitud que los neurológicos focales en lo que respecta a la adaptación social. Grafman y colaboradores encontraron que la magnitud de la pérdida tisular y la localización de la lesión fueron los principales factores que afectaron el resultado en las heridas craneoencefálicas abiertas y las lesiones encefálicas penetrantes.

El pronóstico de las lesiones craneoencefálicas está influido por otros factores diversos. La *edad del paciente* es el más importante (Vollmer y col.). El aumento de la edad reduce las posibilidades de sobrevivir y lograr una buena recuperación. Los pacientes ancianos a menudo permanecen inválidos, en especial cuando el problema se complica con un litigio por indemnización. Los jóvenes y los de edad madura evolucionan mejor, en particular si no se sienten merecedores de una indemnización. Russell señaló que la gravedad de la lesión según se juzga por la duración de la *amnesia traumática* es un índice pronóstico de utilidad. Noventa y cinco por ciento de los pacientes con un periodo de amnesia que duró menos de 1 horas estaba de vuelta en su trabajo en plazo de dos meses; si la amnesia duró más de 24 horas sólo 80% retornó a sus labores en seis meses. Sin embargo, cerca de 60% de los pacientes de esta gran serie aún tenía síntomas al final de los dos meses y 40% los manifestaba después de 18 meses. Muchos de los lesionados con mayor gravedad (los que se encontraron comatosos durante varios días) quedaron incapacitados de manera permanente. Sin embargo, con frecuencia el grado de recuperación fue mejor que el esperado; los trastornos motores, la afasia y la demencia tendieron a ser menores y a veces desaparecieron. La mejoría pudo proseguir durante un periodo de tres o más años. Los niños parecieron recuperarse en forma más completa que los adultos.

BIBLIOGRAFÍA

Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G: Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: An analysis of 45 cases. *Ann Neurol* 12:557, 1982.

Adams JH, Graham DI, Jennet B: The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 123:1327, 2000.

Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, et al: Seizures after head trauma: A population study. *Neurology* 30:683, 1980.

Annegers JF, Hauser A, Coan SP, Rocca WA: A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 338:20, 1998.

Ascroft RB: Traumatic epilepsy after gunshot wounds of the head. *BMJ* 1:739, 1941.

Baugley IJ, Nicholls JL, Felmingham KL, et al: Dysautonomia after traumatic brain injury: A forgotten syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:39, 1999.

Bonnier C, Nassogne MC, Saint-Martin C, et al: Neuroimaging of intraparenchymal lesions predicts outcome in shaken baby syndrome. *Pediatrics* 112:808, 2003.

Boto GR, Lobato RD, Rivas JJ, et al: Basal ganglia hematomas in severely head injured patients: Clinicopadiological analysis of 37 cases. *J Neurosurg* 94:224, 2001.

Bowman KM, Blau A, Reich R: Psychiatric states following head injury in adults and children, in Feiring EH (ed): *Brock's Injuries of the Brain and Spinal Cord and Their Coverings*, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 1974, pp 570–613.

Braakman R, Schouten HJA, Blaauw-van Dishoeck, Minderhoud JM: Megadose steroids in severe head injury: Results of a prospective double-blind clinical trial. *J Neurosurg* 58:326, 1983.

British Medical Journal: A group of neurosurgeons: Guidelines for initial management after head injury in adults. *BMJ* 288:983, 1984.

Cairns H: Injuries of frontal and ethmoid sinuses with special reference to CSF rhinorrhea and aerocele. *J Laryngol Otol* 52:289, 1937.

Casson IR, Sham RAJ, Campbell EA, et al: Neurological and CT evaluation of knocked-out boxers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:170, 1982.

Caveness WF: Onset and cessation of fits following craniocerebral trauma. *J Neurosurg* 20:570, 1963.

Caveness WF: Post-traumatic sequelae, in Caveness WF, Walker AE (eds): *Head Injury*. Philadelphia, Lippincott, 1966, chap 17, pp 209–219.

Caviness VS Jr: Epilepsy and craniocerebral injury of warfare, in Caveness WF, Walker AE (eds): *Head Injury*. Philadelphia, Lippincott, 1966, pp 220–234.

CHANG BS, LOWENSTEIN DH: Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 60:10, 2003.

CHESTNUT RM, MARSHALL SB, PIEK J, et al: Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischaemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir* 59(Suppl):121, 1993.

CLIFTON GL, MILLER ER, CHOI SC, et al: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Eng J Med* 344:556, 2001.

CORSELLIS JAN, BRUTON CJ, FREEMAN-BROWNE D: The aftermath of boxing. *Psychol Med* 3:270, 1973.

COURVILLE CB: *Pathology of the Central Nervous System*: Part 4. Mountain View, CA, Pacific, 1937.

CRUZ J, MINOJA G, OKUCHI K: The novel clinical benefits of emergency megadose manitol for rapidly deteriorating patients with bilaterally unreactive pupils: A randomized trial. *Neurosurgery* 49:864, 2001.

DAVIE CA, PIRTOSEKZ, BARKER GJ, et al: Magnetic resonance spectroscopic study of parkinsonism related to boxing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:688, 1995.

DEARDEN NM, GIBSON JS, MCDOWALL DG, et al: Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. *J Neurosurg* 64:81, 1986.

DEMETRIADES D, CHARALAMBIDES K, CHAHWAN S, et al: Non-skeletal cervical spine injuries: Epidemiology and diagnostic pitfalls. *J Trauma* 48:724, 2000.

DENNY-BROWN D: Delayed collapse after head injury. *Lancet* 1:371, 1941.

DENNY-BROWN D, RUSSELL WR: Experimental cerebral concussion. *Brain* 64:93, 1941.

DODER M, JAHANSHAHI M, TURJANSKI N, et al: Parkinson's syndrome after closed head injury: a single case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:380, 1999.

EISENBERG HM, FRANKOWSKI HF, CONANT LP, et al: High dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 69:15, 1988.

FEIRING EH, DAVIDOFF LM: Gunshot wounds of the brain and their complications, in Feiring EH (ed): *Brock's Injuries of the Brain and Spinal Cord and Their Coverings*, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 1974, pp 283–335.

FOLTZ EL, SCHMIDT RP: The role of reticular formation in the coma of head injury. *J Neurosurg* 13:145, 1956.

FRAZIER CH, INGHAM SD: A review of the effects of gunshot wounds of the head based on the observation of 200 cases at US Army General Hospital, No 11, Cape May, NJ. *Trans Am Neurol Assoc* 45:59, 1919.

GENNARELLI TA, THIBAULT LE, ADAMS JH, et al: Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 12:564, 1982.

GRAFMAN J, JONES BS, MARTIN A, et al: Intellectual function following penetrating head injury in Vietnam veterans. *Brain* 3:169, 1988.

GRAHAM DI, ADAMS JH, DOYLE D: Ischemic brain damage in fatal nonmissile injuries. *J Neurol Sci* 39:213, 1978.

GUDEMAN JK, MULLA JD, BECKER DP: Failure of high-dose steroid therapy to influence intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 51:301, 1979.

GUERRA WK, GAAB MR, DIETZ H, et al: Surgical decompression for traumatic brain swelling: Indications and results. *J Neurosurg* 90:187, 1999.

HOLBOURN AHS: Mechanics of head injury. *Lancet* 2:438, 1943.

JEFFERSON G: The nature of concussion. *BMJ* 1:1, 1944.

JELLINGER K, SEITELBERGER F: Protracted post-traumatic encephalopathy: Pathology, pathogenesis and clinical implications. *J Neurol Sci* 10:51, 1970.

JENNETT B: *Epilepsy after Non-missile Head Injuries*, 2nd ed. London, Heinemann, 1975.

JENNETT B: Head trauma, in Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1229–1237.

JENNETT B, BOND M: Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1:480, 1975.

JENNETT B, TEASDALE G: *Management of Head Injuries: Contemporary Neurology*, no 20. Philadelphia, Davis, 1981.

KAMPFL A, FRANZ G, AICHNER F, et al: the persistent vegetative state after closed head injury: Clinical and magnetic resonance imaging findings in 42 patients. *J Neurosurg* 88:809, 1998.

LABADIE EL, GLOVER D: Physiopathogenesis of subdural hematomas. *J Neurosurg* 45:382, 393, 1976.

LEININGER BE, GRAMLING SE, FARRELL AD, et al: Neuropsychological deficits in symptomatic minor head injury patients after concussion and mild concussion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:293, 1990.

LEPORE FE: Disorders of ocular motility following head trauma. *Arch Neurol* 52:924, 1995.

LLOYD DA, CARTY H, PATTERSON M, et al: Predictive value of skull radiography for intracranial injury in children with blunt head injury. *Lancet* 349, 821, 1997.

MARION DW, PENROD LE, KELSEY SF, et al: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 336:540, 1997.

MARMAROU A, FATOUROS PP, BARZO P, et al: Contribution of edema and cerebral blood volume to traumatic brain swelling in head-injured patients. *J Neurosurg* 93:183, 2000.

MARSHALL LF, SMITH RW, SHAPIRO HM: The outcome with aggressive treatment in severe head injury: Part II. Acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury. *J Neurosurg* 50:26, 1979.

MARSHALL LF, TOOLE BM, BOWERS SA: The National Traumatic Coma Data Bank: Part 2. Patients who talk and deteriorate: Implications for treatment. *J Neurosurg* 59:285, 1983.

MATSUDA W, MATSUMARA A, KOMATSU Y, et al: Awakenings from persistent vegetative state: report of three cases with parkinsonism and brain stem lesions on MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 74:1571, 2003.

MCCRORY PR, BERKOVIC SF: Video analysis of acute motor and convulsive movements in sport-related concussion. *Neurology* 54:1488, 2000.

MCHUGH HE: Auditory and vestibular disorders in head injury, in Caveness WF, Walker AE(eds): *Head Injury*. Philadelphia, Lippincott, 1966, pp 97–105.

MEIROWSKY AM: Penetrating craniocerebral trauma, in Caveness WF, Walker AE (eds): *Head Injury*. Philadelphia, Lippincott, 1966, pp 195–202.

MEYER A: The anatomical facts and clinical varieties of traumatic insanity. *Am J Insanity* 60:373, 1904.

MITTENBERG W, DIGIULIO DV, PERRIN S, BASS AE: Symptoms following mild head injury: Expectations as aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:200, 1992.

MUNRO D, MERRITT HH: Surgical pathology of subdural hematoma based on a study of 105 cases. *Arch Neurol Psychiatry* 35:64, 1936.

MURRAY GD, TEASDALE GM, BRAAKMAN, et al: The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. *Acta Neurochir* 141:223, 1999.

NARAYAN RK, KISHORE PRS, BECKER DP, et al: Intracranial pressure: To monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. *J Neurosurg* 56:650, 1982.

NARAYAN RK, WILDBERGER JE, POVLISHOCK JT: *Neurotrauma*. New York, McGraw-Hill, 1996.

NEE PA, HADFIELD JM, YATES DW, FARAGHER EB: Significance of vomiting after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:470, 1999.

NEVIN NC: Neuropathological changes in the white matter following head injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 26:77, 1967.

OMMAYA AK, GENNARELLI TA: Cerebral concussion and traumatic unconsciousness: Correlations and experimental and clinical observations on blunt head injuries. *Brain* 97:633, 1974.

OMMAYA AK, GRUBB RL, NAUMANN RA: Coup and contre-coup injury: Observations on the mechanics of visible brain injuries in the rhesus monkey. *J Neurosurg* 35:503, 1971.

PENFIELD W, JASPER HH: *Epilepsy and Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Little, Brown, 1954.

PENRY JK, WHITE BG, BRACKETT CE: A controlled prospective study of the pharmacologic prophylaxis of post-traumatic epilepsy. *Neurology* 29: 600, 1979.

Pevehouse BC, Blom WH, McKissock KW: Ophthalmologic aspects of diagnosis and localization of subdural hematoma. *Neurology* 10:1037, 1960.

Polin RS, Shaffrey ME, Bogaev CA, et al: Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic cerebral edema. *Neurosurgery* 41:84, 1997.

Pudenz RH, Sheldon CH: The lucite calvarium—Method for direct observation of the brain. *J Neurosurg* 3:487, 1946.

Purvis JT: Craniocerebral injuries due to missiles and fragments, in Caveness WF, Walker AE (eds): *Head Injury*. Philadelphia, Lippincott, 1966, pp 133–141.

Rabe EF, Flynn RE, Dodge PR: A study of subdural effusions in an infant. *Neurology* 12:79, 1962.

Rabe EF, Young GF, Dodge PR: The distribution and fate of subdurally instilled human serum albumin in infants with subdural collections of fluid. *Neurology* 14:1020, 1964.

Rasmussen T: Surgical therapy of post-traumatic epilepsy, in Walker AE, Caveness WF, Critchley M (eds): *Late Effects of Head Injury*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1969, pp 277– 305.

Rish BL, Caveness WR: Relation of prophylactic medication to the occurrence of early seizures following craniocerebral trauma. *J Neurosurg* 38:155, 1973.

Roberts AJ: *Brain Damage in Boxers: A Study of Prevalence of Traumatic Encephalopathy among Ex-professional Boxers*. London, Pitman, 1969.

Roberts GW, Allsop D, Bruton C: The occult aftermath of boxing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:373, 1990.

Ropper AH, et al (eds): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Ropper AH, Miller D: Acute traumatic midbrain hemorrhage. *Ann Neurol* 18:80, 1985.

Rosner MJ, Becker DP: Origin and evolution of plateau waves. *J Neurosurg* 60:312, 1984.

Ross RJ, Cole M, Thompson JS, Kim KH: Boxers—Computed tomography, EEG, and neurological evaluation. *JAMA* 249:211, 1983.

Rossitch E jr, Bullard DE: The autonomic dysfunction syndrome: Aetiology and treatment. *Br J Neurosurg* 2:471, 1988.

Rowbotham GF (ed): *Acute Injuries of the Head*, 4th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1964.

Russell WR: *The Traumatic Amnesias*. London, Oxford, 1971.

Saul TG, Ducker TB, Salcman M, Carro E: Steroids in severe head injury: A prospective randomized clinical trial. *J Neurosurg* 54:596, 1981.

Sazbon L, Fuchs C, Costeff H: Prognosis for recovery from prolonged posttraumatic unawareness: Logistic analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:149, 1991.

Shann F: Hypothermia for traumatic brain injury: How soon, how cold, and how long? *Lancet* 362:1950, 2003.

Shatsky SA, Evans DE, Miller F, Martins AN: High speed angiography of experimental head injury. *J Neurosurg* 41:523, 1974.

Simon B, Letourneau P, Vitorino E, et al. Pediatric head trauma: Indications for computed tomographic scanning revisited. *J Trauma* 51: 231, 2001.

Stern WE: Carotid-cavernous fistula, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 24. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 399–440.

Strich SJ: Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 19:163, 1956.

Strich SJ: The pathology of severe head injury. *Lancet* 2:443, 1961.

Symonds CP: Concussion and its sequelae. *Lancet* 1:1, 1962.

Symonds CP: Concussion and contusion of the brain and their sequelae, in Feiring EH (ed): *Brock's Injuries of the Brain and Spinal Cord and Their Coverings*, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 1974, pp 100–161.

Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet* 2:81, 1974.

Teuber H-L: Effects of brain wounds implicating right or left hemisphere in man, in Mountcastle VB (ed): *Interhemispheric Relations and Cerebral Dominance*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1962, pp 131–157.

Trotter W: Certain minor injuries of the brain. *Lancet* 1:935, 1924.

Vollmer DG, Torner JC, Jane JA, et al: Age and outcome following traumatic coma: Why do older patients fare worse? *J Neurosurg* 75(Suppl):S37, 1991.

Walker AE: Post-traumatic epilepsy, in Rowbotham GF (ed): *Acute Injuries of the Head*, 4th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1964, pp 486–509.

Weir B: The osmolality of subdural hematoma fluid. *J Neurosurg* 34:528, 1971.

Weiss GH, Salazar AM, Vance SC, et al: Predicting posttraumatic epilepsy in penetrating head injury. *Arch Neurol* 43:771, 1986.

Zander E, Foroglou G: Post-traumatic hydrocephalus, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 24. Amsterdam, North-Holland, 1976, pp 231–253.

CAPÍTULO 36

ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES RELACIONADAS

Desde hace mucho se estableció un grupo independiente de enfermedades del encéfalo y la médula espinal en las que la destrucción de la mielina (desmielinización) es un aspecto destacado. Definir estas enfermedades con precisión es difícil por la sencilla razón de que tal vez no exista ninguna enfermedad en la que el cambio patológico exclusivo sea la destrucción de la mielina. La idea de una enfermedad desmielinizante es en cierto grado una abstracción que sirve sobre todo para enfocar la atención en uno de los aspectos más impresionantes y distintivos del proceso patológico.

Los criterios anatomopatológicos de enfermedad desmielinizante que suelen aceptarse son: 1) destrucción de las vainas de mielina de fibras nerviosas sin alteración *relativa* de los otros elementos del sistema nervioso, es decir, axones, células nerviosas y estructuras de apoyo, indicada por una falta relativa de degeneración walleriana o secundaria de haces de fibras; 2) infiltración de células inflamatorias en una distribución perivascular y en particular paravenosa, y 3) distribución de lesiones sobre todo en la sustancia blanca, sea en múltiples focos pequeños diseminados o en focos más grandes que se esparcen de uno o más centros.

El cuadro 36-1 presenta una clasificación de las enfermedades desmielinizantes. Las enfermedades que esta clasificación incluye cumplen muy de cerca los criterios antes mencionados. Como todas las clasificaciones que no se basan en la etiología, el defecto de ésta consiste en que es un poco arbitraria. En algunas de las enfermedades que aquí se clasifican como desmielinizantes, sobre todo en la enfermedad de Schilder y la leucoencefalitis hemorrágica necrosante e incluso la esclerosis múltiple, puede haber un grado intenso de daño tanto de los cilindroejes como de la mielina. Por el contrario, no se incluyen diversas enfermedades en las que la desmielinización es un aspecto central. En algunos casos de encefalopatía anóxica, por ejemplo, se destruyen las vainas de mielina de las fibras nerviosas radiantes en las capas profundas de la corteza cerebral o en zonas mal definidas de la sustancia blanca en las circunvoluciones y central, en tanto que la mayor parte de los axones está indemne. Puede ocurrir también degeneración hasta cierto punto selectiva de mielina en algunos focos isquémicos pequeños a causa de oclusión vascular o en áreas confluentes de mayor tamaño, como en la enfermedad de Binswanger (cap. 34). En la degeneración combinada subaguda (DCS) de la médula espinal relacionada con anemia perniciosa y en la paraparesia espástica tropical (PET), una enfermedad desmielinizante de la médula espinal, la mielina puede afectarse más pronto y en mayor extensión que los cilindroejes; lo mismo es cierto en la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), la mielinólisis pontina central y la enfermedad de Marchiafava-Bignami. Algunos de estos trastornos y otros más ya no se clasifican como desmielinizantes porque se logró establecer su etiología. Además, por razones que se aclaran en la revisión subsecuente, las leucodistrofias progresivas crónicas de la infancia y la adolescencia (es decir, la de cuerpos globoides, la metacromática y las suprarrenales), aunque son un grupo muy definido de enfermedades de la mielina, se clasifican por separado a causa de sus características genéticas y morfológicas únicas, y se revisan en el capítulo 37. Ocupan un sitio incierto en esta nosología las lesiones desmielinizantes que se relacionan con las enfermedades del tejido conjuntivo o con autoanticuerpos dirigidos contra el DNA o los fosfolípidos. Las lesiones del sistema nervioso central (CNS) pueden ser múltiples y resulta imposible distinguirlas con facilidad desde el punto de vista radiológico de la esclerosis múltiple (EM) pero, como se señala más adelante, su naturaleza es incierta y algunos casos se deben claramente a una vasculopatía. Las enfermedades desmielinizantes de los nervios periféricos, aunque comparten diversas características patológicas con las enfermedades desmielinizantes del CNS, se excluyen de la descripción en este capítulo; éstas se detallan en el capítulo 46.

Por tanto, en el lenguaje de la neurología el término *desmielinización* adquirió un significado especial; si se quiere mantener su valor, debe emplearse en el sentido restringido que se indicó, y no como sinónimo de degeneración completa de las fibras nerviosas o de necrosis de la sustancia blanca, aunque las lesiones parezcan similares en un corte teñido para la mielina.

Cuadro 36-1
Clasificación de las enfermedades desmielinizantes

I. Esclerosis múltiple (esclerosis diseminada)
  A. Forma encefalomielopática crónica con recaídas
  B. Esclerosis múltiple aguda
  C. Esclerosis cerebral difusa (enfermedad de Schilder y esclerosis concéntrica de Balo)
II. Neuromielitis óptica (enfermedad de Devic)
III. Encefalomielitis diseminada aguda
  A. Posinfecciosa: secundaria a sarampión, varicela, viruela, paperas, rubeola, influenza y otras infecciones víricas y algunas bacterianas (*Mycoplasma, Rickettsia*)
  B. Secundaria a la vacunación contra la rabia o la viruela y rara vez de otros tipos (posvacunación)
IV. Encefalitis hemorrágica necrosante aguda y subaguda
  A. Forma encefalopática aguda (leucoencefalitis hemorrágica de Hurst)
  B. Mielopatía necrótica subaguda

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple, conocida por los ingleses como *esclerosis diseminada* y por los franceses como *esclerosis en placas*, se halla entre las enfermedades neurológicas más venerables, y es una de las más importantes en virtud de su frecuencia, cronicidad y tendencia a atacar a adultos jóvenes. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por crisis de un trastorno focal de los nervios ópticos, espinales y craneales, que remiten y reaparecen en extensión variable durante un periodo de muchos años. Las manifestaciones neurológicas son numerosas y dependen de la localización y la extensión variables de los focos de desmielinización; no obstante, las lesiones tienen predilección por ciertas partes del CNS, lo que resulta en un complejo de síntomas, signos y aspectos radiológicos que a menudo pueden reconocerse como característicos de la EM.

Las características clásicas incluyen debilidad motora, paraparesia, parestesias, trastornos de la visión, diplopía, nistagmo, disartria, temblor de intención, ataxia, trastorno de la sensibilidad profunda y disfunción vesical. El diagnóstico puede parecer incierto al principio y durante los primeros años de la enfermedad, cuando los síntomas y los signos señalan sólo una lesión en un sitio del sistema nervioso. Más tarde, conforme la enfermedad recurre y se disemina por todo el neuroeje, la precisión diagnóstica se aproxima a 100%. El periodo prolongado de latencia (1 a 10 años o más) entre un síntoma inicial menor, por el que tal vez no se busque asistencia médica, y el desarrollo subsecuente de síntomas y signos más característicos puede retrasar el diagnóstico. En la mayor parte de los casos las manifestaciones iniciales mejoran en parte o por completo, pero tras un intervalo van seguidas por recurrencia de las mismas anomalías o aparición de otras en partes distintas del sistema nervioso. Sin embargo, en menos de la mitad de los pacientes, la afección adquiere la forma de una enfermedad intermitentemente progresiva (*recidivante-remitente*, la forma típica de EM), y en ocasiones la de una progresiva constante, en especial en pacientes mayores de 40 años de edad cuando se inició (*EM progresiva primaria*). O, como sucede con mayor frecuencia, un perfil al principio recidivante que después se torna constantemente progresivo (*EM progresiva secundaria*). Están acumulándose algunos datos que sugieren que la patogénesis de los tipos clínicos progresivos crónicos, no remitentes, puede ser distinta de la de los casos recidivantes-remitentes, pero en opinión de los autores aún es muy discutible.

Una regla que ha guiado a los clínicos durante muchos años consiste en que el diagnóstico de EM no es seguro a menos que se encuentren antecedentes de remisiones y recaídas, y evidencias que muestren más de una lesión discreta del CNS durante la exploración. El advenimiento de ciertos procedimientos básicos —de manera notable los potenciales evocados y las imágenes de resonancia magnética (MRI)— y su capacidad para identificar las lesiones sin manifestaciones clínicas eliminaron la dependencia exclusiva en los criterios clínicos para el diagnóstico.

Hallazgos patológicos

Antes de cortarse, en general el encéfalo no muestra evidencias de la enfermedad, pero la superficie de la médula espinal puede verse y sentirse desigual. Los cortes de encéfalo y médula descubren numerosos parches diseminados donde el tejido está un poco deprimido por debajo de la superficie de corte y que sobresalen de la sustancia blanca circundante en virtud de su color rosado grisáceo (por la pérdida de mielina). El diámetro de las lesiones puede variar desde menos de 1 mm hasta varios centímetros; afectan sobre todo la sustancia blanca del encéfalo y la médula espinal, y no se extienden más allá de las zonas de entrada de las raíces de los nervios espinales y craneales. Los patólogos franceses designaron estas lesiones *placas* por su delineación precisa.

La topografía de las lesiones es notable. La localización periventricular es característica, pero sólo en los sitios donde las venas subependimarias revisten los ventrículos (en especial adyacentes a los cuerpos y los atrios de los ventrículos laterales). Otros elementos anatómicos afectados son los nervios y el quiasma ópticos (pero rara vez la cintilla óptica) y la médula espinal, donde las venas piales se encuentran cerca de la sustancia blanca (figs. 36-1 y 36-2; véase también pág. 783, “MRI en EM”). Las lesiones se distribuyen en forma aleatoria en todo el tallo cerebral, la médula espinal y los pedúnculos cerebelosos sin referencia a sistemas particulares de fibras pero siempre limitadas de manera predominante a la sustancia blanca. En la corteza cerebral y las estructuras nucleares y espinales centrales, las lesiones agudas destruyen vainas de mielina pero dejan las células nerviosas en esencia intactas. Aunque, las lesiones graves y más crónicas pueden destruir axones y neuronas en la región afectada, la lesión esencial aún es desmielinizante.

La apariencia histológica de la lesión depende de su edad. Las lesiones hasta cierto punto recientes muestran destrucción parcial o completa y pérdida de la mielina por toda la zona formada por la confluencia de muchos focos pequeños predominantemente perivenosos; los axones o cilindroejes están indemnes en grado relativo o menos afectados. Se observa degeneración variable pero ligera de la oligodendroglia, reacción neuroglial (astrocítica) e infiltración perivascular y paraadventicia en células mononucleares y linfocitos. Más tarde grandes números de fagocitos microgliales (macrófagos) infiltran las lesiones y los astrocitos en ellas, y a su alrededor se incrementan en número y tamaño. Por otra parte, las lesiones de larga duración se componen de tejido fibroglial apiñado y hasta cierto punto acelular, con sólo linfocitos y macrófagos perivasculares ocasionales; en estas lesiones aún pueden encontrarse cilindroejes un tanto intactos. La degeneración walleriana se previene al quedar indemnes éstos. Sin embargo, en las lesiones antiguas con interrupción de los axones puede haber degeneración descendente y ascendente de los fascículos de fibras largas en la médula espinal. Se cree que ocurre remielinización parcial sobre los axones no lesionados y que esto explica las “manchas en sombra” desmielinizadas en parte (Prineas y Connell). Algunas de las lesiones más antiguas experimentan cavitación, lo que indica que la enfermedad afectó no sólo la mielina y los axones sino también los tejidos de sostén y los vasos sanguíneos. Todas las graduaciones de los cambios histopatológicos entre estos dos extremos pueden encontrarse en las lesiones de tamaño, forma y edad diversos, compatibles con la extensión de la evolución clínica. Este énfasis en la destrucción patológica de la mielina oculta el hecho central de que esta alteración la efectúa el sistema inmunitario, y la mielina en sí misma es normal en estructura y composición inmunitaria.

Un análisis reciente de Lucchinetti y colaboradores (2000) de 83 necropsias y especímenes de biopsia del encéfalo de pacientes con EM permite apreciar la complejidad del proceso inmunopatológico. Ellos dividieron varios subgrupos histológicos precisos. En casi todos, la respuesta inflamatoria se distinguía por el depósito perivenular extenso de globulina inmunitaria y complemento, lo que sugiere una función para una patogénesis humoral. En otros, sólo había inflamación en la periferia de placas y la característica distintiva era una apoptosis notable de oligodendrocitos. Otro grupo más, tal vez la etapa final del que se describió al último, presentó una pérdida casi completa de oligodendrocitos sin apoptosis ni nueva mielinización. Son interesantes dos características. Primera, cada caso sólo mostró un patrón de patología, lo que sugiere que es posible que en cada paciente operen diferentes procesos fisiopatológicos. Más aún, se consideró que los dos últimos tipos histopatológicos representan una degeneración oligodendroglial primaria. Una posible confirmación del proceso primario en oligodendrocitos es el material de lesiones recientemente sintomáticas publicado por Barnett y Prineas. En 7 de 12 casos se observaron algunas lesiones con apoptosis de oligodendrocitos y activación microglial pero sin una respuesta inflamatoria ni macrófagos. Además de esta idea novedosa respecto a los oligodendrocitos, la implicación total es que las características anatomopatológicas del tipo progresivo de EM pueden diferir de las de la variedad recidivante típica (véase más adelante). Sin embargo, se requerirán estudios más amplios a fin de establecer si son válidas estas perspectivas o las diferencias sólo indican un muestreo limitado, la edad de la placa o la gravedad de un proceso inmunitario. Por el momento los autores consideran que las observaciones de un sitio primario para la destrucción de oligodendrocitos es provisional y la EM aún se considera un proceso inflamatorio-inmunitario dirigido a la mielina central de acuerdo con los lineamientos de las observaciones de Adams y Kubik en sus estudios iniciales.

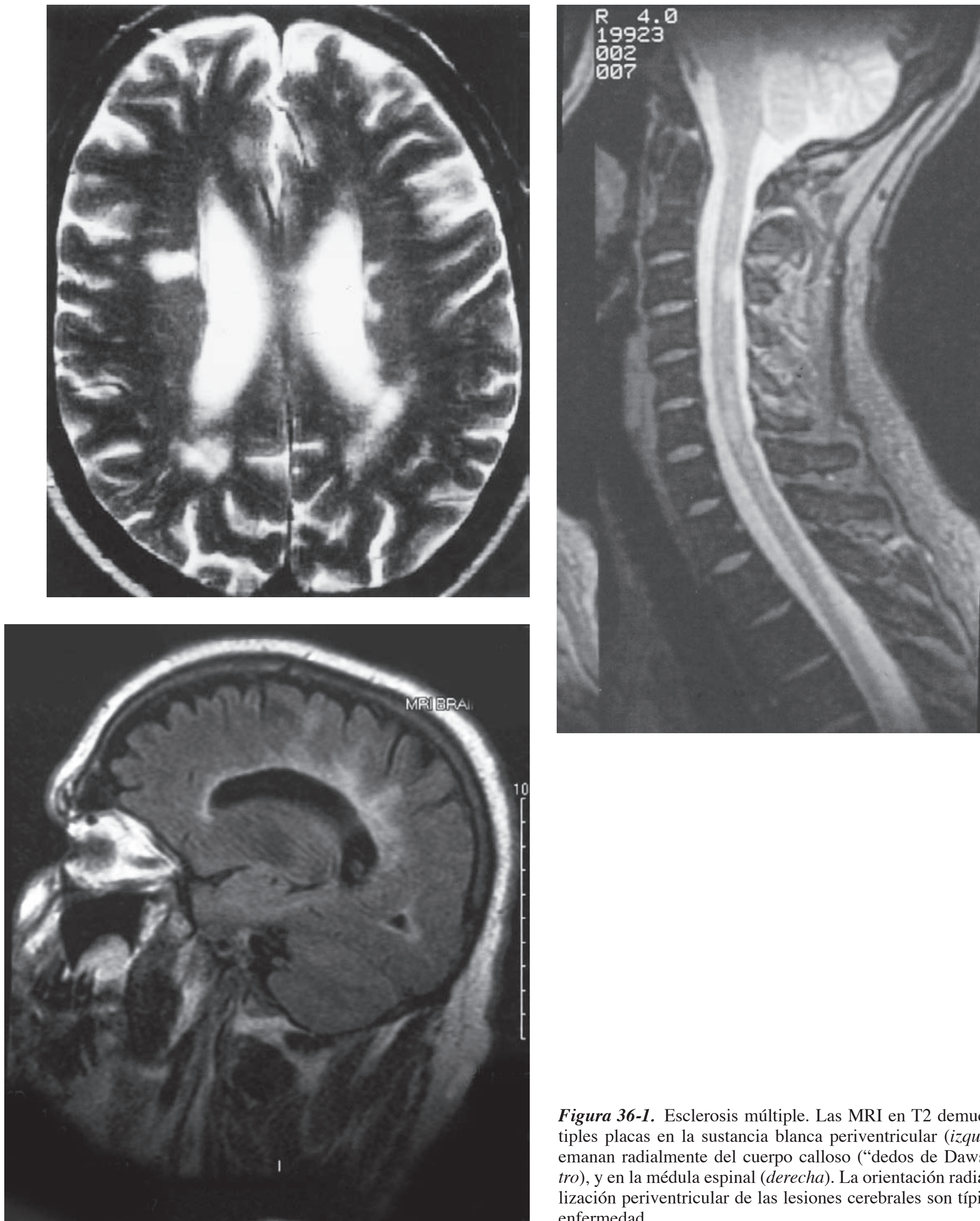


Figura 36-1. Esclerosis múltiple. Las MRI en T2 demuestran múltiples placas en la sustancia blanca periventricular (*izquierda*), que emanan radialmente del cuerpo calloso ("dedos de Dawson") (*centro*), y en la médula espinal (*derecha*). La orientación radial y la localización periventricular de las lesiones cerebrales son típicas de esta enfermedad.

Etiología y epidemiología

Cruveilhier (*ca*. 1835) en su descripción original de la enfermedad, la atribuyó a supresión del sudor y desde esa época la especulación respecto a su etiología es interminable. Muchas de las primeras teorías parecen absurdas a la luz de los conceptos actuales y otras sólo tienen interés histórico. No se enumeran aquí; pueden encontrarse descripciones completas en las revisiones de DeJong (1970), Prineas (1970), R. T. Johnson (1978), y McDonald (1986).

Aunque la causa precisa de la EM sigue sin identificarse, se establecieron con claridad diversos hechos epidemiológicos que tendrán que incorporarse en cualquier hipótesis etiológica. La enfermedad tiene una prevalencia menor de 1 por 100 000 en las regiones ecuatoriales, de 6 a 14 por 100 000 en la parte sur de Estados Unidos y el sur de Europa, y de 30 a 80 por 100 000 en Canadá, el norte de Europa y el norte de Estados Unidos. En fecha más reciente Mayr y colaboradores publicaron una incidencia de 8 y una prevalencia de 177 casos por 100 000 en Olmstead County, MN; esta prevalencia se mantuvo estable por alrededor de 30 años.

Tiene un gradiente menos bien definido en el hemisferio sur. Los estudios de Kurland indican que la prevalencia puede incrementarse tres veces y la mortalidad cinco veces entre Nueva Orleáns (latitud 30° N) por una parte, y Boston (42° N) y Winnipeg (50° N) por la otra. En Japón se observa un gradiente geográfico similar, aunque menos definido; sin embargo, la prevalencia de la EM en ese país es mucho más baja que en las latitudes correspondientes de Norteamérica o el norte de Europa.

J. B. Barlow y Kurtzke y asociados confirmaron el riesgo cada vez mayor de desarrollar EM con la latitud creciente. Los últimos autores estudiaron una serie de un tamaño sin precedente (5 305 casos indudables de EM y testigos compatibles). Demostraron asimismo que en Estados Unidos, los afroestadounidenses tienen un riesgo más bajo que los caucásicos en todas las latitudes, pero ambas razas muestran el mismo gradiente de riesgo sur a norte, que tal vez indica la importancia de un factor ambiental independiente de la raza. Este concepto lo apoyan las descripciones por Kurtzke y Hyllested de una "epidemia" de EM en las islas Faroe del Atlántico del norte. Encontraron una incidencia de la enfermedad mucho más alta de la esperada, que ocurrió como tres brotes separados de extensión decreciente entre los años de 1943 y 1973. (Cabe señalar que el brote más grande sólo consistió en 21 casos.) Sostuvieron, confirmado por Poskanzer, que la enfermedad quizá se debió a una infección no identificada introducida por tropas británicas que ocuparon las islas en gran número en los años justo anteriores al brote. Kurtzke y colaboradores también describieron una epidemia similar después de la guerra en Islandia.

Diversos estudios indican que las personas que emigran de una región de alto riesgo a una de bajo se llevan con ellos por lo menos una parte del riesgo de su país de origen, aun cuando la enfermedad tal vez no se manifieste hasta 20 años después de la migración. Este patrón está demostrado tanto en Sudáfrica como en Israel. Dean estableció que la prevalencia entre los sudafricanos blancos nativos fue de 3 a 11 por 100 000, en tanto que la tasa de los inmigrantes provenientes del norte de Europa fue de 50 por 100 000, sólo un poco menor que la de los nativos no inmigrantes de esos países. Más aún, los datos de Dean y Kurtzke indican que en las personas que inmigraron antes de los 15 años de edad el riesgo era semejante al de los sudafricanos nativos, en tanto que en quienes lo hicieron después de esa edad el riesgo era semejante al de su lugar de nacimiento. Alter y colaboradores encontraron que en los descendientes de inmigrantes europeos nacidos en Israel el riesgo de EM era bajo, semejante al de los otros israelitas nativos, en tanto que entre los inmigrantes recientes la incidencia de cada grupo nacional se aproximaba a la de la tierra natal. También en estos casos la edad crítica de la inmigración pareció ser alrededor de 15 años. Estos estudios epidemiológicos y otros mostraron que la EM se relaciona con localidades particulares más que con un grupo étnico determinado en esos sitios, y destacan la importancia de los factores ambientales en la génesis de la enfermedad.

Asimismo está bien establecida una agregación familiar de EM. Cerca de 15% de los pacientes con EM tiene un pariente afectado, con el riesgo más elevado de recurrencia (5%) en los hermanos del caso índice (Ebers, 1983). En un gran estudio basado en la población que Sadovnick y colaboradores efectuaron en Columbia Británica se encontró que casi 20% de los casos índice tenía un pariente afectado, también con el riesgo más elevado en los hermanos. En un estudio subsecuente Sadovnick y colegas estudiaron la herencia de la EM mediante la comparación del riesgo de la enfermedad en medios hermanos (un padre biológico en común) de los individuos afectados con el riesgo de los hermanos completos. Observaron que el riesgo de estos últimos fue dos a tres veces mayor que el de los medios hermanos e interpretaron que estos resultados significan que la diferencia es sobre todo de tipo genético.

El caso de la herencia también recibe apoyo de los estudios de gemelos en los que se sabe que uno de ellos tiene EM. En el más cuidadoso de estos estudios (Ebers y col.) el diagnóstico se verificó en 12 de 35 pares de gemelos monocigóticos (34%) y sólo en 2 de 49 pares de gemelos dicigóticos (4%). Además en dos grupos adicionales de gemelos monocigóticos normales desde el punto de vista clínico se detectaron lesiones mediante MRI. La tasa de concordancia en parejas dicigóticas es semejante a la de los hermanos no gemelos. A pesar de estos datos sugerentes, aún no surge ningún patrón de herencia mendeliana constante dentro de las familias con más de un miembro afectado. (Por supuesto no debe asumirse que todas las enfermedades con incidencia familiar incrementada son hereditarias, los casos del mismo trastorno en varios miembros de una familia pueden reflejar la exposición a un agente ambiental común. La poliomielitis paralítica, por ejemplo, fue cerca de ocho veces más frecuente entre los miembros inmediatos de la familia que en la población general.)

El hallazgo de que ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA) son más frecuentes en los pacientes con EM que en los sujetos testigo es aún más sugestivo de la participación de un factor genético en la causa de la EM. La relación más firme es con el locus DR sobre el cromosoma 6. Los antígenos HLA que están sobrerrepresentados en caso de EM (HLA-DR2 y en menor extensión -DR3, -B7 y -A3) se consideran marcadores para un "gen de susceptibilidad" de la EM, tal vez un gen de respuesta inmunológica. La presencia de uno de estos marcadores parece incrementar el riesgo de que un individuo desarrolle EM por un factor 3 a 5. De hecho puede probarse que estos antígenos están relacionados con la frecuencia de la enfermedad, pero su presencia no es invariable y su función exacta dista mucho de estar clara (Compston).

La baja incidencia conyugal de EM se inclina en favor de que la exposición frecuente a esta enfermedad debe ocurrir al principio de la vida. Con objeto de someter a prueba esta hipótesis, Schapira y colaboradores determinaron los periodos de exposición en común (periodos de habitación compartida) de los miembros de las familias que tenían dos o más casos. A partir de estos datos calcularon la exposición media en común antes de los 14 años de edad, con una latencia cercana a 21 años, cifras que en general concuerdan con las que se obtuvieron en los estudios de migración citados.

La incidencia de EM es dos a tres veces más alta en mujeres, pero la importancia de este hecho no es clara y la mejor explicación actual es que las mujeres suelen ser más susceptibles a trastronos inmunitarios e inflamatorios. La incidencia en niños es muy baja; sólo 0.3 a 0.4% de todos los casos aparece durante el primer decenio de la vida. En un análisis de tres casos de inicio en la infancia Hauser y colaboradores no encontraron diferencias fenotípicas entre los de la infancia y los de la edad adulta. Más allá de la infancia el riesgo de desarrollar por primera vez los síntomas de la enfermedad se incrementa de manera escalonada con el paso de la edad y llega a un nivel máximo cerca de los 30 años, se mantiene en el cuarto decenio, después disminuye en forma repentina y es bajo en el sexto decenio. Se señaló que la EM tiene una curva de inicio unimodal específica de la edad, semejante a las curvas de inicio específicas de la edad de muchas enfermedades infecciosas y del tejido conectivo.

Cerca de dos terceras partes de los casos de EM comienzan entre los 20 y los 40 años de edad. La mayor parte de los restantes tiene su inicio antes de los 20 años; en un número más pequeño la enfermedad parece desarrollarse a finales de la edad adulta (finales del quinto y el sexto decenios). En los últimos pacientes los síntomas tempranos podrían haberse olvidado o quizá nunca se declararon clínicamente (los autores hallaron varias veces las lesiones típicas de la EM en individuos sometidos a necropsia que no tenían antecedentes de enfermedad neurológica). Gilbert y Sadler informaron cinco de estos casos y con base en sus observaciones patológicas declararon que la incidencia verdadera de la EM puede ser tres veces mayor que las cifras establecidas.

Diversos estudios del norte de Europa y Canadá sugieren que la probabilidad de desarrollar EM es un poco más alta entre la po-

blación rural que entre la urbana; los estudios del personal del ejército de Estados Unidos indican lo contrario (Beebe y col.). Diversas investigaciones efectuadas en Inglaterra señalan que la enfermedad es más frecuente en los grupos socioeconómicos más elevados que en los más bajos. En Estados Unidos aún no se establece una relación clara entre la pobreza o las privaciones sociales que forman parte de un nivel socioeconómico bajo. Aunque se proponen otros numerosos factores ambientales (intervenciones quirúrgicas, traumatismos, anestesia, exposición a mascotas caseras, procedimientos dentales con amalgama de plata y mercurio), se carece de evidencias firmes y tal vez son en mayor medida vinculaciones espurias.

Patogénesis

Todos estos datos epidemiológicos apuntan hacia una relación entre la EM y algún factor ambiental que se encuentra durante la infancia y, después de años de latencia, desencadena la enfermedad. En los últimos años se incrementaron las especulaciones respecto a que este factor es de tipo infeccioso, con más frecuencia vírica. Una gran cantidad de evidencias indirectas se enarbola en apoyo de esta idea, con base en la demostración de trastornos de la inmunidad humoral y mediada por células contra los agentes víricos en pacientes con EM (véanse las revisiones de R. T. Johnson, Lampert, K. P. Johnson y col., McFarlin y McFarland). Sin embargo, aún no se observa o aísla un virus (incluso todos los miembros conocidos de la familia humana de retrovirus) en los pacientes con EM a pesar de los intentos innumerables para hacerlo, y tampoco ha podido producirse por medios experimentales un modelo vírico satisfactorio de EM. En fecha reciente el agente bacteriano *Chlamydia pneumoniae* y *Borrelia burgdorferi* (el agente de la enfermedad de Lyme), y el virus herpes tipo 6 se implicaron de manera similar por el hallazgo de su material genómico en placas de EM, pero la evidencia de su participación directa en la enfermedad no es hasta ahora fehaciente.

Si en realidad el suceso inicial en la génesis de la EM es una infección vírica u otra del sistema nervioso, entonces algún factor secundario debe entrar en operación durante la vida tardía para activar la enfermedad neurológica y ocasionar sus exacerbaciones. Una opinión en boga señala que este mecanismo secundario es una reacción autoinmunitaria que ataca ciertos componentes de la mielina y, en su forma más intensa, destruye todos los elementos tisulares, inclusive los axones. Diversas líneas de argumentación se esgrimen en apoyo de este criterio. Una establece una analogía entre las lesiones de la EM y las de la encefalomielitis diseminada, que es casi con seguridad una enfermedad autoinmunitaria del tipo de hipersensibilidad retardada (véase más adelante). En apoyo de esta posibilidad, se detectan anticuerpos contra las proteínas específicas de la mielina —p. ej., proteína básica de la mielina (PBM)— tanto en el suero como en el líquido cerebroespinal (CSF) de los pacientes con EM, y estos anticuerpos, junto con las células T que son reactivas a la PBM y a otros proteolípidos integrales de la mielina, se incrementan con la actividad de la enfermedad; más aún, la PBM reacciona de manera cruzada en cierto grado con los anticuerpos del virus de sarampión. Sin embargo, los argumentos de que una infección vírica crónica reactiva y perpetúa la enfermedad son menos convincentes que los que proponen una función de los virus en el inicio del proceso en los individuos susceptibles.

R. T. Johnson sugirió una posible forma en la que las infecciones víricas y las reacciones autoinmunitarias en el sistema nervioso podrían vincularse con la expresión anormal de autoantígenos en las células del CNS. Este investigador observó que diferentes tipos de virus (sarampión, rubeola, varicela) podrían causar autoinmunización de linfocitos T contra la proteína básica de la mielina. Esto significa que el linfocito T reconoce una estructura idéntica en el virus y en la vaina de mielina. La hipótesis continúa con la noción de que una vez que el proceso autoinmunitario es iniciado por un virus en la niñez, más tarde puede reactivarse por cualquiera de las infecciones víricas comunes a las que el individuo se expone, sobre todo en las latitudes norte y sur más altas. Este fenómeno de "similitud molecular" (un antígeno que comparten el virus y la mielina del CNS, el oligodendrocito o los vasos cerebrales) se postula como un mecanismo en varias enfermedades graves, de modo notable la fiebre reumática, ciertas afecciones paraneoplásicas y el síndrome de Guillain-Barré, pero aún es especulativo en la EM.

La función de factores humorales y celulares en la formación de placas de esclerosis múltiple no se comprende por completo. Ya se mencionó el depósito de globulina inmunitaria en las placas de pacientes con enfermedad aguda y recidivante-remitente, pero no en la EM progresiva. La presencia de anticuerpos oliogoclonales a proteínas inmunitarias, que son elaborados por linfocitos B dentro del CNS, en el CSF de la mayoría de los pacientes evidencia la participación del sistema inmunitario humoral. Los sueros de pacientes con EM (y algunos testigos normales), cuando se añaden a cultivos de tejido de sistema nervioso de ratones recién nacidos en presencia de complemento, pueden dañar la mielina, inhibir la nueva mielinización y bloquear la conducción axónica. En algunos estudios se observan anticuerpos a oligodendrocitos en el suero hasta de 90% de los pacientes, pero con mucho menos frecuencia en otros. También son importantes los hallazgos de Berger y colaboradores que muestran una relación entre la progresión clínica de EM temprana y monosintomática y la presencia de anticuerpos séricos contra glucoproteína de oligodendrocitos y proteína básica de mielina. Publicaron que la ausencia de anticuerpos, un hallazgo en 38% de sus pacientes, identificó a un grupo con enfermedad más benigna, cuando menos durante varios años. Es incierto si este hecho indica, como ellos lo sugieren, que para el desarrollo de EM son esenciales mecanismos inmunitarios humorales.

Se encuentran autoanticuerpos dirigidos contra glucoproteína de mielina de oligodendrocitos (GMO) y proteína básica de mielina (PBM). Se demostró asimismo que PBM y GMO activan subgrupos de células T (células Th2 CD41) para activación de células B, producción de bandas oligoclonales y complejos de ataque de membrana, y liberación de citocinas [factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interleucinas, interferón gamma (IFN-γ)]. El proceso inflamatorio erosiona la barrera hematoencefálica y por último destruye tanto oligodendroglia como axones. El resultado funcional final indica tanto la actividad de esta cascada inflamatoria como el grado de daño axónico. En otros casos pueden alterarse la función oligodendroglial y la degeneración axónica sin inflamación importante (véanse las revisiones de French-Constant y Hemmer).

No obstante, la mayoría de los inmunólogos actuales aprueba que la EM es mediada por una sensibilización de células T a la mielina. Esta idea se apoya en numerosas líneas de evidencia que incluyen la observación de que las células T inician las lesiones de la encefalomielitis alérgica experimental (EAE), que se asume que es un modelo animal de EM, como lo sugiere Adams. Aunque el ingreso de células T autorreactivas en el CNS desencadena una reacción inflamatoria perivascular, su relación con la EM no es clara. Cabe concebir que la estimulación intensa por células T es suficiente en sí misma para inducir desmielinización, pero también es posible que el blanco primario de la reacción inmunitaria sea la vaina de mielina o algún componente de la misma, y que la infiltración de células T sea el resultado de la desmielinización. Otros investigadores piensan que es necesaria una agresión adicional, como lo ilustra el modelo animal de EAE, en la que la mielina sola no es un factor suficiente sino que siempre se requiere un estímulo inmunitario coadyuvante. Resulta claro que la EAE no es un modelo perfecto; no es una enfermedad que ocurre de manera natural sino una afección en la que se induce una desmielinización del CNS en animales susceptibles en un episodio aislado mediante antígenos de

mielina autólogos. Se conoce el antígeno inductor en la EAE, no así el posible antígeno en la EM.

Casi todas las teorías de la patogénesis inmunitaria incorporan una alteración de la barrera hematoencefálica, representada por la adherencia de linfocitos a células endoteliales. Aún no se aclara si es una interacción activa o un acontecimiento pasivo desencadenado por atracción antigénica; no obstante, estas interacciones celulares-vasculares se incorporan a teorías patógenas y es la base del tratamiento más reciente de la EM.

En la actualidad la atención se dirige a la función patógena de subgrupos específicos de linfocitos T, que regulan respuestas inmunitarias humorales como potenciadores (células T colaboradoras) o inhibidores (células T supresoras) de la producción de globulina inmunitaria por los linfocitos B. Las llamadas células T colaboradoras (CD41) se encuentran en abundancia en las placas de EM y rodeando vénulas (manguito perivascular). Se demostró que los receptores de células T responden a antígenos presentados por moléculas clase II (complejo mayor de histocompatibilidad o MHC) en macrófagos y astrocitos. Se piensa que esta interacción estimula la proliferación de células T y una cascada de acontecimientos celulares relacionados, incluyendo la activación de células B y macrófagos y la secreción de citocinas (una de las cuales es IFN-β y otra IFN-γ; véase más adelante). Estos fenómenos celulares se acompañan de una alteración de la barrera hematoencefálica y, si tiene la intensidad suficiente, de la destrucción de mielina (véase revisión por French-Constant). Una reducción de células, tanto subgrupos de colaboradoras como supresoras, o un incremento en la relación de células colaboradoras-supresoras pueden ir precedidos por un ataque agudo y al parecer se relacionan con incapacidad creciente en pacientes con EM. En el fondo siempre se encuentra el elemento de susceptibilidad genética, que quizá torna propensos a ciertos individuos a estos fenómenos inmunitarios.

A pesar de los datos anteriores, debe añadirse que los mecanismos inmunitarios en la EM aún no se especifican por completo y que la hipótesis autoinmunitaria no es irrefutable. Un hecho digno de atención es que la prevalencia de otras enfermedades de supuesto origen autoinmunitario no es más alta en pacientes con EM que en la población general (De Keyser). Más aún, el curso de la EM sólo se modifica de manera inconsistente con la administración de cualquiera de las terapéuticas inmunosupresoras inespecíficas (Goodkin y col., 1992).

También merece la pena comentar la mielinización hasta cierto punto ineficaz de la placa de EM. Cuando los axones denudados se mielinizan otra vez, se producen fibras delgadamente mielinizadas y forman áreas de las llamadas placas superficiales. Evidencias histológicas sugieren que en áreas de desmielinización activa se destruyen algunos oligodendrocitos, pero también que varios de los restantes tienen poca capacidad para proliferar. En lugar de ello, hay un ingreso de células oligodendrogliales precursoras, que maduran en oligodendrocitos y proporcionan los axones restantes con nueva mielina. Es probable que la hiperplasia astrocítica en regiones dañadas y la respuesta inflamatoria persistente expliquen en parte lo inadecuado del proceso de reparación (véase Prineas y col.).

Efectos fisiológicos de la desmielinización

El efecto fisiológico principal de la desmielinización es impedir la conducción eléctrica saltatoria desde un nodo de Ranvier, en el que los canales del sodio se concentran, hacia el siguiente nodo. La falla resultante de la transmisión eléctrica se considera un fenómeno subyacente de la mayor parte de las anomalías de la función resultantes de la enfermedad desmielinizante de nervios tanto centrales como periféricos. Por ejemplo, el retraso de la conducción eléctrica en el nervio óptico (que se identifica mediante estímulos visuales de patrón cambiante en los pacientes con EM con agudeza y campos visuales normales) plantea diversas interrogantes respecto a la fisiopatología de la desmielinización. El bloqueo de la conducción por la fibra nerviosa es fisiológico más que patológico cuando el proceso desmielinizante es agudo y reversible en unos cuantos días; durante este periodo breve es improbable que la recuperación se deba a remielinización. Es posible que la recuperación sea resultado de remisión del edema y los cambios inflamatorios agudos en la lesión y sus alrededores. Como se describió, es probable que ocurra nueva mielinización pero es un proceso más lento y parcial cuando mucho, y quizás sus efectos funcionales en el CNS se expresen como una lentitud de la conducción nerviosa que, si se presenta en un ojo con visión normal, explicaría la disminución de la fusión oscilante y de la percepción de múltiples estímulos visuales (Halliday y McDonald). También explica uno de los síntomas clásicos de la neuritis óptica: reducción de la intensidad (desaturación) del color rojo. Sin embargo, está claro que muchas de las placas que se visualizan mediante MRI no se acompañan de los síntomas correspondientes; en algunos casos tampoco hay una anomalía electrofisiológica, a juzgar por las pruebas con las respuestas evocadas. O bien ocurrió remielinización en esas placas, suficiente para apoyar el funcionamiento clínico, o, durante la etapa aguda, la placa puede representar edema más que desmielinización.

Otra característica clásica de la EM es la inducción temporal, por el calor o el ejercicio, de síntomas como visión borrosa unilateral (fenómeno de Uhthoff) u hormigueo y debilidad de una extremidad (base de la prueba de la bañera caliente que se efectuaba años atrás). Por medios experimentales se demostró que estos fenómenos representan sensibilidad extrema de conducción en las fibras nerviosas desmielinizadas a la elevación de la temperatura. El incremento de sólo 0.5°C puede bloquear la transmisión eléctrica en algunas fibras desmielinizadas. Asimismo la hiperventilación vuelve lenta la conducción de la reacción visual evocada, un efecto que el paciente rara vez percibe. La notable sensibilidad de las regiones desmielinizadas y remielinizadas a los cambios metabólicos y ambientales sutiles explica el inicio rápido de los síntomas en algunos pacientes y las fluctuaciones manifiestas de la EM que no muestran evidencias de laboratorio de cambios inflamatorios activos en el CNS. Tabaquismo, fatiga, hiperventilación e incremento de la temperatura ambiental pueden empeorar el funcionamiento neurológico y confundirse con facilidad con recaídas de la enfermedad.

Factores precipitantes

Una variedad de sucesos que ocurren justo antes de los síntomas iniciales o las exacerbaciones de la esclerosis múltiple se proponen como factores precipitantes. Los más frecuentes son infecciones, traumatismos y embarazo. Sin embargo, en opinión de los autores ninguno de éstos se relaciona de manera convincente con incremento del riesgo de nuevos brotes de EM y no se cuenta con estudios controlados en forma adecuada que se opongan a esta opinión. No obstante, los autores tuvieron experiencia con varios pacientes que experimentaban exacerbaciones agudas de EM con regularidad después de cada brote de herpes labial o genital. La incidencia de infecciones víricas respiratorias o gastrointestinales que preceden al inicio o las exacerbaciones de la enfermedad varía mucho en diferentes series, de 5 a 50%. La vacuna de cerdo para la influenza, que se administró a 45 millones de personas en Estados Unidos a fines de 1976, causó un aumento ligero de la incidencia de enfermedad de Guillain-Barré pero no de EM (Kurland y col.) y encuestas más recientes de programas de inmunización, como la de Confavreux y colaboradores (2001), confirmaron este hecho.

La posible función de los traumatismos en la precipitación de la EM es más difícil de valorar. McAlpine y Compston observaron que la incidencia de traumas en un periodo de tres meses precedente al inicio de la EM fue un poco mayor que en un grupo testigo de

pacientes hospitalizados seleccionados al azar. Más aún, al parecer se encontró una relación entre el sitio lesionado y el de los síntomas iniciales, sobre todo en los pacientes que desarrollaron síntomas la semana siguiente a la lesión. Los autores no creen que esta evidencia sea convincente. Aún no se demuestra que las otras formas de traumatismo (incluso punción lumbar y procedimientos quirúrgicos generales) que se producen después del inicio de trastorno neurológico tengan un efecto adverso sobre la evolución de la enfermedad. Matthews, quien tiene una experiencia personal extensa con sobrevivientes de traumatismos craneoencefálicos penetrantes, no identificó un solo caso de EM entre ellos. Uno de los estudios prospectivos más significativo de la relación del trauma físico con la EM es el de Sibley y colaboradores. Estos investigadores vigilaron a 170 pacientes de EM y a 134 testigos durante un promedio de cinco años, durante los cuales registraron todos los casos de traumas (1 407) y midieron sus efectos sobre la tasa de exacerbaciones y progreso de la enfermedad. Con la posible excepción de un caso o dos de lesión eléctrica, no hallaron una relación importante entre los traumatismos y las exacerbaciones.

Otros datos epidemiológicos tienen relación con este tema. En Estados Unidos hay entre 250 000 y 350 000 casos de EM diagnosticada por el médico (Anderson y col.). Un estudio del *National Center for Health Statistics* determinó que un traumatismo de intensidad suficiente para recordarse durante un examen médico periódico ocurre en cerca de la tercera parte de la población de Estados Unidos (unos 83 millones de personas) cada año. Más aún, los pacientes con EM experimentan traumas físicos con una frecuencia dos a tres veces mayor que las personas normales (Sibley y col.). A la luz de estos datos no sería sorprendente que en ocasiones el suceso traumático y la exacerbación coincidan de manera bastante casual.

Manifestaciones clínicas

La opinión convencional de la EM como enfermedad que afecta a personas jóvenes en un momento en que gozan de perfecta salud no es del todo correcta. En algunos pacientes la historia clínica descubre fatiga, falta de energía, pérdida de peso y dolores musculares y articulares vagos que estuvieron presentes durante varias semanas o algunos meses antes del inicio de los síntomas neurológicos. En general tampoco se aprecia que el trastorno neurológico tenga un inicio agudo, casi apopléctico. De hecho, McAlpine y colaboradores (1972), quienes analizaron el modo de inicio en 219 pacientes, encontraron que en cerca de 20% los síntomas neurológicos se desarrollaban por completo en cuestión de minutos y en un número semejante en cuestión de horas. En alrededor de 30% los síntomas evolucionaron con mayor lentitud, durante un periodo de uno o varios días, y en otra proporción de 20% lo hicieron aún de manera más lenta, en varias semanas o algunos meses. En el restante 10% los síntomas tuvieron un inicio insidioso y un progreso lento, constante o intermitente durante meses o años. Es más factible que el patrón clásico de remisión y recaídas de la enfermedad aparezca en pacientes menores de 40 años de edad. El proceso inflamatorio de la EM no afecta ningún órgano sistémico excepto el CNS.

Síntomas y signos tempranos Debilidad o adormecimiento, o ambos, en una o más extremidades es el síntoma inicial en cerca de la mitad de los pacientes. A menudo se relacionan también síntomas como hormigueo de las extremidades y sensaciones de una banda apretada alrededor del tronco o las extremidades, y tal vez sean resultado de afección de las columnas posteriores de la médula espinal. Los síntomas suelen aparecer en un periodo de horas o días y en ocasiones son tan insignificantes que se ignoran; con menos frecuencia, se presentan en forma tan aguda y prominente que llevan al paciente con urgencia a buscar atención médica. Los síndromes clínicos resultantes varían desde el simple arrastre o el control deficiente de una o ambas piernas hasta paraparesia espástica o atáxica. Los reflejos tendinosos se conservan y más tarde se vuelven hiperactivos con reflejos plantares extensores; además puede haber desaparición de los reflejos abdominales y grados variables de pérdida sensitiva profunda y superficial. Un adagio de utilidad señala que los pacientes con EM se presentan con síntomas en una pierna pero con signos en ambas; el paciente se queja de debilidad, incoordinación o adormecimiento u hormigueo en una extremidad inferior y puede probarse que tiene signos bilaterales de Babinski y otras evidencias de enfermedad bilateral de los fascículos corticoespinales o la columna posterior.

La flexión del cuello puede inducir una sensación de hormigueo de tipo eléctrico que desciende hacia el hombro y la espalda, y, menos a menudo, a la superficie anterior de los muslos. Este fenómeno se conoce como *signo de Lhermitte*, aunque es más un síntoma que un signo y su primera descripción se debe a Babinski en un caso de traumatismo de la médula cervical. La contribución de Lhermitte consistió en llamar la atención sobre la aparición frecuente de este fenómeno en la EM. Es atribuible a incremento de la sensibilidad de los axones desmielinizados al estiramiento o presión de la médula espinal inducido por la flexión del cuello.

Además, hay varios síndromes que son típicos de esclerosis múltiple y pueden ser las manifestaciones iniciales. Estas modalidades de inicio comunes son: 1) neuritis óptica, 2) mielitis transversa, 3) ataxia cerebelosa y 4) varios síndromes del tallo cerebral (vértigo, dolor o entumecimiento facial, disartria, diplopía). Con frecuencia también son características de la enfermedad establecida. Cuando representan las fases iniciales de la enfermedad, pueden plantear dudas diagnósticas porque de hecho también ocurren con numerosas enfermedades distintas a la esclerosis múltiple.

Neuritis óptica (véase asimismo pág. 213) En cerca de 25% de todos los pacientes de EM (y en una proporción mayor en niños), la manifestación inicial es un episodio de *neuritis óptica*. Cabe recordar que el nervio óptico es de hecho un haz del cerebro y en consecuencia la afección de los nervios ópticos es compatible con la regla de la limitación de las lesiones de EM al CNS. De manera característica se observa pérdida parcial o total de la visión en un ojo, durante un periodo de varios días. Algunos pacientes uno o dos días antes de la pérdida visual experimentan dolor dentro de la órbita, que los movimientos oculares o la palpación del globo empeoran. Rara vez la pérdida visual progresa en forma constante durante varias semanas e imita una lesión compresiva o un tumor intrínseco del nervio óptico (Ormerod y McDonald). Por lo general se demuestra un escotoma que afecta el área macular y la mancha ciega (cecocentral), pero puede ocurrir una gran variedad de otros defectos de los campos, rara vez incluso afección hemianópsica (a veces homónimos). En algunos pacientes ambos nervios ópticos están afectados, ya sea de manera simultánea o, con más frecuencia, en unos cuantos días o algunas semanas entre sí y al final uno de cada ocho pacientes tendrá ataques repetidos. Los exámenes efectuados en serie descubren pruebas de tumefacción o edema de la cabeza del nervio óptico (papilitis) en cerca de la mitad de los individuos. La aparición de papilitis depende de la proximidad de la lesión desmielinizante con la cabeza del nervio óptico. Como se enfatiza en el capítulo 13, la papilitis puede diferenciarse del papiledema secundario a aumento de la presión intracraneal por la pérdida visual grave y aguda que acompaña sólo a la primera. Con mayor frecuencia la cabeza del nervio óptico parece normal o casi; ello representa una *neuritis retrobulbar.* En pacientes que no tienen molestias visuales pero que se sospecha que padecen EM, deben buscarse manifestaciones sutiles de afección del nervio óptico —como un defecto pupilar aferente (pág. 206), atrofia de fibras de nervios retinianos y envoltura de venas de la retina

(pág. 213), y anormalidades de la respuesta visual evocada (pág. 30). En casos de pérdida visual importante se observa una disminución de la respuesta pupilar a la luz (parálisis pupilar aferente) e inestabilidad de la respuesta pupilar directa, pero se dice que la pupila nunca está dilatada en la luz ambiental. Si la neuritis óptica es unilateral, se conserva el reflejo consensual a la luz en el ojo normal. (No obstante, la desmielinización del tercer nervio en su trayecto en el tallo cerebral puede acompañarse de un crecimiento fijo de la pupila.)

Como se comenta en el capítulo 13, alrededor de la mitad de los pacientes con neuritis óptica nunca se recupera por completo y la mayoría de los restantes mejora de modo significativo, aun quienes al inicio presentaron pérdida visual profunda y, más adelante, palidez del disco óptico (Slamovitis y col.). Cualquier dolor en el globo dura poco tiempo y el dolor persistente indica una valoración para enfermedad local. En una cohorte de 397 pacientes incluidos en el *Optic Neuritis Treatment Trial* y examinados cinco años después del ataque inicial de neuritis óptica, la agudeza visual retornó a 20/25 o mejor en 87% de los pacientes y hasta 20/40 o mejor en 94% —incluso si la neuritis óptica recurrió durante el periodo de cinco años. Además el tratamiento no pareció influir en el resultado. La discromatopsia, que por lo general toma la forma de percepción de los colores con desaturación, es un hallazgo frecuente. Cuando la mejoría ocurre, suele ser en un plazo de dos semanas después del inicio, como en la mayor parte de las manifestaciones agudas de la EM, o tal vez antes si se administra tratamiento con corticoesteroides. Una vez que la mejoría de la función neurológica inicia, puede continuar durante varios meses.

El principal comentario que debe plantearse es que *la mitad o más de los pacientes que presentan neuritis óptica tendrá finalmente otros signos de EM*. La investigación prospectiva de Rizzo y Lessell demostró que 74% de las mujeres y 34% de los varones desarrollaron EM alrededor de 15 años después del inicio de la pérdida visual; el *Optic Neuritis Study Group* publicó resultados similares (Beck y col., 2003). El riesgo es mucho más bajo si el ataque inicial de neuritis óptica ocurre en la niñez [26% la presentó después de 40 años de seguimiento; Lucchinetti y col. (1997)]; ello sugiere que algunos casos de la enfermedad en la niñez pueden ser de un tipo diferente, tal vez vírico o posinfeccioso. Tiene mayor valor práctico la observación, del último estudio de Beck y colaboradores, de que el riesgo también es considerablemente más bajo (22% a los 10 años) si la MRI craneal no revela lesiones desmielinizadas. Cuanto más prolongado el periodo de observación y mayores los cuidados que se presten a la detección de los casos leves, mayor la proporción de pacientes que desarrollarán otros signos de EM; sin embargo, la mayoría lo hace en un plazo de cinco años después del ataque original (Ebers, Hely y col.). De hecho en muchos pacientes con neuritis óptica clínicamente aislada la MRI descubre lesiones de la sustancia blanca cerebral, que sugieren que ya ocurrió diseminación, aunque asintomática (Jacobs y col., Ormerod y col.). El *Optic Neuritis Study Group* hizo la observación, bien conocida por los neurólogos, de que la recurrencia de la neuritis óptica incrementa mucho la posibilidad de desarrollo de EM.

No está claro si la neuritis óptica que ocurre sola y que no es seguida por otras evidencias de enfermedad desmielinizante es sólo una forma restringida de EM o una manifestación de algún otro proceso patológico, como encefalomielitis posinfecciosa. Con mucho, la base patológica de la neuritis óptica es una enfermedad desmielinizante, aunque se sabe que una lesión vascular o la compresión del nervio óptico por un tumor o un mucocele pueden causar un escotoma central o cecocentral que no se diferencia del defecto de la neuritis óptica. Asimismo, como lo sugirieron Kidd y colegas, puede haber una forma especial de neuritis óptica crónica recidivante debida a un proceso granulomatoso indefinido, por ejemplo sarcoide, y no a EM. Casi todos estos casos al cuidado de los autores desarrollaron lesiones en la médula espinal meses o años más tarde.

La uveítis y la formación de vainas de los vasos retinianos son otros trastornos oftálmicos que tienen una incidencia mayor de la esperada en los pacientes con EM. La formación de vainas vasculares retinianas se debe a infiltración de células T, idéntica a la que ocurre en las placas típicas, pero éste es un hallazgo anómalo, puesto que la retina no suele contener fibras mielínicas (Lightman y col.).

El tratamiento de la neuritis óptica se discute más adelante.

Mielitis aguda (mielitis transversa) Ésta es la designación común para una lesión desmielinizante inflamatoria de evolución aguda en la médula espinal, que en la mayor parte de los casos resulta ser una expresión de la EM. En este sentido la lesión mielítica es análoga a la de la neuritis óptica. El término *transversal* en relación con la mielitis es un tanto impreciso e implica que todos los elementos de la médula están afectados en el plano transversal, casi siempre por una extensión vertical corta. En cambio, en la EM los signos de médula espinal son asimétricos e incompletos y sólo incluyen una parte de los haces largos ascendentes y descendentes, es decir, la paraplejía y la pérdida sensorial completa son inusuales.

Desde el punto de vista clínico la enfermedad se caracteriza por paraparesia o paraplejía simétrica o asimétrica de evolución rápida (varias horas o algunos días), parestesia ascendente, pérdida de la sensibilidad profunda en los pies, un nivel sensitivo en el tronco, disfunción de esfínteres y signos de Babinski bilaterales. El CSF muestra aumento modesto de los linfocitos y las proteínas totales, pero puede ser normal al principio de la enfermedad. Hasta una tercera parte de los pacientes informa una enfermedad infecciosa en las semanas que preceden al inicio de los síntomas neurológicos, en cuyo caso la causa probable de la mielitis es una enfermedad desmielinizante posinfecciosa monofásica. La MRI suele mostrar indicaciones de desmielinización focal en la médula espinal al nivel apropiado y puede realzarse con la infusión de gadolinio, pero ninguno de estos hallazgos es invariable. Como se muestra en la figura 36-1 (lado derecho), las lesiones casi no se distinguen de las de mielitis posinfecciosa. En los casos relacionados con EM, aun si antes no fueron sintomáticos, la MRI de los hemisferios cerebrales evidencia lesiones compatibles con desmielinización; sin embargo, la ausencia de esas lesiones no asegura que la enfermedad es monofásica y después no resultará que es EM.

Los autores observaron que menos de la mitad de los pacientes tiene evidencias de una lesión desmielinizante asintomática en otras partes del CNS o desarrolla evidencias clínicas de diseminación en un periodo de cinco años a partir del ataque inicial (Ropper y Poskanzer). El análisis de subgrupos en una prueba clínica de tratamiento con interferón realizado por Beck y colegas (2002), en el que la probabilidad acumulativa de desarrollar EM dos años más tarde fue similar después de neuritis óptica o de mielitis transversa, no concuerda del todo con la experiencia de los autores. Los autores piensan que la mielitis transversa aguda es una expresión inicial de EM un poco menos frecuente que la neuritis óptica.

Los pacientes con *mielitis recurrente* en un nivel de la médula espinal pero en quienes la exploración clínica cuidadosa o las MRI no pueden encontrar otros signos de enfermedad desmielinizante plantean un problema especial. Algunos de ellos pueden incluso tener bandas oligoclonales en el CSF, que suelen relacionarse con EM (véase más adelante). Los autores trataron suficientes casos de esta naturaleza limitada para permitirles concluir que hay una forma recurrente de EM de la médula espinal en la que la diseminación cerebral es infrecuente (Tippet y col.). Cabe mencionar que la mielitis o mielopatía recurrente aislada también ocurre con lupus eritematoso, sarcoide, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y el síndrome de anticuerpo antifosfolípido o en presencia de otros autoanticuerpos, así como con fístulas vasculares durales y medulares, y malformaciones arteriovenosas. Se

observa una situación análoga respecto a algunos casos de neuritis óptica —ataques repetidos que permanecen limitados al nervio óptico.

En el capítulo 44, "Enfermedades de la médula espinal", se comentan otros aspectos de la mielitis transversa y más adelante en este capítulo bajo "Encefalomielitis diseminada aguda".

Otros patrones de esclerosis múltiple (véase también "Variantes de esclerosis multiple", pág. 780) Igual que las modalidades de inicio citadas, otras manifestaciones tempranas de EM en orden descendente de frecuencia son inestabilidad al caminar, síntomas del tallo cerebral (diplopía, vértigo, vómitos, etc.), parestesias o entumecimiento de la totalidad de un brazo o una pierna, dolor facial que suele simular tic doloroso, y trastornos de la micción. El vértigo de tipo central también es un signo inicial frecuente de EM, pero se presenta más a menudo en casos establecidos. En una proporción pequeña de los pacientes ocurren manifestaciones discretas —como hemiplejía, neuralgia trigeminal u otros síndromes dolorosos, parálisis facial, sordera o crisis convulsivas. Con mayor frecuencia, la enfermedad se manifiesta con más de uno de los síntomas mencionados de manera casi simultánea o en sucesión rápida. Otro síndrome importante relativamente aislado, que ocurre en especial en mujeres de mayor edad, es una mielopatía cervical de progreso lento con debilidad y ataxia. Es en particular difícil diferenciarla de la espondilosis cervical.

Una característica particular nada rara en la enfermedad es *nistagmo y ataxia*, con o sin debilidad y espasticidad de las extremidades, un síndrome que refleja afección de los fascículos cerebelosos y corticoespinales. La ataxia de tipo cerebeloso puede reconocerse por lenguaje escandido (entrecortado por separación de las sílabas), inestabilidad arrítmica de la cabeza y el tronco, temblor de intención de los brazos y las piernas, e incoordinación de los movimientos voluntarios y la marcha, según se describió en el capítulo 5. La combinación de nistagmo, lenguaje escandido y temblor de intención se conoce como *tríada de Charcot*; aunque los síntomas de este grupo se observan a menudo en las etapas avanzadas de la enfermedad, la mayoría de los neurólogos concuerda en que no es una forma frecuente de presentación. Las formas más graves de ataxia cerebelosa, en las que el más discreto intento de mover el tronco o las extremidades precipita un temblor atáxico violento e incontrolable, se observa entre los pacientes con EM de larga duración. Es probable que la lesión causante se localice en el tegmento del mesencéfalo y comprenda los fascículos dentadorrubrotalámicos y las estructuras nerviosas adyacentes. La ataxia cerebelosa puede combinarse con ataxia sensorial ocasionada por afección de las columnas posteriores de la médula espinal o los lemniscos mediales del tallo cerebral. En muchos casos de este tipo los signos de afección de la médula espinal predominan al final; en otros los signos cerebelosos son más acentuados.

La *diplopía* es otra queja frecuente de presentación. Más a menudo se debe a la afección de los fascículos longitudinales mediales, que produce *oftalmoplejía* internuclear (pág. 236). Los signos se caracterizan por paresia del músculo recto interno al intentar la mirada lateral, con nistagmo burdo en el ojo que efectúa la abducción; en caso de EM esta anomalía suele ser bilateral (a diferencia de los infartos pontinos pequeños, que causan una oftalmoplejía internuclear unilateral). Como corolario, *la presencia de oftalmoplejía internuclear bilateral en un adulto joven es casi diagnóstica de EM*. En ocasiones la oftalmoplejía internuclear en una dirección se combina con parálisis de la mirada horizontal en la otra, aunque este "síndrome de uno y medio" es más característico del infarto del tallo cerebral (véase también pág. 236). Ocurren también otras parálisis de la mirada (a causa de interrupción de las conexiones supranucleares) o parálisis de músculos oculares individuales (por afección del nervio motor ocular en su trayectoria intrabulbar), pero con menor frecuencia. Manifestaciones adicionales de afección del tallo cerebral son mioquimia o parálisis de los músculos faciales, sordera, zumbidos, alucinaciones auditivas mal estructuradas (por afección de las conexiones cocleares), vértigo, como se señaló antes, vómito (conexiones vestibulares) y rara vez estupor y coma. La aparición de *hipestesia o anestesia facial transitoria o de neuralgia del trigémino* en un adulto joven debe sugerir siempre el diagnóstico de EM, con afección de las fibras intrabulbares del quinto nervio craneal.

Una molestia común es *dolor* sordo, constante, no descrito de otra manera, en la espalda baja, pero su relación con las lesiones de EM es incierta. Rara vez hay dolor agudo, ardoroso, mal localizado o radicular-lancinante en una extremidad o una parte discreta del tronco. No obstante, estos tipos de dolor, que quizá se deben a focos de desmielinización que afectan las zonas de entrada de las raíces dorsales, en ocasiones son la característica de presentación de la enfermedad o aparecen después en casos establecidos (véase Ramírez-Lassepas y col. para un comentario de dolor en la EM).

Síntomas y signos en la etapa establecida de la enfermedad Cuando el diagnóstico de EM es casi seguro, se observa que ocurren con regularidad varios síndromes clínicos. Alrededor de la mitad de los pacientes presenta un cuadro clínico de *tipo mixto o generalizado* con signos que indican afección de nervios ópticos, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal —en específico signos relacionados con las columnas posteriores y los haces corticoespinales. Otro 30 a 40% manifiesta grados variables de ataxia espástica y cambios sensitivos profundos en las extremidades, es decir, en esencia una *forma espinal de la enfermedad*. En cualquier caso es probable que la manifestación más frecuente de EM progresiva sea la paraparesia espástica asimétrica. Se observa una forma con predominio *cerebeloso* o *pontobulbocerebeloso* en cerca de 5% de los casos. Por tanto las formas mixta y espinal constituyen en conjunto por lo menos 80% del material clínico de los autores de esta obra.

A partir de algunos estudios se ha hecho evidente que quizá la mitad de los pacientes con EM de larga duración presenta cierto grado de declinación cognitiva. El proceso se distingue por atención reducida, disminución de la rapidez de procesamiento y habilidades ejecutivas, y declinación de la memoria, en tanto las habilidades del lenguaje y otras funciones intelectuales se preservan, características que se incluyen en "demencia subcortical", como se comenta en el capítulo 21. Asimismo se dice que en las etapas avanzadas de la enfermedad ocurren con cierta regularidad otras alteraciones mentales —como pérdida de la memoria retentiva, demencia global o un estado confusional-psicótico— pero los autores encuentran que este grado de deterioro es excepcional. La declinación de las funciones cognitivas se correlaciona con mediciones cuantificables en la MRI, en particular pérdida del volumen de sustancia blanca, adelgazamiento del cuerpo calloso y atrofia del encéfalo (revisado por Bobholz y Rao).

La enseñanza tradicional insiste de manera exagerada en la frecuencia de *euforia*, que es una alegría o elación patológica que parece inapropiada ante el déficit neurológico franco. (Charcot se refirió a este fenómeno como "indiferencia estúpida" y Vulpian como "optimismo mórbido"). Algunos pacientes presentan esta anomalía mental, siempre en relación con otros signos de trastorno cerebral. En algunos casos es manifiestamente una parte del síndrome de parálisis seudobulbar. Sin embargo, mucho más pacientes están *deprimidos*, irritables y de mal humor como una reacción a las características incapacitantes de la enfermedad; se estima que la incidencia de la depresión es hasta de 25 a 40% en algunas series. Dalos y colaboradores, al comparar a pacientes de EM con los de un grupo de parapléjicos traumáticos, encontraron una incidencia mucho más elevada de *trastorno emocional* en el primer grupo, sobre todo durante los periodos de recaída. Otros trastornos mentales —como pérdida de la memoria de retención, *demencia* global o

estado confusional psicótico— ocurren también con cierta regularidad en las etapas avanzadas de la enfermedad. El trastorno cognitivo es más proporcionado con lo que se atribuye a la "demencia subcortical" (pág. 272).

A menudo se presentan síntomas de *disfunción vesical* —incluso tenesmo, necesidad urgente de orinar, micción frecuente e incontinencia— con afección de la médula espinal. La retención urinaria por compromiso de los segmentos sacros es menos común (fig. 26-5). Con frecuencia en el varón estos síntomas se relacionan con impotencia, un síntoma que quizás el paciente no informe a menos que se le interrogue de manera específica a este respecto.

Los *ataques repentinos de déficit neurológico*, que duran unos cuantos segundos o unos minutos y a veces se repiten varias veces al día, son características hasta cierto punto raras pero bien reconocidas de EM (Osterman y Westerbey). Los ataques suelen presentarse durante las fases de recaída y de remisión de la enfermedad, y rara vez como manifestaciones iniciales. Estos fenómenos clínicos se refieren a cualquier parte del CNS, pero tienden a ser estereotipados en el paciente individual. Los más frecuentes son disartria y ataxia, dolor paroxístico y disestesia en una extremidad, visión de luces centelleantes, prurito paroxístico y crisis convulsivas tónicas, que adoptan la forma de espasmo en flexión (distónico) de la mano, la muñeca y el codo con extensión de la extremidad inferior. Los síntomas paroxísticos, en particular los espasmos tónicos, pueden desencadenarse por estímulos sensitivos o por la hiperventilación. En unas cuantas ocasiones, los autores han observado mano distónica y espasmos del brazo como primeros síntomas; se detectó una placa aguda en la cápsula interna opuesta. En casos avanzados, los espasmos pueden incluir las cuatro extremidades y aun un grado de opistótonos. La causa de los fenómenos paroxísticos no está clara. Halliday y McDonald los atribuyen a transmisión efáptica ("habla cruzada") entre los axones desmielinizados adyacentes dentro de una lesión. La carbamacepina suele ser eficaz para controlar los ataques.

Estos síntomas transitorios aparecen de manera repentina, pueden recurrir con frecuencia durante varios días o semanas, a veces más, y después remitir por completo, es decir, exhiben el perfil temporal de una recaída o una exacerbación. Algunas veces es difícil determinar si representan una exacerbación de una lesión nueva. Hace años, en un análisis de 105 exacerbaciones en 60 pacientes, Thygessen enfatizó que había nuevos síntomas en apenas 19%; en los restantes sólo ocurrió una recurrencia de los síntomas antiguos. Otro problema consiste en que la lesión original pudo haber sido asintomática. Ello se refleja de manera más obvia en los muchos pacientes en los que se encuentra que tienen deterioradas las respuestas visuales evocadas pero nunca presentaron alteraciones visuales sintomáticas. Por tanto los nuevos síntomas y signos pueden ser manifestaciones de placas formadas con anterioridad, pero asintomáticas. Sin embargo, las observaciones de Prineas y Connell indican que los síntomas y los signos pueden progresar sin la aparición de placas nuevas. Éstos y otros factores deben tenerse en mente en la valoración del curso clínico de la enfermedad y los efectos del programa terapéutico (véase Poser).

La *fatiga* en extremo grave es otro síntoma peculiar de la EM; a menudo es transitoria y tiende más a ocurrir en presencia de fiebre u otras evidencias de actividad de la enfermedad, pero es posible que sea una queja persistente y una causa de angustia considerable. La depresión puede desempeñar una función en estos casos muy resistentes, aunque la respuesta a medicamentos sugiere que estos dos aspectos de la enfermedad son disociables. En consecuencia, los antidepresivos no suelen mejorar la fatiga, en tanto que los fármacos que la alivian, como modafinilo y amantadina, no actúan como antidepresivos.

Con el paso de los años han llegado a la atención de los autores diversas manifestaciones interesantes de la EM que plantean otras dificultades para el diagnóstico. La presentación de la neuralgia del nervio trigémino típica (tic doloroso) en pacientes jóvenes ya se mencionó; sólo su corta edad y la bilateralidad del dolor en algunos de ellos despertaron la sospecha de EM, que se confirmó por la pérdida de la sensibilidad en la cara y otros signos neurológicos. Sin embargo, es notable que la páralisis facial que sigue con los lineamientos de la parálisis de Bell casi nunca es un signo de EM. El dolor braquial, torácico o lumbosacro que consiste sobre todo en disestesias térmicas y algésicas fue una causa de perplejidad en varios otros pacientes hasta que se presentaron lesiones adicionales. En dos de los casos de los autores, la ocurrencia más o menos aguda de hemiplejía derecha y afasia despertó por primera vez la posibilidad de una lesión cerebrovascular; en otros más, una hemiplejía de evolución más lenta condujo a un diagnóstico inicial de glioma cerebral. Los síntomas distónicos y paroxísticos ya se mencionaron; por lo general no hacen pensar en el diagnóstico de EM.

Alrededor 3% de los pacientes descritos tiene convulsiones focales, pero debe enfatizarse que sólo suelen relacionarse con una lesión cerebral obvia y una enfermedad avanzada de muchos años. Las convulsiones en una etapa temprana de la enfermedad casi siempre se atribuyen a lesión craneoencefálica previa, epilepsia idiopática o, como en un caso reciente, abstinencia de un medicamento para dormir. Los autores presenciaron varios casos de coma durante las recaídas y cada uno concluyó en la muerte. Uno de ellos ocurrió en una mujer de 64 años de edad que experimentó dos crisis previas de EM espinal no incapacitante a los 30 y los 44 años de edad. Una psicosis confusional con somnolencia fue el síndrome inicial informado en otro paciente que los autores vieron más tarde con una recaída que afectaba el cerebelo y la médula espinal. Otro síndrome inusual se caracteriza por declinación intelectual lenta con ataxia cerebelosa ligera. Una ataxia cerebelosa de progreso lento de 10 años de duración en una adolescente fue otra variante sorprendente hasta que después desarrolló oftalmoplejía internuclear. El inicio rápido de parálisis ascendente de piernas, vejiga e intestino, y tronco con dolor intenso en regiones sacras, arreflexia y pleocitosis mononuclear de 1 600 células por milímetro cúbico ocurrió en una de las pacientes de los autores y persistió dos años antes que ella pudiera caminar; la paciente experimentó diplopía y neuritis retrobulbar antes. Casos similares a éste desarrollan una mielopatía necrótica similar a la enfermedad de Devic y la recuperación es mínima.

Como se menciona en el capítulo de enfermedades de la médula espinal, algunos casos de EM en la vida adulta temprana toman la forma de una mielopatía cervical de progreso lento. También es cierto existe una forma de EM espinal sin afección del encéfalo, como se comenta más adelante.

Al parecer con mayor frecuencia en los últimos años, los autores observaron a pacientes cuyas enfermedades satisfacían todos los criterios clínicos del diagnóstico de EM excepto por el inicio de los síntomas durante el sexto o el séptimo decenios de la vida. Es probable que hayan presenciado la etapa de deterioro tardío de la enfermedad, que los síntomas anteriores se hubieran olvidado o que nunca se reconocieron. En contraste, en su material anatomopatológico (y de manera creciente con el uso ubicuo de estudios de MRI) los autores han encontrado varias veces unas cuantas lesiones típicas de EM a las que no se refieren los expedientes médicos.

Variantes de esclerosis múltiple

Diversas variantes de la EM requieren una discusión más amplia. Éstas son EM aguda, neuromielitis óptica, enfermedad de Schilder adquirida y combinación de EM y polineuropatía. La variedad progresiva crónica de EM presenta problemas especiales que se abordan en una sección ulterior en "Evolución clínica y pronóstico".

Esclerosis múltiple aguda Rara vez la EM toma una forma rápidamente progresiva y muy maligna; se ha unido el nombre de Marburg a esta variedad. Una combinación de manifestaciones

encefálicas, del tallo cerebral y de la médula espinal evoluciona en el transcurso de unas cuantas semanas, que tornan al paciente estuporoso, comatoso o descerebrado, con anormalidades de nervios craneales y corticoespinales notables. La enfermedad suele terminar con la muerte en el transcurso de unas cuantas semanas a meses sin que ocurra alguna remisión o puede haber una recuperación parcial como se comenta más adelante. En la necropsia las lesiones son de dimensiones macroscópicas, en esencia placas agudas de EM muy grandes. La única diferencia de la forma usual de EM es que muchas placas son de la misma edad y la confluencia de muchas zonas perivenosas de desmielinización es más obvia. Las placas grandes agudas pueden acompañarse de un efecto de masa y realce que simula un tumor en el aspecto radiográfico pero cuya evolución clínica tiende a ser más rápida. Dos de los ejemplos más notables de los autores de esta forma rápidamente mortal fueron una niña de seis años de edad y un niño de 16 años, que murieron en el transcurso de cinco semanas del inicio de los síntomas. Otro fue un varón de 30 años de edad que vivió dos meses. Ninguno de ellos presentó un exantema, inoculación o algunos síntomas precedentes que sugirieran una enfermedad desmielinizante. Mendez y Pogacar informaron este caso y señalaron el realce de contraste extenso de las lesiones del encéfalo en un estudio de CT. El CSF suele mostrar una respuesta celular pero no bandas oligoclonales.

En el hospital en que trabajan los autores ingresan una o dos veces al año casos clínicos no fatales de tipo semejante en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Algunos responden a las dosis elevadas de corticoesteroides por vía intravenosa; otros empeoraron mientras recibían esta medicación. Los autores también tienen experiencia con dos pacientes que mejoraron con rapidez tras la institución de tratamientos de recambio plasmático semejantes a los informados por Rodriquez y colaboradores. Sin embargo, está claro que la mayoría de los pacientes con mielitis aguda no responde a esta terapéutica. Algunos logran una recuperación asombrosa después de varios meses y unos cuantos permanecen bien durante 25 a 30 años. Otros más recaen y la evolución clínica subsecuente es típica de EM.

Casi todos los neurólogos están familiarizados con crisis similares de deterioro agudo que distinguen a casos por lo demás típicos de EM. Más a menudo estas recaídas graves ocurren durante el primer año de la enfermedad y en pacientes de edad madura, y adoptan la forma de exacerbación de una mielopatía preexistente en combinación con un nuevo síndrome del tallo cerebral. Algunas de las lesiones son cavitantes más que desmielinizantes luego de una crisis grave de esta clase o de muchas de ellas.

En opinión de los autores más de una enfermedad se incluye en la categoría clínica de EM aguda. Un tipo se ajusta en su perfil temporal a una forma bastante prolongada de encefalomielitis diseminada aguda; una enfermedad monofásica aguda que se extiende durante cuatro a ocho semanas. Otros después se comprueba que son casos de EM polifásica típica. Las principales consideraciones en el diagnóstico diferencial son vasculitis del CNS y linfoma intravascular.

En todas las variantes de EM el diagnóstico sólo es seguro cuando hay evidencias de múltiples lesiones encefálicas y medulares, que suelen verificarse mediante MRI obtenidas durante un intervalo de tiempo. Una advertencia cuando se utilizan MRI con este propósito es la posibilidad de pasar por alto lesiones pequeñas y, como se comentó, un gran número de otros procesos causa lesiones similares a las de esclerosis múltiple.

Neuromielitis óptica (enfermedad de Devic, mielopatía necrótica; véase también cap. 46) En este caso hay una afección simultánea o sucesiva y por lo general grave de los nervios ópticos y la médula espinal. Clifford Albutt llamó la atención sobre esta combinación en 1870 y Gault (1894), estimulado por su maestro Devic, dedicó su tesis a este tema. Devic trabajó para cristalizar el pensamiento médico acerca de un trastorno que en la actualidad se denomina neuromielitis óptica. Sus principales características son inicio agudo o subagudo de ceguera en uno o ambos ojos, precedida o seguida en días o semanas por mielitis transversa o ascendente (Mandler y col.). A menudo las lesiones de la médula espinal en los casos de neuromielitis óptica son necrosantes más que desmielinizantes puras y culminan en cavitación; como cabría esperar, es más probable que los efectos clínicos sean permanentes que los de la desmielinización. Pocos pacientes son niños; en algunos casos sufrieron una sola crisis de enfermedad neurológica.

Aunque es cierto que los casos que corresponden a este prototipo se observan a veces en todos los grandes centros médicos y en todos los periodos de edad, el aislamiento de esta entidad con bases clínicas nada más es insatisfactorio. En cuando menos la mitad de los pacientes de los autores el subsecuente progreso clínico, y en algunos casos la necropsia, demostraron EM recidivante crónica. En un ejemplo notable, en el que a la hemiplejía y a la afasia siguió en plazo de dos semanas una mielitis necrosante de la que no hubo recuperación, el paciente experimentó más tarde ataques típicos de EM, incluso neuritis retrobulbar. En la necropsia se identificó destrucción de más de 15 cm de la médula espinal, que la redujo a un tubo membranoso en colapso. En todos los demás sitios las lesiones eran desmielinizantes típicas.

Puede concluirse de casos como éstos que la neuromielitis óptica es sólo una variante de la EM (o algún otro tipo de enfermedad desmielinizante). Sin embargo, muchos casos de neuromielitis óptica se distinguen de la EM por diversas características clínicas y patológicas distintivas; a saber, defectos en el desarrollo del tallo cerebral, el cerebelo, o lesiones desmielinizantes cerebrales y normalidad en la MRI de la sustancia blanca cerebral, aun después de varios años de la enfermedad; ausencia casi uniforme de bandas oligoclonales y otras anormalidades de IgG en el CSF, y por último la naturaleza necrosante y cavitaria de la lesión de la médula espinal, que afecta por igual las sustancias blanca y gris con un notable engrosamiento de los vasos pero sin infiltrados inflamatorios. Con base en estas diferencias Mandler y O'Riordan y sus colegas además de otros están a favor de la separación de la enfermedad de Devic de la EM. Por las razones mencionadas, los autores no tienen la certeza de que la distinción sea muy clara o tal vez hay dos tipos de enfermedad, de los que sólo uno se relaciona con EM. En fecha reciente, pruebas de unión de anticuerpo, activación del complemento e infiltración eosinofílica llevaron a concluir que el proceso de Devic es una enfermedad humoral, en contraste con el mecanismo celular propuesto para la EM (véase Lucchinetti y col., 2002). Este concepto se apoya en el hallazgo de un anticuerpo IgG sérico dirigido contra capilares en el tallo cerebral y el cerebelo. Lennon y colaboradores publicaron que es un marcador de neuromielitis óptica en la mitad de estos casos y que está ausente en la EM. En cuanto a la causa, no se conoce la de EM ni la de la enfermedad de Devic, y no es posible resolver con certeza las incertidumbres respecto a la relación de estas enfermedades. Asimismo cabe señalar que la encefalomielitis diseminada aguda se presenta en ocasiones como un síndrome de neuromielitis óptica.

Hay además una *mielopatía necrótica subaguda* progresiva y saltona sin neuritis óptica que comparte todas las características mielopáticas de la enfermedad de Devic, pero no la neuropatía óptica y, en opinión de los autores, es probable que represente la misma entidad (Katz y Ropper). En las clínicas de los autores estas causas puramente mielopáticas sobrepasan a las de enfermedad de Devic. En este caso el diagnóstico diferencial es más amplio e incluye en forma específica malformación arteriovenosa de la médula o la duramadre y, con menor semejanza, infarto o neoplasia medular. Asimismo una vasculitis aislada rara de la médula puede causar mielopatía necrótica; se acompaña de pleocitosis activa del

CSF (Ropper y col.). La médula de los casos estudiados por los autores estaba tumefacta en la MRI en las etapas tempranas, a menudo con edema que se extendía muchos segmentos arriba y abajo del área de enfermedad primaria y que después se tornó atrófica. Son típicas en el CSF hasta 50 células y las proteínas están elevadas, pero durante los periodos de estabilidad clínica puede el líquido raquídeo ser normal. Varios de estos casos estudiados en el laboratorio de Weinshaker (véase antes) fueron positivos a anticuerpos IgG, lo que brinda apoyo adicional a la idea de que estos casos se relacionan con enfermedad de Devic, pero deja ambigua la relación de ambas entidades con la EM.

Tratamiento La terapéutica de la neuritis óptica y la mielopatía necrótica subaguda no ha tenido éxito en gran parte, y casi todos los casos progresan a pesar del tratamiento agresivo, que incluye corticoesteroides en dosis altas, intercambio de plasma, globulina inmunitaria intravenosa, azatioprina y ciclofosfamida. Un estudio de varios pacientes realizado por Mandler y colegas (1998) sugirió que es posible que una combinación de dosis altas de metilprednisolona y azatioprina proporcionen mejoría clínica; los autores no pueden confirmar esta práctica, pero en su experiencia casi todos los otros métodos dan malos resultados. Puesto que algunos pacientes responden a ellos (aunque rara vez), es apropiado intentar uno o más de estos tratamientos.

Esclerosis cerebral difusa de Schilder (enfermedad de Schilder, encefalitis periaxil difusa) Excepcionalmente el cerebro es el sitio de desmielinización masiva, que se produce en focos múltiples o como un gran foco único. Estos casos son más frecuentes durante la infancia y la adolescencia que en la vida adulta. A pesar de la ocurrencia indudable de estos casos, llamarlos "enfermedad de Schilder" es referirse a una entidad clínica de significado ambiguo.

Es probable que haya sido Strumpell (1879) el primero en emplear el término *esclerosis difusa* para describir la textura dura del encéfalo recién extirpado a un alcohólico; más tarde el término se aplicó a la gliosis cerebral diseminada de cualquier origen. En 1912 Schilder describió un caso de lo que él consideró "esclerosis difusa". Se trataba de una niña de 14 años de edad con deterioro mental progresivo y signos de aumento de la presión intracraneal, que murió después de 19 semanas. El examen de necropsia descubrió grandes zonas bien delimitadas de desmielinización en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, así como cierto número de focos de desmielinización más pequeños que se parecían mucho a las lesiones que se observan con frecuencia en la EM. Por las semejanzas de los cambios patológicos con los de la EM (prominencia de la reacción inflamatoria y preservación relativa de axones), Schilder designó esta enfermedad *encefalitis periaxil difusa*, con lo que la equiparó con la *encefalitis periaxil esclerosante*, un término que Marburg utilizó para describir un caso de EM aguda. Por desgracia Schilder empleó el mismo término para otros dos trastornos de diferente tipo en publicaciones subsecuentes. Al parecer uno fue una leucodistrofia familiar (quizá suprarrenoleucodistrofia) en un niño y el otro, bastante distinto de cualquiera de los primeros dos casos, sugestivo de linfoma infiltrativo. Los dos últimos informes confundieron aún más el problema y por muchos años los términos *enfermedad de Schilder* y *esclerosis difusa* se aplicaron de manera indiscriminada a muchos trastornos distintos.

Un grupo de enfermedades de la sustancia blanca cerebral, que pueden excluirse con facilidad de la categoría global de esclerosis difusa, es el de las leucodistrofias, que está compuesto por suprarrenoleucodistrofia de niños y varones jóvenes, leucodistrofia de células globoides de Krabbe, leucodistrofia sudanófila y leucodistrofia metacromática, en las que tanto los nervios periféricos como el tejido del CNS pueden afectarse. Las leucodistrofias (que se describen con detalle en el cap. 37) se caracterizan clínicamente por falla visual progresiva, deterioro mental y parálisis espástica, y desde el punto de vista patológico por destrucción masiva y en cierto grado simétrica de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. En cada uno de estos tipos hay un defecto bioquímico hereditario específico del metabolismo de los proteolípidos de la mielina.

Si se dejan a un lado las leucodistrofias metabólicas hereditarias y otros trastornos infantiles de la sustancia blanca, que se incluyeron de manera incorrecta bajo los términos "enfermedad de Schilder" o "esclerosis difusa", queda un grupo característico de casos que en realidad no corresponden a la descripción original de Schilder. Estos trastornos son no familiares y se observan más a menudo en niños o en adultos jóvenes. Como en el caso publicado por Ellison y Barron, la enfermedad puede seguir el curso de la EM, ya sea constante y no remitente, o caracterizarse por una serie de episodios de empeoramiento rápido. En casos raros la enfermedad se detiene durante muchos años o el paciente incluso mejora durante cierto tiempo. Demencia, hemianopsia homónima, ceguera y sordera cerebrales, grados variables de hemiplejía y cuadriplejía, y parálisis seudobulbar son los datos clínicos usuales. Puede ocurrir neuritis óptica antes o después de los síntomas cerebrales. Es posible que el CSF muestre cambios similares a los de la EM recidivante crónica, pero a menudo no hay bandas oligoclonales; más bien se encuentra la PBM en grandes cantidades. La muerte sobreviene en unos cuantos meses o años en la mayoría de los individuos, pero algunos sobreviven durante un decenio o más. Las principales consideraciones en el diagnóstico diferencial son una neoplasia cerebral difusa, suprarrenoleucodistrofia y leucoencefalopatía multifocal progresiva (cap. 33).

La lesión característica es un gran foco asimétrico y de contornos definidos de destrucción de la mielina que a menudo abarca todo un lóbulo o un hemisferio cerebral, casi siempre con extensión a través del cuerpo calloso y afección del hemisferio opuesto (fig. 36-2). Ambos hemisferios se afectan de manera simétrica en algunos casos. El examen cuidadoso de los nervios ópticos, el tallo cerebral y la médula espinal suele descubrir las lesiones definidas características de la EM. Tanto el gran foco único como los más pequeños diseminados muestran los cambios histológicos característicos de la EM.

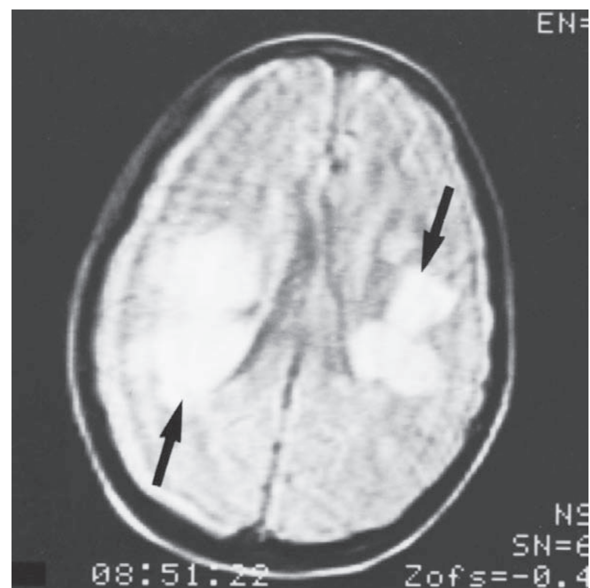


Figura 36-2. Esclerosis cerebral difusa (enfermedad de Schilder). MRI que muestra grandes focos asimétricos de afección de la sustancia blanca en un niño de 12 años de edad, dos meses y medio después del inicio de los síntomas. El cuadro clínico fue de crisis de empeoramiento rápido con hemiplejía bilateral y hemianopsia. (Tomada de Bisese JH: *Cranial MRI*, New York, McGraw-Hill, 1991, con autorización.)

La revisión de la bibliografía que Poser efectuó en 1957 descubrió 105 casos que podrían designarse como esclerosis difusa del tipo de Schilder en el sentido original del término. En 33 de éstos las únicas lesiones fueron las áreas extensas de desmielinización que afectaban el centro oval; la mayoría de los pacientes de este grupo la conformaban niños y la enfermedad mostró una tendencia a seguir una evolución progresiva subaguda. En 72 pacientes además de los grandes focos en la sustancia blanca cerebral se encontraron placas de desmielinización aisladas en otras partes del CNS; la edad de inicio en este último grupo fue similar a la de la EM recidivante crónica; con frecuencia la enfermedad siguió una evolución prolongada y remitente. Poser y colaboradores reunieron todas estas observaciones en una revisión subsecuente (1986) de este tema. Es evidente que la esclerosis cerebral difusa de este tipo debe relacionarse de manera estrecha con la EM y que en realidad podría ser una variante de esta última, como lo propuso Schilder.

Es probable que la *esclerosis concéntrica de Balo* sea una variedad de la enfermedad de Schilder, que la recuerda en sus aspectos clínicos y en la distribución global de las lesiones. La característica distintiva es la ocurrencia de bandas alternadas de destrucción y preservación de la mielina en una serie de anillos concéntricos. La presentación de las lesiones en este patrón sugiere la difusión centrífuga de algún factor que daña la mielina. Un patrón semejante de lesiones, aunque mucho menos extenso, se presenta en pocos casos de EM recidivante crónica.

Esclerosis múltiple en combinación con neuropatía periférica De cuando en cuando se observa a pacientes con EM que tienen también polineuropatía o mononeuropatía múltiple. Las relaciones de esta clase invitan siempre a la especulación y las controversias. La rareza de la combinación sugiere una presentación sólo coincidental, con una enfermedad subyacente como explicación (p. ej., enfermedad de Lyme, sida). Otro enfoque, expresado por Thomas y colaboradores y por Mendell y colaboradores, señala que una desmielinización autoinmunitaria se incita tanto en la médula espinal como en los nervios periféricos, que en el último caso toma la forma de una polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica. Desde luego los síntomas radiculares y neuropáticos, motores, sensitivos o de ambos tipos, pueden ser resultado de afección de las fibras mielinizadas en la zona de entrada de las raíces de la médula o las fibras de salida de la sustancia blanca ventral. En las etapas tardías de la EM siempre existe la posibilidad de polineuropatía por deficiencia vitamínica o parálisis múltiples por presión. Por el momento se considera que los dos componentes son de diferente origen.

Datos de laboratorio

Líquido cerebroespinal Casi un tercio de todos los pacientes de EM, en particular quienes tienen un inicio agudo o una exacerbación, puede presentar pleocitosis mononuclear ligera a moderada (por lo general de 6 a 20 y en cualquier caso menos de 50 células por milímetro cúbico). En casos de progreso rápido de neuromielitis óptica (véase antes) y en ciertos pacientes con enfermedad desmielinizante grave del tallo cerebral, la cuenta total de células puede exceder 100 y rara vez 1 000 células por milímetro cúbico; en los casos hiperagudos, la mayor proporción de ellas pueden ser leucocitos polimorfonucleares. De hecho es posible que la pleocitosis sea la única medida de actividad de la enfermedad.

Está demostrado que las proteínas globulina gamma en el CSF de pacientes con EM se sintetizan en el CNS (Tourtellotte y Booe) y migran en la electroforesis de agarosa como poblaciones anormales discretas llamadas *bandas oligoclonales*. En la actualidad es la prueba del CSF la que se utiliza más para confirmar el diagnóstico. La determinación del índice de IgG y la prueba para bandas oligoclonales IgG se lleva a cabo en casi todos los laboratorios comerciales y de hospitales y muestra varias bandas en el CSF en más de 90% de los casos de EM. Estas bandas también aparecen en el CSF de pacientes con sífilis, enfermedad de Lyme y panencefalitis esclerosante subaguda —trastornos que, con excepción del segundo, no debe ser difícil diferenciar de EM con los datos clínicos. La demostración de bandas oligoclonales en el CSF y no en sangre es particularmente útil para confirmar el diagnóstico de EM, pero no siempre se encuentran en el primer ataque o aun en etapas posteriores de la enfermedad. La presencia de estas bandas en un primer ataque de EM predice una afección crónica recidivante, según Moulin y colaboradores y otros. Suele informarse la presencia de bandas oligoclonales si hay más de una de ellas; no es claro el significado de una banda aislada y los autores consideran estos casos como una prueba negativa. Como se comentó, en algunas de las variantes notables de EM como mielopatía necrótica y enfermedad de Devic no suele haber bandas oligoclonales.

Además el contenido total de proteínas del CSF se eleva en cerca de 40% de los pacientes. Sin embargo, el incremento es ligero y la concentración que excede 100 mg/100 ml es tan inusual que debe pensarse en la posibilidad de otro diagnóstico. Lo que es más importante, la proporción de globulina gamma (en esencia IgG) se incrementa (más de 12% del contenido total de proteínas) en cerca de dos terceras partes de los pacientes. Otra medición diagnóstica que se utiliza con menos frecuencia es el índice de IgG, que se obtiene al medir la albúmina y la globulina gamma tanto en el suero como en el CSF y emplear la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{IgG del CSF/IgG sérica}}{\text{Alb del CSF/alb del suero}}$$

Una tasa mayor de 1.7 indica que la EM es probable.

También se demostró, mediante radioinmunoensayo sensible, que el CSF de muchos pacientes contiene concentraciones elevadas de la proteína básica de la mielina (PBM) durante las exacerbaciones agudas de la EM y que estos niveles son más bajos o normales en la EM de progreso lento, y normales durante las remisiones de la enfermedad (Cohen y col.). Asimismo otras lesiones que destruyen la mielina (p. ej., infarto) pueden incrementar la concentración de PBM en el líquido espinal. En consecuencia la valoración no tiene particular utilidad como una prueba diagnóstica y es probable que sólo indique la destrucción de mielina central. El método no es sencillo pero está disponible en el comercio.

Cuando se consideran en conjunto células, proteínas totales, globulina gamma y bandas oligoclonales, cierta anormalidad del líquido espinal se encuentra en la gran mayoría de los pacientes con EM. En la actualidad la medición de globulinas gamma como una fracción del total de proteínas y de bandas oligoclonales en CSF es la prueba química más segura para EM, en particular cuando el estudio se efectúa cierto tiempo después de una exacerbación o durante la fase crónica progresiva de la enfermedad. Los autores no están convencidos de que otros procedimientos de laboratorio, como las mediciones en CSF de la producción de globulina o PBM, proporcionen una sensibilidad diagnóstica adicional.

Es posible que, como se comenta más adelante, los resultados de Berger y colegas mencionados en la discusión respecto a patogénesis introduzcan en la práctica la medición de anticuerpos séricos contra proteína básica de mielina y glucoproteína de oligodendrocitos.

MRI en esclerosis múltiple Ahora se acepta con amplitud que la MRI es el estudio auxiliar más útil en el diagnóstico de la EM, en virtud de su capacidad para revelar las placas asintomáticas en el cerebro, el tallo cerebral, los nervios ópticos y la médula espinal (fig. 36-1). La experiencia de la mayoría de los investigadores

concuerda con la de Stewart y colaboradores, quienes encontraron lesiones multifocales en 80% de sus casos establecidos. En una serie de 114 pacientes con EM definida desde el punto de vista clínico Ormerod y colaboradores registraron anomalías periventriculares en el estudio de MRI T2 en todos salvo dos de los pacientes y lesiones definidas de la sustancia blanca cerebral en todos excepto en 12. Con las secuencias de imágenes más recientes, la proporción con lesiones es incluso más alta, mayor de 90% en algunas series. Es notable que aun cuando hay una multitud de lesiones en el encéfalo, tienden a ser asintomáticas; en contraste, las lesiones en la médula espinal casi siempre causan síntomas. Asimismo, Bot y colegas llamaron la atención sobre lesiones en la médula espinal que permiten el diagnóstico basado en la identificación de un segundo sitio afectado en el sistema nervioso. Sin embargo, incluso en su serie de 104 pacientes, sólo tres tenían una anormalidad en la médula y ninguna en el encéfalo.

Varios aspectos de la MRI son característicos de la lesión de EM crónica; algunos de ellos dependen de la potencia de campo del magneto y la relación de la ponderación T1 y T2. En general las placas crónicas de EM son hiperintensas (blancas) en imágenes ponderadas T1 y aun más obvias en imágenes FLAIR (aunque los autores observaron el patrón opuesto en algunas lesiones de la fosa posterior). Las lesiones que experimentan cierto grado de cavitación, como sucede sólo de manera ocasional, son hipointensas en imágenes ponderadas T1. Análisis longitudinales revelan un aumento lento con el tiempo de la carga total de imágenes T1 hipointensas; en un estudio se incrementaron con el número de lesiones realzadas en pacientes no tratados (Simon).

Las lesiones discretas del encéfalo de EM no siempre imparten un aspecto específico en la MRI; pero el hallazgo en imágenes ponderadas T2 de varias lesiones asimétricas bien delimitadas justo adyacentes a la superficie ventricular suele indicar EM. *Regiones ovales o lineales de desmielinización, orientadas perpendicularmente con la superficie ventricular, son en especial diagnósticas;* corresponden a los haces de fibras de la sustancia blanca y venas periventriculares orientados radialmente. Cuando se ven en imágenes sagitales, se extienden hacia afuera desde el cuerpo calloso en un patrón fimbriado y se denominan “dedos de Dawson”. Estas áreas pueden extenderse hacia el centro semioval y llegar a la sustancia blanca de las circunvoluciones (fig. 36-1). En ocasiones es suficiente incluso una lesión muy característica para confirmar el diagnóstico en las circunstancias clínicas apropiadas; múltiples lesiones son más convincentes. La presencia de estas últimas en el cuerpo calloso desde el punto de vista diagnóstico es útil, ya que en muchos otros trastornos no se afecta esta estructura.

Al inicio de la evolución de una lesión de EM ocurre una alteración de la barrera hematoencefálica, tal vez como consecuencia de la inflamación. La MRI correlaciona su realce después de administrar gadolinio. Aunque suele ser fácilmente aparente, este aspecto sólo puede exponerse mediante la administración de una dosis dos a tres veces mayor de la usual de gadolinio. El realce con este último puede perdurar tres a cuatro meses después de desarrollarse la lesión aguda. Por otra parte, las señales características de lesiones de EM no dependen en forma obvia de la edad de la lesión.

En casos avanzados de EM las lesiones se tornan confluentes, por lo general en los polos de los ventrículos. Berry y colegas comentaron el espectro de estas alteraciones. Rara vez una lesión aguda grande puede tener un efecto de masa y un borde anular de realce de contraste, que semeja un glioblastoma o un infarto; en estos casos el diagnóstico correcto sólo puede establecerse con una biopsia. Kepes publicó una serie de lesiones focales en el encéfalo similares a tumor, cuya naturaleza desmielinizante sólo fue obvia después de una biopsia. Las MRI seriadas suelen demostrar el progreso de la enfermedad por la acumulación de un número cada vez mayor de lesiones en el encéfalo; pero aun en este caso suelen permanecer asintomáticas. Como se mencionó, es más probable que las lesiones en la médula espinal que se detectan mediante MRI sean sintomáticas, pero hay excepciones notables. Igual que con otros procedimientos de laboratorio, las alteraciones en la MRI asumen una importancia diagnóstica máxima cuando son compatibles con los datos clínicos.

Cada vez se delinean más otros aspectos de la patología de las lesiones de EM mediante el uso de estudios de MRI, como los procesos de nueva mielinización de placas, la degeneración axónica y la atrofia del encéfalo. Según la valoración histológica de 36 encéfalos mediante estudios de necropsia y de MRI, focos de nueva mielinización fueron muy frecuentes y se correlacionaron bien con hiperintensidad T2 persistente; por otra parte, la hipointensidad T1 fue inversamente proporcional al grado de nueva mielinización (Barkhof). Varios estudios comprobaron que la atrofia progresiva lenta del encéfalo, valorada mediante mediciones volumétricas en MRI, es una característica de EM de larga duración. Este hecho se demuestra tanto temprano como tarde en la enfermedad y se correlaciona de modo vago con incapacidad. La base de la atrofia aún no se define por completo; es probable que indique pérdida de células gliales y, aún muy importante, degeneración walleriana y pérdida de axones estimulada agudamente por inflamación y de manera más crónica por otros estímulos neurodegenerativos (Miller). En la investigación de la atrofia cerebral en la EM, los estudios volumétricos se complementaron con análisis bioquímicos espectroscópicos; algunos estudios demostraron una correlación entre varias medidas de atrofia, valores de N-acetil-aspartato (NAA, un marcador de axones) e incapacidad.

Cabe resaltar que los focos de hiperintensidad periventricular se observan en diversos procesos patológicos e incluso en personas normales, en particular las de mayor edad; en los individuos mayores las alteraciones periventriculares suelen ser de un grado más leve, menos densas y de contorno más uniforme que las lesiones de EM.

Potenciales evocados y otras pruebas Cuando los datos clínicos indican que sólo hay una lesión en el CNS, como a menudo sucede durante las etapas incipientes de la enfermedad o en la forma espinal, diversas pruebas fisiológicas y radiológicas sensibles pueden establecer la existencia de lesiones asintomáticas adicionales. Estas pruebas incluyen respuestas evocadas visuales, auditivas y somatosensoriales, y la disponible con menor facilidad de retraso perceptual en la estimulación visual; electrooculografía; trastornos del reflejo de parpadeo, y cambios en la fusión de centelleo de las imágenes visuales. En los hospitales en los que prestan sus servicios los autores se encontraron respuestas evocadas visuales anormales en 70% de los pacientes con características clínicas de EM definida y en 60% con EM probable o posible. Las cifras correspondientes de las respuestas evocadas somatosensoriales fueron de 69 y 51%, respectivamente, y las de las respuestas evocadas auditivas del tallo cerebral (por lo general latencia prolongada entre ondas o disminución de la amplitud de la onda 5) de 47 y 20%, respectivamente, según el colega de los autores K. Chiappa (véase cap. 2).

También la CT puede mostrar lesiones cerebrales, a menudo de manera inesperada. La duplicación de la dosis de material de contraste y el retraso de la tomografía por 1 h después de su administración incrementan el campo de lesiones identificadas durante las exacerbaciones de la enfermedad. Dos aspectos que deben recalcarse con respecto a la CT consisten en que las placas agudas pueden aparecer como lesiones anulares intensificadas por el contraste, que simulan abscesos o tumores, y que algunas lesiones periventriculares resaltadas con contraste se vuelven imperceptibles desde el punto de vista radiológico después del tratamiento con esteroides, como sucede también con el linfoma del CNS.

Como ya se mencionó, los exámenes básicos que más se emplean —MRI, potenciales evocados y determinación de las bandas oligoclonales en el CSF— amplían los criterios para el diagnóstico de EM. A menudo estos procedimientos descubren la presencia de placas múltiples cuando la exploración clínica no pudo hacerlo. Dicho en otras palabras, la regla sancionada por el tiempo de que el

diagnóstico de EM requiere evidencias de "lesiones diseminadas en tiempo y espacio" aún es válida, pero ahora las evidencias incluyen tanto ciertos datos de laboratorio como las puramente clínicas. Por último debe señalarse que no hay un solo procedimiento de laboratorio—incluso MRI y determinación de trastornos de la barrera hematoencefálica, síntesis de inmunoglobulinas y PBM en el CSF—que sea un marcador por completo confiable de EM cuando se efectúa solo o en una sola ocasión.

Evolución clínica y pronóstico

La intermitencia de las manifestaciones clínicas —la enfermedad progresa en una serie de ataques, cada uno con remisiones cada vez menores— quizá sea el atributo clínico más importante de la EM. Algunos pacientes experimentan una remisión clínica completa después del ataque inicial o, en casos raros, puede haber una serie de exacerbaciones, cada una con remisión completa; tales exacerbaciones pueden ser de gravedad suficiente para causar cuadriplejía y parálisis seudobulbar. La tasa de recaídas promedio es de 0.3 a 0.4 ataques por año según los cálculos de McAlpine y Compston, pero el intervalo entre el síntoma inicial y la primera recaída es muy variable. Ocurrió dentro del plazo de un año en 30% de los pacientes de McAlpine y en los dos primeros años en otro 20%. Un porcentaje más de 20% recayó en cinco a nueve años y otro 10% en 10 a 30 años. No sólo es notable la duración de este intervalo de latencia, sino también el hecho de que el proceso patológico puede conservarse potencialmente activo durante tanto tiempo.

Con base en la observación de 1 099 pacientes con EM en un periodo de 12 años Weinshenker y colaboradores identificaron diferentes características del curso clínico inicial que son predictivas, en general, del resultado de la enfermedad. Tal vez no resulte sorprendente el hallazgo de que un alto grado de incapacidad, determinado mediante la *Disability Status Scale* (Escala del Estado de Incapacidad), se alcanzó más pronto en pacientes con un mayor número de ataques, un primer intervalo interataques más corto y un tiempo más breve para llegar a un estado de incapacidad moderada. Kurtzke informó antes que la característica más predictiva de la incapacidad a largo plazo era el grado de la misma a los cinco años del primer síntoma.

Aún es necesario comprobar si las pruebas mencionadas para anticuerpos séricos contra oligodendrocitos y mielina tienen el valor de predicción indicado por Berger y colegas, pero sus resultados son estimulantes. Sólo 23% de los pacientes sin estos anticuerpos tuvo más ataques después del primero, a pesar de la presencia de bandas oligoclonales, en tanto que 95% de quienes tenían ambos anticuerpos sufrió una recaída en un tiempo promedio de siete meses.

Después de algunos años el paciente tiende cada vez más a entrar en la etapa de deterioro lento, sostenido o fluctuante de la función neurológica, atribuible al efecto acumulativo de los números crecientes de lesiones. Sin embargo, en cerca de 10% de los casos la evolución clínica progresa de manera irremediable desde el principio (*EM primaria progresiva*; véase Thompson y col.). En estos últimos la enfermedad suele tomar la forma de una paraparesia espástica asimétrica crónica y tal vez represente el tipo más frecuente de mielopatía de causa desconocida observado por los autores. En la revisión de Thompson de tales casos se observó una ausencia de progresión de los hallazgos de la MRI, una respuesta insignificante al tratamiento y un pronóstico malo. Sin embargo, es inevitable dudar de la validez de una distinción fundamental entre EM recidivante y progresiva porque algunas lesiones son silenciosas y su acrecentamiento con el tiempo puede ser gradual. La frecuencia con que la EM se combina en la variedad progresiva ya se destacó. (Véanse comentarios iniciales acerca de las diferencias patológicas entre los tipos de EM en la pág. 772.)

En contra de la opinión generalizada el embarazo no tiene ningún efecto adverso sobre la EM. En realidad tal estado fisiológico casi siempre se relaciona con estabilidad clínica o incluso mejoría, como en algunas enfermedades autoinmunitarias. La tasa de recaídas promedio en la enfermedad establecida disminuye con cada trimestre de la gestación y alcanza un nivel menor de la tercera parte de lo esperado durante el tercer trimestre. Sin embargo, parece haber un riesgo incrementado de exacerbaciones, hasta de dos veces, durante los primeros meses después del parto (Birk y Rudick). Un estudio extenso de 269 embarazos realizado por Confavreux y colegas estableció una tasa de recaídas de 0.7 por mujer por año antes del embarazo y tasas de 0.5 en el primero, 0.6 en el segundo y 0.2 en el tercer trimestre; la tasa luego se incrementó de manera sustancial hasta 1.2 en los primeros tres meses posparto.

La duración de la enfermedad es muy variable. Un número pequeño de pacientes muere dentro de los meses o a los pocos años que siguen al inicio, pero la duración promedio excede 30 años. Una valoración efectuada durante 60 años de la población residente de Rochester, Minnesota, descubrió que 74% de los pacientes de EM sobrevivió 25 años, en comparación con 86% de la población general. Al final de los 25 años la tercera parte de los pacientes sobrevivientes aún trabajaba y dos terceras partes aún eran ambulatorios (Percy y col.). Otros análisis estadísticos dieron un pronóstico un tanto menos optimista; los revisó Matthews. Desde luego, los pacientes con las formas leve y latente de la enfermedad tienen menos probabilidades de ser incluidos en esos estudios. Aunque es excepcional, uno de los cuatro pacientes recayó y presentó desmielinización masiva del tallo cerebral y coma después de 30 años (según lo confirmó el examen *post mortem*), y se conocen bien casos de una mielopatía agresiva que se presenta después de años de latencia.

No se identifican alteraciones ambientales, dietéticas o relacionadas con la actividad que alteren el curso de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

En las formas usuales de EM —es decir aquellas con un curso recidivante y remitente, y evidencias de lesiones diseminadas en CNS— rara vez hay duda respecto al diagnóstico. La sífilis meningovascular, ciertas formas raras de arteritis cerebral, las malformaciones vasculares como los angiomas cavernosos del tallo cerebral o la médula espinal con múltiples episodios de hemorragia, el linfoma del encéfalo, el lupus eritematoso, el síndrome de anticuerpo antifosfolípidos y la enfermedad de Behçet simulan EM recidivante y todas ellas tienen sus características y aspectos diagnósticos propios. La lista puede aumentarse con la inclusión del linfoma cerebral que responde a corticoesteroides, el linfoma intravascular y las numerosas causas de múltiples anormalidades bien delimitadas de la sustancia blanca en MRI, como infartos embólicos, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad de Lyme, sarcoide, tumores, etc. Es más probable que surjan dificultades cuando los criterios clínicos estándar para el diagnóstico de EM están ausentes, como sucede durante el ataque inicial agudo de la enfermedad y en los casos de inicio insidioso y progreso sostenido lento. *Otros aspectos que requieren precaución en el diagnóstico son ausencia de síntomas y signos de neuritis óptica, presencia de amiotrofia, movimientos oculares por completo normales, defecto hemianóptico de campo, dolor como síntoma predominante y enfermedad no remitente progresiva que inicia en la juventud*. Otros puntos contra la esclerosis multiple son fiebre y características no neurológicas, como inflamación articular, exantema cutáneo, síndrome de sequedad o pruebas de neuropatía periférica.

Como se señaló antes, el *ataque inicial de EM* puede simular vértigo laberíntico agudo o tic doloroso (neuralgia del nervio trigémino). La exploración neurológica cuidadosa de estos pacientes suele describir otros signos de una lesión del tallo cerebral; el exa-

men del CSF puede ser de utilidad particular en estas circunstancias. Es posible que la desmielinización extensa del tallo cerebral de evolución subaguda, que afecta fascículos y nervios craneales de manera sucesiva, se confunda con glioma pontino. Con síntomas del tallo cerebral de inicio agudo tal vez sea difícil diferenciar una placa de EM de un pequeño infarto que se debe a la oclusión de una rama basilar. La hemorragia recurrente de múltiples malformaciones vasculares cavernosas y malformaciones arteriovenosas pequeñas del tallo cerebral simuló EM en varios pacientes que los autores observaron. Sólo con MRI la visualización de los productos sanguíneos alrededor de las pequeñas lesiones vasculares clarifica el diagnóstico (véase fig. 34-26). Las MRI secuenciales y la evolución de la enfermedad aclaran el asunto; como regla, los síntomas de EM del tallo cerebral remiten, y a un grado sorprendentemente completo en muchos casos.

La encefalomielitis diseminada (véase más adelante) es una enfermedad aguda con lesiones desmielinizantes muy dispersas, pero desaparece de manera espontánea y es monofásica; más aún, la fiebre, el estupor y el coma, que son característicos de la primera, ocurren en muy pocos casos de EM. No obstante, la encefalomielitis puede progresar durante varias semanas y dificultar la diferenciación de EM.

En el lupus eritematoso sistémico y rara vez en otras enfermedades autoinmunitarias (enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Sjögren, esclerodermia, cirrosis biliar primaria) puede haber lesiones múltiples de la sustancia blanca del CNS. Quizá sigan una evolución paralela a la actividad de la enfermedad inmunológica subyacente o el nivel de autoanticuerpos, como los que se dirigen contra el DNA nativo o los fosfolípidos, pero se sabe que ocurre mielitis o lesiones de los hemisferios cerebrales antes que los sistemas orgánicos se afecten. En contraste entre 5 y 10% de pacientes con EM tiene anticuerpos antinucleares o anti-DNA de doble cadena sin signos de lupus, pero el significado de este hallazgo no es del todo claro. Además se señala que los parientes de los individuos con EM tienen una incidencia mayor de la esperada de autoanticuerpos de diversos tipos, lo que sugiere una relación aún no comprobada entre las enfermedades autoinmunitarias y la EM. En la MRI las lesiones del lupus parecen similares a las placas y tanto los nervios ópticos como la médula espinal pueden estar afectados, incluso de manera repetida, en una sucesión de ataques que recuerdan la EM. No obstante, en el material patológico de los autores las lesiones representan zonas pequeñas de necrosis por infarto más que desmielinización y pueden rastrearse hasta vasculitis o embolia cardiógena de los vasos pequeños. En unos cuantos pacientes se observa desmielinización inflamatoria sin cambios vasculares. Por el momento quizá sea mejor considerarlas como manifestaciones especiales del lupus o de enfermedades relacionadas que simulan EM.

Tanto la periarteritis nodosa como la vasculitis aislada del sistema nervioso pueden producir lesiones multifocales que dan la impresión de EM. La distinción puede ser en particular difícil en los casos raros del proceso vasculítico, en los que las manifestaciones neurológicas adoptan la forma de una mielitis recidivante o que responde a los esteroides. En éstos el CSF suele contener 100 o más leucocitos por milímetro cúbico y tal vez no se encuentren evidencias de enfermedad en otras partes del sistema nervioso. Un individuo joven con enfermedad de Lyme puede quejarse de fatiga excesiva y síntomas neurológicos vagos acoplados con lesiones brillantes en la secuencia T2 de una MRI craneal. El análisis cuidadoso de los antecedentes característicos (erupción cutánea, artritis, etc.) y los hallazgos serológicos debe permitir la diferenciación de las dos enfermedades.

Las características distintivas de la enfermedad de Behçet son iridociclitis recurrente y meningitis, úlceras de las mucosas de la boca y los genitales, y síntomas de enfermedad cerebral articular, renal, pulmonar y multifocal. Las formas crónicas de la brucelosis de las regiones mediterráneas y la borreliosis de Lyme de toda Norteamérica y Europa pueden producir mielopatía o encefalopatía con lesiones múltiples de la sustancia blanca visibles en los estudios de imágenes, pero en cada caso los antecedentes y otros aspectos ayudan a identificar la enfermedad infecciosa (cap. 32).

La *forma espinal pura de EM*, que se manifiesta como paraparesia espástica progresiva, hemiparesia o —en varios casos de los autores— monoparesia espástica de una pierna con grados variables de afección de la columna posterior, es una fuente especial de dificultad diagnóstica. La tendencia de las mujeres ancianas a experimentar este trastorno ya se mencionó. Estas pacientes requieren valoración cuidadosa en busca de compresión de la médula espinal por una neoplasia o espondilosis cervical. También debe considerarse una fístula arteriovenosa dural. El dolor radicular en algún momento de la enfermedad es una manifestación frecuente de esos trastornos y es mucho menos común en la EM. El dolor en el cuello, la movilidad limitada de la columna cervical y el agotamiento muscular grave a causa de afección de las raíces espinales, como se observa a veces en la espondilosis, son casi desconocidos en la EM. Sin embargo, la atrofia moderada del músculo primer interóseo dorsal se reconoce como un hallazgo usual de la EM. Como regla general la pérdida de los reflejos abdominales, la impotencia en los varones y los trastornos de la función vesicular ocurren temprano durante la evolución de la mielopatía desmielinizante, pero más tarde o nunca en la espondilosis cervical. En el último trastorno las proteínas del CSF tienden a estar elevadas en grado importante, pero no se encuentran las otras anomalías proteínicas típicas de la EM. Las pruebas definitivas son la MRI y la mielografía CT, y tal vez la electromiografía (EMG), que es sensible a las características radiculares de la espondilosis. Cada paciente con paraparesia espástica progresiva en quien los signos neurológicos se limitan a la médula espinal debe investigarse por estos métodos. En un paciente con mielopatía subaguda, saltona y dolorosa restringida a un nivel (por lo general torácico) quizá sea necesario buscar una malformación o fístula arteriovenosa. Un problema especial surge cuando los procedimientos de imágenes revelan tumefacción regional de la médula espinal, que a veces ocurre con una crisis de mielitis y sugiere un tumor. Este descubrimiento condujo a laminectomía infructuosa en varios pacientes de los autores. La sarcoidosis que afecta la médula presenta problemas similares; las lesiones granulomatosas del sarcoide que responden a esteroides y siguen un patrón venoso en el cerebro pueden confundirse con EM cuando se observan en MRI. Para identificar el sarcoide es útil el patrón de realce subpial con gadolinio.

El problema para distinguir la EM espinal crónica de la paraparesia espástica tropical (virus linfotrópico humano, mielitis del tipo I HTLV-1) y la paraplejía espástica familiar progresiva también puede surgir en ocasiones. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la degeneración combinada subaguda (DCS) de la médula espinal no deben confundirse con EM. La ELA suele identificarse por la presencia de agotamiento muscular, fasciculaciones y ausencia de afección sensorial; mientras que la DCS se caracteriza por afección simétrica de las columnas posteriores y después de las laterales de la médula espinal, concentraciones séricas bajas de vitamina B_{12}, aclorhidria gástrica, presencia de células polimorfonucleares multilobuladas, médula megaloblástica y anemia macrocítica en muchos casos, concentraciones séricas altas de ácido metilmalónico y homocisteína, y defectos de la absorción de vitamina B_{12} según lo determina la prueba de Schilling (pág. 995). Se sugiere que los informes de valores marginalmente bajos de vitamina B_{12} en una proporción de pacientes con EM indican una alteración subyacente del metabolismo de la homocisteína, pero aún no se confirma (Vrethem).

La platibasia y la impresión de la base del cráneo deben considerarse también en el diagnóstico diferencial, pero los pacientes con estos trastornos experimentan un acortamiento característico del cuello; las radiografías cuidadosas de la base del cráneo son diagnósticas. Los síndromes neurológicos resultantes de la malformación de Chiari, la siringomielia y los tumores del agujero mag-

no, el ángulo pontocerebeloso, el clivus y otras partes de la fosa posterior pueden diagnosticarse de manera errónea como EM. En cada uno de estos casos una lesión solitaria localizada en un sitio estratégico puede originar diversos síntomas y signos neurológicos referibles al tallo cerebral bajo y los nervios craneales, el cerebelo y la médula espinal alta, y dar la impresión de que las lesiones están diseminadas. Una regla clínica excelente consiste en que el diagnóstico de EM no debe establecerse cuando todos los síntomas y signos del paciente pueden explicarse como consecuencia de una lesión en una región del neuroeje.

En ocasiones la EM se confunde con las ataxias hereditarias, en particular los tipos espinocerebelosos. Por lo general estas últimas se distinguen por su incidencia familiar y otros rasgos genéticos relacionados, por su inicio insidioso y su progreso lento sostenido, y por su simetría y su patrón clínico estereotipado. Otras características que favorecen el diagnóstico de un trastorno heredodegenerativo son reflejos abdominales y función esfinteriana intactos, y presencia de pie cavo, cifoescoliosis y enfermedad cardiaca (cap. 39). Por último, como se mencionó antes, en la MRI las lesiones periventriculares del linfoma cerebral —un tumor cada vez más frecuente— y el linfoma angiocéntrico (pág. 565) pueden parecerse mucho a las placas de EM y producir una enfermedad del CNS multifocal, recidivante y que responde a los esteroides. Esta última enfermedad se relaciona con bandas oligoclonales en el CSF.

Con el uso rutinario de MRI y su empleo para el diagnóstico de EM suele presentarse el problema de la interpretación de múltiples lesiones en la sustancia blanca. Como ya se señaló, numerosas lesiones pequeñas, orientadas radialmente y periventriculares son más sugestivas de EM. Sin embargo, también se presentan lesiones subcorticales multifocales en diversos procesos, como angitis granulomatosa del sistema nervioso, linfoma, sarcoide, Lyme, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, lupus, policitemia verdadera, trombocitosis y otros. Como hecho notable, la mayor parte de estos procesos causa infartos pequeños; otros varían de aspecto con el uso de esteroides. Como se comentó, las alteraciones periventriculares de la hipertensión crónica en la edad avanzada son más confluentes y difusas que las placas de EM, pero cuando surgen problemas para diferenciar ambas, la edad del paciente y la normalidad del cuerpo calloso y la sustancia blanca justo adyacente indican el proceso vascular-gliótico. Ya se mencionó la dificultad de interpretar de manera errónea como un tumor una masa nodular con realce de la lesión de EM aguda.

La valoración clínica cuidadosa suele conducir al diagnóstico preciso, pero la etiqueta de EM no debe aplicarse a un paciente hasta que las pruebas sean inequívocas. Una vez que se aplica tal etiqueta, ésta tiende a adherirse con firmeza, y como el diagnóstico de EM explicará casi cualquier suceso neurológico subsecuente, la atención puede desviarse de la consideración de otra enfermedad tal vez más tratable.

Tratamiento

Como cabría esperar, numerosas formas de tratamiento se han propuesto con el paso de los años y muchas se consideraron exitosas sin duda a causa de la naturaleza remitente de la enfermedad. Enumerarlas no tiene ninguna finalidad útil. Matthews y Ebers, y en fecha más reciente Rudick y sus colegas revisaron de manera crítica las múltiples pruebas terapéuticas de los años recientes en las que se emplearon sobre todo fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores. Con base en pruebas clínicas controladas, se demostró que sólo la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), metilprednisolona, prednisona, ciclofosfamida, copolímero, IFN-β, mitoxantrona y en la actualidad natalizumab, tienen efecto en la enfermedad y en lesiones en MRI en circunstancias especiales cada uno.

Algunos conceptos actuales sugieren que la definición de subgrupos clínicos distintos de EM puede ser importante en la elección del tratamiento. Es probable que la EM acompañada de inflamación episódica (recidivante-remitente) no responde más a la terapéutica inmunomoduladora. Por otra parte, estas medidas pueden ser menos eficaces en los subtipos progresivos crónicos. De hecho, si bien los tratamientos inmunomoduladores han mostrado un beneficio cuando menos a corto plazo en la enfermedad recidivante-remitente, ninguno —con excepciones limitadas— ha sido claramente benéfico en la EM progresiva crónica. En consecuencia, como se señaló, el tratamiento puede guiarse por la naturaleza de la enfermedad en cada individuo.

Corticoesteroides Al parecer los corticoesteroides aceleran la recuperación de un ataque agudo, incluso de neuritis óptica. Sin embargo, un grupo importante de pacientes con exacerbaciones agudas no responde; en otros el beneficio no es aparente durante un mes o más después de terminar el curso de tratamiento. Hay pocas pruebas que indiquen que los esteroides tienen un efecto significativo en el curso final de esta enfermedad o que eviten recurrencias. Por tanto la terapéutica con esteroides durante muchos meses o años se justifica poco, excepto en los casos raros en que la supresión del medicamento siempre conduce a una recaída (en esta circunstancia deben considerarse diagnósticos alternativos). Sin embargo, cabe señalar que en un estudio con metilprednisolona intravenosa administrada en dosis de 1 g/día por cinco días al mes durante cinco años, disminuyeron tanto la incapacidad como el grado de atrofia del encéfalo y el volumen total de lesiones hipodensas en MRI ponderada T1 (Zivadinov).

En cuanto a la dosis de corticoesteroides para un ataque agudo los autores piensan que es más eficaz una dosis alta inicial pero, como se comenta más adelante, otros lo refutan. A fin de suprimir o acortar una exacerbación aguda o subaguda de EM o neuritis óptica, suele ser eficaz la administración intravenosa de dosis masivas de metilprednisolona (un bolo de 500 a 1 000 mg al día durante tres a cinco días), seguidas de dosis orales altas de prednisona (comenzando con 60 a 80 mg por día y disminuciones graduales a una dosis más baja en un periodo de 12 a 20 días). Es probable que este plan sea tan eficaz y mucho menos molesto que la administración de ACTH, que fue popular en el decenio de 1970. Cuando no es práctico administrar metilprednisolona parenteral puede sustituirse por metilprednisolona oral —48 mg en dosis diaria única por una semana, seguida de 24 mg/día una semana y por último 12 mg/día durante una semana— o la cantidad equivalente de prednisona (Barnes y col.). Ello tiene la ventaja adicional de evitar la hospitalización; no obstante, los autores tienen la impresión de que los ataques graves, en especial de mielitis, responden más rápido a dosis altas intravenosas del medicamento. Cabe comentar que en un estudio clínico aleatorizado en el que se comparó la metilprednisolona oral con la intravenosa en recaídas agudas de EM no se demostró una ventaja clara del régimen intravenoso (Barnes y col.)

Los autores pretenden limitar el periodo de administración de corticoesteroides a menos de dos semanas pero prolongar el de reducción del medicamento si los signos neurológicos regresan. Por lo general este periodo breve de administración de corticoesteroides produce pocos efectos adversos, pero algunos pacientes se quejan de insomnio y pocos desarrollan síntomas depresivos o maniacos. Los pacientes que, a causa de una recaída clínica durante el retiro del medicamento, requieren tratamiento por más de varias semanas son sujetos a los efectos del hipercortisolismo, que incluyen los cambios cosméticos de la cara y el tronco del síndrome de Cushing, hipertensión, hiperglucemia y un control errático de la diabetes, osteoporosis, necrosis aséptica del acetábulo y cataratas; menos a menudo puede ocurrir hemorragia gastrointestinal y activación de la tuberculosis. Se recomienda un modesto com-

plemento de potasio. El tratamiento de esteroides en días alternos ofrece poco beneficio de acuerdo con la experiencia de los autores. Sin embargo, los pulsos de esteroides intravenosos en dosis altas administrados una vez al mes parecen evitar que algunos pacientes tengan recaídas y se toleran mejor que la administración continua de medicamentos orales. Debe reconocerse que los regímenes y las dosis de corticoesteroides de uso común derivan de la experiencia anecdótica (la *Optic Neuritis Treatment Trial* es una excepción) y que ciertos pacientes parecen responder mejor a una u otra forma de tratamiento al menos por un tiempo.

Tratamiento de neuritis ópticas La *Optic Neuritis Treatment Trial*, publicada por Beck y colaboradores, advirtió respecto al empleo de la prednisona por vía oral para tratar la neuritis óptica aguda (véase también Lessell). En este estudio se encontró que el empleo de metilprednisolona intravenosa seguido por prednisona oral aceleró la recuperación de la pérdida visual, aunque a los seis meses había muy poca diferencia entre los pacientes tratados de esta manera y los que recibieron placebo. Se informó que el tratamiento con prednisona oral sola incrementó el riesgo de nuevas crisis de neuritis óptica. Un estudio aleatorio subsecuente conducido por Sellebjerg y colegas determinó que 500 mg de metilprednisolona por vía oral por cinco días tenían un efecto benéfico en la función visual en una a tres semanas. Sin embargo, a las ocho semanas no pudo mostrarse efecto (en comparación con el grupo tratado con un placebo), ni se observó un efecto sobre la tasa de recaídas subsecuentes.

Interferón beta y copolímero I Estas formas de tratamiento para pacientes con EM recidivante-remitente modifican en forma moderada la evolución de la enfermedad. El interferón beta-1b, un producto no glucosilado de células bacterianas con una secuencia de aminoácidos idéntica a la del interferón beta natural, fue el primero de estos agentes en probarse (véase Arnason). Ahora varias pruebas muestran que la inyección subcutánea de este agente cada segundo día por hasta cinco años reduce la frecuencia y la intensidad de las recaídas en casi un tercio así como el número de lesiones nuevas o el crecimiento de éstas ("lesión agravada") en imágenes seriadas de MRI. Una prueba a gran escala (*European Study Group*) extendió la observación con el interferón beta-1b a pacientes con el tipo secundario progresivo de EM; la progresión de la enfermedad se retardó por 9 a 12 meses en un periodo de estudio de dos a tres años.

El tratamiento de la esclerosis múltiple tipo brote-remisión con interferón beta-1a (un producto glucosilado de células mamíferas) es igual de efectivo; puede aplicarse una vez a la semana como una inyección intramuscular (*PRISMS Study Group*). La dosis que se emplea en la actualidad es de 30 mg o 6.6 millones de unidades. El copolímero I (acetato de glatirámero), que se sintetizó para mimetizar las acciones de la PBM, un autoantígeno putativo en la EM, se administra a diario en dosis subcutáneas de 20 mg. El acetato de glatirámero puede ser en particular útil en pacientes que se vuelven resistentes, es decir, que desarrollan anticuerpos séricos para el interferón beta (Rudick y col.). La tasa de formación de este anticuerpo varía directamente con la frecuencia del uso de interferón; después de un periodo de años, 30% de los pacientes muestra anticuerpos con la administración diaria, 18% con el uso en días alternos y menos de 5% cuando se utiliza semanalmente. Con las modificaciones más recientes en la preparación del interferón, las tasas publicadas sólo son de 2% de anticuerpos después de administrarlo un año. Algunas evidencias indican que la presencia de estos anticuerpos contra el medicamento disminuye la eficacia del interferón. No se forman anticuerpos al acetato de glatirámero y suele resaltarse este hecho como una ventaja relativa del último medicamento.

En conjunto, los efectos secundarios de estos interferones son moderados y consisten sobre todo en síntomas similares a la influenza, sudación y malestar que se inician varias horas después de la inyección y persisten hasta 14 h; se reducen con fármacos antiinflamatorios no esteroides y tienden a disminuir con el uso continuado de estos medicamentos. No obstante, ciertos pacientes no los toleran. Algunos enfermos con migraña se quejan de exacerbación de sus dolores de cabeza. También puede haber una tendencia a la depresión en pacientes susceptibles que se tratan con interferón y, en la experiencia de los autores, esta información, cuando se discute abiertamente con el enfermo, a veces influye en la decisión respecto a la elección del tratamiento. Un problema raro pero notable es la inducción de un "síndrome sistémico de fuga capilar" en pacientes con una gammopatía monoclonal que reciben interferón. Cuando se utiliza con una frecuencia mayor de la semanal, pueden aumentar las enzimas funcionales hepáticas. A los enfermos que reciben acetato de glatirámero debe advertírseles acerca de una complicación poco frecuente que consiste en rubor, opresión torácica, disnea, palpitaciones y ansiedad grave. Con las dos clases de medicamentos ocurren reacciones en el lugar de la inyección pero rara vez son molestas si los sitios se rotan.

Los efectos saludables del tratamiento son precisos aunque no muy impresionantes. Hughes y Sharrack resumieron estos resultados. La terapéutica es un poco perturbadora y muy cara. Aunque la mayoría de los que escriben sobre el tema indica que casi todos los pacientes con EM comprobada deben tratarse poco después de establecerse el diagnóstico, aún es necesario aclarar los efectos en la enfermedad a largo plazo. No obstante, es notable la consistencia con la que varios estudios demuestran una disminución de las recaídas y la acumulación de lesiones en las MRI. A partir de estos estudios surgió el concepto de la importancia de las lesiones subclínicas y que, con el tiempo, es más probable que ocurran declinación cognitiva y déficit neurológicos si el ritmo de progresión no se reduce con el tratamiento. Esta terapéutica se requiere de inmediato en pocas circunstancias y los autores permiten suficiente tiempo para que el paciente considere las alternativas. No es posible resolver las discusiones interminables de la superioridad de los medicamentos semanales, en días alternos o diarios, excepto para comentar que tal vez la administración más frecuente es marginalmente mejor. Sin embargo, en el caso del interferón conduce a una tasa más alta de producción de anticuerpo con los años. Debe reconocerse que con todos estos tratamientos no hay una correlación segura entre el número de recaídas y la incapacidad final a pesar de las afirmaciones autorizadas que indican lo contrario (véase Confavreux y col., 2000).

La necesidad de tratar a los pacientes con neuritis óptica aislada con interferón aún no se resuelve de modo satisfactorio. Los autores suelen evitarlo, excepto en unos cuantos enfermos con episodios repetidos que afectan ambos ojos en diversas épocas. El estudio clínico CHAMPS, en el que se examinó el efecto del interferón (semanal) en pacientes con un primer episodio de neuritis óptica y cuando menos dos lesiones en la MRI compatibles con esclerosis múltiple, proporciona ciertas guías. En el transcurso de tres años se observó una reducción modesta de la progresión o recaída clínica de 37 a 28%; cuando se incluyeron más lesiones en MRI, la diferencia con el tratamiento placebo fue aun mayor. Como mínimo, ello señala el valor de una MRI cerebral en pacientes que presentan su primer ataque óptico.

Fármacos inmunosupresores Se efectuaron pruebas con diversos agentes experimentales que modifican la reactividad inmunitaria, con buenos resultados limitados. Fármacos como la azatioprina y la ciclofosfamida, lo mismo que radiación linfoide total, se administraron a grupos pequeños de pacientes y al parecer mejoraron la evolución clínica en algunos de ellos (Aimard y col., Hauser y col., Cook y col.). No obstante, es posible que los riesgos del empleo prolongado de agentes inmunosupresores, entre ellos el de cambios neoplásicos, impidan su administración generalizada. Más aún, el estudio cuidadoso del *British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group* no atribuyó ninguna ventaja importante al tratamiento con este fármaco. Para la etapa progresiva crónica de la enfermedad, un grupo de estudio de la EM informó un retraso modesto en el avance de la enferme-

dad después de una prueba de dos años a base de prednisolona y ciclofosfamida. Sin embargo, se advierte precaución porque "la toxicidad molesta y potencialmente grave debe templar las consideraciones respecto a su empleo en esta enfermedad". Por lo menos un estudio subsecuente ciego y controlado con placebo en el que se administró ciclofosfamida no demostró ningún beneficio. En una prueba que incluyó a pacientes con EM progresiva crónica, el metotrexato oral semanal en dosis baja consiguió una ligera diferencia clínica y produjo cierta reducción en el volumen de las lesiones cerebrales en la MRI, en comparación con los casos control (Goodkin y col.). Puesto que este régimen es bien tolerado, puede usarse en casos progresivos que de otra forma son intratables.

Se introdujeron varios medicamentos nuevos para el tratamiento de la EM, pero aún no se adoptan en forma amplia ni se aclara su función, aunque parece estimulante. Entre ellos, la mitoxantrona, un fármaco con actividad inmunosupresora y citotóxica amplia utilizada para varios cánceres, atrajo interés porque un estudio demostró un efecto benéfico ligero en la forma progresiva de la enfermedad (Hartung y col.). Algunos discuten la interpretación de estos resultados; además, hay poco efecto en el número de lesiones en MRI. La mitoxantrona se tolera bien y tiene la ventaja de requerir la administración de una dosis cada tres meses (12 mg/m^2 intravenosos); pero, por la experiencia en el tratamiento del cáncer, se sabe que la dosis total se limita por varios efectos cardiotóxicos, que incluyen insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias. Por esta razón sólo se administra por dos años.

Natalizumab Un nuevo enfoque terapéutico es el uso de este medicamento, un antagonista de la integrina utilizado en artritis reumatoide, que bloquea la adherencia de linfocitos y monocitos a células endoteliales y su migración a través de la pared del vaso. En un estudio de seis meses, Miller y colegas (2003) demostraron una reducción ligera del número de recaídas y un efecto notable en las lesiones en MRI.

Un estudio clínico reciente doble ciego, controlado con placebo, de 942 pacientes con EM recidivante-remitente (el estudio AFFIRM) demostró una reducción de 68% de recaídas, de 80% de nuevas lesiones encefálicas T2 crecientes y de 96% de lesiones realzadas con gadolinio en MRI después de un año. Aunque estos datos son preliminares, representan una mejoría del doble de la eficacia en comparación con la publicada con interferón y acetato de glatiramer. Se observó una tasa de 2% de reacciones anafilácticas. Más aún, otro estudio sugiere que el empleo de interferón y natalizumab puede proporcionar mejores resultados aun (estudio SENTINEL).

Las ventajas de este agente consisten en tratamientos intravenosos una vez al mes y ausencia virtual de efectos secundarios. Sin embargo, varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, p. 651) han llevado a retirar el natalizumab. Las investigaciones preliminares sugieren que el tratamiento inmunosupresor simultáneo o previo puede haber contribuido al desarrollo de la infección. Se están creando estrategias para reinstaurar el medicamento bajo circunstancias que permitan la detección temprana de PML dado que la recuperación es posible si el fármaco se interrumpe con oportunidad.

Otras terapéuticas Se carece de estudios válidos para fundamentar el valor de los polipéptidos sintéticos aparte del copolímero, el oxígeno hiperbárico, las dietas bajas en lípidos y libres de gluten o el complemento de la dieta de linoleato. Como ya se mencionó en "Esclerosis múltiple aguda", el recambio plasmático puede servir (Rodriquez y col.) y quizá la inmunoglobulina en casos fulminantes, pero aún no se estudia de manera rigurosa. Una prueba mostró cierto beneficio de las infusiones mensuales de inmunoglobulina intravenosa (0.2 g/kg) por dos años en pacientes con la enfermedad de tipo brote-remisión (Fazekas y col.).

Medidas generales Comprenden la provisión de un periodo suficiente de reposo en cama y convalecencia para garantizar la recuperación máxima del ataque inicial o la exacerbación, prevenir la fatiga excesiva y las infecciones, emplear todas las medidas de rehabilitación posibles para posponer la etapa de la enfermedad en la que el paciente queda recluido en cama (armazones, sillas, rampas, elevadores, asientos rodantes con controles manuales, etc.), y atención meticulosa a la prevención de las úlceras de decúbito en el paciente confinado a la cama mediante colchones de presión alternante, almohadillas de gel de silicona y otros dispositivos especiales.

La fatiga, una queja frecuente de los pacientes de EM, sobre todo en relación con los ataques agudos, responde en cierto grado a la amantadina (100 mg por la mañana y por la tarde), el modafinilo (200 a 400 mg/día) o la pemolina (20 a 75 mg cada mañana). Se informa una mejoría de la fatiga y debilidad con bloqueadores del canal del potasio (3,4-diaminopiridina), aunque el acceso a estos medicamentos no aprobados por la FDA es difícil y son epileptógenos a dosis altas. Será necesario confirmar su beneficio antes que se utilicen en forma general.

Los trastornos de la función vesical pueden plantear problemas graves en el tratamiento. El cloruro de betanecol puede ser útil cuando el trastorno principal consiste en retención urinaria. En esta situación la vigilancia y la reducción del volumen urinario residual son un medio importante para prevenir las infecciones; por lo general los volúmenes hasta de 100 ml se toleran bien. Algunos pacientes con disfunción vesical grave, en particular los que presentan retención urinaria, mejoran mediante la cateterización intermitente, que ellos mismos aprenden a ejecutar y que aminora el riesgo constante de infección de un catéter interno. Más a menudo el problema consiste en necesidad urgente de orinar y micción frecuente (vejiga espástica), en cuyo caso el empleo de propantelina u oxibutinina puede servir para la relajación del músculo detrusor (cap. 26). Lo mejor es emplear estos fármacos de manera intermitente. El estreñimiento intenso se trata mejor mediante enemas espaciados de manera apropiada. A menudo un programa de entrenamiento intestinal da buenos resultados. La disfunción sexual, un problema muy frecuente en varones con EM, se trata en forma satisfactoria con sildenafilo y medicamentos similares. Cuando el dolor es un síntoma prominente, se trata con base en los principios que se delínean en el capítulo 8. La carbamacepina o la gabapentina suelen ser útiles y estos medicamentos también disminuyen síntomas paroxísticos en la esclerosis múltiple.

En ocasiones la infusión intratecal de baclofeno a través de una sonda permanente y una bomba implantada, como se efectúa en otros estados espásticos, es de utilidad en pacientes con parálisis espástica grave y espasmos flexores dolorosos de las piernas. La inyección selectiva de toxina botulínica en la mayor parte de los músculos hipertónicos puede ayudar a algunos pacientes. Ciertos individuos con grados menores de espasticidad mejoran por la administración oral de baclofeno. Ante la falla de esta medida, uno de los diversos procedimientos quirúrgicos —rizotomía dorsal, mielotomía, compresión de los nervios obturadores y, de mayor utilidad en todos los casos graves, la infusión intratecal de baclofeno mediante una bomba— puede brindar alivio por un periodo prolongado.

El temblor grave e incapacitante que se despierta por el movimiento más ligero de las extremidades, si es unilateral, puede tratarse por medios quirúrgicos mediante talamotomía ventrolateral o la implantación de un estimulador del tipo que se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La mayor parte de las series quirúrgicas informa que cerca de dos tercios de los pacientes consiguen una reducción satisfactoria en su temblor de intención (Critchley y Richardson; Geny y col.). Según la experiencia de otros, los resultados no son tan confiables. En las series de Hooper y Whittle sólo 3 de 10 pacientes con EM que se sometieron a talamotomía por un temblor intenso presentaron una mejoría sostenida.

Hallett y colaboradores publicaron que el temblor postural grave de este tipo puede mejorar con la administración de isoniacida (300 mg al día, con incrementos de 300 mg cada semana hasta llegar a una dosis de 1 200 mg al día) en combinación con 100 mg de piridoxina todos los días. El modo en que la isoniacida produce sus efectos benéficos se desconoce y es necesario vigilar con cuidado las pruebas hepáticas. También es posible lograr un éxito variable con carbamacepina o clonacepam. En pacientes con EM no están prohibidas las vacunaciones necesarias.

Nunca se exagerará la importancia de un médico comprensivo y afectuoso en el cuidado de los pacientes con una enfermedad neurológica incapacitante crónica de esta clase. Recabar el apoyo de fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales, enfermeras visitadoras y trabajadoras sociales tiene la misma importancia. Desde un principio, cuando los pacientes preguntan por primera vez acerca de la naturaleza de su enfermedad, requieren consejo respecto a su vida diaria, su matrimonio, el embarazo, el empleo de fármacos, las inoculaciones, etc. Como se indicó antes, el término *esclerosis múltiple* no debe introducirse hasta que el diagnóstico sea seguro y luego debe calificarse mediante una explicación equilibrada de los síntomas, siempre con énfasis en los aspectos optimistas de la enfermedad. La mayoría de los pacientes desea que se le explique con honestidad su trastorno y su pronóstico; algunos consideran peor la incertidumbre de su pronóstico que su incapacidad en ese momento.

ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA (EMDA)

Encefalomielitis posinfecciosa, posexantemática y posvacunación

Algunos de estos términos, que se emplearon originalmente para referirse a las secuelas neurológicas de las fiebres infecciosas, se introdujeron en la medicina a finales del siglo XIX, pero fue hasta finales del decenio de 1920 cuando Perdrau, Pette, Greenfield y otros identificaron un tipo de reacción patológica común a diversos exantemas y vacunas. El concepto actual de esta entidad consiste en que representa una enfermedad desmielinizante aguda que se distingue desde el punto de vista patológico por numerosos focos de desmielinización diseminados por todo el encéfalo y la médula espinal; algunos se restringen al cerebelo o la médula espinal. El diámetro de estos focos varía de 0.1 a varios milímetros (cuando son confluentes) y siempre rodean venas de tamaños pequeño y mediano. En general los axones y las células nerviosas están indemnes. La reacción inflamatoria periventricular también es distintiva; los espacios perivasculares están infiltrados con linfocitos y células mononucleares, y las regiones adyacentes de sustancia blanca están invadidas por microglia pleomórfica que corresponde a las zonas de desmielinización. La infiltración meníngea multifocal es otra característica invariable pero rara vez grave. Con excepción de esta última característica, no es posible diferenciar la EMDA de la EM aguda con base en datos histopatológicos. Las circunstancias, la evolución adicional y ciertas características de cada una las distinguen. De hecho Schwarz y colegas, quienes encontraron que 14 de 40 adultos desarrollaron después signos claros de EM, por lo general en el transcurso de un año, dudan de la naturaleza monofásica de la EMDA y su diferenciación clara de la EM por datos clínicos.

Un proceso encefalítico, mielítico o encefalomielítico agudo de este tipo se observa en diversos contextos clínicos y es más frecuente en niños. En la experiencia de los autores la enfermedad en niños más a menudo sigue un curso febril por días o semanas; esto es menos frecuente en los adultos. En la primera forma descrita, ocurre unos cuantos días después del inicio de los exantemas de sarampión, rubeola, viruela y varicela. Antes que la inmunización contra el sarampión se diseminara, la epidemia en una gran ciudad dio por resultado 100 000 casos de sarampión y complicaciones neurológicas clínicas evidentes en 1 de 800 a 1 de 2 000 casos. La mortalidad entre los pacientes con estas complicaciones varió de 10 a 20% y un porcentaje equivalente quedó con lesiones neurológicas persistentes. Las complicaciones neurológicas del sarampión sólo brindan la justificación suficiente para que se inmunice a todos los niños contra esta enfermedad. La incidencia de encefalomielitis fue menor después de varicela y rubeola, y mucho menor después de la parotiditis (esta última nunca vista en el material de patología de los autores). En el pasado se observó una enfermedad semejante después de la vacunación contra la rabia y la viruela y, según se informa, después de la administración de antitoxina tetánica (rara), como se discute más adelante. Sin embargo, ahora se cree que la mayor parte de los casos, indistinguibles clínica y patológicamente de estas dos categorías de encefalomielitis diseminada aguda, se desarrolla después de lo que parecen ser infecciones respiratorias banales y después de infecciones documentadas con virus Epstein-Barr, citomegalovirus, *Mycoplasma pneumoniae y aun HIV* (Narisco y col.); a veces la enfermedad o inoculación precedente no puede definirse con claridad. Muchos casos de mielitis transversa aguda de predominio unifocal y sin recaídas pueden representar el mismo proceso posinfeccioso. Es posible que la enfermedad neurológica coincida con las manifestaciones respiratorias de la infección, en cuyo caso el término *parainfecciosas* es apropiado.

Con independencia del cuadro clínico en el que se produce, la encefalomielitis diseminada en su forma grave adquiere gran importancia por la tasa elevada de defectos neurológicos persistentes en los pacientes que sobreviven. En niños la recuperación de la etapa aguda en ocasiones va seguida por un trastorno permanente de la conducta, retraso mental o epilepsia; de manera paradójica la mayoría de los adultos logra recuperaciones buenas. La *cerebelitis* y la ataxia aguda que siguen a la varicela y otras infecciones son más benignas y por lo general desaparecen después de varios meses como se revisa más adelante.

Patogénesis La patogénesis de la encefalomielitis diseminada aún no está clara a pesar de su relación evidente con las infecciones víricas. En los casos exantemáticos un intervalo definido suele separar el inicio de la encefalomielitis diseminada del inicio de la erupción; además los cambios patológicos son muy diferentes de los que se observan en las infecciones víricas y rara vez se recuperan virus, en el mejor de los casos, del CSF o los encéfalos de los pacientes con encefalomielitis diseminada. Por estas razones se cree que el trastorno es una complicación mediada inmunológicamente de la infección más que una infección directa del CNS, un proceso comparable al síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, como se describió en el capítulo 33, las técnicas moleculares de aparición reciente permiten detectar fragmentos de DNA de virus de varicela zoster, *Mycoplasma* y otros microorganismos, por lo que el problema de la patogénesis no puede resolverse de manera definitiva. No obstante, Waksman y Adams encontraron que los cambios patológicos en estas dos circunstancias —desmielinización posinfecciosa e infección vírica directa del CNS— son diferentes.

Un modelo de laboratorio de la enfermedad, llamado encefalomielitis alérgica experimental (EAE), se produjo mediante la inoculación de animales con una combinación de tejido encefálico estéril y coadyuvantes. Más a menudo la enfermedad experimental aparece entre los días 8 y 15 que siguen a la sensibilización (véase después) y se caracteriza por las mismas lesiones desmielinizantes o inflamatorias perivenulares que las que se observan en la enfermedad humana. Al parecer las lesiones son el resultado de una reacción inmunitaria mediada por células T a los componentes de la mielina o los oligodendrocitos. En fecha reciente pruebas de unión de anticuerpo, activación del complemento e infiltración eosinofílica llevaron a pensar que la EMDA es una enfermedad humoral, en contraste con el mecanismo celular propuesto para la EM, pero es necesario confirmar más este concepto (véase Lucchinetti y col.).

El concepto de que la EAE y la encefalomielitis diseminada tienen patogénesis similar recibió gran apoyo de las observaciones de R. T. Johnson y colaboradores. Estos investigadores estudiaron a

19 pacientes con encefalomielitis posinfecciosa que complicaba las infecciones naturales por virus del sarampión. Se demostró destrucción temprana de la mielina por la presencia de PBM en el CSF y se observaron respuestas proliferativas de los linfocitos a la PBM en 8 de 17 pacientes que se sometieron a prueba. Respuestas similares se observaron en pacientes con encefalomielitis tras recibir vacuna contra la rabia y después de infecciones de varicela y rubeola, lo que sugiere una patogénesis mediada de manera inmunológica común a estas enfermedades. Más aún, los pacientes con encefalitis subsecuente al sarampión mostraron una falta de síntesis intratecal de anticuerpos contra el virus de sarampión, lo que indica que la enfermedad neurológica no dependió de la replicación del virus en el CNS.

Características clínicas La forma encefalítica se expresa de manera más completa en niños que en adultos. Como las enfermedades infecciosas agudas resueltas o después de una latencia de varios días o más larga, se presentan de manera abrupta, en horas o un día o dos, confusión, somnolencia y a menudo convulsiones con cefalea, fiebre y grados variables de rigidez de cuello. La ataxia es frecuente, pero los movimientos mioclónicos y la coreoatetosis se observan menos a menudo. Estupor, coma y algunas veces rigidez de descerebración pueden ocurrir en rápida sucesión en los casos más graves. En muchos casos la enfermedad es menos grave y el paciente sufre una enfermedad encefalítica transitoria con dolores de cabeza, confusión y signos ligeros de irritación meníngea.

La latencia entre la infección y los primeros síntomas neurológicos que es aceptable atribuir a este diagnóstico es motivo de controversias, pero hay casos convincentes (posexantematosos) en los que las dos fases de la enfermedad están separadas por tres o cuatro semanas; como se comenta más adelante, son más típicos varios días. Como hecho curioso, en la forma encefalítica pueden continuar apareciendo nuevos signos hasta dos a tres semanas después del inicio. Este hecho se resalta en la serie de niños afectados reunida por Hynson y colegas. Como se indica más adelante, las alteraciones en las imágenes también pueden mostrar una evolución demorada o continua. Estos autores señalan que en sus casos la característica inicial más común fue ataxia, que no concuerda del todo con la experiencia de los autores (véase más adelante).

En la forma mielítica (*mielitis posinfecciosa, mielitis transversa aguda*) ocurren paraplejía o cuadriplejía parcial o completa, disminución o pérdida de los reflejos tendinosos, alteración sensitiva y grados variables de parálisis vesical o intestinal. Un síndrome que simula oclusión de la arteria espinal anterior (paraplejía espástica y pérdida de la sensibilidad al dolor por debajo de un nivel en el tronco, pero que tiende a respetar la sensibilidad de las fibras largas) no es raro de acuerdo con la experiencia de los autores. Asimismo los autores atendieron a algunos pacientes con una forma de mielitis limitada a la región sacra. El dolor en la línea media de la espalda puede ser un síntoma sobresaliente al principio.

Tanto en los tipos encefalítico como mielítico puede haber fiebre ligera, sobre todo en los casos más agresivos y en individuos más jóvenes, en los que los autores han encontrado temperaturas de 39°C, pero la cuenta periférica de glóbulos blancos es normal si la infección inicial se resolvió. Algunos casos de los autores tuvieron índices de sedimentación altos, pero no es posible saber si ello refleja la infección precipitante. No obstante, suele ser difícil separar estas dos entidades, en especial en niños que tienen mayor tendencia a presentar fiebre y convulsiones con la EMDA. Cualquiera de los procesos puede acompañarse de meningitis aséptica.

El CSF muestra un incremento ligero del contenido de linfocitos y proteínas, pero son muy variables, con unos cuantos casos de los autores en los que sólo estaban aumentadas las proteínas y no las células, y otros que presentaban hasta varios cientos de ellas. La MRI muestra varias lesiones bilaterales confluentes en la sustancia blanca en ambos hemisferios en una etapa temprana de la evolución de la EMDA (fig. 36-3); el diagnóstico es más seguro cuando son grandes y numerosas. Todas las lesiones parecen de edad similar pero, como se señaló, los autores no pueden explicar los diversos casos que observaron en los que las MRI seriadas muestran acumulación de nuevas lesiones en el transcurso de dos a tres semanas. Más aún, como señalaron Honkaniemi y colegas, es posible que ocurra un retraso de varios días entre las manifestaciones clínicas y la primera aparición de cambios en la MRI, una situación que consta a los autores. Aún no se aclara si una lesión aislada en la MRI puede considerarse compatible con EMDA.

En el caso de la encefalomielitis posexantemática el síndrome suele iniciar dos a cuatro días después de la aparición de la erupción. Por lo general la erupción está disipándose y los otros síntomas están en mejoría cuando el paciente, casi siempre un niño, experimenta de manera repentina recrudescencia de la fiebre,

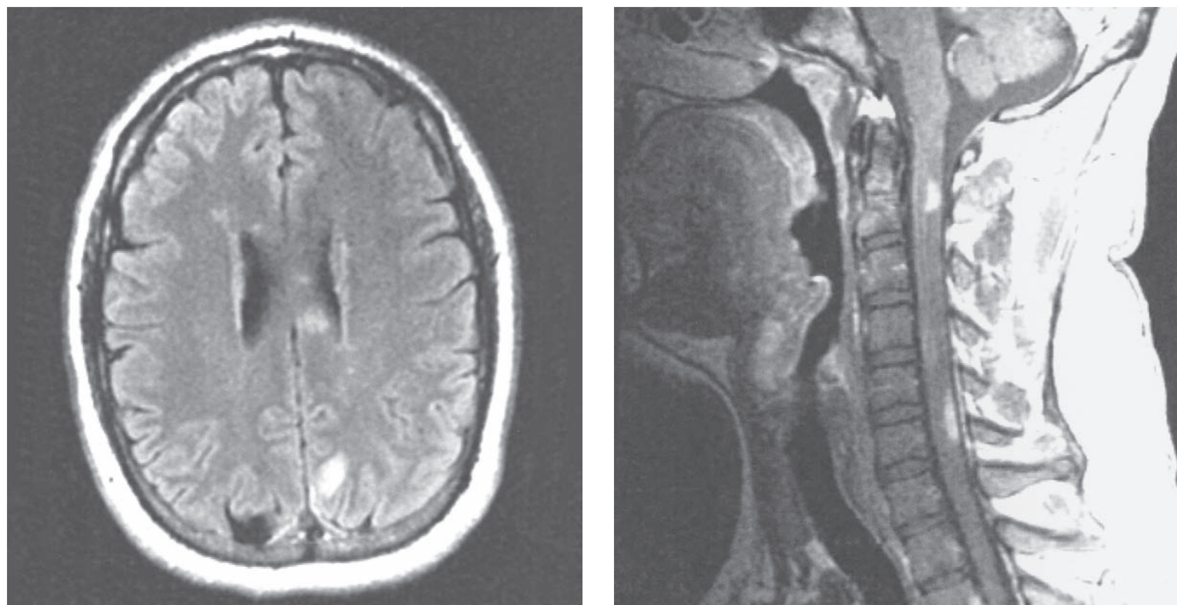


Figura 36-3. Encefalomielitis diseminada aguda (posinfecciosa). MRI FLAIR craneal (*izquierda*) y MRI de la columna vertebral (*derecha*) que muestran numerosas lesiones de diversos tamaños en toda la sustancia blanca de ambos hemisferios y en la médula espinal.

convulsiones, estupor y coma que se profundiza. Menos a menudo el paciente desarrolla hemiplejía o un síndrome cerebeloso casi puro, como se señala más adelante (sobre todo después de varicela), y en ocasiones mielitis transversa, trastornos esfinterianos u otros signos de afección de la médula espinal. Se observan con poca frecuencia movimientos coreoatetósicos. También la neuritis óptica es poco común, pero ocurre.

Una variante de la encefalomielitis posinfecciosa que afecta el cerebelo de manera exclusiva o predominante requiere comentarios especiales. Una ataxia discreta con signos corticoespinales variables u otros aparece a los pocos días de una de las enfermedades exantemáticas de la infancia así como después de infecciones por virus Epstein-Barr, *Mycoplasma, Legionella* y citomegalovirus, y tras diversas vacunaciones e infecciones respiratorias no descritas. Se describió con detalle en la página 641 porque tiene relaciones estrechas con ciertos virus, en particular varicela, lo que sugiere que algunos de los casos, si no es que la mayoría, se deben a meningoencefalitis infecciosa. Otros —por ejemplo, después de infección micoplásmica— ocurren después de una larga latencia y muestran cambios patológicos compatibles con desmielinización posinfecciosa. Al parecer existen dos tipos de cerebelitis aguda, una parainfecciosa o posinfecciosa y la otra causada por una infección directa del encéfalo y las meninges. La naturaleza benigna de la enfermedad impide el examen patológico adecuado, por lo que estas afirmaciones son especulativas.

Diagnóstico diferencial Debe enfatizarse que no todas las complicaciones neurológicas del sarampión y otros exantemas e infecciones víricas agudas son ejemplos de encefalomielitis posinfecciosa. Como se señaló antes, a veces la enfermedad es difícil de distinguir de la meningoencefalitis vírica. La mononucleosis infecciosa, el herpes simple o la infección por micoplasma y otras formas de encefalitis pueden simular la variedad posinfecciosa. En algunos casos la enfermedad vascular cerebral (sobre todo tromboflebitis), la encefalopatía hipóxica o la hepatoencefalopatía tóxica aguda (síndrome de Reye) es la causa de estas complicaciones. El síndrome de Reye no suele ser difícil de distinguir de la encefalomielitis posinfecciosa, aun cuando ocurre después de varicela o influenza vírica, porque el CSF es normal y las concentraciones séricas de enzimas hepáticas y amoniaco están elevadas (pág. 969). En un niño el primer ataque de crisis convulsivas durante la evolución de una enfermedad exantemática puede plantear la sospecha de encefalitis o encefalomielitis posinfecciosa.

Encefalomielitis posvacunación Desde fines del siglo XIX se conoce una forma grave de encefalomielitis que puede complicar la vacunación contra la rabia (“accidente neuroparalítico”). Hasta hace muy poco la vacuna que se empleaba en Estados Unidos estaba constituida por virus muertos desarrollados en tejido encefálico de conejo. Se produjo encefalomielitis en cerca de 1 por cada 750 pacientes inoculados con esta vacuna y alrededor de 25% de los casos con esta complicación resultó mortal. Las vacunas alternativas, elaboradas con huevos de pato embrionados (y más tarde a partir de células diploides humanas) infectados con virus fijos contienen muy poco tejido nervioso o ninguno y están casi libres de complicaciones neurológicas. En los países en desarrollo, en los que aún se emplean las vacunas a base de encéfalo más baratas, aún ocurren accidentes neuroparalíticos. Las observaciones de Hemachudha y colaboradores indican que el mecanismo inmunitario alterado que entra en operación en el accidente neuroparalítico es el mismo de la encefalomielitis subsecuente al sarampión y la encefalomielitis alérgica experimental.

Son numerosos los casos registrados en los que la vacuna de la rabia antigua (con tejido nervioso) indujo un ataque de lo que pareció EM. Shiraki y Otani informaron ejemplos de esta clase en Japón. La evolución de los síntomas fue subaguda, durante un periodo de dos a cuatro semanas, y las lesiones desmielinizantes eran macroscópicas —hasta de 1.0 a 2.0 cm de diámetro— pero compuestas por lesiones perivenosas confluentes. La enfermedad pudo reproducirse en el perro, lo que es una evidencia persuasiva de que una forma de EM aguda es una variante de la encefalomielitis diseminada aguda.

La encefalomielitis subsecuente a la vacunación contra la viruela se conoce desde 1860 y ocurre en cerca de 1 por cada 4 000 vacunaciones. Ahora esta enfermedad sólo tiene interés histórico porque la viruela desapareció como enfermedad humana en todo el mundo. En Estados Unidos no han ocurrido casos nuevos durante muchos años y la vacunación contra la viruela ya no forma parte de los programas de inmunización. Es posible que acontecimientos políticos recientes, que resucitaron un programa nacional de vacunación, den lugar a que el problema recurra si se llevan a cabo inmunizaciones amplias.

La relación del trastorno neurológico con la vacunación suele dejar el diagnóstico con pocas dudas y la combinación característica de los aspectos encefalíticos y mielíticos ayuda a distinguir el trastorno de la meningitis, la encefalitis vírica y la poliomielitis. Rara vez un caso atípico simula uno de estos trastornos. En ocasiones la enfermedad sugiere afección de las raíces nerviosas y los nervios periféricos, y puede parecerse a la polineuritis inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré). De hecho la vacuna de la rabia que se produce en Sudamérica a partir del encéfalo del ratón lactante causa este tipo de enfermedad nerviosa periférica con más frecuencia que encefalomielitis.

Las inoculaciones mundiales como las de la influenza o la hepatitis deben acompañarse de una tasa muy baja de EMDA, a juzgar por estudios de vigilancia; Ascherio y colegas no encontraron algún aumento de casos en dos grandes estudios de enfermeras que se vacunaron para hepatitis B. La ausencia de una relación clara de la EM con vacunaciones ya se mencionó.

La tasa de mortalidad de la encefalomielitis posvacunación es alta, entre 30 y 50%. Si la recuperación ocurre, puede ser sorprendentemente completa. Sin embargo, una proporción importante de los pacientes muestra signos neurológicos residuales, trastorno intelectual y anomalías de la conducta.

Tratamiento Con respecto al *tratamiento* de la EMDA, el uso de esteroides de gran potencia parece ser la mejor elección, aunque aún no se realizan pruebas controladas de este tratamiento. Los esteroides, administrados antes o justo después de la aparición de los signos neurológicos, modifican la gravedad de la encefalomielitis alérgica experimental; esto aporta la lógica para su empleo en la contraparte humana de esta enfermedad. No obstante, el proceso patológico no puede alterarse una vez que los primeros signos aparecen. El recambio plasmático y la inmunoglobulina intravenosa también tienen éxito anecdótico en algunos casos fulminantes (Kanter y col.; Stricker y col.) pero sólo en unos pocos estudiados por los autores.

Encefalomielitis hemorrágica necrosante aguda (leucoencefalitis hemorrágica aguda de Weston Hurst)

Ésta, la forma más fulminante de las enfermedades desmielinizantes, afecta sobre todo a los adultos jóvenes pero también a los niños. Casi siempre la precede una infección respiratoria de duración variable (1 a 14 días), a veces ocasionada por *Mycoplasma pneumoniae* pero más a menudo de causa indeterminada. Los síntomas neurológicos aparecen de manera repentina y comienzan con cefalea, fiebre, rigidez del cuello y confusión. A continuación aparecen con prontitud signos de enfermedad de uno o ambos hemisferios cerebrales y del tallo cerebral: crisis focales, hemiplejía o cuadriplejía, parálisis seudobulbar y coma que se profundiza. Suele presentarse leucocitosis, que a veces alcanza 30 000 células por milímetro cúbico, y la tasa de sedimentación está elevada. A menudo el CSF está bajo presión incrementada; su contenido de células

varía en número desde unos cuantos linfocitos a pleocitosis polimorfonuclear de hasta 3 000 células por milímetro cúbico; puede haber números variables de eritrocitos y el contenido de proteínas se eleva, pero los valores de glucosa son normales. El diagnóstico se facilita mucho con los estudios de CT y de MRI, que revelan grandes lesiones edematosas, confluentes, bilaterales pero asimétricas de la sustancia blanca cerebral con numerosas hemorragias puntiformes en las sustancias gris y blanca (fig. 36-4). El tamaño de las lesiones, su carácter hemorrágico y la extensión del edema circundante las distinguen de la EMDA posinfecciosa típica. Muchos casos terminan con la muerte en dos a cuatro días, pero en otros la supervivencia es más prolongada. Pacientes con un cuadro clínico similar que se consideraron casos de la misma enfermedad con base en los exámenes de las biopsias de encéfalo se recuperaron casi sin síntomas residuales. En uno de los casos fatales informados por Adams y colaboradores la enfermedad evolucionó con más lentitud —en un periodo de dos a tres semanas— mientras que otro paciente murió con herniación del lóbulo temporal en 12 h. Una sola recurrencia de la enfermedad después de un intervalo de dos años se observó en uno de los casos estudiados por los autores.

Entre las consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial se incluyen absceso cerebral, empiema subdural, encefalomalacia embólica focal y encefalitis aguda por virus del herpes simple tipo 1.

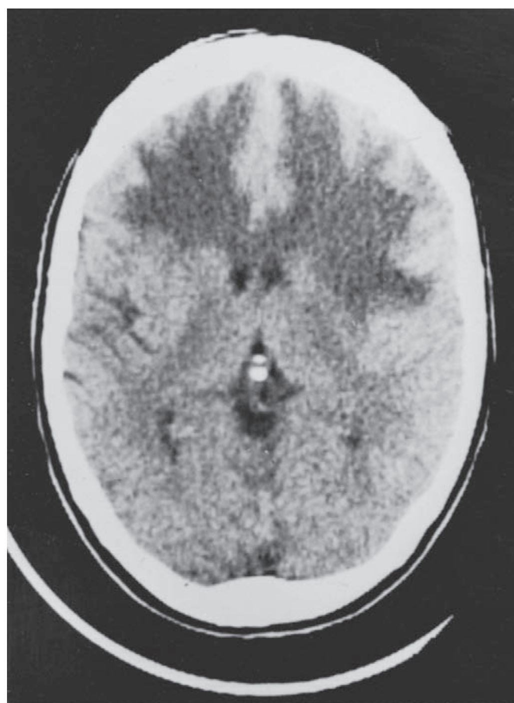


Figura 36-4. Leucoencefalitis hemorrágica necrosante aguda, principalmente bifrontal; obsérvense las grandes zonas hemorrágicas confluentes.

Los *hallazgos patológicos* son distintivos. La sustancia blanca de uno o ambos hemisferios está destruida casi al punto de la licuefacción en los cortes del encéfalo. El tejido afectado es rosa o amarillo grisáceo y está tachonado por múltiples hemorragias petequiales. A menudo cambios semejantes se encuentran en el tallo cerebral y en los pedúnculos cerebelosos, y tal vez en la médula espinal (una forma de mielitis necrosante aguda y enfermedad de Devic). El examen histológico revela necrosis diseminada de los vasos sanguíneos pequeños y el tejido encefálico que rodea los vasos, con infiltración celular intensa, múltiples hemorragias pequeñas y una reacción inflamatoria de intensidad variable de las meninges. El cuadro patológico recuerda el de la encefalomielitis diseminada por su distribución perivascular, con las características adicionales de necrosis más amplia y una tendencia de las lesiones a formar grandes focos en los hemisferios cerebrales. Las lesiones vasculares resultan en un exudado característico de fibrina hacia la pared vascular y el tejido circundante. Es posible que ciertos pacientes que experimentan una enfermedad mielítica explosiva sufran una lesión necrosante de tipo similar, pero la obtención de evidencias patológicas en favor de este punto de vista es difícil. La exudación de fibrina en una mielitis fatal aguda se presentó en un caso estudiado por Adams y colaboradores. Los autores también tienen experiencia con un caso de esta naturaleza que evolucionó de manera gradual durante varios meses y causó la muerte, con una reacción celular en el CSF en cada una de varias punciones lumbares. Respondió en forma parcial a los esteroides.

La etiología de este trastorno sigue sin aclararse, pero debe insistirse en su semejanza con otras enfermedades desmielinizantes. Las similitudes de los cambios histológicos con los de la encefalomielitis diseminada, mencionados con anterioridad, sugieren que ambas enfermedades son formas relacionadas del mismo proceso fundamental. De hecho se describen casos que combinan ambos tipos de cambios patológicos (Fisher y col.). Las observaciones de Behan y colaboradores —que los linfocitos de un paciente con encefalomielitis posinfecciosa y los de otro paciente con encefalitis hemorrágica necrosante aguda se transformaron en linfoblastos en respuesta a una PBM encefalitógena pura— se inclinan en favor de que en ambas enfermedades operan mecanismos de hipersensibilidad retrasada. Waksman y Adams demostraron antes que las lesiones vasculares de la encefalomielitis alérgica experimental podrían convertirse en las de la encefalomielitis necrosante al inducir una reacción de Schwartzman (mediante inyección intravenosa de toxina meningocócica). También es notable que entre el número pequeño de pacientes que se recuperaron de lo que parecía una encefalitis hemorrágica necrosante típica, unos cuantos desarrollaron por último EM típica.

Tratamiento Estos puntos de semejanza son suficientes para sugerir que deben emplearse corticoesteroides para el tratamiento de la encefalopatía hemorrágica necrosante aguda; los autores tuvieron la impresión de que produjeron un resultado favorable en diversos pacientes que observaron personalmente. El uso de recambio plasmático e inmunoglobulina intravenosa, como para la encefalomielitis diseminada aguda, aún está en exploración y tuvo éxito en casos aislados cuando se instituyó en forma temprana.

BIBLIOGRAFÍA

ADAMS RD, CAMMERMEYER J, DENNY-BROWN D: Acute hemorrhagic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 8:1, 1949.

ADAMS RD, KUBIK CS: The morbid anatomy of the demyelinative diseases. *Am J Med* 12:510, 1952.

AIMARD G, CONFAVREUX C, VENTRE JJ, et al: Etude de 213 cas de sclerose en plaques traites par l'azathiaprine de 1967–1982. *Rev Neurol* 139:509, 1983.

ALLEN IV, MILLER JHD, SHILLINGTON RKA: Systemic lupus erythematosus clinically resembling multiple sclerosis and with unusual pathological ultrastructural features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:392, 1979.

ALTER M, HALPERN L, KURLAND LT, et al: Multiple sclerosis in Israel. *Arch Neurol* 7:253, 1962.

Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, et al: Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol* 31:333, 1992.

Arnason BGW: Interferon beta in multiple sclerosis. *Neurology* 43:641, 1993.

Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al: Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 344:327, 2001.

Barkhof F, Bruck W, De Groot CJ, et al: Remyelinated lesions in multiple sclerosis: Magnetic resonance image appearance. *Arch Neurol* 60:1073, 2003.

Barnett MH, Prineas JW: Relapsing and remitting mulitple sclerosis. Pathology of the newly forming plaque. *Ann Neurol* 55:458, 2004.

Barnes D, Hughes RAC, Morris RW, et al: Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 349:902, 1997.

Batten FE: Ataxia in childhood. *Brain* 28:484, 1905.

Beck RW, Chanlder DL, Cole SR, et al: Interferon β-1a for early multiple sclerosis: CHAPMS trial subgroup analysis. *Ann Neurol* 51:481, 2002.

Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al: A randomized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 326:581, 1992.

Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al: High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 121: 944, 2003.

Beebe GW, Kurtzke JF, Kurland LT, et al: Studies on the natural history of multiple sclerosis: 3. Epidemiologic analyses of the Army experience in World War II. *Neurology* 17:1, 1967.

Behan PO, Geschwind N, Lamarche JB, et al: Delayed hypersensitivity to encephalitogenic protein in disseminated encephalomyelitis. *Lancet* 2:1009, 1968.

Berger T, Rubner P , Schautzer F, et al: Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 349:139, 2003.

Berry I, Ranjeva J-P, Manelfe C, Clanet M: Visualisation IRM des lésions de SEP. *Rev Neurol* 154:607, 1998.

Birk K, Rudick R: Pregnancy and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 43:719, 1986.

Bobholz JA, Rao SM: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 16:283, 2003.

Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al: A pilot trial of COP I in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 317:408, 1987.

Bot JC, Barkhof F, Polman CH, et al: Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients. Added value of spinal MRI examination. *Neurology* 62:226, 2004.

CHAMPS Study Group: Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 132:463, 2001.

Cohen SR, Herndon RM, McKhann GM: Radioimmunoassay of myelin basic protein in spinal fluid. *N Engl J Med* 295:1455, 1976.

Compston DAS: Genetic susceptibility to multiple sclerosis, in Compston A et al (eds): *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1991, pp 301–319.

Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al: Rate of pregnancy related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 339:285, 1998.

Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al: Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 344:319, 2001.

Confavreux C, Vukusie S, Moreau T, Adeleine P: Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343:1430, 2000.

Cook SD, Devereux C, Troiano R, et al: Effect of total lymphoid irradiation in chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1:1405, 1986.

Critchley GR, Richardson PL: Vim thalamotomy for the relief of the intention tremor of multiple sclerosis. *Br J Neurosurg* 12:559, 1998.

Dalos NP, Robins PV, Brooks BR, et al: Disease activity and emotional state in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 13:573, 1983.

Dean G: The multiple sclerosis problem. *Sci Am* 233:40, 1970.

Dean G, Kurtzke JF: On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. *Br Med J* 3:725, 1971.

DeJong RN: Multiple sclerosis: History, definition and general considerations, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 9. Amsterdam, North-Holland, 1970, pp 45–62.

De Keyser J: Autoimmunity in multiple sclerosis. *Neurology* 38:371, 1988.

Ebers GC: Genetic factors in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1:645, 1983.

Ebers GC: Optic neuritis and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 42:702, 1985.

Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD: A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 315:1638, 1986.

Ellison PH, Barron KD: Clinical recovery from Schilder's disease. *Neurology* 29:244, 1979.

European Study Group: Interferon β-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 352:1491, 1998.

Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et al: Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 349:589, 1997.

Fisher RS, Clark AW, Wolinsky JS, et al: Post-infectious leukoencephalitis complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Neurol* 40:109, 1983.

French-Constant C: Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet* 343: 271, 1994.

Geny C, Ngeyen JP, Pollin B, et al: Improvement in severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis by thalamic stimulation. *Mov Disord* 11:489, 1996.

Gilbert JJ, Sadler M: Unsuspected multiple sclerosis. *Arch Neurol* 40: 533, 1983.

Goodkin DE, Ransohoff RM, Rudick RA: Experimental therapies for multiple sclerosis: Current status. *Cleve Clin J Med* 59:63, 1992.

Goodkin DE, Rudick RA, Medendorp V, et al: Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 47:1153, 1996.

Hallett M, Lindsey JW, Adelstein BD, Riley PO: Controlled trial of isoniazid therapy for severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis. *Neurology* 35:1314, 1985.

Halliday AM, McDonald WI: Pathophysiology of demyelinating disease. *Br Med Bull* 33:21, 1977.

Hartung HP, Gonsette R, Konig H, et al: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind randomised, multicentre trial. *Lancet* 360:2018, 2002.

Hauser SL, Bresnan MJ, Reinherz EL, Weiner HL: Childhood multiple sclerosis: Clinical features and demonstration of changes in T-cell subsets with disease activity. *Ann Neurol* 11:463, 1982.

Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR: Intensive immune suppression in progressive multiple sclerosis: A randomized three arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange and ACTH. *N Engl J Med* 308:173, 1983.

Hely MA, McManis PG, Doran TJ, et al: Acute optic neuritis: A prospective study of risk factors for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1125, 1986.

Hemachudha T, Griffin DE, Giffels JJ, et al: Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination. *N Engl J Med* 316:369, 1987.

Honkaniemi J, Dastidar P, Kahara V, et al: Delayed MR imaging changes in acute disseminated encephalomyelitis. *Am J Neuroradiol* 22: 1117, 2001.

Hooper J,Whittle IR: Long-term outcome after thalamotomy for movement disorders in multiple sclerosis. *Lancet* 352:1984, 1998.

Hughes RAC, Sharrack B: More immunotherapy for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:239, 1996.

Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al: Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 56:1308, 2001.

Jacobs L, Kinkel PR, Kinkel WR: Silent brain lesions in patients with isolated idiopathic optic neuritis. *Arch Neurol* 43:452, 1986.

Jacobs L, O'Malley JA, Freeman A, et al: Intrathecal interferon in the treatment of multiple sclerosis: Patient follow-up. *Arch Neurol* 42:841, 1985.

JOHNSON KP, ARRIGO SC, NELSON BS, GINSBERG A: Agarose electrophoresis of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Neurology* 27:273, 1977.

JOHNSON KP, LIKOSKY WH, NELSON BJ, FINE G: Comprehensive viral immunology of multiple sclerosis: I. Clinical, epidemiological, and CSF studies. *Arch Neurol* 37:537, 610, 616, 1980.

JOHNSON RT: Current knowledge of multiple sclerosis. *South Med J* 71:2, 1978.

JOHNSON RT: The virology of demyelinating diseases. *Ann Neurol* 36 (Suppl):S54, 1994.

JOHNSON RT, GRIFFIN DE, HIRSCH RL, et al: Measles encephalomyelitis: Clinical and immunologic studies. *N Engl J Med* 310:137, 1984.

KANTER DS, HORENSKY D, SPERLING RA, et al: Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 45:824, 1995.

KATZ J, ROPPER AH: Progressive necrotic myelopathy: Clinical course in 9 patients. *Arch Neurol* 57:355, 2000.

KEPES JJ: Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: Intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis: A study of 31 patients. *Ann Neurol* 33:18, 1993.

KIDD D, BURTAN B, PLANT GT, GRAHAM EM: Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy. *Brain* 126:276, 2003.

KURLAND LT: The frequency and geographic distribution of multiple sclerosis as indicated by mortality statistics and morbidity surveys in the United States and Canada. *Am J Hyg* 55:457, 1952.

KURLAND LT, MOLGAARD CA, KURLAND EM, et al: Swine flu vaccine and multiple sclerosis. *JAMA* 251:2672, 1984.

KURTZKE JF: On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology* 11:686, 1961.

KURTZKE JF: Optic neuritis or multiple sclerosis. *Arch Neurol* 42:704, 1985.

KURTZKE JF, BEEBE GW, NAGLER B, et al: Studies on the natural history of multiple sclerosis: Early prognostic features of the later course of the illness. *J Chronic Dis* 30:819, 1977.

KURTZKE JF, BEEBE GW, NORMAN JE JR: Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans: I. Race, sex, and geographic distribution. *Neurology* 29:1228, 1979.

KURTZKE JF, GUDMUNDSSON KR, BERGMANN S: Multiple sclerosis in Iceland: I. Evidence of a post-war epidemic. *Neurology* 32:143, 1982.

KURTZKE JF, HYLLESTED K: Multiple sclerosis in the Faroe Islands: II. Clinical update, transmission, and the nature of MS. *Neurology* 36:307, 1986.

LAMPERT PW: Autoimmune and virus-induced demyelinating diseases. *Am J Pathol* 91:176, 1978.

LENNON VA, WINGERCHUK DM, KRYZER TJ, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364:2106, 2004.

LESSELL S: Corticosteroid treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 326:634, 1992.

LIGHTMAN S, MCDONALD WI, BIRD AC, et al: Retinal venous sheathing in optic neuritis. *Brain* 110:405, 1987.

LUCCHINETTI CF, BRÜCK W, PARISI J, et al: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47:707, 2000.

LUCCHINETTI CF, KIERS L, O'DUFFY A, et al: Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 49:1413, 1997.

LUCCHINETTI CF, MANDLER RN, MCGOVERN D, et al: A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 125:1450, 2002.

MANDLER RN, AHMED W, DENCOFF JE: Devic's neuromyelitis optica: A prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 51:1219, 1998.

MANDLER RN, DAVIS LE, JEFFREY DR, KORNFELD M: Devic's neuromyelitis optica: A clinicopathologic study of 8 patients. *Ann Neurol* 34:162, 1993.

MATTHEWS WB (ed): *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1991, pp 41–298.

MAYR WT, PITTOCK SJ, MCCLELLAND RL, et al: Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985–2000. *Neurology* 61:1373, 2003.

MCALPINE D, COMPSTON MD: Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *Q J Med* 21:135, 1952.

MCALPINE D, LUMSDEN CE, ACHESON ED: *Multiple Sclerosis: A Reappraisal*, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1972.

MCDONALD WI: The mystery of the origin of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:113, 1986.

MCDONALD WI, HALLIDAY AM: Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Br Med Bull* 33:4, 1977.

MCFARLIN DE, MCFARLAND HF: Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 307:1246, 1982.

MENDELL JR, KOLKIN S, KISSEL JT, et al: Evidence for central nervous system demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 37:1291, 1987.

MENDEZ MF, POGACARS: Malignant monophasic multiple sclerosis or "Marburg's disease." *Neurology* 38:115, 1998.

MILLER DH, BARKHOF F, FRANK JA, et al: Measurement of atrophy in multiple sclerosis: Pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 125:1676, 2002.

MILLER DH, KHAN OA, SHEREMATA WA, et al: A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 348:15, 2003.

MOULIN D, PATY DW, EBERS GC: The predictive value of CSF electrophoresis in "possible" multiple sclerosis. *Brain* 106:809, 1983.

THE MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP: Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Ann Neurol* 27:591, 1990.

NARISCO P, GALGANI S, DEL GROSSO B, et al: Acute disseminated encephalomyelitis as manifestation of primary HIV infection. *Neurology* 57:1493, 2001.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, COLLINS JG: *Types of Injuries and Impairments Due to Injuries*. United States Vital Statistics. Series 10, no 159, DHHS, no (PHS) 871587. Washington, DC, U.S. Public Health Service, 1986.

OPTIC NEURITIS STUDY GROUP: The five-year risk of MS after optic neuritis. *Neurology* 49:1404, 1997.

O'RIORDAN JI, GALLAGHER HL, THOMPSON AJ, et al: Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:382, 1996.

ORMEROD IEC, MCDONALD WI: Multiple sclerosis presenting with progressive visual failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:943, 1984.

ORMEROD IEC, MCDONALD WI, DUBOULAY GH, et al: Disseminated lesions at presentation in patients with optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:124, 1986.

OSTERMAN PO, WESTERBEY CE: Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain* 98:189, 1975.

PANITCH HS: Systemic α-interferon in multiple sclerosis: Long-term patient follow-up. *Arch Neurol* 44:61, 1987.

PANITCH HS, HALEY AS, HIRSCH RLA, et al: A trial of gamma interferon in multiple sclerosis: Clinical results. *Neurology* 36(suppl 1):285, 1986.

PERCY AK, NOBREGA FT, OKAZAKI H: Multiple sclerosis in Rochester, Minnesota: A 60-year appraisal. *Arch Neurol* 25:105, 1971.

POSER CM: Diffuse-disseminated sclerosis in the adult. *J Neuropathol Exp Neurol* 16:61, 1957.

POSER CM: Exacerbations, activity and progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 37:471, 1980.

POSER CM, GOUTIERES F, CARPENTIER M: Schilder's myelinoclastic diffuse sclerosis. *Pediatrics* 77:107, 1986.

POSER CM, ROMAN GC, VERNANT J-C: Multiple sclerosis or HTLV-1 myelitis? *Neurology* 40:1020, 1990.

POSER CM, VAN BOGAERT L: Natural history and evolution of the concept of Schilder's diffuse sclerosis. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 31:285, 1956.

POSKANZER DC, SCHAPIRA K, MILLER H: Multiple sclerosis and poliomyelitis. *Lancet* 2:917, 1963.

Prineas JW: The etiology and pathogenesis of multiple sclerosis, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 9. Amsterdam, North-Holland, 1970, pp 107–160.

Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, et al: Multiple sclerosis: Remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol* 33:137, 1993.

Prineas JW, Connell F: The fine structure of chronically active multiple sclerosis plaques. *Neurology* 28:68, 1978.

PRISMS Study Group: Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 352:1498, 1998.

Ramirez-Lassepas M, Tullock JW, Quinones MR, Snyder BD: Acute radicular pain as a presenting symptom in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 49:255, 1992.

Rizzo JF III, Lessell S: Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: A long-term prospective study. *Neurology* 38: 185, 1988.

Rodriquez M, Karnes WE, Bartelson JD, Pineda AA: Plasmapheresis in acute episodes of fulminant inflammatory demyelination. *Neurology* 43:1100, 1993.

Ropper AH, Ayata C, Adelman L: Vasculitis of the spinal cord. *Arch Neurol* 2003.

Ropper AH, Poskanzer DC: The prognosis of acute and subacute transverse myelitis based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 4:51, 1978.

Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, et al: Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 337:1604, 1997.

Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH: Multiple sclerosis: Updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 29:533, 1988.

Sadovnick AD, Ebers GC, Dyment DA, et al: Evidence for a genetic basis for multiple sclerosis. *Lancet* 347:1728, 1996.

Schapira K, Poskanzer DC, Miller H: Familial and conjugal multiple sclerosis. *Brain* 86:315, 1963.

Schiffer RB, Slater RJ: Neuropsychiatric features of multiple sclerosis: Recognition and management. *Semin Neurol* 5:127, 1985.

Schilder P: Zur Kenntniss der sogennanten diffusen Sklerose. *Z Gesamte Neurol Psychiatry* 10:1, 1912.

Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al: Acute disseminated encephalomyelitis. A follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 56:1313, 2001.

Sellebjerg F, Nielsen S, Frederikson JL, et al: A randomized controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 52:1479, 1999.

Shiraki H, Otani S: Clinical and pathological features of rabies postvaccinal encephalomyelitis in man, in Kies MW, Alvord EC Jr (eds): *"Allergic" Encephalomyelitis*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1959, pp 58–129.

Sibley WA, Bamford CRF, Clark K, et al: A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:584, 1991.

Simon JH, Lull J, Jacobs LD, Rudick RA, et al: A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 55: 185, 2000.

Slamovitis S, Rosen CE, Cheng KP, et al: Visual recovery in patients with optic neuritis and visual loss to no light perception. *Am J Ophthalmol* 111:209, 1991.

Stewart JM, Houser GW, Baker HL: Magnetic resonance imaging and clinical relationships in multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 62:174, 1987.

Stricker RD, Miller RG, Kiprov DO: Role of plasmapheresis in acute disseminated (postinfectious) encephalomyelitis. *J Clin Apheresis* 7:173, 1992.

Thomas PK, Walker RWH, Rudge P, et al: Chronic demyelinating peripheral neuropathy associated with multifocal central nervous system demyelination. *Brain* 110:53, 1987.

Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, et al: Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 120:1085, 1997.

Thygessen P: *The Course of Disseminated Sclerosis: A Close-Up of 105 Attacks*. Copenhagen, Rosenkilde and Bagger, 1953.

Tippet DS, Fishman PS, Panitch HS: Recurrent transverse myelitis. *Neurology* 41:703, 1991.

Tourtellotte WW, Booe IM: Multiple sclerosis: The blood-brain barrier and the measurement of de novo central nervous system IgG synthesis. *Neurology* 28(Suppl):76, 1978.

Vrethem M, Mattsson E, Hebelka H, et al: Increased plasma homocysteine levels without signs of vitamin B12 deficiency in patients with multiple sclerosis assessed by blood and cerebrospinal fluid homocysteine and methylmalonic acid. *Mult Scler* 9:239, 2003.

Waksman BH, Adams RD: Studies of the effect of the Schwartzman reaction on the lesions of experimental allergic encephalomyelitis. *Am J Pathol* 33:131, 1957.

Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, et al: The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study: 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 112:1419, 1989.

Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 57:1239, 2001.

CAPÍTULO 37

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS DEL SISTEMA NERVIOSO

Los progresos en la bioquímica y la genética molecular condujeron al descubrimiento de un número tan grande de enfermedades metabólicas del sistema nervioso que el simple hecho de recordar sus nombres pone a prueba la mente. Como las causas y los mecanismos de las enfermedades que se incluyen en este capítulo (y en varios de los que siguen) se expresan cada vez más en términos de genética molecular, a manera de introducción parece apropiado considerar con brevedad algunos hechos básicos relacionados con la genética de las enfermedades neurológicas. Puede encontrarse un tratado completo de este tema en la obra de tres volúmenes publicada por Scriver y colaboradores.

Debe recordarse que la bioquímica de todo organismo humano es única y que cada persona, en alguna forma particular, tiene una tendencia innata a presentar ciertas enfermedades. Esta predisposición constitucional, o diátesis, reside en el DNA de los cromosomas de cada célula. Los conocimientos respecto a las bases moleculares de la predisposición constitucional terminarán por brindar los medios de diagnóstico, prevención y cuidados de la mayor parte de las enfermedades humanas.

Las enfermedades que se agrupan en este capítulo y en el siguiente representan cuatro categorías principales de anomalías genéticas: 1) trastornos monogénicos causados por un solo gen mutante y que siguen un patrón mendeliano de herencia, 2) trastornos multifactoriales que siguen también un patrón mendeliano de herencia, pero en los que factores intrínsecos (es decir, genéticos) interactúan con factores ambientales exógenos, 3) aberraciones cromosómicas no mendelianas que se caracterizan por exceso, falta o alteración estructural de uno o más de los 23 pares de cromosomas (se consideran en el siguiente capítulo, con los trastornos del desarrollo) y 4) transmisión mitocondriásica de las enfermedades bajo un patrón no mendeliano, principalmente materno.

Como se comenta en la monografía de Scriver y colaboradores, 6 a 8% de las enfermedades en niños hospitalizados puede atribuirse a defectos de un gen aislado y 0.4 a 2.5% a anormalidades cromosómicas. Otro 22 a 31% tiene una enfermedad que se cree influida por los genes. En la población general esta última cifra se incrementa hasta cerca de 60% cuando se incluye la herencia multifactorial de las enfermedades de inicio tardío. La herencia mitocondriásica es mucho menos frecuente y tiene patrones extraños de transmisión, la mayor parte a través de líneas maternas.

Más a menudo el sistema nervioso se afecta por una anomalía genética que por cualquier otro sistema orgánico, tal vez a causa del gran número de genes que participan en su desarrollo (se estima una tercera parte de todos los genes que constituyen el genoma humano). Cerca de la tercera parte de todas las enfermedades hereditarias es neurológica en cierto grado; el número se incrementa hasta 80 a 90% si se agregan las enfermedades hereditarias que afectan la musculatura, el esqueleto, el ojo y el oído.

De las casi 6 000 alteraciones incluidas en la edición de 1998 del catálogo de McKusick de enfermedades hereditarias, alrededor de 500 se identifican como enzimopatías, es decir, trastornos mendelianos con un defecto enzimático primario demostrado. Estos últimos trastornos constituyen sólo la tercera parte de los de tipo recesivo que se conocen (autosómicos y ligados a X). La mayor parte de las enzimopatías se manifiesta durante la lactancia y la infancia; sólo unas cuantas aparecen en la adolescencia o en la edad adulta. Muchas dañan el sistema nervioso central con tal gravedad que la supervivencia hasta los años de la edad adulta y la reproducción se vuelve imposible, y algunas causan la muerte intrauterina. Como grupo, estas enfermedades —junto con las anomalías congénitas (cap. 38), las lesiones del nacimiento, la epilepsia, las anomalías del desarrollo y las incapacidades del aprendizaje (cap. 28)— constituyen la parte principal de los problemas clínicos que el neurólogo pediátrico debe enfrentar.

Patrones de herencia autosómicos y ligados al sexo

Por tradición el reconocimiento de esta amplia categoría de enfermedades determinadas de manera genética descansa sobre su patrón de ocurrencia en familias, que se segrega según la herencia mendeliana en tipos autosómico dominante, recesivo y ligado al sexo. Las mutaciones del DNA nuclear constituyen la mayor parte de las enfermedades autosómicas y ligadas al sexo hereditarias que se describen en este capítulo, y son de naturaleza muy diversa. Algunas son mortales y por tanto no se transmiten a las generaciones sucesivas; otras son menos dañinas y pueden ajustarse a uno de los patrones mendelianos clásicos. La mutación puede ser grande y resultar en duplicación o supresión de una parte importante de un cromosoma, o aun de todo el genoma (diploidía), o puede crear una tercera copia de todo el complemento de genes (triploidía). Otras mutaciones son muy pequeñas y afectan nada más un par de bases (“mutaciones de punto”). Entre estos dos extremos se encuentran las supresiones o las duplicaciones que abarcan una porción de un gen, un gen entero o genes contiguos.

Los factores que conducen a estas mutaciones aún no se comprenden por completo. La edad avanzada de los progenitores es importante para inducir algunas mutaciones; el tamaño, la estructura y la colocación del gen en el cromosoma tienen importancia en otros casos. La mutación del DNA de una célula germinal deja un fenotipo somático del individuo en el que éste es normal, pero que puede tener un efecto devastador sobre los descendientes. A la inversa, la mutación del DNA de una célula somática que afecta sólo parte de la población celular puede cambiar al individuo que la alberga, pero quizá no se transmita a sus descendientes. Cada individuo de esta clase, con células tanto normales como células que contienen el gen mutante, se conoce como *mosaico*. Al parecer las mutaciones de las células somáticas tienen más importancia con respecto al cáncer y el envejecimiento.

En la herencia monogénica de los tres patrones mendelianos la mutación suele causar una anomalía de una sola proteína. Puede afectar una enzima, una hormona peptídica, una inmunoglobulina, la colágena o un factor de la coagulación. Estas anomalías de genes únicos se aíslan en cientos de enfermedades, pero se sabe poco de sus productos proteínicos. Cerca de la cuarta parte de estas enfermedades se manifiesta poco después del nacimiento y más de 90% hacia la pubertad. Una proporción mayor de la mitad afecta más de un órgano. En cuanto a sus patrones de herencia, de los 10 de cada 1 000 recién nacidos vivos con enfermedades genéticas, 7 son dominantes, 2.5 son recesivos y los restantes están ligados al sexo.

Los genes autosómicos dominantes suelen causar enfermedad manifiesta en los sujetos heterocigotos, pero las variaciones en el

tamaño de la anomalía del gen pueden producir sólo uno de diversos fenotipos. Esto plantea un desafío para las clasificaciones clínicas y patológicas actuales de la enfermedad. Más aún, un síndrome clínico idéntico puede rastrearse hasta un gen en dos cromosomas diferentes. Inclusive resulta más sorprendente que alrededor de 28% de todos los loci genéticos tiene efectos polimórficos más que monomórficos; es decir, la misma mutación tiene diferentes expresiones fenotípicas. Otro problema radica en la distinción entre la herencia dominante y la recesiva. En familias pequeñas en las que sólo un descendiente se afecta y los progenitores al parecer son normales puede concluirse de modo erróneo que la herencia es recesiva. Los grados variables de penetrancia y expresividad son aspectos característicos de los patrones dominantes de herencia pero no de los recesivos. Se observa una tendencia general de la enfermedad heredada de manera dominante a aparecer mucho después del nacimiento.

Las enfermedades autosómicas recesivas, en contraste con las dominantes, ocurren sólo en el estado homocigoto (ambos alelos anormales). Se caracterizan por una expresión fenotípica más uniforme e inicio poco después del nacimiento. Más a menudo la anomalía básica es una deficiencia enzimática que una anormalidad de alguna otra proteína.

En los trastornos de los genes ligados a X, en los que el gen mutante afecta sobre todo a uno de los sexos, la mujer sufrirá el mismo destino que el varón si un cromosoma X se inactiva en la mayor parte de las células durante el desarrollo embrionario (fenómeno de Lyon). Sin embargo, si el cromosoma X anormal no se expresa con amplitud la mujer portadora aún puede exhibir anomalías menores. En el último caso la herencia ligada al sexo es difícil de distinguir de la herencia dominante. Además el enlace al sexo es engañoso cuando una enfermedad es letal para uno de los sexos. En contraste con lo que ocurre en las mutaciones autosómicas recesivas, con más frecuencia la anomalía bioquímica es de una proteína básica que una deficiencia enzimática.

Las enfermedades genéticas multifactoriales y sus defectos del nacimiento relacionados son familiares por naturaleza. Pueden manifestarse como trastornos constitucionales con anomalías génicas localizadas sobre diversos cromosomas (poligénicas o "de genética compleja"). El número preciso de estos genes que se necesita para que se produzca una anomalía determinada se desconoce, lo que dificulta calcular el riesgo de herencia. En este caso también las contribuciones relativas de los "genes de riesgo" y las influencias ambientales son muy variables. La metodología para identificar esta categoría de enfermedades génicas suele requerir el análisis de grandes familias y la comparación entre los descendientes que viven con sus padres biológicos y los que fueron adoptados por familias normales a una edad temprana. Las comparaciones entre gemelos monocigóticos y dicigóticos ofrecen información esencial respecto a los "genes de riesgo". La ocurrencia de muchos trastornos que muestran grados altos de incidencia familiar, como la esquizofrenia y el síndrome de Tourette, pero no se ajustan rígidamente a los principios genéticos clásicos, se ha atribuido a este tipo de genética compleja.

Genética de las enfermedades mitocondriásicas

Durante los últimos decenios se descubrió un tipo por completo diferente de transmisión genética relacionada con el DNA que se encuentra en las mitocondrias. Las mitocondrias poseen su propio DNA extracromosómico, diferente del DNA nuclear. El DNA mitocondriásico ("el otro genoma humano") es una molécula circular de doble banda (doble hélice) que codifica para las subunidades proteínicas que se requieren sobre todo para la traducción de las proteínas localizadas sobre la membrana mitocondriásica interior. Trece de los 37 genes mitocondriásicos, un número pequeño en comparación con los del DNA nuclear, participan en los procesos celulares de la fosforilación oxidativa y la producción de trifosfato de adenosina (ATP). Un número menor de genes en el núcleo de las células también codifica para algunas enzimas oxidativas de las mitocondrias, pero su herencia sigue un patrón mendeliano.

Cada mitocondrión contiene hasta 10 moléculas de DNA anillado y, por supuesto, cada célula incluye numerosas mitocondrias. En la célula, la mitocondria con genes mutantes puede existir cerca de mitocondrias normales (*heteroplasmía*), un estado que permite que persista una mutación mortal de otra manera (Johns). La presencia de DNA mitocondriásico por completo normal o enteramente mutante se denomina *homoplasmía*. La característica esencial de los genes mitocondriásicos y las mutaciones a que están sujetos es que se heredan casi de manera exclusiva a través del linaje *materno*. Ello se explica por la transmisión de casi todas las mitocondrias del óvulo al momento de la concepción. Más aún, el DNA mitocondriásico no se recombina y por tanto permite la acumulación de mutaciones a través de líneas maternas. Además la replicación y la distribución del DNA mitocondriásico durante la división celular no obedece el ciclo mitósico nuclear. Más bien hay contribuciones durante la división celular de los genes de varias mitocondrias a las células descendientes de las que se están dividiendo. La combinación de un estado heteroplásmico y la dispersión caprichosa de las mitocondrias hacia las células hijas (segregación repetitiva) explica la expresión variable de la mutación mitocondriásica en diferentes regiones del sistema nervioso así como las variaciones en la edad de presentación de la enfermedad mitocondriásica.

Más a menudo el error genético en cada una de las enfermedades mitocondriásicas es una sola mutación de punto de un aminoácido, pero también puede haber supresiones únicas o múltiples, o duplicaciones de los genes mitocondriásicos que tienden a ser homoplásmicas y que no se ajustan a la herencia materna, o que se originan por defectos del DNA nuclear. Es importante notar que cerca de 85% de los componentes de proteínas de la cadena respiratoria se codifica en el DNA nuclear y luego se importa hacia la mitocondria; como se mencionó antes, esto permite que una enfermedad mitocondriásica siga un patrón de herencia mendeliano más que uno materno. Otra de las reglas generales de la herencia mitocondriásica se ejemplifica en una miopatía infantil (deficiencia de oxidasa de citocromo) que suele ser mortal pero también ocurre en una forma menos grave y tiene una aparición tardía. En los casos de presentación más temprana existe menos DNA mitocondriásico normal que en los de aparición tardía.

Como la función única de las mitocondrias es la producción de ATP por fosforilación oxidativa, no resulta sorprendente que la mayor parte de los genes contenidos en las mitocondrias codifique proteínas de la cadena respiratoria. Sin embargo, no siempre hay concordancia entre el error en el genoma mitocondriásico y el defecto enzimático que produce la enfermedad. De los cinco complejos que constituyen la cadena respiratoria, el que se trastorna más a menudo es el de la oxidasa *c* del citocromo (complejo IV) y su función deficiente origina acidosis láctica, una característica que muchos de los trastornos mitocondriásicos comparten (véase más adelante). Al continuar con la naturaleza mutable de esta clase de enfermedades se considera que algunos casos de defecto del complejo IV se transmiten de manera autosómica. Los defectos del complejo I, que se originan de mutaciones mitocondriásicas, aparecen en la atrofia óptica de Leber (pág. 949). Una explicación más completa de estos trastornos de la cadena respiratoria mitocondriásica puede encontrarse en una revisión reciente de Leonard y Schapira.

Como cabría esperar, la función aberrante de las mitocondrias ubicuas que producen energía da por resultado enfermedades de muchos órganos además del músculo esquelético (p. ej., diabetes y otras endocrinopatías, y en varios trastornos mitocondriásicos se observan características dismórficas menores). No obstante, casi todos los trastornos mitocondriásicos afectan el sistema nervioso de manera prominente y en ocasiones exclusiva. Son en particular comunes dos características que pueden se-

guirse hasta anormalidades mitocondriásicas: una es la alteración de las fibras musculares llamada *fibras rojas rasgadas,* de hecho una aglomeración de mitocondrias en fibras musculares, y la otra una acidosis láctica sistémica. Además de éstas, cada una de las enfermedades mitocondriásicas tiene características distintivas y sus elementos centrales no se semejan entre sí. Los principales síndromes son los llamados MELAS y EMFRR (los acrónimos se definen más adelante), la atrofia óptica hereditaria de Leber, la oftalmoplejía externa progresiva y el síndrome de Leigh. Estas enfermedades se describen con más amplitud en la última parte de este capítulo.

Características diagnósticas de las enfermedades metabólicas hereditarias

En el ejercicio clínico debe considerarse la posibilidad de una enfermedad metabólica hereditaria cuando se presenta con las siguientes líneas de evidencias:

1. Una alteración neurológica de tipo similar en un hermano o un pariente cercano.
2. Crisis no convulsivas recurrentes de trastorno del conocimiento.
3. Alguna combinación de debilidad espástica, ataxia cerebelosa, trastorno extrapiramidal inexplicable, sordera o ceguera.
4. Progreso de una enfermedad neurológica que se mide en semanas, meses o unos cuantos años.
5. Retraso metal en un hermano o en un pariente cercano.
6. Retraso mental en un individuo, en particular si no hay anomalías somáticas congénitas.
7. Crisis epilépticas intratables en lactantes o niños pequeños.
8. Espasmos infantiles y crisis mioclónicas progresivas con microcefalia, en ausencia de hipoxia-isquemia neonatal.

Ante dicha información clínica deben ordenarse los análisis bioquímicos correspondientes de sangre, orina y líquido cerebrospinal (CSF); imágenes de resonancia magnética (MRI) del encéfalo; y en ciertos casos, estudios genéticos de cromosomas.

Además de la invesigación de individuos sintomáticos, la batería de pruebas genéticas y bioquímicas disponible ha hecho práctica la selección en masa de recién nacidos para defectos metabólicos innatos. Pruebas innovadoras conducen al descubrimiento de diversas enfermedades que no se conocían antes y aclaran la bioquímica básica de las antiguas. En consecuencia la función del neurólogo está cambiando. Ya no debe esperar a que una enfermedad del sistema nervioso se declare por sí misma mediante los síntomas y los signos ordinarios, cuando la lesión puede haberse vuelto irreversible. En la actualidad es posible encontrar pacientes que, aunque asintomáticos, están en peligro y deben prescribirse medidas dietéticas y de otros tipos para prevenir la lesión del sistema nervioso. Esto tiene importancia especial para las familias que tuvieron ya un lactante afectado. Asumir esta nueva responsabilidad con inteligencia requiere ciertos conocimientos de la genética, los métodos de investigación bioquímica y las medidas de salud pública.

Los múltiples síndromes clínicos por los que estos errores innatos del metabolismo se manifiestan por sí mismos varían según la naturaleza del defecto bioquímico y la etapa de maduración del sistema nervioso en la que estas alteraciones metabólicas se tornan aparentes. En la fenilcetonuria, por ejemplo, hay un efecto específico sobre la sustancia blanca cerebral, sobre todo durante el periodo de mielinización activa; la anomalía bioquímica se vuelve hasta cierto punto inocua una vez que los procesos de la maduración se completan. Más importante aún es el nivel de función alcanzado durante el desarrollo del sistema nervioso cuando la enfermedad lo golpea. Un trastorno de la función en un neonato o en un lactante, en el que gran parte del encéfalo aún no se desarrolla por completo, es mucho menos evidente que en el niño de mayor edad; conforme la enfermedad evoluciona, las manifestaciones clínicas siempre se ven influidas por la maduración continua de los elementos no afectados del sistema nervioso. Estas interacciones pueden dar la impresión de regresión de la función neurológica lograda, falta de progreso del desarrollo (retraso del desarrollo) o incluso mejoría de la función atribuible a la continuación de la maduración de las partes normales del sistema nervioso. La separación de enfermedades metabólicas genéticas de las degenerativas (a las que se concede un capítulo aparte) puede inquietar al lector, porque hay muchas superposiciones entre los dos grupos. La división actual sólo puede sostenerse hasta el momento en que se demuestre que todas las enfermedades degenerativas tienen una patogénesis comprensible.

A causa de la importancia cada vez mayor del factor edad y la tendencia de ciertos procesos patológicos a aparecer en épocas particulares de la vida, a los autores les parece lógico agrupar las enfermedades metabólicas hereditarias no según sus síndromes mayores de expresión, como se ha hecho en otras partes de esta obra, sino en relación con los periodos de la vida en los que tienden a ocurrir con mayor probabilidad: periodo neonatal, lactancia (1 a 12 meses), infancia temprana (1 a 4 años), infancia tardía, adolescencia y vida adulta. El ordenamiento sindromático de las enfermedades se retoma sólo durante los dos últimos periodos de edad.

Al adoptar esta subdivisión cronológica los autores toman en cuenta que *ciertos defectos metabólicos hereditarios que se manifiestan por sí mismos de la manera más característica durante un periodo particular de la vida no siempre se confinan a esa época y pueden aparecer en forma variante en una etapa ulterior.* Tales variaciones se anotarán en las partes apropiadas de la discusión.

ENFERMEDADES METABÓLICAS NEONATALES

Un pequeño número de enfermedades metabólicas progresivas se manifiesta durante los primeros días de la vida. La importancia de estas enfermedades no se relaciona con su frecuencia (constituyen apenas una fracción pequeña de las enfermedades que comprometen la función del sistema nervioso en el neonato), sino con el hecho de que deben reconocerse con oportunidad si se quiere que el lactante no muera o sufra un destino peor, el de la deficiencia mental grave de por vida. Esta amenaza inherente introduce un elemento de urgencia en la neurología neonatal. El reconocimiento de estas enfermedades también es importante para propósitos de detección familiar y prenatal.

Dos abordajes para los trastornos metabólicos neonatales son posibles: uno, la investigación de cada neonato con una batería de pruebas bioquímicas de sangre y orina, y el otro, efectuar una valoración neurológica detallada durante los días que siguen al nacimiento para identificar los signos más tempranos de estas enfermedades. Por desgracia aún no se simplifican todas las pruebas bioquímicas al punto en que puedan adaptarse a un programa de investigación masiva y muchas de las pruebas clínicas que se emplean ahora a esta edad tienen aún que validarse como marcadores de enfermedad. Más aún, las pruebas son costosas y plantean aspectos prácticos, como la justificación de los costos, para disgusto del pediatra. La introducción reciente de la espectrometría de masa en tándem redujo algunas de las últimas preocupaciones.

Valoración neurológica de los neonatos con enfermedades metabólicas

Como se señaló en el capítulo 28, el sistema nervioso del neonato funciona esencialmente a nivel del tallo cerebral y espinal.

El globo pálido y las cortezas visuales y motoras apenas empiezan a mielinizarse, y su contribución a la totalidad de la conducta neonatal no es muy grande. Para que sea informativo, el examen neurológico debe dirigirse a la valoración de las funciones cerebral y mesencefálica, cerebelosa y del tallo cerebral bajo, y espinal. La integridad de estas funciones en el neonato se valora con mayor confianza mediante la siguiente búsqueda, como se describe en el capítulo 28:

1. Control de la respiración y la temperatura corporal, regulación de la sed, equilibrio hídrico y apetito, todos son mecanismos del hipotálamo y el tallo cerebral.
2. Ciertos automatismos elementales como succión, búsqueda, deglución y empuñadura, mecanismos del tallo cerebral y cerebelosos.
3. Movimientos y posturas del cuello, el tronco y las extremidades, como reacciones de sostén, extensión del cuello y el tronco, movimientos de flexión y de las piernas a manera de pasos, mecanismos de la parte baja del tallo cerebral (reticuloespinales), cerebelosos y espinales.
4. Tono muscular de las extremidades y el tronco, una función neuronal y neuromuscular espinal.
5. Movimientos oculares reflejos, mecanismos tegmentarios del mesencéfalo y pontinos (el nistagmo optocinético modificado puede reconocerse desde el tercer día de vida).
6. Estado de alerta y atención (reactividad a los estímulos y capacidad del examinador para establecer contacto con el paciente) así como patrones de sueño-vigilia y electroencefalográficos, mecanismos diencefálicos.
7. Ciertas reacciones reflejas como la respuesta de sobresalto (de Moro) y las reacciones de colocación sobre los pies y las manos, mecanismos de la parte alta del tallo cerebral y espinales con facilitación cortical.

Los trastornos de estas funciones se manifiestan como alteraciones del estado de alerta y excitación, hipotonía, trastornos de los movimientos oculares (oscilaciones de los ojos, nistagmo, pérdida de la desviación conjugada tónica de los ojos en respuesta a la estimulación vestibular, es decir, a la rotación del lactante), rechazo a los alimentos, temblores, sacudidas clónicas, espasmos tónicos, opistótonos, disminución o ausencia de los movimientos de las extremidades, respiración irregular o caótica, hipotermia o poiquilotermia, bradicardia, dificultades circulatorias, mal color y convulsiones.

En la mayor parte de los casos de enfermedad metabólica neonatal el embarazo y el parto ocurren sin problemas. El nacimiento suele presentarse a término. El lactante tiene el tamaño y el peso esperados para la duración del embarazo, y no hay signos de anomalías del desarrollo (en unos cuantos casos el lactante es pequeño en cierto grado y en la gangliosidosis GM_1 puede haber una apariencia seudo-Hurler; véase más adelante). Más aún, la función es normal durante los primeros días de la vida. El primer indicio de problemas puede ser la ocurrencia de dificultades para la alimentación: intolerancia a los alimentos, diarrea y vómitos. El lactante se vuelve irritable, no gana peso ni medra, todo lo cual debe sugerir un trastorno del metabolismo de los aminoácidos, del amonio o de los ácidos orgánicos.

Es probable que la primera indicación definida de la función trastornada del sistema nervioso central sea la ocurrencia de convulsiones. Éstas suelen adoptar la forma de contracciones clónicas o tónicas sin un patrón definido en un lado del cuerpo o de contracciones bilaterales independientes, detención repentina de la respiración, giro de la cabeza y los ojos hacia un lado o fasciculaciones de las manos y la cara. Algunas de las convulsiones se vuelven generalizadas. Se presentan de manera aislada o en racimos y en el último caso se acompañan de falta de reactividad, inmovilidad y paro respiratorio.

Las otras anomalías clínicas, según investigadores autorizados como Prechtl y Beintema, pueden subdividirse de manera burda en tres grupos, cada uno de los cuales constituye una clase de síndrome: 1) hipercinético e hipertónico, 2) apático e hipotónico o 3) unilateral o hemisindromático. En un estudio de más de 1 500 neonatos Prechtl y Beintema encontraron que si la exploración física descubre de manera consistente cualquiera de estos tres síndromes, las posibilidades son de dos por cada tres de que el niño sea anormal desde el punto de vista neurológico hacia el séptimo año de vida. Observaron también que ciertos signos neurológicos —como parálisis facial, falta del reflejo de empuñadura, laxitud excesiva y trastornos de la succión—, aunque a veces indican enfermedad grave del sistema nervioso central, son menos dignos de confianza; además, puesto que son raros, estos signos identificarán sólo a unos cuantos lactantes con daño del encéfalo. Lo que se considera el índice más digno de confianza de las anomalías encefálicas no es el signo neurológico aislado, sino los grupos de signos y los tres síndromes mencionados, aunque sus bases anatómicas y fisiológicas aún no se conocen por completo.

En sus observaciones de las enfermedades metabólicas neonatales los autores se han dedicado a determinar si algunas en particular se manifiestan en forma consistente por sí mismas mediante uno u otro de estos tres síndromes; puede afirmarse que así sucede en cierta medida. En los casos de hipocalcemia e hipomagnesemia prevalece el síndrome hipercinético e hipertónico. Aunque la mayor parte de las otras enfermedades tiende a inducir el estado apático e hipotónico, el síndrome hiperactivo e hipertónico puede representar la etapa inicial de la enfermedad y siempre conlleva un pronóstico menos ominoso que el estado apático e hipotónico, que representa un trastorno más grave y en potencia peligroso independientemente de su origen. Los autores tienen menos confianza en el reconocimiento del supuesto tercer grupo de anomalías unilaterales en las enfermedades metabólicas. La sobreposición frecuente de los otros dos síndromes y el hecho de que pueden ocurrir convulsiones en todos ellos son aún más desalentadores. La MRI puede ofrecer las correlaciones anatómicas de algunas de estas anomalías neurológicas. Es claro que lo que se requiere es una semiología neurológica neonatal más definitiva utilizando numerosas pruebas de estímulo-respuesta, incluyendo las descritas por A. Thomas y Dargassis, complementadas con potenciales evocados; se requieren asimismo formas para cuantificar con precisión más de las actividades naturales de este periodo de edad.

Aun el síndrome de muerte cerebral, en el que todos los reflejos del tallo cerebral y espinales quedan abolidos, no puede definirse por completo en el neonato (Adams y col.).

Enfermedades metabólicas neonatales y su frecuencia estimada

En Nueva Inglaterra la detección de todos los recién nacidos para trastornos metabólicos ha estado en operación por casi 50 años. El colaborador de los autores, H. L. Levy, del *Children's Hospital*, Boston, recopiló los datos actuales de las enfermedades con implicaciones neurológicas, y se resumen en el cuadro 37-1. Algunos de estos trastornos pueden reconocerse por las simples reacciones del color de la orina; éstas se listan en el cuadro 37-2.

A este grupo deben añadirse los síndromes hiperamonémicos hereditarios y las aminoacidopatías que responden a las vitaminas (como la dependencia de piridoxina y la deficiencia de biopterina), lo mismo que ciertos trastornos metabólicos no familiares que aparecen durante el periodo neonatal, como hipocalcemia, hipotiroidismo y cretinismo, hipomagnesemia con tetania e hipoglucemia.

Es importante señalar que las tres enfermedades metabólicas hereditarias más frecuentes —*fenilcetonuria (FCU), hiperfenilalaninemia* e *hipotiroidismo congénito*— no se manifiestan clínica-

Cuadro 37-1
Frecuencia estimada de los trastornos metabólicos con implicaciones neurológicas entre neonatos en Nueva Inglaterra (1999)

TRASTORNO	ALTERNATIVO	TOTAL IDENTIFICADO	FRECUENCIA
Hipotiroidismo congénito	3 105 000	948	1:3 300
Fenilcetonuria	4 738 789	336	1:14 000
FCU atípica	4 738 789	286	1:17 000
Trastorno de Hartnup	1 028 581	46	1:22 000
Histidinemia	1 028 581	38	1:27 000
Acidemia metilmalónica	1 028 581	19	1:54 000
Galactosemia	3 888 716	63	1:62 000
Acidemia argininosuccínica	1 028 581	13	1:80 000
Deficiencia de biotinidasa	1 319 123	14	1:94 000
Homocistinuria	3 300 000	16	1:200 000
Enfermedad de orina de jarabe de arce	4 599 373	19	1:240 000
Deficiencia de prolidasa	1 028 581	3	1:350 000
Hiperprolinemia (del tipo II)	1 028 581	2	1:500 000
Deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de cadena corta	1 028 581	1	1:1 000 000

FUENTE: datos recopilados por Harvey L. Levy, MD y Cecelia Walraven, BS.

mente durante el periodo neonatal y por tanto se describen en una sección ulterior de este capítulo y en el capítulo 40 (en la discusión referente a hipotiroidismo congénito). Éste es un hecho afortunado puesto que proporciona tiempo para aplicar medidas preventivas antes que los primeros síntomas aparezcan. Otros diversos trastornos, que pueden reconocerse durante la detección masiva o con base en sus signos tempranos, se estudian más adelante.

Aminoacidopatías que responden a las vitaminas Bajo este encabezado se incluye un grupo de enfermedades que responden no a la restricción dietética de un aminoácido específico, sino a la complementación oral de una vitamina específica. Se conocen cerca de 30 aminoacidopatías que responden a las vitaminas (las más frecuentes se listan en el cuadro 41-3, pág. 1000) y muchas de ellas dan por resultado lesión del sistema nervioso central.

Aminoacidopatía dependiente de piridoxina El ejemplo clásico es la dependencia de la piridoxina. Ésta es una enfermedad rara que se hereda como rasgo autosómico recesivo. Se caracteriza por inicio temprano de convulsiones, a veces durante la vida intrauterina; desmedro; hipertonía e hipercinesia; irritabilidad; movimientos trémulos ("lactante tembloroso"); sobresalto auditivo exagerado (hiperacusia) y, más tarde, si no se aplica tratamiento, retraso psicomotor. La anomalía específica de laboratorio es excreción incrementada de ácido xanturénico en respuesta a una carga de triptófano. Están disminuidas las concentraciones de piridoxal-5-fosfato y de ácido gammaaminobutírico (GABA) en el tejido encefálico.

La neuropatología se estudió sólo en unos cuantos casos. En uno de los pacientes de los autores, un varón de 13.5 años de edad con retraso mental, discos ópticos pálidos y piernas espásticas, el peso del encéfalo fue 350 g por debajo del promedio normal. Se encontraron disminución de la sustancia blanca central en los hemisferios cerebrales y deficiencia de neuronas en los núcleos talámicos y el cerebelo, con gliosis (Lott y col.). La administración de 50 a 100 mg de vitamina B_6 suprime el estado convulsivo y las dosis diarias de 40 mg permiten el desarrollo normal.

Deficiencia de biopterina Algunos pacientes con concentraciones aumentadas de fenilalanina sérica en el periodo neonatal no responden a las medidas que se toman con aquellos que tienen fenilalanina baja. En ellos se encuentra un defecto en el metabolismo de la biopterina. Si el trastorno no se reconoce y trata con premura, sobrevienen convulsiones mioclónicas y tipo gran mal tardías con un nivel de sensibilidad deficiente e hipotonía generalizada. La dificultad para deglutir es marcada. El retardo en el desarrollo comienza a ser muy evidente en unos pocos me-

Cuadro 37-2
Pruebas de detección en orina en busca de defectos metabólicos

ENFERMEDAD	CLORURO FÉRRICO	DNPH[a]	REACCIÓN DE BENEDICT	REACCIÓN DEL NITROPRUSIATO
Fenilcetonuria	Verde	+	–	–
Enfermedad de orina de jarabe de arce	Azul marino	+	–	–
Tirosinemia	Verde pálido (transitorio)	+	–	
Histidinemia	Verde pardusco	±	–	–
Acidemia propiónica	Purpúreo	+	–	–
Aciduria metilmalónica	Purpúreo	+	–	–
Homocistinuria	–	–	–	+
Cistinuria		–	–	+
Galactosemia	–	–	+	–
Intolerancia a la fructosa	–	–	+	–

[a] Diaminofenilhidracina.

ses. A diferencia de lo que ocurre en la fenilcetonuria (FCU), los niveles de la hidroxilasa de fenilalanina se mantienen normales, pero hay ausencia de tetrahidrobiopterina, que es un cofactor de la enzima. El tratamiento consiste en administrar tetrahidrobiopterina en dosis de 7.5 mg/kg al día en combinación con una dieta baja en fenilalanina. Es de importancia reconocer este trastorno al principio de la vida mediante la medición de las pterinas urinarias e instituir el tratamiento apropiado antes que la lesión del encéfalo ocurra.

Galactosemia La herencia de este trastorno es autosómica recesiva. La anomalía bioquímica consiste en un defecto de la uridiltransferasa de galactosa-1-fosfato (GALT), enzima que cataboliza la conversión de galactosa-1-fosfato en uridindifosfato de galactosa. Se describen varias formas de galactosemia con base en el grado de bloqueo metabólico. En la forma clásica (grave) los síntomas inician durante los primeros días de la vida, tras la ingestión de leche; vómitos y diarrea van seguidos por deterioro. Somnolencia, falta de atención, hipotonía y disminución del vigor de los automatismos neonatales se presentan luego. Las fontanelas pueden estar abombadas, el hígado y el bazo aumentan de tamaño, la piel se vuelve amarillenta (más que en caso de ictericia neonatal) y sobreviene anemia. Rara vez hay trombocitopenia con hemorragia cerebral. Pueden formarse cataratas a causa de acumulación de galactitol en los cristalinos. Estudios del resultado final en lactantes sobrevivientes demostraron retraso del desarrollo psicomotor (IQ alrededor de 85), deterioro visual, osteoporosis, insuficiencia ovárica y cirrosis residual, en ocasiones con esplenomegalia y ascitis. Sin embargo, no se sabe si en estos pacientes se conserva siempre el tratamiento durante un periodo crítico del desarrollo. En un paciente de esta clase, que murió a los ocho años, el cambio principal en el encéfalo consistió en microcefalia ligera con gliosis fibrosa en la sustancia blanca y cierta pérdida de células de Purkinje y células granulosas en el cerebelo, también con gliosis (Crome). Los hallazgos diagnósticos de laboratorio consisten en elevación de la concentración sanguínea de galactosa, glucosa baja, galactosuria y deficiencia de GALT tanto en los eritrocitos como en los leucocitos y las células hepáticas. El tratamiento es esencialmente dietético con sustitutos de la leche; si se instituye con oportunidad, el encéfalo queda protegido contra la lesión.

Friedman y colaboradores observaron también un síndrome neurológico de inicio tardío en pacientes galactosémicos que sobrevivieron a la enfermedad de la lactancia. Hacia el final de la adolescencia eran subnormales desde el punto de vista intelectual y mal adaptados socialmente; algunos mostraron ataxia cerebelosa, distonía y apraxia. Uno de estos pacientes era de edad madura.

Acidurias orgánicas de la infancia Se dividen en tipos cetósico y no cetósico. Entre los *tipos cetósicos*, la principal es la *acidemia propiónica*. Es una enfermedad autosómica recesiva que se debe a un defecto primario en el metabolismo de ácidos orgánicos que en la clínica se expresa mediante episodios de vómito, letargo, coma, convulsiones, hipertonía y dificultad respiratoria. Aparece en el periodo neonatal o al principio de la infancia; el retraso psicomotor se hace evidente con el tiempo. A pesar del tratamiento dietético la muerte suele ocurrir en el transcurso de unos cuantos meses. El ácido propiónico, la glicina, varias formas de ácidos grasos y la butanona están elevados en suero. Como otras acidurias cetósicas orgánicas, el consumo alto de proteínas induce ataques cetósicos. La restricción rígida de proteínas de la dieta (en específico de leucina) suele prevenir ataques de cetoacidosis y permitir el desarrollo psicomotor hasta cierto punto adecuado.

En la infancia también ocurren otras variedades de aciduria cetósica. Las más importantes son *acidemia metilmalónica, acidemia isovalérica, cetoacidemia beta* y *acidemia láctica*. Cada uno de estos trastornos puede presentarse con acidosis metabólica marcada y letargo intermitente, vómito, taquipnea, temblor, sacudidas, convulsiones y coma, con muerte a edad temprana en cerca de la mitad de los pacientes y retraso del desarrollo en los que sobreviven. Los subtipos raros de acidemia metilmalónica responden a la vitamina B_{12}. La acidemia isovalérica se caracteriza por un impresionante olor a rancio de la transpiración, que recibe el sobrenombre de "síndrome de pies sudorosos". Numerosos defectos metabólicos, con más frecuencia de descarboxilasa de piruvato y deshidrogenasa de piruvato, son la causa de la acumulación de los ácidos láctico y pirúvico. El defecto enzimático de la acidemia isovalérica se demostró también en una forma recurrente de ataxia cerebelosa episódica y atetosis, y en una forma persistente de encefalopatías mitocondriásicas (enfermedad de Leigh), que se describen más adelante en este capítulo.

Se describe una deficiencia separada y rara de carboxilasa de L-aminoácidos aromáticos; la característica química es un valor bajo de casi todas las catecolaminas. Este defecto se acompaña de un trastorno del movimiento peculiar de crisis oculógiras, distonía y atetosis e insuficiencia autónoma (véase Swoboda y col.).

Una acidemia glutárica tipo II también se observa en el periodo neonatal y causa episodios de acidosis con vómito e hiperglucemia. Múltiples anomalías congénitas del cerebro y las estructuras somáticas, además de cardiomiopatía, se conjuntan. Se recomienda una dieta baja en el aminoácido tóxico específico y complementos de carnitina y riboflavina, pero los efectos no son claros.

En la *forma no cetósica de hiperglucemia* se observan niveles altos de glicina pero no acidosis. El hallazgo diagnóstico notable es una elevación de la glicina en el CSF, varias veces más alta que la de la sangre. Los efectos sobre el sistema nervioso son más devastadores que en la forma cetósica. En los casos publicados (por varios autores) el neonato está hipotónico, abatido y disneico, con movimientos oculares desconjugados, posturas opistotónicas, mioclono y crisis epilépticas. Unos cuantos de dichos neonatos sobreviven la infancia pero presentan retraso mental e incapacidad extremos. La degeneración espongiforme se informa tanto en esta enfermedad como en la forma cetósica (Shuman y col.). Ningún tratamiento es efectivo en los casos graves. En una forma atípica más ligera con anormalidades neurológicas que aparecen al término de la lactancia o infancia resultan benéficas la reducción de las proteínas de la dieta y la administración de benzoato de sodio en dosis hasta de 250 mg/kg por día. El uso de dextrometorfán, que bloquea los receptores de glicina, es efectivo en la prevención de las crisis epilépticas y el coma.

Hiperamonemias hereditarias Es un grupo de seis enfermedades causadas por deficiencias innatas de las enzimas del ciclo de la urea de Krebs-Henseleit; se designan como *sintetasa de N-acetilglutamato, sintetasa de carbamilfosfato* (SCF), *transcarbamilasa de ornitina* (OTC), *sintetasa ácida argininosuccínica (citrulinemia), deficiencia de argininosuccinasa* y *deficiencia de arginasa*. La hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitrulinemia (HHH) y la intolerancia intrínseca de proteínas son trastornos muy relacionados. Se identifican por el hallazgo de un aumento persistente o episódico de las concentraciones de amoníaco en sangre. La revisión de Brusilow y Horwich presenta una explicación detallada de estos síndromes hiperamonémicos hereditarios.

El patrón de herencia de cada uno de estos trastornos es autosómico recesivo, excepto en la deficiencia de OTC, que es dominante ligada a X. Sus manifestaciones clínicas son una expresión frecuente de acumulación de amonio o de los intermediarios del ciclo de la urea en el encéfalo; difieren sólo en gravedad según lo completa que sea la deficiencia enzimática y la

edad del individuo afectado. La única excepción es la deficiencia de arginasa, que a menudo se manifiesta durante la infancia tardía en forma de paraplejía espástica progresiva con retraso mental. Desde el punto de vista clínico es conveniente dividir las hiperamonemias en dos grupos: uno que se presenta en el periodo neonatal y otro que ocurre en las siguientes semanas o meses. Esta división es un poco artificial, ya que la presentación clínica tiene más la naturaleza de un espectro continuo regido por los factores biológicos mencionados y que se extiende incluso a casos raros que presentan su primer síntoma durante la vida adulta.

En las formas más graves de los trastornos hiperamonémicos los lactantes están asintomáticos al nacer y durante el primero o los dos primeros días de la vida, tras los cuales rechazan los alimentos, vomitan, se vuelven inactivos y letárgicos con rapidez, y muy pronto caen en coma irreversible. Durante la evolución de la enfermedad se observa transpiración profusa, convulsiones focales o generalizadas, rigidez con opistótonos e hipotermia e hiperventilación. Estos síntomas constituyen una urgencia médica y la enfermedad suele ser mortal aun con medidas enérgicas para reducir el amonio.

En los lactantes menos afectados la hiperamonemia se desarrolla varios meses después, cuando la alimentación con proteínas se incrementa. Experimentan desmedro y los intentos para forzar la alimentación o los periodos de estreñimiento (con incremento de la producción de amonio en el intestino) pueden acompañarse de crisis de vómitos, hiperirritabilidad extrema y gritos. La alcalosis respiratoria es una característica consistente. Otras manifestaciones son episodios alternos de hipertonía e hipotonía, crisis epilépticas, ataxia, visión borrosa y periodos de confusión, estupor y coma. Durante los episodios de estupor, a menudo precipitados por la deshidratación, una carga alimenticia de proteínas o un procedimiento quirúrgico menor, tal vez se observe edema cerebral en la CT y la MRI; con las recaídas repetidas el edema cerebral avanza hacia la atrofia, que aparece como áreas simétricas de disminución de la atenuación en la sustancia blanca cerebral. Entre los ataques algunos pacientes con deficiencia parcial pueden mantenerse normales o mostrar sólo una hiperbilirrubinemia ligera (diMagno y col., Rowe y col.). Tanto la bilirrubina como el amonio se elevan con la descompensación, pero ninguno alcanza niveles demasiado altos. Los signos de retraso motor y mental se hacen evidentes tras los ataques repetidos y el paciente es vulnerable a las infecciones recurrentes. Dos pacientes masculinos adultos al cuidado de los autores, que estuvieron casados (la azoospermia es frecuente) y tenían empleos de gran demanda técnica, solicitaron atención médica por ataques de visión borrosa seguidos por estupor que evolucionaban en horas (Shih y col.). Mostraron aversión a los productos proteicos y lácteos desde niños; en la vida tardía, después de comidas ricas en proteínas, se tornaron encefalopáticos, uno con edema cerebral intenso. Se observan pocas diferencias fenotípicas entre las hiperamonemias de inicio tardío, excepto la *aciduria arginosuccínica,* en la que son características notables la resequedad y la fragilidad del pelo (tricorrexis nudosa), y antes mencionada la *deficiencia de arginasa* con diplejía espástica.

El diagnóstico se establece mediante el hallazgo de *hiperamonemia*, a menudo hasta de 1 500 mg/100 ml. El diagnóstico bioquímico preciso requiere pruebas de sangre y orina en busca de aminoácidos o pruebas de enzimas específicas en los eritrocitos y las biopsias de hígado o yeyuno. Las hiperamonemias primarias deben distinguirse de las acidurias orgánicas, incluso la *aciduria metilmalónica* (véase antes), en la que la hiperamonemia puede ocurrir como anomalía metabólica secundaria.

En todas las enfermedades hiperamonémicas neonatales el hígado suele estar aumentado de tamaño y las células hepáticas parecen tener funciones metabólicas insuficientes, pero la manera en que las deficiencias enzimáticas u otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos afectan el encéfalo permanece incierta. Debe asumirse que en algunos casos la saturación del encéfalo por amonio trastorna el metabolismo oxidativo de las neuronas cerebrales y que cuando las concentraciones sanguíneas de amonio se incrementan (por ingestión de proteínas, estreñimiento, etc.) sobrevienen crisis de coma o un trastorno más crónico de las funciones cerebrales, como en los adultos con cirrosis hepática y encefalopatía portosistémica. En los casos agudamente mortales, el encéfalo está tumefacto y edematoso y los astrocitos aumentados de modo difuso en número y crecidos. Las neuronas son normales. La tumefacción astrocítica suele atribuirse a la acumulación de glutamato secundaria a supresión de la sintetasa de glutamato. Estas alteraciones se reproducen en animales mediante la inyección de cloruro de amonio. Cuando la hiperamonemia es de inicio súbito y grave, la combinación resultante de encefalopatía, tumefacción cerebral y alcalosis respiratoria simula *síndrome de Reye* posinfeccioso (pág. 969).

Como en todas las formas de hepatopatía, el ácido valproico y otras toxinas hepáticas suelen causar coma hepático al deteriorar en forma adicional las enzimas del ciclo de la urea. Son notables unos cuantos casos de hiperamonemia hereditaria que se manifiestan en la niñez o la vida adulta sólo después de administrar uno de estos medicamentos.

Deficiencia de transcarbamilasa de ornitina y aciduria argininosuccínica Son enfermedades episódicas en las que la hiperamonemia suele desarrollarse en la fase tardía de la infancia, pero se manifiestan en el periodo neonatal. Las principales características clínicas son estupor, ataxia y crisis epilépticas episódicos. Sus otras características se revisaron en una sección anterior.

Tratamiento de síndromes hiperamonémicos El *tratamiento* de los síndromes hiperamonémicos agudos se dirige a disminuir el amonio mediante hemodiálisis, transfusiones de recambio y administración de arginina y ciertos ácidos orgánicos. Con la disminución de los síntomas agudos debe instituirse una forma sistemática de tratamiento (como lo definieron Brusilow y col., y Msall y col.). Se administra benzoato de sodio en dosis hasta de 250 mg/día, complementado con fenilacetato o fenilbutirato de sodio, que en teoría debe desviar el nitrógeno del ciclo de la ureagénesis. Se añade arginina (50 a 150 mg/kg) a la dieta, puesto que la deficiencia de esta sustancia puede ser la causa del retraso mental y las erupciones cutáneas. En los casos más crónicos el tratamiento consiste en disminuir la carga de amonio mediante restricción de las proteínas dietéticas y administración de antibióticos orales y lactulosa. Los lactantes con errores innatos de la ureagénesis están en peligro constante de crisis recurrentes de hiperamonemia y coma, en particular a causa de infecciones. En unos cuantos casos el tratamiento cuidadoso del error metabólico resultó en desarrollo psicomotor normal.

El trasplante de hígado puede ser una opción terapéutica.

Aminoacidopatías de cadena ramificada (enfermedad de la orina de jarabe de arce) Estas alteraciones son causadas por una deficiencia de deshidrogenasa de alfacetoácido, que ocasiona la acumulación de los aminoácidos de cadena ramificada leucina, isoleucina y valina, y los correspondientes cetoácidos alfa de cadena ramificada. La enfermedad de la orina de jarabe de arce puede considerarse el prototipo. El patrón de herencia es autosómico recesivo. En el tipo neonatal más grave, el lactante se ve normal al nacer, pero hacia el final de la primera semana experimenta hipertonicidad intermitente, opistótonos e irregularidad respiratoria. A estos fenómenos siguen disminución de los automatismos neonatales, convulsiones, cetoacidosis grave y, a menudo, coma y muerte hacia el final de la segunda a cuarta semanas. Esta enfermedad es una de las causas del síndrome epiléptico maligno del principio de la lactancia (Brett). Se describen cuatro formas más leves de

la enfermedad. En estas variedades más crónicas, las dificultades en la alimentación comienzan un poco más tarde, en el periodo infantil temprano. Se manifiestan como infecciones recurrentes, acidosis episódica, coma y retraso del crecimiento y el desarrollo psicomotor. Hacia el final del primer año de vida algunos de estos pacientes pueden tornarse quiadriparésicos o atáxicos, o sólo tener un retraso mental inespecífico. La enfermedad deriva su nombre del olor a jarabe de maple de la orina del niño, que es positiva para 2,4-dinitrofenilhidracina (DNPH).

Otro hallazgo de laboratorio importante es el incremento de las concentraciones plasmáticas y urinarias de leucina, isoleucina, valina y cetoácidos. La acumulación secundaria de un derivado del ácido hidroxibutírico alfa tal vez explique el olor a jarabe de arce. Los hallazgos neuropatológicos son inciertos. En el primer caso agudo descrito sólo se observó edema intersticial; en los casos más crónicos se encontró palidez y pérdida de la mielina, y gliosis de partes de la sustancia blanca cerebral que se mielinizan después del nacimiento. Pueden observarse en estudios de CT y MRI.

El tratamiento mediante la restricción de alimentos que contienen aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) permite el desarrollo mental razonablemente normal, pero sólo cuando la restricción se inicia en el periodo neonatal y se conserva toda la vida. Una variante que responde a tiamina con un patrón de cetoácidos un poco diferente descrita por Prensky y Moser responde de manera variable a 30 a 300 mg de tiamina. Los episodios agudos, que ponen en peligro la vida, suelen requerir diálisis peritoneal a fin de eliminar los posibles metabolitos tóxicos; responden a la administración de combinaciones de glucosa y aminoácidos sin cetoácidos de cadena ramificada.

Otras acidemias orgánicas Además de la enfermedad de la orina de jarabe de arce, otros diversos trastornos metabólicos, algunos de origen mitocondriásico, se manifiestan en el periodo neonatal o más tarde y se caracterizan por acidemia orgánica. Si son graves, el lactante presenta acidosis metabólica (láctica) poco después de nacer, con letargo, problemas para alimentarse, respiraciones rápidas y vómitos. En otros casos ocurren irritabilidad, movimientos de las extremidades a sacudidas e hipertonía. Las presentaciones tardías adoptan la forma de dificultades para la alimentación, vómitos repetidos, hipotonía y desmedro. Con el paso del tiempo el retraso psicomotor y las convulsiones resistentes a los fármacos se hacen evidentes. La tensión metabólica —por ejemplo, una infección intercurrente o procedimientos quirúrgicos— puede precipitar una crisis de cetoacidosis.

Los estudios bioquímicos pueden descubrir una deficiencia de biotinidasa, aciduria metilmalónica, acidemia glutárica, acidemia metilglutagónica o cualquier número de otras anormalidades de ácidos orgánicos. La anormalidad precisa se determina mediante la medición de la actividad enzimática en cuestión en los leucocitos o en los fibroblastos cultivados. Como se señaló antes, algunas de estas enzimas actúan en conjunto con un cofactor vitamínico específico, de modo que el diagnóstico preciso es imperativo. La deficiencia de biotinidasa puede responder a la administración de 10 mg de biotina al día; la acidemia metilmalónica, a 1 a 2 mg de vitamina B_{12} al día; la enfermedad de la orina de jarabe de arce, a 10 a 20 mg de tiamina al día, y la acidemia glutárica de los tipos I y II, a 300 mg de riboflavina al día. La administración de carnitina puede incrementar la eliminación de metabolitos tóxicos.

El cuidado de estos pacientes durante una enfermedad aguda tiene importancia extrema. Véase Lyon y colaboradores para una descripción más completa.

Deficiencia de oxidasa de sulfito con deficiencia de cofactor de molibdeno o sin ella (véase también pág. 804) Son trastornos autosómicos recesivos en extremo raros del metabolismo del azufre, que se manifiestan durante el periodo neonatal por crisis convulsivas, hipotonía axil, nivel de respuestas reducido y espasmos con opistótonos. Puede añadirse luxación de los cristalinos, ceguera, coloboma y enoftalmos combinados con retraso mental grave y características faciales dismórficas (ojos muy separados, cara y filtro largos, mejillas abotagadas). No hay diferencia entre la deficiencia pura de sulfito y la relacionada con deficiencia de cofactor de molibdeno. Si el paciente sobrevive la lactancia, a la confusión y el estupor en crisis le siguen convulsiones, retraso mental y ataxia. En uno de los casos de los autores, descrito por Shih y colaboradores, un síndrome similar al accidente vascular cerebral de hemiplejía y afasia apareció durante una recaída a los 4.5 años de edad, y en un caso de Bélgica sobrevino subluxación del cristalino con coreoatetosis a los ocho meses de edad.

La anormalidad bioquímica es una acumulación de sulfito y quizá sulfatasa como resultado de la deficiencia enzimática. Shih y colaboradores identificaron sulfito, tiosulfito y *S*-sulfocisteína en la orina. En un examen de necropsia se observó atrofia cerebral con pérdida y destrucción de las sustancias blanca y gris (corteza cerebral, núcleos basales y núcleos cerebelosos). El incremento de la ingesta de molibdeno o la disminución de la ingesta dietética de aminoácidos sulfurosos son posibilidades terapéuticas, aunque aún no se prueban por completo.

Diagnóstico de las enfermedades metabólicas neonatales

Desde luego un indicio importante es el antecedente de una enfermedad neonatal o muerte inexplicable muy temprana en la misma genealogía o en un pariente masculino materno. Los antecedentes de rechazo de los alimentos proteínicos por parte del lactante, o incluso entre los parientes de disgusto por las proteínas o dificultades para la alimentación durante la lactancia deben plantear la sospecha de un trastorno hiperamonémico hereditario o una acidemia orgánica. Las mediciones del amonio y el lactato sanguíneos, y de la orina para las cetonas y sustancias reductoras son las pruebas de laboratorio determinantes. Un programa de detección de amplio espectro puede descubrir una anormalidad bioquímica; éste es el estado óptimo de las situaciones, en especial cuando este tipo de valoración brinda información antes que los síntomas aparezcan.

Diversas enfermedades metabólicas no hereditarias deben distinguirse de las hereditarias en este periodo de la vida. La *hipocalcemia* es una de las causas más frecuentes de convulsiones neonatales; tetania, espasmos y movimientos trémulos suelen presentarse. La causa se desconoce, pero el trastorno se corrige con facilidad y el pronóstico es excelente. Las reacciones *hipoglucémicas* sintomáticas son frecuentes en los neonatos. Los lactantes prematuros son los más susceptibles. Cuando las concentraciones sanguíneas de glucosa son menores de 30 mg/100 ml en el lactante maduro y de 20 mg/100 ml en el prematuro sobrevienen convulsiones, temblores y somnolencia. La toxemia y la diabetes mellitus maternas también predisponen a la hipoglucemia. Otras causas de hipoglucemia son insuficiencia suprarrenal, galactosemia e hiperplasia intrahepática de las células insulares pancreáticas, los trastornos tratables de la oxidación beta de los ácidos grasos y la recién descrita deficiencia congénita del transporte de glucosa del CSF, que causa hipoglucorraquia y crisis refractarias persistentes a menos que los niveles de glucosa sanguínea se mantengan altos. Koivisto y sus colegas documentaron bien los efectos dañinos de la hipoglucemia no tratada. Asimismo en fecha reciente se reconoció un trastorno del transporte de serina del CSF que ocasiona falta de crecimiento, incapacidad y espasticidad graves del desarrollo, y epilepsia intratable. El diagnóstico se establece mediante la medición de los aminoácidos en el CSF; el tratamiento es con dosis orales altas de serina. El *cretinismo* y la *hipercalcemia idiopática* son otras alteraciones reconocibles durante este periodo de edad.

Aicardi describió un síndrome mioclónico neonatal y Ohtahara, un trastorno convulsivo neonatal maligno. En algunos ca-

sos el síndrome neonatal se fusionó más tarde con el trastorno espástico infantil del tipo de West y el síndrome de Lennox-Gastaut. Algunos casos tuvieron anomalías del desarrollo del cerebro y el resultado fue retraso mental grave. La coincidencia familiar fue una característica en otros pacientes de esta clase; en tales casos se sospechó un defecto metabólico pero nunca se comprobó.

Las enfermedades metabólicas hereditarias también deben distinguirse de otros trastornos catastróficos que ocurren durante el nacimiento o poco después, como asfixia, hemorragia ventricular perinatal con síndrome de insuficiencia respiratoria de la enfermedad de membrana hialina, otros estados hipotensivos-hipóxicos, eritroblastosis fetal con kernícterus, meningitis bacteriana neonatal, meningoencefalitis (herpes simple, enfermedad citomegálica de inclusión, listeriosis, rubeola, sífilis y toxoplasmosis) y enfermedad hemorrágica del neonato. Estos se describen en el capítulo 38, dedicado a las enfermedades del desarrollo.

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS DE LA LACTANCIA

La piedra angular de todas las enfermedades metabólicas hereditarias es la *regresión psicosensorimotora*. Sin embargo, las que comienzan en el primer año de la vida plantean problemas extraordinarios para el diagnóstico neurológico. Si el inicio ocurre durante los primeros meses de la vida posnatal, antes que el lactante haya tenido tiempo de desarrollar el repertorio complejo normal de conducta, los primeros signos de la enfermedad adoptan la forma de retrasos sutiles en la maduración más que de regresión psicomotora. Las desviaciones de la normalidad consisten en falta de interés por los alrededores, falta de comunicación visual, continuo control deficiente de la cabeza, incapacidad para sentarse en la época usual, coordinación manos-ojos deficiente y persistencia de los automatismos infantiles. Desde luego el desarrollo embriológico deficiente del encéfalo puede tener efectos similares y al parecer las enfermedades generales y otras malformaciones viscerales —como fibrosis quística, enfermedad renal, atresia biliar y cardiopatía congénita, infecciones crónicas, desnutrición y convulsiones (bajo tratamiento con fármacos)— pueden impedir el desarrollo psicomotor. El diagnóstico se facilita en cierto grado durante la segunda mitad del primer año, en especial si el desarrollo durante la primera mitad procedió con normalidad. Luego la madre observadora puede percibir la pérdida de ciertos logros tempranos, lo que atestigua la naturaleza progresiva de una enfermedad.

Los miembros más distintivos de esta categoría de enfermedad neurológica son las *leucodistrofias* y las llamadas *enfermedades del almacenamiento lisosómico*. Las leucodistrofias son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias del sistema nervioso que se caracterizan por destrucción progresiva, simétrica y por lo general masiva de la sustancia blanca del encéfalo y algunas veces de la médula espinal; cada tipo de leucodistrofia se distingue por un producto anormal específico de degeneración de las fibras mielínicas. En las *enfermedades del almacenamiento lisosómico* hay una deficiencia genética de las enzimas (casi siempre una o más de las hidrolasas ácidas) necesarias para la degradación de los enlaces glucosídicos o peptídicos específicos en los lisosomas intracitoplásmicos, que ocasiona que las células nerviosas se ingurgiten con material que de ordinario degradarían. Por último estos metabolitos dañan la célula nerviosa o la vaina de mielina.

La mayor parte de esas enfermedades se clasifica como *esfingolipidosis*. En 1966 Brady observó que en cada uno de estos trastornos se acumulaban grandes cantidades de esfingolípidos en el encéfalo y otros tejidos. Los esfingolípidos son una clase de lípidos intracelulares que tienen ceramida como su estructura básica, pero cada uno posee diferentes oligosacáridos o fosforilcolina unidos. La tasa de síntesis de los esfingolípidos es normal y su acumulación se debe a un defecto de una enzima lisosómica específica que en condiciones normales degrada cada una de las glucoproteínas, los glucolípidos y los mucopolisacáridos mediante la remoción de un monosacárido o la fracción sulfato. El tipo de deficiencia enzimática y el metabolito acumulado así como la distribución tisular del sustrato no degradable imparten un carácter bioquímico y clínico distintivo a cada enfermedad de esta categoría.

El concepto de enfermedades del almacenamiento lisosómico, que Hers introdujo en 1965, desencadenó un gran interés entre los neurólogos porque proporciona el potencial para el diagnóstico prenatal y la detección de los portadores. El diagnóstico de las enfermedades de este grupo también se facilita mediante el uso de la CT, la MRI y las técnicas de respuestas evocadas, que confirman la existencia de las leucodistrofias, y el examen de microscopia electrónica de biopsias de piel, recto o conjuntivas, linfocitos circulantes y células de líquido amniótico cultivadas, que descubren el material del almacenamiento lisosómico en las células no nerviosas. La actividad de la mayor parte de las enzimas lisosómicas puede determinarse si se exponen a sustratos cromógenos o fluorógenos artificiales.

En la actualidad se identifican más de 40 enfermedades del almacenamiento lisosómico en las que las anomalías bioquímicas están determinadas. Se listan en el cuadro 37-3, que se adaptó de la revisión de Kolodny y Cable, y que Kolodny actualizó en fecha reciente. Además de las esfingolipidosis, que son las enfermedades del almacenamiento lisosómico que es más probable encontrar durante el primer año de la vida, el cuadro incluye las enfermedades del almacenamiento que pueden no manifestarse clínicamente hasta edades más tardías (infancia y adolescencia), que se consideran más adelante en este capítulo. Meikle y colegas identificaron la frecuencia de cada uno de los diversos tipos detectada en un estudio amplio de la población australiana y en general concuerda con el orden que se indica a continuación. En el informe del laboratorio nacional de referencia australiano es posible apreciar una perspectiva amplia de la frecuencia de los trastornos lisosómicos. Se observaron 545 casos (75 detectados prenatalmente) en un periodo de 16 años, una frecuencia calculada de 1 caso por 7 700 nacidos vivos. Ello se aproxima al estimado en Estados Unidos, que se acerca a 1 por 5 000 nacimientos.

Los tipos más frecuentes de enfermedades por depósito lisosómico son los siguientes:

1. Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis GM_2) y variantes como la enfermedad de Sandhoff.
2. Enfermedad de Gaucher de la lactancia.
3. Enfermedad de Niemann-Pick de la lactancia.
4. Gangliosidosis GM_1 generalizada de la lactancia.
5. Leucodistrofia de cuerpos globoides de Krabbe.
6. Lipogranulomatosis de Farber.
7. Leucodistrofias de Pelizaeus-Merzbacher y otras leucodistrofias sudanófilas.
8. Degeneración esponjosa (enfermedad de Canavan-van Bogaert-Bertrand).
9. Enfermedad de Alexander.
10. Encefalopatía de Zellweger.
11. Enfermedad oculorrenocerebral de Lowe.

En las descripciones que siguen los autores resumieron las características clínicas y patológicas de cada una de las enfermedades que se listaron antes y señalan con letras cursivas los signos clínicos característicos y las pruebas de laboratorio que corroboran la presencia de estos trastornos. La enfermedad de Leigh, que puede

Cuadro 37-3
Enfermedades del almacenamiento lisosómico

TRASTORNO	DEFICIENCIA PRIMARIA	METABOLITO ACUMULADO
Esfingolipidosis		
Gangliosidosis GM_1	Galactosidasa beta	Gangliósido GM_1, galactosiloligosacáridos, sulfato de queratán
Gangliosidosis GM_2		
Enfermedad de Tay-Sachs	Subunidad alfa de la *N*-acetilhexosaminidasa	Gangliósido GM_2
Enfermedad de Sandhoff	Subunidad beta de la *N*-acetilhexosaminidasa	Gangliósido GM_2, oligosacáridos, glucosaminoglucanos
Deficiencia de activador	Activador GM_2	Gangliósido GM_2
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A (sulfatidasa), activador del sulfátido (saposina B)	Galactosilsulfato, lactosilsulfato
Enfermedad de Krabbe	Galactocerebrosidasa	Galactosilceramida
Enfermedad de Fabry	Galactosidasa alfa A	Trihexósido de ceramida
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Glucosilceramida, glucopéptidos
Enfermedad de Niemann-Pick		
Tipos A y B	Esfingomielinasa	Esfingomielina, colesterol
Tipo C	Esterificación del colesterol	Colesterol libre, *bis*-monoacilglicerofosfato
Enfermedad de Farber	Ceramidasa	Ceramida
Enfermedad de Schindler	Galactosidasa alfa B	*N*-acetilgalactosaminil-oligosacáridos alfa y glucopéptidos
Lipofuscinosis ceroides neuronales		
Forma de la lactancia (Haltia-Santavuori)	Tioesterasa de palmitoilproteína	Depósitos eosinófilos granulosos
Forma de la lactancia tardía (Jansky-Bielschowsky)	Peptidasa I de tripeptidilo	Cuerpos curvilíneos, subunidad C de la sintetasa de ATP mitocondriásico
Forma juvenil (Spielmeyer-Sjögren)	Aminoácido 438 de la proteína de membrana	Cuerpos curvilíneos y laminados (huellas digitales), subunidad C de la sintetasa de ATP mitocondriásico
Forma del adulto (enfermedad de Kufs)	Se desconoce	Depósitos osmiofílicos de tipo mixto e inclusiones laminares
Glucoproteinosis		
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosaminidasa	Aspartilglucosamina
Fucosidosis	L-Fucosidasa alfa	Fucosiloligosacáridos, fucosilglucoesfingolípidos
Galactosialidosis	Proteína protectora (galactosidasa beta y neuraminidasa alfa)	Sialiloligosacáridos, galactosiloligosacáridos
Manosidosis alfa	Manosidasa alfa	Manosiloligosacáridos alfa
Manosidosis beta	Manosidasa beta	Manosiloligosacáridos beta
Mucolipidosis		
Sialidosis (mucolipidosis I)	Neuraminidasa alfa	Sialiloligosacáridos, sialilglucopéptidos
Mucolipidosis II (enfermedad de células I)	UDP-*N*-acetilglucosamina: enzima lisosómica, 1-fosfotransferasa de *N*-acetilglucosamina	Sialiloligosacáridos, glucoproteínas, glucolípidos
Mucolipidosis III (polidistrofia de seudo-Hurler)	La misma fosfotransferasa que arriba	Sialiloligosacáridos, glucoproteínas, glucolípidos
Mucolipidosis IV	Se desconoce	Gangliósidos, fosfolípidos, mucopolisacáridos
Otras enfermedades lisosómicas		
Deficiencia de lipasa ácida		
Enfermedad de Wolman	Lipasa ácida	Ésteres del colesterol, triglicéridos
Enfermedad del almacenamiento de ésteres del colesterol	Lipasa ácida	Ésteres del colesterol, triglicéridos
Glucogenosis del tipo II (enfermedad de Pompe)	Glucosidasa alfa (maltasa ácida)	Glucógeno
Enfermedad del almacenamiento de ácido siálico		
Forma de la lactancia	Transporte de ácido siálico	Ácido siálico libre
Enfermedad de Salla	Transporte de ácido siálico	Ácido siálico libre
Mucopolisacaridosis (véase cuadro 37-7).		

aparecer en el grupo de esta edad, se describe con las enfermedades mitocondriásicas más adelante en este mismo capítulo.

Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis GM_2, deficiencia de hexosaminidasa A)

Es una enfermedad autosómica recesiva que ocurre sobre todo en lactantes judíos con antecesores europeos orientales. Fue descrita en 1881 por Tay, un oftalmólogo inglés, y en 1887 por Sachs, un neurólogo estadounidense. La denominaron idiocia amaurótica familiar. La enfermedad se evidencia durante las primeras semanas o meses de la vida, casi siempre hacia el cuarto mes. Las primeras manifestaciones son sobresalto anormal a los estímulos acústicos, falta de atención, irritabilidad y reacciones deficientes a los estímulos visuales, seguidos por *retraso del desarrollo psicomotor* o incluso regresión (por cuatro a seis meses), con incapacidad para girar sobre sí mismo y sentarse. Al principio la *hipotonía axil* es acentuada, pero más tarde se desarrollan espasticidad y otros signos de las vías corticoespinales, así como insuficiencia visual. La degeneración de las células maculares expone la coroide vascular roja subyacente rodeada por un anillo gris blanquecino de células retinianas distendidas con gangliósido. La apariencia resultante es de *manchas rojo cereza* con atrofia óptica (fig. 37-1). Éstas se observan en las retinas en más de 90% de los pacientes (pero también son características de otras enfermedades por depósito, véase cuadro 37-4). Durante el segundo año ocurren convulsiones tónico-clónicas o motoras menores e incremento del tamaño de la cabeza (diastasis de las suturas) con ventrículos hasta cierto punto normales; en el tercer año el cuadro clínico es de demencia, descerebración y ceguera. La caquexia y la muerte ocurren entre los dos y los cuatro años de edad. El electroencefalograma (EEG) se vuelve anormal en las etapas incipientes (ondas lentas paroxísticas con espigas múltiples). A veces se observan gránulos basófilos en los leucocitos y vacuolas en los linfocitos. La microscopia de luz no revela anomalías viscerales, esqueléticas o de médula ósea.

La anomalía enzimática básica es una *deficiencia de hexosaminidasa A*, que en condiciones normales segmenta la *N*-acetilgalactosamina de los gangliósidos. Como resultado de esta deficiencia se acumula gangliósido GM_2 en las neuronas corticales cerebrales, las células de Purkinje, las células ganglionares de la retina y, en menor extensión, las neuronas de mayor tamaño del tallo cerebral y la médula espinal. El defecto enzimático puede

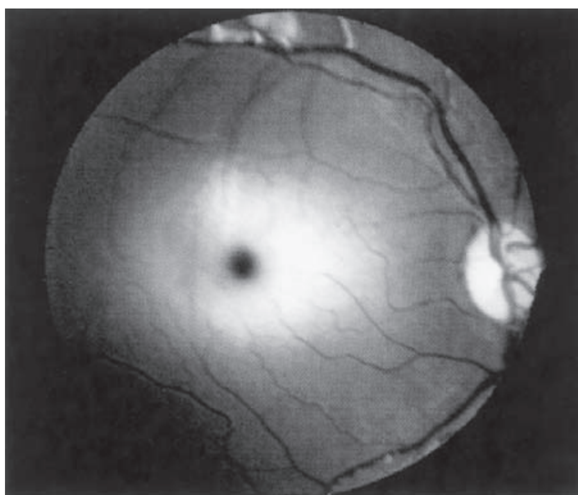


Figura 37-1. Mancha retiniana rojo cereza en un paciente con enfermedad de Tay-Sachs. El anillo blanquecino rodea la mácula oscura. (De Lyon y colaboradores, con autorización.)

Cuadro 37-4
Enfermedades que muestran una mancha rojo-cereza

Gangliosidosis GM_1
Gangliosidosis GM_2 (enfermedad de Tay-Sachs y tipo Sandhoff)
Sialidosis
Enfermedades de Niemann-Pick tipos A a D (no E ni F); el anillo puede ser difuso y no preciso
Lipogranulomatosis de Farber
Leucodistrofia metacromática
Lipofuscinosis neuronal ceroide, forma infantil tardía (maculopatía en "ojo de toro", no mancha rojo-cereza verdadera)

encontrarse en el suero, los leucocitos y los fibroblastos cultivados de la piel o del líquido amniótico, lo que ofrece a los padres la opción del aborto para prevenir esta enfermedad hasta ahora intratable y mortal. Las pruebas para la hexosaminidasa A permiten también identificar a los portadores heterocigotos del defecto génico. La detección de este defecto enzimático se complica por el hecho de que se aíslan más de 50 mutaciones de la subunidad alfa de las hexosaminidasas beta y la propia enzima es normal en una forma de deficiencia de la enzima activadora. Por fortuna sólo tres mutaciones explican 98% de la forma que es común en los judíos.

El encéfalo es de gran tamaño, en ocasiones duplica el peso normal. Además se observa pérdida de neuronas y gliosis reactiva; las células nerviosas restantes a través de todo el CNS se distienden con glucolípidos. Las biopsias de la mucosa rectal descubren distensión con glucolípidos de las células ganglionares del plexo de Auerbach, pero el análisis enzimático de los leucocitos eliminó la necesidad de este procedimiento. Las partículas del material almacenado aparecen como cuerpos citoplásmicos membranosos bajo el microscopio electrónico. Las células ganglionares retinianas están distendidas con el mismo material y, junto con los histiocitos llenos de grasa, producen los anillos de color gris blanquecino alrededor de la fóvea, donde no hay células nerviosas, como se dijo antes.

El mismo proceso neuropatológico se encontró en unos cuantos casos congénitos en los que ocurrió una declinación rápidamente progresiva de un lactante microcefálico. Kolodny y Raghavan describieron otras dos variantes tal vez de tipo alélico del defecto de la hexosamina A. Una se presenta como degeneración espinocerebelosa infantil, la otra como una atrofia muscular espinal progresiva en jóvenes y adultos jóvenes, que tal vez se deba a la afección difusa de las motoneuronas espinales (véase más adelante).

La enfermedad de Tay-Sachs es intratable pero puede prevenirse mediante la realización de pruebas para el rasgo recesivo a todos los individuos de origen judío. Desde que esta selección se instituyó en el *E. K. Shriver Center* en 1968 y se adoptó en todo el estado, es esencialmente desconocida en Massachusetts.

En la *enfermedad de Sandhoff*, que afecta a lactantes no judíos, se produce deficiencia de las hexosaminidasas A y B, hepatoesplenomegalia moderada y granulaciones burdas en los histiocitos de la médula espinal. El cuadro clínico y patológico es el mismo que el de la enfermedad de Tay-Sachs, salvo por los signos adicionales de almacenamiento visceral de lípidos. A veces los órganos viscerales no aumentan de tamaño.

En los últimos años se identificaron numerosas variantes de la deficiencia de hexosaminidasa A y B. Desde el punto de vista clínico difieren de la enfermedad de Tay-Sachs por su inicio más tardío, afección menos extensa del encéfalo (las neuronas corticales se mantienen más o menos indemnes y ocurre una afección intensa de neuronas tanto de los núcleos basales como cerebelosas

y espinales). En consecuencia la expresión clínica de las variantes que aparecen en la niñez, la adolescencia y la vida adulta toman la forma de atetosis, distonía, ataxia y parálisis de neurona motora; la función mental puede ser normal.

Enfermedad de Gaucher de la lactancia (forma neuronopática del tipo II, deficiencia de glucocerebrosidasa)

Es una enfermedad autosómica recesiva sin predominio étnico, descrita por primera vez por Gaucher en 1882. La forma neuronopática suele iniciar antes de los seis meses de edad y a menudo antes de los tres meses. La evolución clínica es más rápida que la de la enfermedad de Tay-Sachs (la mayoría de los pacientes con enfermedad de Gaucher de la lactancia no sobrevive más allá del año de edad y 90%, no después de los dos años). Apraxia oculomotora y estrabismo bilateral son signos tempranos y se acompañan de pérdida rápida del control de la cabeza, de la capacidad para rodar y sentarse, y de movimientos intencionados de las extremidades —aunados a apatía, irritabilidad, llanto frecuente y dificultad para succionar y deglutir. En algunos casos la progresión es más lenta, con adquisición de palabras simples hacia el primer año, signos corticoespinales bilaterales (signos de Babinski y reflejos tendinosos hiperactivos), *retroflexión persistente del cuello* y *estrabismo*. Estridor laríngeo y trismo, disminución de la reacción a los estímulos, cabeza de tamaño pequeño, convulsiones raras, fondos de ojo normales, *aumento de tamaño del bazo* e hígado un poco crecido, nutrición deficiente, pigmentación cutánea y esclerótica amarillenta, osteoporosis, colapso vertebral y cifoescoliosis y, a veces, linfadenopatía completan el cuadro clínico. El CSF es normal; el EEG es anormal, pero de manera inespecífica.

Los hallazgos importantes de laboratorio son *aumento de la fosfatasa ácida sérica e histocitosis característica (células de Gaucher)* en los frotis de médula y las biopsias de hígado y bazo. La *deficiencia de glucocerebrosidasa* en los leucocitos y los hepatocitos es diagnóstica; se acumula glucocerebrósido en los tejidos afectados. El aspecto patológico característico es la célula de Gaucher, de 20 a 60 μm de diámetro, con citoplasma de apariencia arrugada y núcleo excéntrico. Estas células se encuentran en la médula, los pulmones y otras vísceras; el almacenamiento en las neuronas rara vez es evidente. La principal anormalidad en el encéfalo es una pérdida de células nerviosas —en particular en los núcleos bulbares pero también en los núcleos basales, la corteza y el cerebelo— y una gliosis reactiva que se extiende dentro de la sustancia blanca.

En contraste con la forma tipo II descrita arriba, la enfermedad de Gaucher tipo I es una forma no neuronopática y hasta cierto punto benigna. La enfermedad de Gaucher tipo III menos frecuente es neuronopática. Se expresa durante la infancia tardía o la adolescencia mediante disminución de progreso lento de la capacidad mental, convulsiones y ataxia, y más tarde, debilidad espástica y esplenomegalia. La visión y las retinas se conservan normales. Un defecto de la mirada lateral voluntaria, con movimientos completos en la maniobra oculocefálica (“cabeza de muñeca”), establece el diagnóstico con firmeza. Estos signos permiten distinguir entre la enfermedad de Gaucher y la de Niemann-Pick, en la que los movimientos verticales de los ojos se pierden (véase más adelante). Tsuji y colaboradores encontraron que la secuencia de nucleótidos del glucocerebrósido clonado de la enfermedad de Gaucher del tipo I era distinta a la de los tipos II y III. No hay tratamiento para los últimos tipos.

Enfermedad de Niemann-Pick de la lactancia (deficiencia de esfingomielinasa)

Es una enfermedad autosómica recesiva. Dos tercios de los lactantes afectados son de linaje judío Ashkenazi. En el usual tipo A de la enfermedad los síntomas aparecen entre los tres y los nueve meses de edad, a menudo con marcado *agrandamiento de hígado, bazo y ganglios linfáticos, e infiltración de los pulmones*; en muy pocos casos se observa ictericia o ascitis. Las anormalidades cerebrales están definidas al final del primer año, con frecuencia antes. Las manifestaciones habituales son pérdida de los movimientos espontáneos, falta de interés en el medio ambiente e hipotonía axil con signos corticoespinales bilaterales, ceguera y nistagmo amaurótico, y una mancha macular rojo cereza (en cerca de un cuarto de los pacientes). Pueden ocurrir crisis epilépticas pero son relativamente tardías. No hay mioclono acústico y el tamaño de la cabeza es normal o un poco reducido. Se informa pérdida de los reflejos tendinosos y disminución de la conducción en los nervios periféricos pero son raras, lo mismo que ojos protuberantes, hipertelorismo ligero, pigmentación amarillenta ligera de la mucosa bucal y displasia del esmalte dental. La mayoría de los pacientes sucumbe a una infección intercurrente hacia el final del segundo año de vida.

Los hallazgos de laboratorio importantes son *histiocitos vacuolados (“células espumosas”) en la médula ósea y linfocitos sanguíneos vacuolados*. La *deficiencia de esfingomielinasa* en leucocitos, fibroblastos cultivados y hepatocitos es diagnóstica. El examen anatomopatológico revela una disminución del número de neuronas; muchas de las restantes están pálidas y aglobadas, y tienen un citoplasma granuloso. Los cambios neuronales más prominentes se observan en el mesencéfalo, la médula espinal y el cerebelo. La sustancia blanca se afecta poco. Los cambios de las células nerviosas de la retina son semejantes a los que se observan en el encéfalo. Los histiocitos espumosos (células de Niemann-Pick) que llenan las vísceras contienen esfingomielina y colesterol; las células nerviosas distendidas albergan sobre todo esfingomielina.

También existen formas de la lactancia tardía y juvenil menos graves de la enfermedad de Niemann-Pick, tipos C y D. Éstas se describen en una sección posterior de este capítulo.

Gangliosidosis GM_1 generalizada de la lactancia (deficiencia de galactosidasa beta del tipo I, enfermedad seudo-Hurler)

Es probable que sea una enfermedad autosómica recesiva sin predominio étnico. Los lactantes se ven anormales al nacer. Tienen *características faciales dismórficas*, similares a las de las mucopolisacaridosis: puente nasal hundido y amplio, abombamiento frontal, hipertelorismo, epicantos, párpados regordetes, labio superior largo, hipertrofia gingival y alveolar, macroglosia y orejas de ubicación baja. Estas características, con los cambios óseos que se mencionan más adelante, explican el término “*seudo-Hurler*”. Otras indicaciones de la enfermedad consisten en inicio de los trastornos del estado del conocimiento y reducción de la capacidad de reacción en los primeros días o semanas de vida, falta de *desarrollo psicomotor* después de tres a seis meses, hipotonía y, más tarde, hipertonía con reflejos tendinosos vivos y signos de Babinski. Las convulsiones son frecuentes. El tamaño de la cabeza es variable (más a menudo microcefalia que macrocefalia). Los otros datos clínicos importantes son *pérdida de la visión, nistagmo y estrabismo burdos, manchas de color rojo cereza en la mácula* (en la mitad de los casos), seudocontracturas en flexión de codos y rodillas, cifoescoliosis y aumento de tamaño del hígado y a veces del bazo. Las anomalías radiográficas incluyen formación de hueso subperióstico, ensanchamiento de la parte media de las diáfisis y desmineralización de los huesos largos, e hipoplasia y aparición de picos de loro en las vértebras toracolumbares. Se observan vacuolas en 10 a 80% de los linfocitos sanguíneos y células espumosas en el sedimento urinario.

Las anomalías bioquímicas específicas incluyen *deficiencia parcial o completa de galactosidasa beta* y acumulación de gangliósido GM_1 en las vísceras y las neuronas, y células gliales por todo el sistema nervioso central. Además las células epiteliales de los glomérulos renales, los histiocitos esplénicos y las células hepáticas contienen un sulfato de queratán modificado y un oligosacárido que contiene galactosa. Los cambios óseos también se parecen

a los que se observan en la forma de Hurler de las mucopolisacaridosis. *La enfermedad debe sospecharse en un lactante con las características faciales de las mucopolisacaridosis y anomalías neurológicas graves de inicio temprano*.

Una variante notablemente benigna, que también se hereda como rasgo autosómico recesivo, comienza más tarde durante la infancia y puede progresar con tanta lentitud que permite al paciente alcanzar la vida adulta. Distonía, mioclono, convulsiones, trastornos visuales y manchas de color rojo en las máculas fueron las características de los dos casos descritos por Goldman y colaboradores.

Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe, deficiencia de galactocerebrosidasa)

Es una enfermedad autosómica recesiva sin predilección étnica que Krabbe, un neurólogo danés, describió por primera vez en 1916. El inicio suele ocurrir antes del sexto mes de la vida y a menudo antes del tercero (10% antes del primer año). Las manifestaciones tempranas son *rigidez generalizada*, pérdida del control de la cabeza, disminución del estado de alerta, vómitos frecuentes, irritabilidad y crisis de llanto inexplicables, y espasmos inducidos mediante estimulación. Al incrementarse el tono muscular se desarrolla incurvación *opistotónica* de cuello y tronco. Aducción y extensión de las piernas, flexión de los brazos, empuñadura de las manos, reflejos tendinosos hiperactivos y signo de Babinski son signos tardíos. Más tarde aún los reflejos tendinosos se deprimen o desaparecen pero los signos de Babinski persisten, una indicación de que la *neuropatía* se suma a la lesión corticoespinal. Este hallazgo, compartido con alguna de las otras leucodistrofias, tiene valor diagnóstico. Sobrevienen ceguera y atrofia óptica. Ocurren convulsiones pero son raras y difíciles de distinguir de los espasmos tónicos. Algunos casos presentan mioclono en respuesta a los estímulos auditivos. El tamaño de la cabeza es normal o, rara vez, un poco aumentado. En la última etapa de la enfermedad, que puede ocurrir uno a varios meses después del inicio, el niño está ciego y por lo general sordo, opistotónico, irritable y caquéctico. La mayoría de los pacientes muere hacia el final del primer año y la supervivencia después de los dos años de edad es rara, aunque se informa un número considerable de casos de aparición tardía (véase más adelante).

El EEG muestra enlentecimiento inespecífico sin espigas y las proteínas del CSF suelen estar elevadas (70 a 450 mg/100 ml). Los estudios de CT y MRI revelan áreas simétricas no intensificadas de incremento de la densidad en las cápsulas internas y los núcleos basales. La afección de la sustancia blanca cerebral y el tallo cerebral es mayor conforme la enfermedad avanza (fig. 37-2). En casi todos los casos una característica es la neuropatía, pero puede ser difícil detectar signos clínicos excepto disminución o pérdida de reflejos tendinosos; sin embargo, hay *pruebas electromiográficas (EMG) de desnervación y retraso de las velocidades de conducción de nervios motores y sensoriales,* que indica un tipo de polineuropatía desmielinizante.

La enzima lisosómica deficiente en la enfermedad de Krabbe es la *galactocerebrosidasa* (llamada asimismo galactosilceramida galactosidasa beta, o GALC); en condiciones normales degrada galactocerebrósido en ceramida y galactosa; un metabolito tóxico, psicosina, conduce a la destrucción temprana de oligodendrocitos y pérdida de lípidos en la sustancia blanca cerebral. No obstante, la reacción de células globoides indica que también es importante el deterioro del catabolismo de la galactosilceramida. El examen macroscópico del cerebro revela una marcada reducción en la sustancia blanca cerebral, que se siente firme y con consistencia de hule. Desde el punto de vista microscópico se observa una extensa degeneración de la mielina y gliosis en el cerebro, el tallo cerebral, la médula espinal y los nervios. Las células globoides características son histiocitos grandes que contienen el metabolito acumulado. Las células de Schwann muestran inclusiones tubulares o cristaloides bajo el microscopio electrónico.

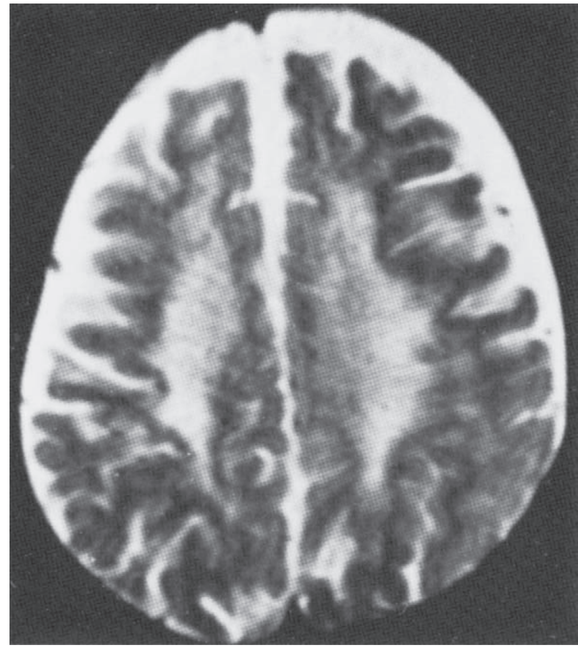


Figura 37-2. Enfermedad de Krabbe. Imagen T2 de resonancia magnética en el plano axil que muestra una señal alta anormal en la sustancia blanca periventricular. Las fibras arqueadas están indemnes. El paciente era un varón de 14 meses de edad con rigidez generalizada grave. El diagnóstico se demostró en el estudio de necropsia (cuatro meses después del estudio de resonancia magnética). (Tomada de Lee SH, Rao K, Zimmerman RA: *Cranial MRI and CT*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1992, con autorización.)

Se informan cerca de 12 variantes de la leucodistrofia de células globoides, muchas de las cuales permiten la supervivencia por años. En éstas la regresión neurológica comienza en el periodo constituido por los primeros dos a seis años de la vida. La falla visual con atrofia del nervio óptico y electrorretinograma normal es un hallazgo temprano. Más tarde sobreviene ataxia así como debilidad espástica de las piernas, regresión mental y por último descerebración. En tres pacientes observados por R. D. Adams el cuadro clínico lo conformaban cuadriparesia progresiva con signos seudobulbares leves, trastorno de progresión lenta de la memoria y otras funciones mentales, posturas distónicas de los brazos y control esfinteriano preservado. Los pacientes estaban vivos a los 9, 12 y 16 años de edad. Los autores observaron otra variante rara, que inicia en los años de la edad adulta, con cuadriparesia espástica (asimétrica) y atrofia óptica. En esencia el funcionamiento mental era normal y la lesión cerebral estaba restringida en los estudios de CT y MRI. A diferencia de la enfermedad típica de Krabbe, estas anomalías del CNS no se acompañan de cambios en el CSF. Las velocidades de conducción nerviosa pueden ser normales o anormales en la forma de inicio tardío.

Kolodny y sus colegas publicaron 15 casos de aparición incluso más tardía (edades de 4 a 73 años); las principales características fueron pie cavo, palidez óptica, cuadriparesia espástica progresiva, neuropatía desmielinizante sensorimotora y cambios simétricos en la sustancia blanca parietooccipital (en estudios de imagenología). Los niveles de galactocerebrosidasa no estaban tan reducidos como en la forma infantil; es posible que estas variantes de aparición tardía representen una mutación estructural de la enzima (véase Farrell y Swedberg).

En esta enfermedad, así como en otras descritas en este capítulo, fue claro que las diferentes mutaciones que comprenden la misma enzima o vía metabólica producen fenotipos muy distintos y que se observa un amplio rango en la edad de inicio de la que hasta hace relativamente poco tiempo se consideró una enfermedad restringida a la lactancia y el principio de la infancia.

Lipogranulomatosis (enfermedad de Farber, deficiencia de ceramidasa)

Es un trastorno muy raro, quizá genético, que afecta a los dos sexos y no muestra predilección racial particular. El inicio ocurre en las primeras semanas de la vida, con llanto ronco por fijación del cartílago laríngeo, insuficiencia respiratoria e hipersensibilidad de las articulaciones, a lo que siguen *tumefacciones periarticulares y subcutáneas,* y *artropatía progresiva* que por último ocasiona anquilosis. Suele haber retraso psicomotor grave, pero unos cuantos pacientes parecen normales desde el punto de vista neurológico. Estos individuos mueren por inanición e infecciones recurrentes durante los dos primeros años de vida. La anomalía diagnóstica es una *deficiencia de ceramidasa*, que conduce a acumulación de ceramida. Se observa almacenamiento generalizado de lípidos en las neuronas, granulomas de la piel y acumulación de macrófagos positivos a la tinción ácida peryódica de Schiff (PAS) en los tejidos periarticulares y viscerales.

Leucodistrofias sudanófilas y enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher

Estas enfermedades constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que tienen en común una mielinización deficiente del cerebro, el tallo cerebral, el cerebelo, la médula espinal y los nervios periféricos. Las peculiaridades morfológicas y los aspectos genéticos distinguen un cierto grupo denominado *enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher*; otros tipos se delinearon de manera artificial y como resultado se introdujo una terminología hasta cierto punto carente de sentido.

Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher Es una enfermedad de la lactancia, la infancia y la adolescencia predominantemente ligada a X, e incluye otras entidades patológicas muy relacionadas con modos de herencia distintos. El gen afectado codifica la proteína proteolípida (PLP), una de las dos proteínas básicas de mielina. Koeppen y colaboradores aportaron evidencias de síntesis defectuosa de esta proteína. Si bien un grupo de mutaciones de PLP causa la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, otro produce una paraplejía espástica infantil.

Más a menudo los síntomas inician durante los primeros meses de la vida; los otros casos comienzan más tarde en la infancia. Los primeros signos son *movimientos oculares anormales* (nistagmo pendular rápido, irregular y con frecuencia asimétrico), nistagmo a sacudidas en los extremos de los movimientos oculares laterales, nistagmo hacia arriba de la mirada en esa misma dirección y sacudidas hipométricas (Trobe y col.). Se producen debilidad espástica de las extremidades, ataxia, atrofia óptica, temblor de intención, movimientos coreiformes y atetósicos de los brazos, y desarrollo psicomotor lento con retraso en la capacidad para sentarse, levantarse y caminar. A veces se presentan convulsiones. En los casos de desarrollo tardío las manifestaciones principales son nistagmo pendular, coreoatetosis, signos corticoespinales, disartria, ataxia cerebelosa y deterioro mental. Se observan casos más leves de inicio tardío con peculiaridades conductuales y pérdida de reflejos tendinosos y, rara vez, paraparesia espástica pura.

Los estudios de CT y MRI confirman la inclusión extensa y simétrica de la sustancia blanca. En los casos más graves, Seitelberger observó ausencia de oligodendrocitos y fibras mielinizadas. Se propone que se acumulan proteolípidos en el retículo endoplásmico de los oligodendrocitos, que da por resultado apoptosis. Los pacientes pueden sobrevivir al segundo y el tercer decenios de la vida. Un grupo de casos recuerda el síndrome de Cockayne (pág. 824), con fotosensibilidad de la piel, enanismo, ataxia cerebelosa, signos corticoespinales, cataratas, retinitis pigmentosa y sordera. Desde el punto de vista patológico los islotes de mielina preservada imparten un patrón tigroide de mielina degenerada e intacta al cerebro. Seitelberger obtuvo la verificación patológica de esta lesión en los casos que inician de manera muy tardía durante los años de la vida adulta. *La enfermedad y el síndrome de Cockayne son las únicas leucodistrofias en las que el nistagmo es un hallazgo invariable*.

En una revisión actual y completa del tema, Koeppen y Robitaille resumen el conocimiento de la patogénesis, que se basa en el doblamiento erróneo de proteínas de mielina.

Leucodistrofias sudanófilas esporádicas y familiares no clasificables Se trata de dos tipos de trastornos, uno de presentación temprana y otro de inicio tardío. El primero suele comenzar antes de los tres meses de la vida con supervivencia de menos de dos años; el segundo ocurre entre los tres y los siete años, y la evolución es crónica. Las principales características son *regresión psicomotora, parálisis espástica, incoordinación, ceguera* y atrofia óptica; convulsiones (raras); *microcefalia grave* y ausencia de evidencias esqueléticas, viscerales y hematológicas de la anomalía metabólica. No se conocen anomalías características de laboratorio. Los cambios principales son degeneración difusa de las fibras mielínicas con fagocitosis de los *productos de degeneración sudanófila de la mielina* (visible mediante MRI) y gliosis. En dos casos seguidos por R. D. Adams, un hermano y una hermana que vivieron hasta la adolescencia, la sustancia blanca destruida estaba cavitada de manera amplia.

Degeneración esponjosa de la lactancia (enfermedad de Canavan-van Bogaert-Bertrand o de Canavan)

Es una enfermedad autosómica recesiva descrita en 1931 por Canavan como una forma de enfermedad de Schilder (véase cap. 36), pero que Bogaer y Bertrand clasificaron después como una degeneración espongiforme del encéfalo. De 48 familias informadas por Banker y Victor, 28 eran judías. El inicio es temprano; por lo general se reconoce en los tres primeros meses de vida y en ocasiones en las primeras semanas neonatales. Se observa falta de desarrollo o rápida *regresión de la función psicomotora, pérdida de la vista y atrofia óptica*, letargo, dificultades en la succión, irritabilidad, actividad motora reducida, hipotonía seguida de espasticidad de las extremidades con signos corticoespinales y *cabeza crecida* (macrocefalia). No hay anormalidades viscerales o esqueléticas, pero se encuentra una pérdida sensorioneural de la audición variable (Ishiyama y col.). En algunos casos ocurren convulsiones. Un aspecto interesante aunque inexplorado de la enfermedad lo constituyen el pelo rubio y la tez clara de los afectados, en contraste con el pelo y la tez más oscuros de sus hermanos normales (Banker y Victor).

El CSF suele ser normal, pero en algunos casos las proteínas están un poco elevadas. La enfermedad se distingue por un aumento de la excreción urinaria de ácido *N*-acetil-L aspártico (NAA), que puede utilizarse como un marcador bioquímico. Indica la anormalidad enzimática básica, una deficiencia de aminociclasa II, que cataliza el catabolismo de NAA (Matalon y col.). La CT muestra *atenuación de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa en un encéfalo crecido con ventrículos hasta cierto punto normales*. La apariencia de la MRI (fig. 37-3) es de intensidad alta de señal difusa en las imágenes T2. La leucodistrofia con regresión de la conducta, el aumento de tamaño de la cabeza, una anomalía característica de la MRI y la elevación notable del NAA urinario deben dejar pocas dudas respecto al diagnóstico.

Los cambios patológicos característicos consisten en aumento del volumen del encéfalo (y de su peso), degeneración esponjosa en las capas profundas de la corteza cerebral y la sustancia blanca subcortical, pérdida diseminada de mielina que afecta la sustancia blanca de las circunvoluciones más que la central, pér-

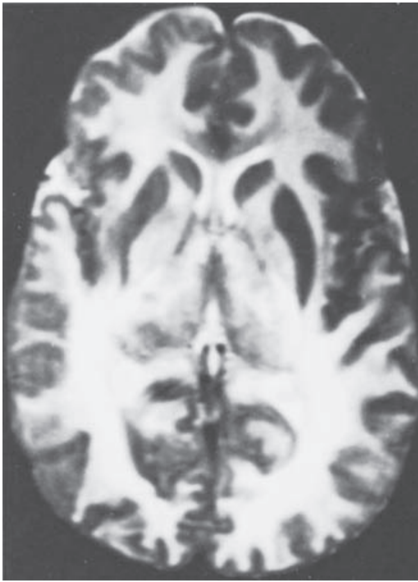


Figura 37-3. Degeneración esponjosa de la lactancia (enfermedad de Canavan-van Bogaert-Bertrand). Imagen T2 de RM axil de un lactante con prueba urinaria positiva del ácido *N*-acetil-L-aspártico. La sustancia blanca anormal se ve hiperintensa y se extiende hasta la corteza sin dejar indemnes las fibras arqueadas. (Tomada de Lee SH, Rao K, Zimmerman RA: *Cranial MRI and CT*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1992, con autorización.)

dida de las células de Purkinje e hiperplasia de los astrocitos del tipo II de Alzheimer por toda la corteza cerebral y los núcleos basales. Adachi y colaboradores demostraron acumulación anormal de líquido en los astrocitos y entre las laminillas de mielina divididas; sugieren que la pérdida de mielina es secundaria a estos cambios.

El crecimiento del encéfalo en esta enfermedad debe diferenciarse en términos clínicos de la gangliosidosis GM_2, las enfermedades de Alexander y de Krabbe, y la megalocefalia no progresiva, y en términos histopatológicos de una variedad de trastornos caracterizados por vacuolización del tejido nervioso. No tiene tratamiento.

Enfermedad de Alexander

Esta enfermedad distintiva comparte ciertas características con las leucodistrofias y también con afecciones de la sustancia gris (poliodistrofias), desde el punto de vista clínico y anatomopatológico. Se inicia en la infancia con un *síndrome de talla baja, retraso psicomotor, espasticidad de la musculatura craneoespinal y convulsiones*. *Macrocefalia progresiva* y temprana es una característica constante. Alexander fue el primero que llamó la atención sobre el crecimiento del encéfalo, la pérdida extensa de sustancia blanca cerebral y las inclusiones muy características (las llamadas fibras de Rosenthal que se comentan más adelante) en astrocitos y regiones subpiales y periventriculares.

Desde el punto de vista patológico ocurren cambios destructivos graves en la sustancia blanca cerebral, más intensos en los lóbulos frontales. Se observan cuerpos hialinos eosinófilos distintivos, más prominentes justo por debajo de la piamadre y alrededor de los vasos sanguíneos, a través de toda la corteza cerebral, el tallo cerebral y la médula espinal. Se identifican como *fibras de Rosenthal* y tal vez representen productos de degradación glial.

Las alteraciones en los astrocitos se siguen hasta una mutación en la proteína fibrilar glial, según Gorospe y colaboradores. Esta anormalidad génica da lugar a la proteína filamentosa intermedia en astrocitos y, al parecer, a las inclusiones de fibras de Rosenthal. Con base en estas mutaciones génicas y otras relacionadas, se describen formas más leves aparentes de enfermedad de Alexander en jóvenes y adultos. Difieren clínicamente por la ausencia de leucoencefalopatía cerebral. En lugar de ello, después de un periodo prolongado de estreñimiento, trastornos del sueño e hipotensión ortostática durante la adolescencia, en los años de la vida adulta surgieron de manera gradual síntomas bulbares (disartria, disfonía y disfagia), crisis convulsivas y en algunos casos ataxia. El examen *post mortem* y la fibras de Rosenthal confirmaron las alteraciones de la mielina y la atrofia bulbar observadas en las MRI; dos casos de necropsia presentaron fibras GFAP.

Stumpf y colegas anticiparon la idea de que las alteraciones gliales y GFAP relacionan los casos en la genealogía grande que estudiaron con una variante de la enfermedad de Alexander.

Enfermedad de Alpers Es un trastorno progresivo de la sustancia gris cerebral, que también se denomina *poliodistrofia cerebral progresiva o degeneración cerebral difusa de la infancia*. Se conocen una forma familiar (quizá de tipo autosómico recesivo) y algunos casos esporádicos. En ambos grupos se presenta cierta uniformidad de los rasgos clínicos: pérdida de la sonrisa y desinterés por el medio ambiente, ataques de transpiración, *crisis epilépticas y sacudidas mioclónicas difusas* desde el principio de la infancia, seguidas por incoordinación de movimientos; espasticidad progresiva de los músculos de las extremidades, el tronco y craneales; ceguera y atrofia óptica; retraso del crecimiento y *microcefalia progresiva,* y por último descorticación virtual. En algunos casos se describe la aparición tardía de ictericia y degeneración grasa o cirrosis del hígado (síndrome de Alpers-Huttenlocher); los cambios hepáticos son característicos y es probable que no se relacionen con el empleo de medicamentos anticonvulsivos (Harding y col.). Hacia los cuatro años de edad estos pacientes están hipotónicos, anémicos y trombopénicos; también muestran cambios en el pelo (tricorrexis).

La naturaleza de esta degeneración hepato-cerebral combinada aún no se explica, pero algunos casos se vinculan con trastornos mitocondriásicos, como se anota más adelante. Anormalidades del EEG, atrofia progresiva (en particular occipital) en las imágenes de CT, pérdida de los potenciales visuales evocados y pruebas de funcionamiento hepático anormales tienen utilidad diagnóstica. La exploración neuropatológica muestra marcada atrofia de las circunvoluciones cerebrales y la corteza cerebelosa, con pérdida de las células nerviosas y gliosis fibrosa ("cerebro de nuez"). La sustancia blanca cerebral y los núcleos basales se preservan hasta cierto punto. En algunos casos la vacuolización espongiforme de la sustancia gris del encéfalo semeja la que se ve en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las encefalopatías hipoglucémica, hipóxica e hipotensiva siempre deben considerarse en el diagnóstico pero suelen eliminarse por el conocimiento de las circunstancias clínicas de la aparición de la enfermedad.

Se identifican diversas anomalías bioquímicas en los pacientes con enfermedad de Alpers, que incluyen deficiencia de deshidrogenasa de piruvato, disminución del empleo de piruvato, disfunción del ciclo del ácido cítrico y reducción de los citocromos a y aa_3. Los cambios bioquímicos y patológicos sugieren una relación con la encefalomielopatía de Leigh y una transmisión mitocondriásica. Muchos textos autorizados la clasifican con las enfermedades mitocondriásicas, pero en opinión de los autores la ubicación nosológica de la enfermedad aún es incierta (Shaffner y Wallace).

Acidosis láctica congénita

Es una enfermedad rara del periodo neonatal o la lactancia temprana, de muchas causas bioquímicas. Los síntomas consisten en *regresión psicomotora* e *hiperventilación episódica, hipotonía* y

convulsiones con periodos intercalados de normalidad. En pocos casos se observa *coreoatetosis*. A menudo la muerte ocurre antes del tercer año. Los hallazgos importantes de laboratorio son *acidosis con brecha aniónica y niveles séricos elevados de lactato* e hiperalaninemia. Pueden encontrarse defectos en el complejo de enzimas de la deshidrogenasa de piruvato y los complejos de la cadena de transporte de electrones, que participan en la descarboxilación oxidativa del piruvato en acetil-CoA, lo que relaciona la enfermedad con los defectos de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondriásica. Asimismo la acidosis láctica es una característica de varias mitocondriopatías que se revisan más adelante en este capítulo. Los casos examinados *post mortem* muestran necrosis y cavitación del globo pálido y la sustancia blanca cerebral. Es posible que ésta sea una variante de la enfermedad de Leigh (pág. 843). Debe distinguirse de las diversas enfermedades de la lactancia que se complican de manera secundaria por acidosis láctica, en especial las acidopatías orgánicas. Se informan casos de acidosis láctica infantil transitoria, pero su causa aún no se define.

Enfermedad cerebrohepatorrenal (de Zellweger) (trastorno peroxisómico)

Esta enfermedad, cuya ocurrencia se estima en 1 de cada 100 000 nacidos vivos, se hereda como rasgo autosómico recesivo. Inicia durante el periodo neonatal o el principio de la lactancia y como regla culmina con la muerte en unos cuantos meses. Las manifestaciones usuales consisten en inactividad motora e hipotonía, *alteraciones dismórficas del cráneo y la cara* (frente alta, órbitas superficiales, hipertelorismo, paladar arqueado alto, orejas anormales, retrognatia), fijación visual deficiente, convulsiones multifocales, dificultades para la deglución, fijación de las extremidades en postura de flexión, cataratas, pigmentación retiniana anormal, atrofia óptica, córneas empañadas, hepatomegalia y disfunción hepática. *Las calcificaciones irregulares punteadas de las rótulas y los trocánteres mayores son muy características*. Desde el punto de vista patológico hay disgenesia de la corteza cerebral y degeneración de la sustancia blanca, lo mismo que diversas anomalías viscerales: quistes de la corteza renal, fibrosis hepática, disgenesia biliar intrahepática, agenesia del timo y almacenamiento de hierro en el sistema reticuloendotelial.

En cuanto a la anormalidad bioquímica, A. B. Moser y colaboradores demostraron un incremento de cinco veces en los ácidos grasos de cadena muy larga, en particular el ácido hexacosanoico, en el plasma y los fibroblastos cutáneos cultivados de 35 pacientes con enfermedad de Zellweger. Se encontró una anomalía similar en los amniocitos cultivados de mujeres en riesgo de dar a luz un hijo con enfermedad de Zellweger, lo que permite el diagnóstico prenatal. Los datos que Moser y colaboradores presentaron concuerdan con los criterios actuales respecto a la anomalía básica del síndrome de Zellweger; es decir, que se debe a falta de peroxisomas hepáticos (organelos citoplásmicos fijos a la membrana que contienen oxidasa), en los que los ácidos grasos de cadena larga se oxidan en condiciones normales (Goldfischer y col.).

En la actualidad se reconoce un espectro de al menos 12 trastornos de la función peroxisómica, todos los cuales se caracterizan por deficiencias en las enzimas peroxisómicas de la oxidación de los ácidos grasos, un verdadero ensamblaje peroxisómico. Las que se reconocen con mayor amplitud son suprarrenoleucodistrofia neonatal y enfermedad de Refsum infantil, pero puede considerarse que el síndrome cerebrohepatorrenal de Zellweger es el prototipo. Cada variante suele identificarse por su perfil característico de ácidos grasos de cadena larga y muy larga elevados, y el diagnóstico específico puede confirmarse mediante enzimología de fibroblastos o amniocitos cultivados. Varias de ellas se manifiestan a una edad posterior y se comentan más adelante. Para una discusión autorizada de biogénesis peroxisómica, se refiere al lector al artículo de Gould y Valle.

Síndrome oculocerebrorrenal (de Lowe)

La modalidad de herencia quizá sea recesiva ligada a X, aunque se informan casos esporádicos en niñas. El gen anormal se localiza en el cromosoma Xq25.26. Las anomalías clínicas comprenden *cataratas bilaterales* (que pueden encontrarse al nacimiento), glaucoma, ojos grandes con megalocórneas y buftalmos, opacidades corneales y ceguera, nistagmo pendular, hipotonía y ausencia o depresión de los reflejos tendinosos, signos corticoespinales sin parálisis, movimientos lentos de las manos, berrinches y conducta agresiva, llanto de tono elevado, convulsiones ocasionales y regresión psicomotora. Más tarde los huesos frontales se vuelven prominentes y los ojos se hunden. La anomalía bioquímica característica es *acidosis tubular renal* y la muerte suele deberse a *insuficiencia renal*. Los hallazgos de laboratorio adicionales incluyen desmineralización de los huesos y deformidades raquíticas típicas, anemia, acidosis metabólica y aminoaciduria generalizada. Los cambios neuropatológicos son inespecíficos; se describe atrofia inconstante y mielinización deficiente en el encéfalo, y anomalías tubulares en los riñones. Los defectos genéticos primarios se encuentran en el gen que codifica la fosfatasa de polifosfato de inositol del complejo de Golgi. La principal diferenciación diagnóstica es con la enfermedad de Zellweger. Los programas terapéuticos incluyen medicamentos anticonvulsivos, corrección de alteraciones electrolíticas y extracción de cataratas.

Enfermedad de Menkes (enfermedad de pelo crespo o acerado; tricopoliodistrofia)

Es un trastorno raro que se hereda como rasgo autosómico recesivo ligado al sexo. En la mayor parte de los casos de los autores el nacimiento fue prematuro. Alimentación deficiente y falta de incremento ponderal, inestabilidad de la temperatura (sobre todo *hipotermia*) y convulsiones se manifiestan en la lactancia temprana. El pelo es normal al nacer, pero el que crece de manera secundaria carece de lustre, está despigmentado y se siente como la fibra de acero; el pelo se rompe con facilidad en bandas y bajo el microscopio se observa torcido (*pili torti*). El examen radiológico muestra *espolones metafisarios*, en especial de los fémures, y calcificaciones subperiósticas de las diáfisis. La arteriografía descubre *tortuosidad y alargamiento de las arterias cerebrales y sistémicas,* y oclusión de algunas de ellas. La combinación de hemorragia intracerebral y espolones óseos metafisarios, que se interpretan como "fracturas de esquinas", en algunos casos condujo al diagnóstico erróneo de abuso infantil. No se observa desarrollo neurológico discernible y en pocas ocasiones el niño no tratado sobrevive más allá del segundo año. Los pacientes bajo tratamiento con histidina de cobre pueden sobrevivir hasta la adolescencia pero presentan una marcada alteración e hipotonía, y requieren alimentación gástrica; las crisis epilépticas pueden abatirse. Tres de los casos de los autores se sometieron a examen *post mortem* (Williams y col.). Se observó pérdida difusa de neuronas en los núcleos de relevo del tálamo, la corteza cerebral y el cerebelo (células granulares y estelares), y de arborizaciones dendríticas de las neuronas residuales de la corteza motora y las células de Purkinje.

Las manifestaciones de esta enfermedad son atribuibles a deficiencia de diversas enzimas dependientes del cobre, incluso oxidasa de citocromo, que resulta en *falta de absorción del cobre desde el tubo digestivo* y deficiencia profunda del cobre tisular (Danks y col.). Más aún, como el cobre no puede cruzar la placenta, el lactante muestra reducción grave del cobre en el encéfalo y el hígado desde el nacimiento. En este sentido la anomalía del metabolismo del cobre es lo contrario de lo que ocurre en la enfermedad de Wilson. No obstante, es evidente una relación entre las enfermedades de Wilson y Menke a un nivel genético ya que se originan de genes que codifican dos proteínas de transporte de cobre diferentes, am-

bas ATP-asas. La administración parenteral de sales cúpricas restaura el cobre sérico y hepático, pero no influye en los síndromes neurológicos, como se hizo notar antes.

Diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias de la lactancia

A partir de las sinopsis precedentes se reconocerá que muchas de las manifestaciones neurológicas de las enfermedades metabólicas hereditarias de la lactancia son inespecíficas y comunes a casi todas las alteraciones de este grupo. En general durante las etapas iniciales de todas estas enfermedades ocurre pérdida del tono postural y escasez de movimientos sin parálisis o pérdida de los reflejos; más tarde sobreviene espasticidad con hiperreflexia y signos de Babinski. Son igualmente inespecíficas otras manifestaciones como irritabilidad y llanto prolongado, alimentación deficiente, dificultad para la deglución, inanición y desmedro, falta de fijación de la mirada y de los movimientos de persecución de los ojos (que a menudo se interpretan de forma errónea como signos de ceguera) y espasmos tónicos, sacudidas clónicas y convulsiones focales y generalizadas.

La distinción de las enfermedades metabólicas hereditarias de la infancia descansa sobre todo en cuatro tipos de datos: 1) unos cuantos signos neurológicos y oftálmicos muy característicos, 2) presencia de aumento de tamaño del hígado, el bazo o ambos, 3) aspectos dismórficos especiales de la cara y 4) resultados de ciertas pruebas hasta cierto punto simples de laboratorio, como radiografías de la columna toracolumbar, las caderas y los huesos largos, frotis de sangre periférica y médula ósea, examen del CSF y ciertas pruebas urinarias y otras estimaciones bioquímicas (lactato sérico, glucosa, amonio y cetonas urinarias, aminoácidos y ácidos orgánicos). Para los fines del diagnóstico diferencial los autores encuentran de gran utilidad los cuadros de flujo elaborados por su colega Kolodny. Uno de estos esquemas, que se ilustra en la figura 37-4, se basa en la subdivisión de los pacientes en tres grupos: 1) dismórficos, 2) visceromegálicos y 3) puramente neurológicos. Una enfermedad metabólica sólo rara vez encaja en más de una de estas categorías. También tiene un gran valor iniciar el proceso diagnóstico clasificando el síndrome como una leucodistrofia o una poliodistrofia (enfermedad que afecta de manera predominante neuronas; véase más adelante), aunque la distinción es más fácil en los niños mayores.

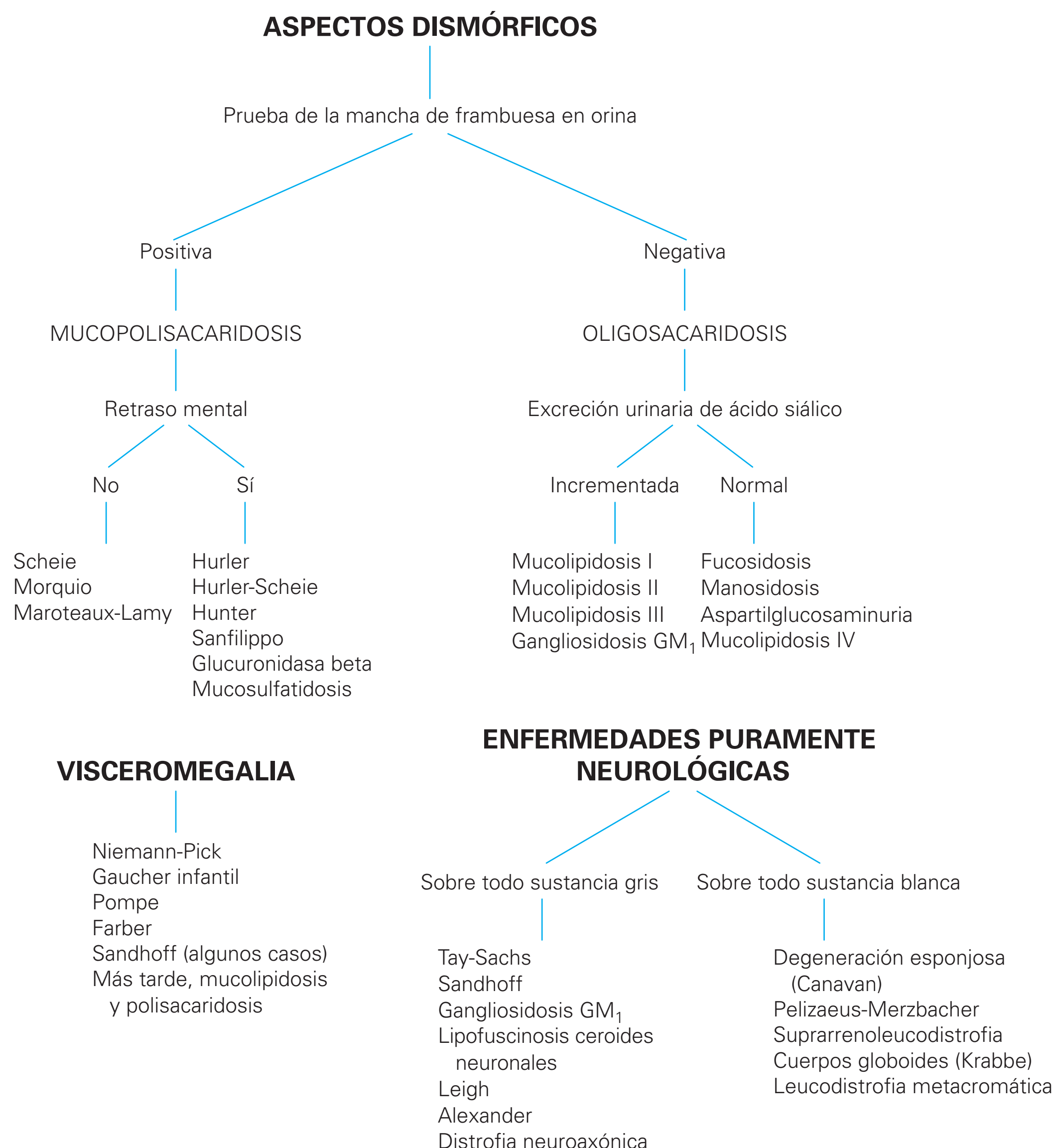


Figura 37-4. Esquema para el diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias de la lactancia. (Cortesía del doctor Edwin Kolodny.)

Una vez que el paciente se coloca en una de estas categorías principales el diagnóstico correcto depende del reconocimiento de las características clínicas y de laboratorio particulares que se listan a continuación (véanse también los cuadros 37-5 y 37-6).

Los signos neurológicos más o menos específicos de ciertas enfermedades metabólicas son los siguientes:

1. Sobresalto acusticomotor obligatorio: enfermedad de Tay-Sachs.
2. Reflejos tendinosos abolidos con signos de Babinski definidos: leucodistrofia de células globoides (Krabbe), en ocasiones enfermedad de Leigh y (después de la lactancia) leucodistrofia metacromática.
3. Movimientos oculares peculiares, nistagmo pendular y giros de la cabeza: enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Leigh; más tarde hiperbilirrubinemia e hiperuricemia de Lesch-Nyhan (véase más adelante).
4. Rigidez notable, opistótonos y espasmos tónicos: enfermedades de Krabbe, de Alpers o de Gaucher de la lactancia (la tríada clásica: trismo, estrabismo y opistótonos).
5. Convulsiones resistentes al tratamiento y mioclono generalizado o multifocal: enfermedad de Alpers.
6. Hiperventilación intermitente: enfermedad de Leigh y acidosis láctica congénita (también agenesia familiar no progresiva del vermis).
7. Estrabismo, hipotonía, crisis epilépticas, lipodistrofia: síndrome glucoproteico deficiente de carbohidratos.

Anomalías oculares de valor diagnóstico específico:

1. Nistagmo pendular rápido: enfermedad de Pelizaeus- Merzbacher, rara vez leucodistrofia de Krabbe, síndrome de Cockayne (edad madura).

Cuadro 37-5
Diagnóstico diferencial de las poliodistrofias de la infancia

	TAY-SACHS	NIEMANN-PICK	GAUCHER	ALPERS	ENCEFALOPATÍA NECROSANTE SUBAGUDA
Edad de inicio	4 a 6 meses	Menos de 6 meses	Menos de 6 meses	Menos de 1 año	Menos de 1 año, rara vez en la infancia tardía
Velocidad de progresión	Rápida Muerte 2 a 3 años	Rápida Muerte antes de los 3 años	Muy rápida Muerte antes de los 2 años	Rápida Muerte antes de los 3 años	Por lo general rápida Muerte antes de los 3 años
Grupo étnico	Casi todos los judíos	50% judíos			
Genética	Recesiva	Recesiva	Recesiva		Recesiva
Tamaño de la cabeza	Aumenta tardíamente	Normal	Normal	Se reduce más tarde	Normal
Lesiones de piel, generales o de ambos tipos	Normal	Hepatoesplenomegalia Xantoma de piel raro	Hepatoesplenomegalia	Normal	Normal
Ojo	Mancha de color rojo cereza Atrofia óptica	Mácula de color rojo cereza Atrofia óptica	Normal	Normal	Atrofia óptica
Convulsiones	Frecuentes pero tardías	Raras	Raras	Inicio con convulsiones Mioclono y otros tipos	Convulsiones tardías y raras
Signos neurológicos	Tempranos: parálisis flácida Tardíos: parálisis espástica Demencia: hiperacusia temprana con mioclono	Parálisis espástica Tempranos: demencia	Tempranos: retroflexión de la cabeza, demencia Estrabismo Parálisis bulbar Parálisis espástica	Parálisis espástica Demencia Ceguera y sordera corticales	Parálisis bulbar Llanto débil infrecuente Parálisis flácida con inmovilidad
Sangre	Ausencia de aldolasa de fructosa 1-fosfato ↑ SGOT ↑ Linfocitos vacuolados	↑ Lípidos séricos ↑ SGOT ↑ Linfocitos vacuolados	↑ Fosfatasa ácida total (la fosfatasa ácida prostática es normal)	Normal	Normal
Orina	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
CSF	Normal	Normal		Normal	Normal
Biopsia	Rectal	"Células espumosas" en médula ósea	Células de Gaucher en la médula ósea		
Radiografías		Infiltrados pulmonares difusos Desmineralización del hueso			
Electrorretinograma					
Anomalía bioquímica diagnóstica: véase texto.					

FUENTE: adaptado de Drew AL, Jr, con autorización.

Cuadro 37-6
Diagnóstico diferencial de las leucodistrofias de la infancia

	KRABBE	LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA	DEGENERACIÓN ESPONJOSA	PELIZAEUS-MERZBACHER	ENFERMEDAD DE SCHILDER; SUDANÓFILA Y SUPRARRENO-LEUCODISTROFIA
Edad de inicio	3 a 6 meses	1 a 2 años, rara vez infancia tardía	0 a 4 meses	6 a 24 meses	5 a 10 años
Velocidad de progresión	Rápida Muerte en 2 años Algunos casos más tardía y lenta	Lenta Muerte en 3 a 5 años	Rápida Muerte hacia los 3 años	Lenta Pueden sobrevivir hasta la vida adulta	Inicio repentino Muerte en meses a años
Sexo o grupo étnico			Sobre todo judíos	Predominantemente varones	
Genética	Recesiva	Recesiva	Recesiva	Recesiva ligada al sexo	Forma de la suprarrenoleuco-distrofia recesiva ligada a X
Tamaño de la cabeza	Normal	Aumenta más tarde	Aumenta tempranamente	Normal	Normal
Lesiones cutáneas o generales	Normal	Normal	Normal	Normal	Bronceamiento con atrofia suprarrenal
Ojo	Tardía: atrofia óptica	Tardía: atrofia óptica	Atrofia óptica, ceguera	Atrofia óptica lenta	Neuritis óptica o atrofia óptica
Convulsiones	Espasmos tónicos	Raras	Poco frecuentes	Tardías	Raras, tardías
Signos neurológicos	Parálisis espástica Nistagmo Retracción de la cabeza Parálisis bulbar Demencia	Cambios en la marcha Ataxia Signos de las motoneuronas superior e inferior combinados Parálisis bulbar Ceguera Sordera Demencia	Hipotonía → diplejía espástica → rigidez de descerebración Tardías	Nistagmo pendular Titubeo de la cabeza y otros signos cerebelosos al principio de la infancia Diplejía espástica de la infancia tardía Demencia lenta	Parálisis espástica temprana Demencia Tardías: ceguera cortical, sordera, afasia, parálisis seudobulbar
Aspectos diversos	Conducción nerviosa lenta (rara)	Conducción nerviosa más lenta			EEG de ondas delta difusas
Sangre	Normal	Normal	↓ Ácido *N*-acetil-L aspártico (NAA)	Normal	Cortisol normal o ↓
Orina	Normal	Cuerpos metacromáticos	Normal	Normal	Normal
CSF	↑ Proteínas (150 a 300 mg/100 ml)	Proteínas normales o ↑ hasta 200 mg/100 ml	↑ Presión, ↑ proteínas hasta 200 mg/100 ml	Normal	Gammaglobulina normal o ↑
Biopsia	Encéfalo	Nervio ciático poplíteo externo	Encéfalo		
Radiografías		Falta de llenado de la vejiga urinaria	Separación de las suturas		
Anomalía bioquímica diagnóstica: véase el texto.					

FUENTE: adaptado de Drew AL, Jr, con autorización.

2. Manchas maculares de color rojo cereza: enfermedad de Tay-Sachs y variante de Sandhoff, algunos casos de enfermedad de Niemann-Pick de la lactancia y rara vez lipofuscinosis (véase cuadro 37-4).
3. Opacificación corneal: enfermedad de Lowe, gangliosidosis GM_1 de la lactancia: más tarde, las mucopolisacaridosis.
4. Cataratas: galactosemia, enfermedad de Lowe, enfermedad de Zellweger (también rubeola congénita).

Otros hallazgos médicos con valor diagnóstico específico:

1. Facies dismórfica: gangliosidosis GM_1 generalizada, síndromes de Lowe y de Zellweger, y algunos casos incipientes de mucopolisacaridosis y mucolipidosis.
2. Hepatomegalia y esplenomegalia: enfermedad de Gaucher de la lactancia y enfermedad de Niemann-Pick; un tipo de hiperamonemia; enfermedad de Sandhoff; más tarde, las mucopolisacaridosis y las mucolipidosis.
3. Aumento de tamaño de la cabeza sin hidrocefalia (macrocefalia): degeneración esponjosa de Canavan de la lactancia, algunos casos de enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Alexander.
4. Aparición de picos de loro en los cuerpos vertebrales en las radiografías: gangliosidosis GM_1 (y, a una edad más avanzada, las mucopolisacaridosis, las fucosidosis, las manosidosis y las mucolipidosis).
5. Artropatías múltiples y disfonía ronca: enfermedad de Farber.
6. Gránulos de almacenamiento y linfocitos vacuolados: enfermedad de Niemann-Pick, gangliosidosis GM_1 generalizada.

7. Histiocitos anormales en los frotis de médula: células de Gaucher, histiocitos espumosos en la enfermedad de Niemann-Pick, gangliosidosis GM_1 generalizada y enfermedades relacionadas de manera estrecha, enfermedad de Farber.
8. Pelo incoloro y friable: enfermedad de Menkes.

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS DEL PRINCIPIO DE LA INFANCIA

Aquí se incluyen las enfermedades que se manifiestan entre uno y cuatro años de edad. El diagnóstico es menos difícil que en el neonato y el lactante joven. Un proceso mórbido del sistema nervioso se verifica con toda confianza mediante el progreso evidente de un trastorno neurológico, como la pérdida de la capacidad para caminar y hablar, que suele correr paralela con la regresión de otras funciones de alto nivel (cuasi-intelectuales). Pueden excluirse con certidumbre relativa anomalías embriológicas, enfermedades prenatales y lesiones del nacimiento si el desarrollo psicomotor fue normal durante el primero o los dos primeros años de la vida. Es posible que las enfermedades que se caracterizan por convulsiones y mioclono sean más difíciles de interpretar puesto que las convulsiones pueden ocurrir a cualquier edad por diversas causas neurológicas distantes o inmediatas y, si son frecuentes, tal vez produzcan un trastorno importante de la función psicomotora. Los efectos de los medicamentos anticonvulsivos suelen contribuir al deterioro de la función cortical. Por desgracia los efectos de la mayor parte de las enfermedades metabólicas de progreso lento del segundo año de vida pueden ser tan sutiles que por cierto tiempo el médico no está seguro de si se trata de una regresión de las funciones intelectuales o de retraso mental que se manifiesta por primera vez. Se presenta una dificultad adicional cuando, durante varios años, la anormalidad metabólica hereditaria sólo retarda el desarrollo. Distinguir entre ambos fenómenos es más difícil si los padres no son observadores. Las exploraciones y las pruebas repetidas suelen aclarar las cosas. La sospecha de encefalopatía progresiva se incrementa ante la presencia de ciertas anomalías oculares, viscerales y esqueléticas, como se describe más adelante.

Una vez que un síndrome neurológico se establece con claridad, se obtiene una ventaja al determinar si sus características principales reflejan un trastorno de la sustancia blanca cerebral (oligodendrocitos y mielina) o de la sustancia gris (neuronas). Las parálisis espásticas de las extremidades de inicio temprano, con ataxia o sin ella, y un trastorno visual con atrofia óptica pero retinas normales son indicativos de afección predominante de la sustancia blanca (*leucodistrofia* o leucoencefalopatía). Convulsiones y deterioro intelectual son sucesos tardíos. Las imágenes de resonancia magnética suelen confirmar la afección de la sustancia blanca. Las convulsiones de inicio temprano, el mioclono, la ceguera con cambios retinianos y la regresión mental indican afección de la sustancia gris (poliodistrofia o polioencefalopatía). Coreoatetosis y ataxia, parálisis espástica y signos de afección de las vías sensorimotoras ocurren más tarde. En el estudio de MRI sólo puede observarse atrofia generalizada y aumento de tamaño de los ventrículos.

Las enfermedades del almacenamiento neuronal, como las descritas en la sección previa, así como la distrofia neuroaxónica y las lipofuscinosis conforman el patrón de las enfermedades de la sustancia gris (cuadro 37-5). Las leucodistrofias metacromática, de cuerpos globoides y sudanófila, y la degeneración esponjosa de la lactancia ejemplifican las enfermedades de la sustancia blanca (cuadro 37-6). Aunque esta forma de clasificación es útil, ocurre cierto grado de sobreposición; por ejemplo, la enfermedad de Tay-Sachs, una poliodistrofia, también causa cambios en la sustancia blanca y la leucodistrofia metacromática puede acompañarse de almacenamiento neuronal.

Las siguientes son enfermedades metabólicas hereditarias que se presentan más a menudo durante la lactancia tardía y el principio de la infancia:

1. Muchos de los trastornos más leves del metabolismo de los aminoácidos.
2. Leucodistrofia metacromática y otras leucodistrofias.
3. Gangliosidosis GM_1 de la lactancia tardía.
4. Enfermedad de Gaucher de la lactancia tardía y enfermedad de Niemann-Pick.
5. Distrofia neuroaxónica.
6. Las mucopolisacaridosis.
7. Las mucolipidosis.
8. Fucosidosis.
9. Las manosidosis.
10. Aspartilglucosaminuria.
11. Lipofuscinosis ceroide (enfermedad de Jansky-Bielschowsky).
12. Síndrome de Cockayne.

Aminoacidopatías (aminoacidurias)

En un grupo de 48 aminoacidopatías hereditarias que Rosenberg y Scriver recopilaron, por lo menos la mitad se relacionaba con anomalías neurológicas reconocibles. Otras 20 aminoacidopatías resultan en un defecto del transporte renal de aminoácidos y algunas de éstas pueden lesionar de manera secundaria el sistema nervioso. Por lo general cuando el sistema nervioso está comprometido la única manifestación clínica es retraso del desarrollo psicomotor que, si es leve, no se evidencia hasta el segundo y el tercer años de la vida o más tarde. Como otros trastornos metabólicos hereditarios, las aminoacidurias no alteran el crecimiento, el desarrollo y la maduración *in utero* ni interfieren con el parto. (Ello resulta del aporte sanguíneo materno, que define el equilibrio de aminoácidos *in utero*.) No hay ningún signo físico que muestre su presencia durante los primeros meses de vida. El único medio posible para identificarlas es la investigación de todos los neonatos. La frecuencia relativa de estas enfermedades se indica en el cuadro 37-1 y las pruebas prácticas para su identificación se resumen en el cuadro 37-2.

Tres aminoacidopatías de la lactancia tardía y el principio de la infancia —fenilcetonuria (FCU), tirosinemia y enfermedad de Hartnup— se describen aquí por su importancia clínica y porque ejemplifican tipos diferentes de defecto bioquímico. También se hace referencia a otras aminoacidurias, descritas en la primera parte de este capítulo, que, como la enfermedad de Hartnup, se acompañan de ataxia intermitente. Las otras aminoacidurias, que son raras en extremo o sólo ejercen un efecto incierto sobre el sistema nervioso, se comentan de manera breve. En la monografía de Scriver y colaboradores puede encontrarse un estudio detallado y actual de estos trastornos.

Fenilcetonurias (FCU, deficiencia de hidroxilasa de fenilalanina) Además de ser la más frecuente de las aminoacidurias, la FCU tiene una importancia histórica especial. Desde su descubrimiento por Følling en 1934, se mantiene como el ejemplo clásico de aminoaciduria que ilustra los tres principios de la genética médica: primero, se hereda como rasgo autosómico recesivo; segundo, la FCU ejemplifica el principio cardinal de Garrod de la acción de los genes, en el que factores genéticos especifican tanto las reacciones químicas como la individualidad bioquímica; tercero, la FCU es una enfermedad y la hiperfenilalaninemia es un fenotipo sólo cuando el alelo se expresa en un ambiente que contiene L-fenilalanina abundante. Por tanto, como pronosticó Galton, el fenotipo final es un producto de “naturaleza y crianza” (Scriver y Clow).

Las fenilcetonurias deben referirse en plural puesto que son: 1) el tipo usual y las diversas variantes leves y graves de éste, en

los que el retraso mental es invariable si la enfermedad no se trata al principio de la vida, 2) otros tipos, tal vez mutaciones alélicas, en los que hay hiperfenilalaninemia sin FCU y sin efectos sobre el sistema nervioso y 3) un tipo adulto raro con una paraparesia espástica progresiva o sin manifestaciones neurológicas.

También se observa un número pequeño de pacientes (3% en la serie de los autores) en los que la disminución de la hiperfenilalaninemia no previene el progreso de la lesión neurológica.

Se cree que el lactante con FCU típica tiene un sistema nervioso normal al nacer. La enfermedad se manifiesta más tarde, después de exposición prolongada del sistema nervioso a la fenilalanina (PA), ya que el lactante homocigoto carece de medios para proteger su sistema nervioso. Sin embargo, el SNC se daña *in utero* y el lactante heterocigoto tiene un defecto mental desde el nacimiento si la madre es homocigota y tiene concentraciones de PA elevadas en la sangre.

En la forma clásica de FCU *el trastorno del desarrollo psicomotor* por lo general puede reconocerse en la parte final del primer año de vida, cuando no se manifiestan los progresos esperados. Hacia los cinco a seis años de edad en un niño no tratado el IQ, cuando puede medirse, suele ser menor de 20, a veces de 20 a 50 y en casos excepcionales por arriba de 50. Las principales manifestaciones clínicas son *hiperactividad*, agresividad, conducta autolesiva, incluso lesiones graves a los ojos, marcha torpe, temblor fino de las manos, coordinación deficiente, posturas raras, *manerismos digitales repetitivos* y otras llamadas ritmias además de signos del fascículo corticoespinal. También se describen atetosis, distonía y apraxia cerebelosa franca pero son muy raras. Además se dice que las crisis epilépticas ocurren en 25% de los pacientes con retraso grave, en los que al principio toman la forma de espasmos flexores y después de ausencias y ataques de gran mal. No obstante, ninguno de los más de 30 pacientes con FCU de los autores en la *Fernald School* tuvo crisis epilépticas o signos extrapiramidales. Casi todos son de ojos azules y de piel y cabello claros, y su piel está arrugada, seca y expuesta al eccema. A menudo se percibe un olor puerperal mohoso (que se debe a la excreción de ácido fenilacético). Dos terceras partes de los pacientes son ligeramente microcefálicos. Los fondos oculares son normales y no se observa aumento de tamaño de las vísceras ni anomalías esqueléticas.

Algunas personas viven en la comunidad con FCU asintomática e inteligencia normal. Los casos de FCU en que los síntomas se inician en adultos son raros pero interesantes por el diagnóstico por completo inesperado. Los pocos de estos casos publicados y resumidos por Kassim y colegas, con uno propio, desarrollaron una paraparesia espástica progresiva, algunos con demencia. Los valores de fenilalanina han sido en concentraciones que indican deficiencia enzimática total o parcial.

El hallazgo de *concentraciones elevadas de fenilalanina sérica* (por arriba de 15 mg/100 ml) y *ácido fenilpirúvico en la sangre, el CSF y la orina* es diagnóstico de FCU. La concentración es normal al nacimiento y sólo se incrementa después de los primeros días. La detección mediante la prueba de Guthrie (cloruro férrico) identifica al paciente en riesgo. La adición de tres a cinco gotas de cloruro férrico a 10% a 1 ml de orina constituye una prueba simple e informativa. Produce un color verde esmeralda que alcanza su intensidad máxima en 3 a 4 min y se disipa en 20 a 40 min. En contraste, el color verde pardusco de la orina en pacientes con histidinemia es permanente. La prueba de cloruro férrico produce un color azul marino en la enfermedad de orina de jarabe de arce; la acidemia propiónica y metilmalónica y la presencia de cetonas o salicilatos en la orina confieren un color purpúreo.

La anomalía bioquímica básica es una deficiencia de la enzima hepática hidroxilasa de PA; la falta de conversión de la PA en tirosina resulta en excreción de ácido fenilpirúvico por los individuos afectados. La etapa precisa que está deficiente en el complejo de reacción de hidroxilación de la fenilalanina aún se desconoce.

El examen anatomopatológico muestra mala tinción de mielina en los hemisferios cerebrales. Ello puede observarse mediante MRI en niños no tratados. Otra característica rara es que los núcleos usualmente pigmentados (sustancia negra, locus ceruleus, motor vagal dorsal) no adquieren coloración oscura por un bloqueo en la producción de melanina. Se dice que en algunos casos es posible demostrar una reducción del tamaño de las neuronas corticales y sus arborizaciones dendríticas.

Tratamiento Las dietas bajas en PA, aunque no del todo carentes de ella, pueden mejorar el desarrollo intelectual (la concentración sanguínea debe conservarse a un nivel de 5 a 10 mg/100 ml) si se instituyen desde la lactancia. La dieta tiene poco o ningún efecto sobre el estado mental una vez que el cuadro neurológico se despliega, pero puede mejorar la conducta. El tratamiento dietético prolongado tiene muchos efectos adversos, por lo que debe quedar bajo la supervisión de médicos experimentados en su empleo; si es muy restringido puede retardar el crecimiento. Esto tiene importancia particular porque está demostrado que el trastorno intelectual es máximo entre los niños que abandonaron sus dietas, lo que permitió que la concentración de PA excediera 15 mg/100 ml, y menor en los niños que mantuvieron el control dietético durante más tiempo (Holtzman y col.). El tratamiento dietético continuo es necesario. Esta enfermedad cerebral metabólica casi desapareció en el estado de Nueva Inglaterra gracias a la amplia detección para la FCU y al inicio del control dietético durante el principio de la vida posnatal. Las mujeres tratadas que alcanzan la edad reproductiva deben ser en particular cuidadosas respecto a la restricción dietética porque los niveles altos de fenilalanina son dañinos para el feto normal. Los casos leves de FCU se tratan con éxito mediante el cofactor tetrahidrobiopterina (Muntau y col.).

La forma tardía de la enfermedad de orina de jarabe de arce, la histidinemia y la hidroxiprolinemia evolucionan de manera muy semejante a la FCU y plantean problemas diagnósticos y de tratamiento similares.

Un número pequeño de lactantes tiene una variante de la FCU en la que la dieta con restricción de PA no previene la afección neurológica. Algunos de estos pacientes presentan una rigidez extrapiramidal distónica (“síndrome del lactante rígido”) aun durante el periodo neonatal que, según Allen y colaboradores, responde a la biopterina. Estos lactantes tienen concentraciones normales de hidroxilasa de PA en el hígado. El defecto es una falla para sintetizar el cofactor activo tetrahidrobiopterina causada por insuficiencia de reductasa de dihidropteridina o por incapacidad para sintetizar biopterina (véase pág. 801). Los metabolitos urinarios de catecolaminas y serotonina están reducidos, y no responden a las dietas bajas en PA. Se cuenta con ciertas evidencias de que la deficiencia subyacente de neurotransmisor puede corregirse mediante L-dopa y 5-hidroxitriptófano (Scriver y Clow).

Tirosinemia hereditaria (tirosinemia oculocutánea, enfermedad de Richner-Hanhart) Es una aminoacidopatía rara de predominio dermatológico, pero en cerca de la mitad de los lactantes ocurre retraso mental de grados leve a moderado. Además puede haber automutilación e incoordinación de los movimientos de las extremidades. Los defectos del lenguaje son marcados. Hacia el final del primero o segundo año de vida aparecen epifora, fotofobia y enrojecimiento de los ojos (que se debe a erosiones corneales herpetiformes). Después sobreviene neovascularización u opacificación de las córneas. A menudo la queratosis palmar y plantar con hiperhidrosis y dolor se presenta como resultado de una reacción inflamatoria a los depósitos de tirosina cristalina (también la causa de los cambios corneales). Las elevaciones de tirosina en la sangre (>0.18 m*M*) y en la orina son diagnósticas. La enfermedad se debe a un defecto en el cromosoma 15 que codifica para la enzima hidrolasa de fumarilacetato, una deficiencia que resulta en la acumulación de tirosina y sus metabolitos.

La dieta baja en tirosina y en fenilalanina, optimada para permitir el crecimiento y el desarrollo, produce mejoría rápida de los síntomas, pero debe instituirse con oportunidad. Los retinoides administrados por vía oral mejoran las lesiones cutáneas. La tirosinemia neonatal puede causar insuficiencia hepática y muerte temprana. Esta enfermedad puede diferenciarse del síndrome de Cross (albinismo con retraso mental, deterioro del crecimiento, debilidad espástica y alcalosis) y del síndrome de albinismo ocular de Waardenberg (copete blanco, hipertelorismo, sordera). Para un comentario detallado de los síndromes de albinismo, véase el artículo de Oetting y King.

Deficiencia de hidroxilasa de tirosina Esta enfermedad descrita en fecha más o menos reciente causa una encefalopatía infantil progresiva; tiene interes especial porque la tirosina es el precursor de la L-dopa y otras catecolaminas. Los valores de estas sustancias químicas en el encéfalo están muy reducidos. Como resultado la encefalopatía toma la forma principal de signos extrapiramidales fluctuantes combinados con síntomas oculares y vegetativos. La L-dopa proporciona cierta mejoría de los síntomas motores (véase Hoffmann y col.). Esta enfermedad tiene implicaciones para la distonía juvenil que responde a dopa, que es exquisitamente sensible al tratamiento con L-dopa (como se comenta en la pág. 930) y contrasta con la deficiencia de descarboxilasa L-amino, antes descrita, que también causa valores bajos de catecolaminas y un trastorno del movimiento.

Enfermedad de Hartnup Es probable que este trastorno de aminoácidos, llamado así por la familia en que se observó por primera vez, se transmita con un patrón autosómico recesivo. Las mujeres que portan este carácter tienen niños que son normales al nacer. Los síntomas se inician en la infancia tardía o la niñez temprana. Las características clínicas consisten en un *exantema intermitente rojo descamativo en cara, cuello, manos y piernas,* que semeja al de la pelagra. Suele combinarse con un trastorno episódico de la personalidad en forma de *labilidad emocional*, temperamento incontrolable y psicosis confusional-alucinatoria, *ataxia cerebelosa episódica* (marcha inestable, temblor de intención y disartria) y en ocasiones espasticidad, vértigo, nistagmo, ptosis y diplopía. Los ataques de la enfermedad se desencadenan por exposición a la luz solar, estrés emocional y fármacos de la sulfa, y duran alrededor de dos semanas, seguidos de periodos variables de relativa normalidad. La frecuencia de los ataques disminuye con la maduración, pero algunos niños sufren retardo del crecimiento y el desarrollo con un retraso mental persistente leve.

Las deficiencias metabólicas se deben a un error del transporte de aminoácidos neutros a través de los túbulos renales, con excreción de cantidades muy altas de estos aminoácidos en la orina y las heces. En particular se excretan grandes cantidades de indicanos, sobre todo indoxilsulfato, en especial después de recibir una carga oral de L-triptófano, y cantidades anormalmente elevadas de metabolitos no hidroxilados del indol. El deterioro del transporte intestinal de triptófano y su pérdida por la orina disminuyen su disponibilidad para la síntesis de niacina y explican las alteraciones pelagrosas de la piel. La base patológica de la enfermedad aún no se determina. Debe diferenciarse del gran número de ataxias cerebelosas intermitentes y progresivas de la niñez, que se describen más adelante.

El tratamiento consiste en evitar la exposición a la luz del sol y a las sulfonamidas. A causa de las semejanzas entre la pelagra y la enfermedad de Hartnup, el criterio usual consiste en administrar nicotinamida en dosis de 50 a 300 mg al día. Las lesiones cutáneas desaparecen y se cuenta con informes de supresión de la ataxia y la conducta psicótica. Sin embargo, los resultados del tratamiento son inconsistentes. Es posible que se logre una mejor respuesta si se administra éster etílico de L-triptófano en dosis de 20 mg/kg tres veces al día.

Otras enfermedades metabólicas con ataxia intermitente o persistente, convulsiones y retraso mental Además de la enfermedad de Hartnup, otras diversas enfermedades metabólicas originan crisis de ataxia durante la infancia temprana. Éstas son: 1) formas leves de enfermedad de orina de jarabe de arce e hiperamonemias congénitas (hiperamonemia del tipo II, citrulinemia, aciduria argininosuccínica, hiperornitinemia), descritas en una parte anterior de este capítulo; 2) encefalomielopatía necrosante (enfermedad de Leigh), que se describe más adelante; 3) hiperalaninemia y acidemia hiperpirúvica (Lonsdale y col., Blass y col.), y 4) ataxia autosómica dominante que responde a la acetazolamida y que puede iniciar en la infancia, pero suele aparecer más tarde (pág. 827).

En todos estos trastornos la ataxia, que es de tipo cerebeloso, varía mucho de un momento a otro y puede ocurrir luego de una crisis de convulsiones (como en la aciduria argininosuccínica). Las convulsiones se tratan con fármacos anticonvulsivos, que al principio pueden considerarse causantes de la ataxia. Sin embargo, con el paso del tiempo se evidencia que la ataxia dura una semana o dos y no se relaciona con los medicamentos. De hecho las convulsiones y la ataxia se deben a la anomalía bioquímica común. Entre los ataques, en todas las ataxias intermitentes, los movimientos del paciente son hasta cierto punto normales, pero casi todos los niños afectados son lentos para aprender y permanecen torpes mentalmente en grado variable.

El problema de la ataxia cerebelosa progresiva del principio de la infancia

La diferenciación de las ataxias de la infancia es difícil. El problema es doble: primero, tener la certeza de que la ataxia existe y segundo, distinguir la ataxia cerebelosa de la ataxia sensorial de una enfermedad de nervios periféricos y del temblor generalizado y el polimioclono. Como la ataxia cerebelosa es más un trastorno de los movimientos voluntarios que de los posturales, por lo general su presencia no puede establecerse con certidumbre hasta que los movimientos intencionales (proyectados) forman parte del repertorio de actividad motora del niño. Como se indicó en el capítulo 28, los primeros signos se manifiestan en los brazos cuando el niño alcanza un objeto y lo lleva a la boca o lo transfiere de una mano a la otra. A continuación aparece un movimiento ondulante trémulo y a sacudidas; al sentarse pueden mostrar titubeo de la cabeza y temblor del tronco. Una vez que la marcha inicia, además de la torpeza ordinaria del niño de corta edad se observa una incoordinación similar de los movimientos. La ataxia sensorial siempre es difícil de distinguir pero es rara a esta edad y suele acompañarse de debilidad y ausencia de los reflejos tendinosos. Hacia el cuarto o quinto años, cuando las pruebas de la sensibilidad más detalladas pueden practicarse, es posible demostrar la presencia o la ausencia de un trastorno propioceptivo.

El grupo de ataxias cerebelosas persistentes y progresivas es heterogéneo, y de etiología diversa; algunas de ellas se fusionan con la ataxia de Friedreich, la neuropatía de Levy-Roussy y otras ataxias hereditarias de la adolescencia y la vida adulta. Estos trastornos se describen en el capítulo dedicado a las enfermedades degenerativas puesto que, además de su naturaleza hereditaria, no se conocen su causa ni su patogénesis. Hay otras muchas ataxias de la infancia que tal vez pertenezcan a la categoría de las enfermedades degenerativas, algunas en las que la ataxia cerebelosa es la anomalía más prominente y otras en las que lo son más las anomalías neurológicas. Describir con detalles cada una de ellas resulta impráctico en una obra dedicada a los principios de la neurología, por lo que sólo se listan aquí.

1. Síndrome de desequilibrio y disinergia de Hagberg y Janner: inicio al principio de la vida de ataxia cerebelosa hasta cierto punto pura, con retraso psicomotor.

2. Ataxia cerebelosa con diplejía, hipotonía y retraso mental (llamada también *diplejía atónica* de Foerster); es una enfermedad fetal o del nacimiento (parálisis cerebral).
3. Agenesia del cerebelo: ataxia cerebelosa temprana (con retraso mental o sin él) y crisis de hiperventilación (la enfermedad familiar de Norman con degeneración de las células granulosas cae en esta categoría).
4. Ataxia cerebelosa con cataratas y oligofrenia: inicio desde la infancia (sobre todo) hasta la parte tardía de la vida adulta (enfermedad de Marinesco-Sjögren).
5. Ataxia cerebelosa familiar y degeneración retiniana (Behr).
6. Ataxia cerebelosa familiar con cataratas y oftalmoplejía o con cataratas y retraso tanto mental como físico.
7. Ataxia cerebelosa familiar con midriasis.
8. Ataxia cerebelosa familiar con sordera y ceguera, y una combinación semejante, llamada degeneración retinococleodentada, que se refiere a la pérdida de neuronas en estas tres partes del sistema nervioso.
9. Ataxia cerebelosa familiar con coreoatetosis, signos de los fascículos corticoespinales y retraso mental y motor.

En ninguno de los síndromes mencionados se ha establecido una anomalía bioquímica, de modo que su naturaleza metabólica es motivo de especulaciones. Sin embargo, los trastornos de la cadena de transporte de electrones pueden presentarse a veces como el fenotipo Marinesco-Sjögren, que se mencionó con anterioridad.

Las ataxias cerebelosas persistentes de la infancia en las que un problema metabólico o un gen defectuoso están demostrados son:

1. Enfermedad de Refsum.
2. Abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig).
3. Ataxia-telangiectasia.
4. Galactosemia.
5. Quizás ataxia de Friedreich.

La enfermedad de Refsum se discute con las polineuropatías hereditarias (pág. 1157).

Con más frecuencia el síndrome de Bassen-Kornzweig inicia en la infancia tardía que al principio de ésta y se estudia de manera más apropiada en la siguiente sección de este capítulo. La ataxia-telangiectasia se describe a continuación. La galactosemia se estudia en la página 802 y la ataxia de Friedrich en la página 949. No suele ser difícil diferenciar estas enfermedades de las variedades posinfecciosas adquiridas que ocurren de manera predominante en niños.

Ataxia-telangiectasia Esta enfermedad, que en ocasiones se llama *síndrome de Louis-Bar,* la describieron por primera vez Sylaba y Henner en 1926, mucho antes del informe de Louis-Bar en 1941. Combina una ataxia progresiva con deficiencia inmunitaria humoral y telangiectasia. Como la xerodermia pigmentosa y el síndrome de Cockayne, la ataxia-telangiectasia se atribuye a deficiencia de la reparación del DNA. El patrón de herencia es autosómico recesivo.

El trastorno se presenta primero como un síndrome atáxico-discinético en niños que parecen normales durante sus primeros años de vida. El inicio de la enfermedad más o menos coincide con la adquisición de la marcha, que es torpe e inestable. Más tarde, entre los cuatro y los cinco años de edad, las extremidades se vuelven atáxicas y se añaden coreoatetosis, gesticulaciones y habla disártrica. Los movimientos oculares se efectúan a sacudidas, con sacudidas lentas y de latencia prolongada, y también hay apraxia de la mirada voluntaria (el paciente vuelve la cabeza pero no los ojos cuando intenta mirar hacia un lado). El nistagmo optocinético se pierde. Entre los 9 y los 10 años de edad la declinación ligera del intelecto se establece y los signos de polineuropatía leve son evidentes. La fuerza muscular se reduce un poco, si es que lo hace, hasta la parte tardía de la enfermedad, pero los reflejos tendinosos pueden desaparecer. Las lesiones telangiectásicas características, que son sobre todo plexos venosos subpapilares de orientación transversal, aparecen entre los tres y los cinco años de edad o más tarde, y resultan más evidentes en las partes externas de las conjuntivas bulbares (fig. 37-5), sobre las orejas, en las partes expuestas del tronco, sobre el puente nasal y las mejillas en un patrón de mariposa, y en los surcos flexores de los antebrazos. En algunos individuos se observan además vitiligo, manchas café con leche, pérdida de la grasa subcutánea y encanecimiento prematuro del pelo. Muchos pacientes experimentan alteraciones endocrinas (ausencia del desarrollo sexual secundario, intolerancia a la glucosa). La enfermedad es progresiva y la muerte suele ocurrir durante el segundo decenio de la vida a causa de infección broncopulmonar intercurrente o una neoplasia, casi siempre linfoma y menos a menudo glioma (Boder y Sedgwick).

Las anomalías importantes del CNS consisten en degeneración grave de la corteza cerebelosa; pérdida de fibras mielínicas en las columnas (funículos) posteriores, los fascículos espinocerebelosos y los nervios periféricos; cambios degenerativos en las raíces posteriores y las células de los ganglios simpáticos, y pérdida de las células del cuerno ventral a todos los niveles de la médula espinal. En unos cuantos casos las anomalías vasculares, similares a las mucocutáneas, se encuentran diseminadas de manera difusa en la sustancia blanca del encéfalo y la médula espinal, pero su importancia es cuestionable. Además puede haber pérdida de las células pigmentadas de la sustancia negra y el locus ceruleus, e inclusiones citoplásmicas (cuerpos de Lewy) en las células restantes (Agamanolis y Greenstein). Durante el desarrollo inicial ocurren anormalidades de la migración de células de Purkinje y variaciones en el tamaño del núcleo. Inclusiones intranucleares y formaciones nucleares extrañas se encuentran también en las células satélite (anficitos) de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (Strich).

Se observa ausencia o disminución de diversas inmunoglobulinas —IgA e IgE y los isotipos IgG_2 e IgG_4— en casi todos los

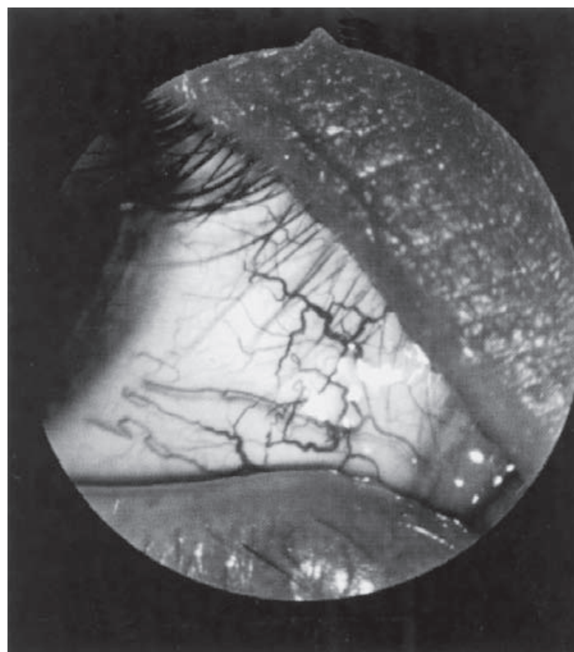


Figura 37-5. Apariencia ocular de la ataxia-telangiectasia (De Lyon y colaboradores, con autorización.)

pacientes. Estas deficiencias, que según lo mostraron McFarlin y colaboradores se deben a disminución de la síntesis, se relacionan con hipoplasia del timo, pérdida de folículos en los ganglios linfáticos, falla de las reacciones de hipersensibilidad retrasada, linfopenia y formación lenta de anticuerpos circulantes. Es probable que tal estado de inmunodeficiencia explique la notable susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones pulmonares recurrentes y las bronquiectasias. Tanto el trasplante de tejido tímico normal como la administración de extractos de timo carecen de valor terapéutico.

El gen defectuoso (que se designa ATM) es una cinasa que media la reparación del DNA mediante la detención del ciclo celular una vez que el DNA se daña. Por esta razón, después de la radiación hay una reparación defectuosa del DNA y un riesgo mucho mayor de linfomas, leucemias y otros tumores.

El único tratamiento se centra en el control de las infecciones. Suelen recomendarse antioxidantes, como la vitamina E, sin pruebas de su eficacia. A causa de la sensibilidad a la radiación, es necesario evitar los estudios diagnósticos convencionales (dentales, radiografías) a menos que existan razones apremiantes para ellos.

Leucodistrofia metacromática (LDM, deficiencia de arilsulfatasa)

Es otra de las enfermedades del almacenamiento lisosómico (esfingolípidos) (cuadro 37-3). La anomalía básica, que se localiza en el cromosoma 22, es la ausencia de la enzima arilsulfatasa A, que impide la conversión de sulfátido en cerebrósido (componente principal de la mielina) y da por resultado acumulación del primero. La enfermedad se transmite como rasgo autosómico recesivo y suele manifestarse entre el primero y el cuarto años de la vida (las variantes inician durante el periodo congénito, la infancia tardía y aun la vida adulta). La variabilidad de las mutaciones génicas explica las formas diferentes. La llamada mutación tipo “O” produce una falta del producto activo del gen y la enzima correspondiente; la mutación tipo “R” produce valores bajos. La forma infantil se acompaña de dos copias del gen O, la juvenil, de O o R, y la variedad del adulto suele ser de dos copias R. Otro sistema de clasificación genética denomina alelos “I” y “A”, y diferencia los tipos de enfermedad por la edad de inicio y la actividad enzimática residual.

Las características clínicas de la enfermedad en este grupo de edad son *trastorno progresivo de la función motora* (trastorno de la marcha, espasticidad) en combinación con habla reducida y *regresión mental*. Al principio los reflejos tendinosos suelen ser vivos, pero más tarde, conforme los nervios periféricos se afectan más, disminuyen y acaban por perderse. En otros casos puede haber hipotonía y arreflexia variables desde el principio o la espasticidad está presente durante toda la enfermedad, pero con hiporreflexia y velocidades de conducción más lentas. Los signos de regresión mental pueden ser evidentes desde el inicio o aparecer después que el trastorno motor se establece. Más tarde se observan trastorno de la visión, a veces con estrabismo y nistagmo; temblor de intención de los brazos y disartria; disfagia y babeo, y atrofia óptica (una tercera parte de los pacientes), en ocasiones con degeneración grisácea alrededor de las máculas. Las convulsiones son raras y no se encuentran anomalías somáticas. El tamaño de la cabeza suele ser normal, pero se observan casos raros de macrocefalia. El progreso hasta un estado cuadripléjico de reclusión absoluta en cama sin habla o comprensión ocurre durante un periodo de uno a tres años y a veces con mayor lentitud en los tipos de inicio tardío. Las proteínas del CSF están elevadas.

Hay degeneración generalizada de las fibras mielínicas del cerebro (fig. 37-6), el cerebelo, la médula espinal y los nervios periféricos. La presencia de gránulos metacromáticos en las células gliales y de macrófagos ingurgitados es característica, y permite establecer el diagnóstico con base en una biopsia de nervio periférico. El material almacenado, *sulfátido*, se tiñe de color pardo anaranjado más que de color purpúreo con los colorantes de anilina. Además los sulfátidos son positivos a la tinción PAS en cortes congelados.



Figura 37-6. Leucodistrofia metacromática. MRI T2 axil de un varón de tres años de edad. La intensidad de señal alta anormal abarca todo el centro oval, pero deja indemnes las fibras arqueadas subcorticales. (Tomada de Lee SH, Rao K, Zimmerman RA: *Cranial MRI and CT*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1992, con autorización.)

Los hallazgos diagnósticos de laboratorio, además de los del estudio de MRI y los cambios histológicos, consisten en elevación de las proteínas del CSF (75 a 250 mg/100 ml) y un *notable aumento de sulfátido en la orina así como ausencia de arilsulfatasa A* en los leucocitos, el suero y los fibroblastos cultivados. Las valoraciones de la actividad de arilsulfatasa A en fibroblastos y amniocitos cultivados permiten identificar a los portadores y establecer el diagnóstico prenatal de la enfermedad, pero se conoce una seudodeficiencia de la enzima. Aunque la actividad enzimática medida es 10% de la normal en este trastorno, no causa manifestaciones clínicas.

Se efectúan pruebas terapéuticas con restitución enzimática o trasplante de médula ósea. Al parecer el trasplante de médula no es benéfico una vez que el paciente está sintomático, pero puede ser útil en el tratamiento de un hermano asintomático de un caso índice.

El diagnóstico diferencial de esta leucodistrofia incluye distrofia neuroaxónica (véase más adelante), casos de polineuropatía hereditaria de inicio temprano, enfermedad de Krabbe de aparición tardía y formas infantiles de las enfermedades de Gaucher y de Niemann-Pick. En 1973, Austin describió *una variante de la leucoencefalopatía metacromática*, que se debe a deficiencia de las isoenzimas de las arilsulfatasas A, B y C. La llamó “deficiencia múltiple de sulfatasa”. Las manifestaciones neurológicas se parecen a las de la leucodistrofia metacromática pero se agregan cambios faciales y del esqueleto similares a los de una mucopolisacaridosis. Sordera, hepatomegalia, ictiosis y aparición de picos de loro en las vértebras lumbares son

datos adicionales en algunos casos. Se encuentra material metacromático en el sedimento urinario. Desde el punto de vista patológico, además de la metacromasia de la sustancia blanca que se degenera en el cerebro y en los nervios periféricos, puede haber material de almacenamiento, como el que se observa en caso de gangliosidosis en las neuronas así como en hígado, vesícula y riñón. Pueden demostrarse gránulos en los leucocitos neutrofílicos. También se describe un estado de "seudodeficiencia de arilsulfatasa", que se presenta como un polimorfismo en cerca de 7% de los europeos y determina que los niveles bajos de la enzima solos sean insuficientes para expresar un fenotipo de leucodistrofia metacromática.

Las formas de leucodistrofia metacromática que se desarrollan durante los años de la vida adulta se estudian más adelante.

Distrofia (degeneración) neuroaxónica

Es una enfermedad rara que se hereda como rasgo autosómico recesivo. En el grupo más grande de casos (77 recopilados por Aicardi y Castelein) la presentación ocurrió cerca del principio del segundo año de la vida en 50 pacientes y antes del tercero en todos los casos. La constelación clínica consistió en deterioro psicomotor (pérdida de la capacidad para andar, erguirse, sentarse y hablar), hipotonía marcada, reflejos vivos y signos de Babinski, así como ceguera progresiva con atrofia óptica pero retinas normales. Las convulsiones, el mioclono y los signos extrapiramidales fueron raros. Más tarde se encontró pérdida de la sensación en algunos casos. Con frecuencia durante la etapa terminal se observaron signos bulbares, espasticidad y rigidez de descerebración. La evolución progresó de manera irrefrenable, con terminación mortal en un estado de descorticación en tres a ocho años. No hubo anormalidades en el hígado y el bazo, ni cambios faciales o esqueléticos.

El examen de patología revela esferoides eosinofílicos del axoplasma tumefacto en las columnas (funículos) posteriores y los núcleos grácil (de Goll) y cuneiforme (de Burdach), y la columna de Clarke, la sustancia negra, los núcleos subtalámicos, los núcleos centrales del tallo cerebral y la corteza cerebral. Ocurre atrofia cerebelosa, que afecta sobre todo la capa de células granulosas, y aumento del pigmento que contiene hierro en los núcleos basales (como lo que se observa en la enfermedad de Hallervorden-Spatz).

Los estudios de CT y el CSF son normales, y no se encuentran anomalías bioquímicas o en las células sanguíneas. Sin embargo, después de los dos años el EEG muestra ritmos rápidos de gran amplitud característicos (16 a 22 hertzios). Las reacciones evocadas pueden ser anormales. Las velocidades de conducción nerviosa son normales a pesar de las evidencias electromiográficas de desnervación. Es posible establecer el diagnóstico de manera confiable durante la vida mediante microscopia electrónica de los nervios cutáneos y conjuntivales, que revela los esferoides característicos dentro de los axones.

Existe una forma de inicio tardío de la enfermedad en la que la evolución es más prolongada y las manifestaciones neurológicas (rigidez, espasticidad, ataxia cerebelosa y mioclono) más pronunciadas. En estos casos la regresión mental es lenta. La visión puede preservarse pero la ocurrencia de degeneración tapetorretiniana está documentada. Algunos de los casos de inicio tardío son indistinguibles de la enfermedad de Hallervorden-Spatz (pág. 832).

En casi todos los casos se desconoce la mutación primaria. En las formas infantiles tempranas hay una mutación en una hidrolasa lisosómica.

Enfermedad de Gaucher en la lactancia tardía y la infancia temprana

Como se señaló antes, la enfermedad de Gaucher suele desarrollarse al principio de la lactancia, pero algunos casos, los llamados de la enfermedad de Gaucher del tipo III, pueden iniciar durante la infancia, entre los tres y los ocho años de edad. El cuadro clínico es variable y combina características de la enfermedad de Gaucher de la lactancia —como parálisis de los nervios abductores, disfagia, trismo, rigidez de las extremidades y demencia— con rasgos de las formas de la infancia tardía y el principio de la edad adulta, como parálisis de la mirada horizontal, mioclono difuso, convulsiones generalizadas y evolución crónica (Winkelman y col.). El diagnóstico se establece mediante la identificación de esplenomegalia, células de Gaucher, almacenamiento de glucocerebrósido y actividad deficiente de glucocerebrosidasa en los leucocitos o los fibroblastos cultivados.

Enfermedad de Niemann-Pick de la lactancia tardía y la infancia temprana

Se describen algunos casos de enfermedades neuroviscerales de almacenamiento subagudas o crónicas con signos tempranos de hepatoesplenomegalia y signos tardíos (dos a cuatro años) de afección neurológica. Crocker y Farber los clasificaron como enfermedad de Niemann-Pick tipos III y IV. Otros lo hicieron como los tipos C y D, aunque ahora el consenso general es que deben considerarse como una sola entidad.

El trastorno neurológico consiste en demencia progresiva, disartria, ataxia, en raras ocasiones signos extrapiramidales (coreoatetosis) y *parálisis de la mirada horizontal y vertical*; esta última es su característica distintiva. Cuando intentan ver hacia el lado, algunos pacientes realizan movimientos de rotación de la cabeza del mismo tipo de la que se observa en la ataxia-telangiectasia y la apraxia oculomotora de Cogan (pág. 873). Los movimientos oculares de lateralidad son completos con el movimiento pasivo de la cabeza (maniobra oculocefálica). La convergencia también es deficiente. Un síndrome especial denominado *lipidosis distónica juvenil* se caracteriza por síntomas extrapiramidales y parálisis de los movimientos oculares verticales. El síndrome del "histiocito azul marino" (el hígado, el bazo y la médula ósea contienen histiocitos con gránulos de color azul marino) —en el que hay retraso del desarrollo mental y motor, degeneración macular grisácea y, en uno de cada cuatro casos, degeneración de la columna posterior y piramidal— puede ser otra variante.

El diagnóstico se establece mediante biopsia de la médula ósea, que descubre macrófagos vacuolados e histiocitos azul marino, y por la medición del defecto en la esterificación del colesterol en fibroblastos cultivados.

Gangliosidosis GM_1 de la lactancia tardía y la infancia

En la gangliosidosis del tipo 2 GM_1 juvenil el inicio ocurre entre los 12 y los 24 meses, con supervivencia de 3 a 10 años. El primer signo suele ser *dificultad para caminar*, con caídas frecuentes, a lo que siguen torpeza de los movimientos de los brazos, pérdida del habla, regresión mental grave, desarrollo gradual de cuadriparesia espástica y parálisis seudobulbar (disartria, disfagia, sialorrea), y convulsiones. Los cambios retinianos son variables, por lo general están ausentes, pero entre los 10 y los 12 años pueden verse manchas maculares de color rojo; la visión suele conservarse, pero la bizquera (estrabismo concomitante) es frecuente. Se observa un dismorfismo facial que recuerda el del síndrome de Hurler y el hígado y el bazo están aumentados de tamaño. Los hallazgos de laboratorio importantes son hipoplasia de los cuerpos vertebrales toracolumbares, hipoplasia leve de los acetábulos y presencia en la médula ósea de histiocitos con vacuolas claras o citoplasma arrugado. Como se señaló en la página 807, los leucocitos y los fibroblastos cutáneos cultivados muestran *deficiencia* o ausencia de actividad de *galactosidasa beta*. Se acumula gangliósido GM_1 en las neuronas cerebrales.

Lipofuscinosis ceroides neuronales (enfermedad de Batten)

Como grupo, las lipofuscinosis son las enfermedades neurodegenerativas de la lactancia y la infancia que se diagnostican con mayor

frecuencia en el *Lysosomal Enzyme Laboratory* del *E. K. Shriver Center*. Se identifican cuatro tipos: tipo finlandés infantil de Santavuori-Haltia, tipo de Jansky-Bielschowsky del principio de la infancia, tipo juvenil de Vogt-Spielmeyer y tipo del adulto de Kufs. Todos los casos, salvo unos cuantos adultos, son autosómicos recesivos. El material almacenado en el citoplasma neuronal consiste en dos lípidos pigmentados, tal vez ceroide y lipofuscina, que son polímeros de enlace cruzado de los ácidos grasos poliinsaturados y tienen la propiedad de autofluorescencia. Mole publicó una revisión útil de la genética de estas enfermedades y señala que al menos ocho loci genéticos participan, cuatro de los cuales están identificados. Todas las formas infantiles de la enfermedad y una juvenil se deben a mutaciones que afectan la enzima lisosómica, tioesterasa de palmitoilproteína. Otras enzimas lisosómicas son anormales en las restantes formas juveniles y en la adulta.

En la forma finlandesa de la enfermedad, los lactantes de 3 a 18 meses de edad experimentan regresión psicomotora con ataxia, hipotonía y *mioclono difuso* después de un periodo normal de desarrollo. Se producen cambios retinianos con extinción del electrorretinograma, enlentecimiento del EEG con descargas de espigas y ondas lentas, y por último registro isoeléctrico. En unos cuantos años estos pacientes se vuelven ciegos, desarrollan cuadriplejía espástica y microcefalia, y sucumben.

En el *tipo de Jansky-Bielschowsky* los síntomas inician entre los dos y los cuatro años de edad, después de un desarrollo previo normal o un poco retrasado, con supervivencia hasta los cuatro a los ocho años. Las primeras manifestaciones neurológicas suelen ser convulsiones (pequeño mal o gran mal) y *sacudidas mioclónicas* provocadas por estímulos propioceptivos y sensoriales de otros tipos, incluso movimientos voluntarios y excitación emocional. Incoordinación, temblor, ataxia y debilidad espástica con reflejos tendinosos vivos y signos de Babinski, deterioro de las facultades mentales y disartria prosiguen hasta llegar a la demencia y por último el mutismo. La demencia es la manifestación cardinal en los pacientes con inicio hasta cierto punto tardío. En algunos casos puede ocurrir también falla visual temprana a causa de *degeneración retiniana* (de bastoncillos y conos) y depósitos pigmentarios, pero en otros la visión es normal. El electrorretinograma se torna isoeléctrico si la visión está afectada. Se observan inclusiones anormales (vacuolas translúcidas) en 10 a 30% de los linfocitos circulantes y los neutrófilos contienen gránulos azurófilos. Los estímulos fóticos inducen espigas de alto voltaje en el EEG. Sólo en los casos de inicio temprano hay microcefalia.

El *examen patológico* muestra pérdida neuronal en las cortezas cerebral y cerebelosa (células granulosas y de Purkinje) así como partículas de almacenamiento curvilíneas y gránulos osmófilos en las neuronas. Se observan también inclusiones en los mechones nerviosos cutáneos y las células endoteliales, lo que permite el diagnóstico durante la vida mediante microscopia electrónica de biopsias de piel, conjuntiva o mucosa rectal. En muchos pacientes con lipofuscinosis el *diagnóstico* se confirma mediante la demostración de una de las diferentes mutaciones genéticas recién identificadas. No existen marcadores definitivos para el grupo en la sangre o en la orina, pero algunos pacientes excretan en exceso un componente estructural de las mitocondrias (el llamado fragmento C). En el diagnóstico diferencial deben considerarse gangliosidosis GM_1 de la lactancia tardía, epilepsia idiopática, enfermedad de Alpers y otras formas de lipofuscinosis ceroide neuronal.

Las lipofuscinosis de inicio tardío —tipos de Vogt-Spielmeyer (juvenil) y de Kufs (del adulto)— se describen más adelante en este capítulo. El proceso patológico básico no tiene tratamiento, pero están bajo valoración métodos de terapéutica génica.

Mucopolisacaridosis (Cuadro 37-7)

Es un grupo de enfermedades en el que el almacenamiento de lípidos en las neuronas se combina con el de polisacáridos en los tejidos conjuntivos. En consecuencia se produce un conjunto casi único de

Cuadro 37-7
Clasificación de las mucopolisacaridosis

NÚMERO	EPÓNIMO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	GLUCOSAMINOGLUCANO
MPS I[a]	Hurler	Empañamiento corneal, cambios esqueléticos y RM graves,[b] organomegalia, cardiopatía	L-iduronidasa alfa	Sulfato de dermatán, sulfato de heparán
MPS II	Hunter	Disostosis, córneas normales, RM, rigidez articular, hidrocefalia, estatura corta, organomegalia	Sulfatasa de iduronato	Sulfato de dermatán, sulfato de heparán
MPS III	Sanfilippo	RM, cambios somáticos leves o ausentes, hiperactividad, hepatoesplenomegalia	*N*-sulfatasa de heparán	Sulfato de heparán
MPS IV	Morquio	Anomalías esqueléticas distintivas, ligero empañamiento corneal, hipoplasia de la apófisis odontoides, inteligencia anormal, hepatomegalia	6-sulfatasa de galactosa	Sulfato de queratán, 6-sulfato de condroitina
MPS V	Ya no se emplea			
MPS VI	Maroteaux-Lamy	Disostosis, empañamiento corneal, inteligencia normal, compresión de médula espinal, organomegalia	*N*-acetilgalactosamina, 4-sulfatasa (arilsulfatasa B)	Sulfato de dermatán
MPS VII	Sly	Disostosis, hepatoesplenomegalia, límites amplios de gravedad, empañamiento corneal	Glucuronidasa beta	Sulfato de dermatán, sulfato de heparán, 4-sulfato de condroitina

[a] Los fenotipos menos graves se conocen como síndromes de Scheie o de Hurler-Scheie.
[b] RM = retraso mental.
FUENTE: modificado de Neufeld y Muenzer, con autorización.

anomalías neurológicas y del esqueleto. El sistema nervioso también puede afectarse de manera secundaria como resultado de deformidades esqueléticas y engrosamiento e hiperplasia del tejido conjuntivo en la base del encéfalo, lo que ocasiona obliteración del espacio subaracnoideo e hidrocefalia obstructiva o compresión de la médula espinal. La prevalencia de mucopolisacaridos en conjunto se aproxima a 1 por 8 000 nacidos vivos, según Meikle y colegas. Se reconocen por lo menos siete subtipos clínicos definidos según el grado de los cambios viscerales-esqueléticos y neurológicos (cuadro 37-7).

La anormalidad básica es un defecto enzimático que impide la degradación de los mucopolisacáridos ácidos (en la actualidad *glucosaminoglucanos*). Pueden medirse en exceso en el suero, los leucocitos o los fibroblastos cultivados. De nuevo el almacenamiento ocurre dentro de los lisosomas en el encéfalo, la médula espinal, el corazón, las vísceras, el hueso y el tejido conjuntivo. Todas las formas de la enfermedad se heredan con un patrón autosómico recesivo, salvo el síndrome de Hunter, que está ligado al sexo. Los estudios de Neufeld y Muenzer indican que cada tipo de mucopolisacaridosis se debe a un defecto de una enzima distinta.

Enfermedad de Hurler La forma clásica, que se conoce como MPS I, inicia clínicamente hacia el final del primer año de la vida. El *retraso mental* es grave y las *anomalías esqueléticas*, prominentes (enanismo, facies de gárgola, gran cabeza con sinostosis de la sutura longitudinal, cifosis, manos anchas con dedos cortos y regordetes, y contracturas en flexión en las rodillas y los codos). Suelen presentarse sordera de conducción y signos corticoespinales. Abdomen protuberante, hernias, *hepatomegalia y esplenomegalia*, valvulopatías cardiacas, rinitis crónica, infecciones respiratorias recurrentes y *opacidades corneales* completan el cuadro. Las anomalías bioquímicas consisten en acumulación de *sulfatos de dermatán y heparán* (poliglucosaminoglucanos) en los tejidos y su *excreción en la orina* tal vez por ausencia de actividad de la L-iduronidasa alfa. Además se observa aumento del contenido de gangliósidos en las células nerviosas de los encéfalos de estos pacientes. La inteligencia y la esperanza de vida son normales en la variante de Scheie (MPS V) de la enfermedad de Hurler.

Tratamiento En la actualidad se dispone cada vez más del tratamiento de restitución enzimática (laraonidasa). Las enzimas se producen con tecnología recombinante y tienen éxito cuando los intentos previos para llevar las enzimas mediante glóbulos blancos y otras infusiones no han sido eficaces. Asimismo se estudia el trasplante de células madre hemopoyéticas de médula ósea (con mayor frecuencia se utiliza sangre del cordón de donadores no relacionados; véase Staba y col.). A fin de que sea eficaz, el tratamiento debe comenzarse antes de la acumulación de glucosaminoglucanos y la declinación neurológica. El deterioro ocular y óseo relacionado con la enfermedad de Hurler no mejora. En niños con la forma más leve de Scheie y en quienes está afectado el SNC, no es útil el trasplante de médula ósea y se recomienda restituir la enzima. En los casos tempranos también se intenta el tratamiento enzimático concurrente con trasplante de médula ósea. Estos métodos aún no muestran eficacia en las enfermedades de Hunter o de Sanfilippo, que se estudian más adelante.

Enfermedad de Hunter A diferencia de los tipos de Hurler y otros, la forma de Hunter (MPS II) se transmite como *rasgo ligado a X*. Los síndromes de Hurler y de Hunter son semejantes desde el punto de vista clínico excepto que la forma de Hunter es más leve: el retraso mental es de menor gravedad que en el tipo de Hurler, la sordera es menos frecuente y *no suele haber empañamiento corneal*. Es probable que existan dos formas del síndrome: una más grave, en la que los pacientes no sobreviven más allá de la mitad de la adolescencia, y una menos grave, con inteligencia hasta cierto punto normal y supervivencia hasta la edad madura. Cantidades excesivas de sulfatos de dermatán y heparán se excretan en la orina. La anomalía básica es *deficiencia de sulfatasa de iduronato*.

Enfermedad de Sanfilippo Esta forma, o MPS III, se expresa clínicamente por sí misma entre los dos y los tres años de edad, con deterioro intelectual progresivo. Los pacientes poseen estatura corta, pero por lo demás los cambios físicos son menores y menos graves que en los síndromes de Hunter y Hurler. Tres y quizá cuatro tipos de enfermedad de Sanfilippo, que se designan A, B, C y D, se distinguen con base en sus defectos enzimáticos (Neufeld y Muenzer). Todos los subtipos son similares desde el punto de vista fenotípico y en todos los casos se excretan cantidades excesivas de sulfato de heparán en la orina.

Enfermedad de Morquio Esta forma de la enfermedad, MPS IV, se caracteriza por *enanismo* y *osteoporosis* notables. Deformaciones esqueléticas y compresión de la médula espinal y el bulbo raquídeo son amenazas constantes, a causa de la hipoplasia de la apófisis odontoides y de la luxación atlantoaxil y el engrosamiento de la duramadre alrededor de la médula espinal y la superficie basal del cerebelo. La inteligencia sólo se afecta en forma ligera en el peor de los casos. *Pueden presentarse opacidades corneales*. Los pacientes excretan grandes cantidades de sulfato de queratán en la orina; se identifican dos tipos de deficiencia enzimática (Neufeld y Muenzer).

Enfermedad de Maroteaux-Lamy Este síndrome, MPS VI, incluye deformidades esqueléticas graves (estatura corta, vértebras con un gancho anterior) pero *inteligencia normal*. Varios casos de los autores tuvieron paquimeningitis cervical con compresión de médula espinal e hidrocefalia durante la vida adulta. La función de la médula espinal mejoró con la descompresión cervical y la hidrocefalia con la derivación ventriculoauricular (Young y col.). A menudo se presenta hepatoesplenomegalia. Se excretan grandes cantidades de sulfato de dermatán en la orina, como resultado de *deficiencia de arilsulfatasa B*.

Deficiencia de glucuronidasa beta (enfermedad de Sly) Es un tipo raro de mucopolisacaridosis (MPS VII) cuyas características clínicas aún no se definen con precisión. Los aspectos clínicos principales son estatura corta, giba toracolumbar progresiva, hepatoesplenomegalia y cambios óseos de disostosis múltiple (como en el tipo de Hurler). Hay excreción excesiva de sulfatos de dermatán y heparán, resultante de deficiencia de glucuronidasa beta. Los estudios para el tratamiento de las mucopolisacaridosis mediante terapéutica de restitución (plasma y leucocitos), trasplante de médula ósea y transferencia de genes están en progreso. Ninguno de ellos es lo suficientemente completo para determinar su eficacia.

Mucolipidosis y otras enfermedades de los carbohidratos complejos (sialidosis; oligosacaridosis) (Cuadro 37-3)

En estos últimos años se describieron varias enfermedades nuevas en las que ocurre acumulación anormal de mucopolisacáridos, esfingolípidos y glucolípidos en tejidos viscerales, mesenquimatosos y nerviosos, a causa de un defecto de la *N*-acetilneuraminidasa alfa. En algunos tipos se observa una deficiencia adicional de galactosidasa beta. Son enfermedades autosómicas recesivas que manifiestan muchos de los aspectos clínicos de la enfermedad de Hurler, pero —en contraste con las mucopolisacaridosis— se excretan cantidades normales de mucopolisacáridos en la orina. A menudo la gangliosidosis GM_1, descrita con anterioridad, se clasifica también con las mucolipidosis. Los otros miembros de esta categoría se resumen a continuación y en el cuadro 37-3.

Mucolipidosis Por lo menos son tres, y tal vez cuatro, las formas relacionadas descritas. En la mucolipidosis I *(lipomucopolisacaridosis)* las características morfológicas son las del gargolismo, con retraso mental de progreso lento. En algunos pacientes se observan

manchas de color rojo cereza en las máculas, opacidades corneales y ataxia. Se describe también vacuolización de los linfocitos, de las células de la médula ósea, los hepatocitos y las células de Kupffer del hígado, así como cambios metacromáticos en el nervio safeno externo.

En la *mucolipidosis II (enfermedad de "células I")*, la más frecuente de las mucolipidosis, el retraso psicomotor suele iniciar temprano, pero quizá no se manifieste hasta el segundo o el tercer decenios de la vida. *Facies anormal y engrosamiento perióstico* (*disostosis múltiple* como en la gangliosidosis GM_1 y la enfermedad de Hurler) son característicos. La *hiperplasia gingival* es acentuada y el *hígado y el bazo están aumentados de tamaño*; pero no se encuentra sordera y las opacidades corneales se desarrollan con mayor lentitud. Las convulsiones tónico-clónicas son frecuentes en los pacientes de mayor edad. En la mayor parte de los casos la muerte por insuficiencia cardiaca ocurre entre el tercer y el octavo años de la vida. Hay una vacuolización típica de los linfocitos, las células de Kupffer y las células de los glomérulos renales. También se observan vacuolas dentro de las células de la médula ósea, que contienen gránulos citoplásmicos refringentes (de aquí la denominación *enfermedad de células con inclusiones* o *de células I*). Está descrita una deficiencia de varias enzimas lisosómicas necesarias para el catabolismo de los mucopolisacáridos, los glucolípidos y las glucoproteínas.

En la *mucolipidosis III (polidistrofia de seudo-Hurler)* las anomalías bioquímicas son similares a las de la enfermedad de células I, pero existen diferencias clínicas. En el tipo seudo-Hurler los síntomas no aparecen hasta los dos años de edad o más tarde y son hasta cierto punto leves. Las manifestaciones principales son retraso del crecimiento, opacidades corneales finas y cardiopatía valvular.

Se describe una variante más, la llamada mucolipidosis IV (véase Tellez-Nagel y col.). Se observa empañamiento corneal poco después del nacimiento y el retraso profundo es evidente al año de edad. Resulta notable que no se presenten deformidades esqueléticas, aumento de tamaño del hígado o el bazo, convulsiones u otras anomalías neurológicas. El examen ultraestructural de los fibroblastos conjuntivales y cutáneos demuestra inclusiones lisosómicas de material semejante a los lípidos y los mucopolisacáridos, que aún no se caracterizan por completo.

Manosidosis Es otro trastorno hereditario raro con sintomatología mal diferenciada. Se inicia a los dos años de edad, con *deformidades faciales* y *esqueléticas del tipo de las de la enfermedad de Hurler, retraso mental* e incapacidad motora ligera. Pueden presentarse signos corticoespinales, pérdida de la audición, grados variables de hiperplasia gingival y opacidades a manera de rayos de los cristalinos (pero no empañamiento corneal difuso). El hígado y el bazo están aumentados de tamaño en algunos casos. Las radiografías muestran picos de loro en los cuerpos vertebrales y trabeculación deficiente de los huesos largos. Los linfocitos con vacuolas y los leucocitos granulosos están presentes y son de utilidad en el diagnóstico. Los mucopolisacáridos urinarios son normales. *La manosiduria es diagnóstica*, y se debe a un defecto en la manosidasa alfa. Los oligosacáridos que contienen manosa se acumulan en las células nerviosas, el bazo, el hígado y los leucocitos (Kistler y col.).

Fucosidosis También es un trastorno autosómico recesivo raro, con deterioro neurológico que suele comenzar entre los 12 y los 15 meses de edad, y que progresa hasta cuadriplejía espástica, rigidez de descerebración, regresión psicomotora grave y muerte en cuatro a seis años. *Hepatomegalia*, esplenomegalia, aumento de tamaño de las glándulas salivales, piel engrosada, transpiración excesiva, facies normal o típica del gargolismo, *aparición de picos de loro en los cuerpos vertebrales* y linfocitos vacuolados son las características principales. Se describe una variante de esta enfermedad con progreso más lento y supervivencia hasta el final de la infancia y la adolescencia, e incluso hasta la vida adulta (Ikeda y col.). El último tipo se caracteriza por retraso mental y motor, junto con opacidades corneales, rasgos faciales burdos, deformidades esqueléticas del gargolismo y cambios dermatológicos de la enfermedad de Fabry (angioqueratoma corporal difuso), pero sin hepatoesplenomegalia. La anormalidad básica en ambos tipos es la falta de L-fucosidasa lisosómica, que da por resultado acumulación de esfingolípidos ricos en fucosa, glucoproteínas y oligosacáridos en las células de piel, conjuntivas y mucosa rectal.

Aspartilglucosaminuria Esta enfermedad se caracteriza por inicio temprano de regresión psicomotora, habla inadecuada retrasada, anomalías graves de la conducta (*crisis de hiperactividad* mezcladas con apatía e hipoactividad o con manifestaciones psicóticas), demencia progresiva, movimientos torpes; signos corticoespinales, empañamiento corneal (raro), anomalías retinianas y cataratas, facies burda con puente de la nariz bajo, epicantos, engrosamientos de los labios y la piel, aumento de tamaño del hígado y hernias abdominales en algunos casos. Las radiografías muestran *picos de loro mínimos de los cuerpos vertebrales* y se observan linfocitos vacuolados en la sangre.

Es probable que el patrón de herencia de todo este grupo de enfermedades sea autosómico recesivo. Están en desarrollo métodos diagnósticos aplicables al líquido amniótico y las células de modo que el diagnóstico prenatal será posible, a menudo de manera intencionada por la ocurrencia de la enfermedad en un hermano previo. Las neuronas están vacuoladas en vez de tachonadas con gránulos, en forma muy semejante a los linfocitos y las células hepáticas. Las anomalías bioquímicas específicas, hasta donde se conocen, se señalan en el cuadro 37-3.

Síndrome de Cockayne

Este trastorno tal vez se herede como rasgo autosómico recesivo. Su inicio ocurre en la lactancia tardía, después de un desarrollo inicial al parecer normal. Los principales datos clínicos son *embotamiento del crecimiento*, que se manifiesta entre el segundo y el tercer años de la vida; *fotosensibilidad de la piel*; microcefalia; *retinitis pigmentosa, cataratas*, ceguera y nistagmo pendular; sordera nerviosa; *desarrollo psicomotor* y del habla *retrasado*; debilidad espástica y *ataxia de las extremidades* y la marcha; atetosis ocasional; amiotrofia con abolición de los reflejos y reducción de las velocidades de conducción nerviosa; rostro marchito, ojos hundidos, nariz prominente, prognatismo, anhidrosis y lagrimación deficiente (que recuerda la progeria y el enanismo de cabeza de pájaro). En algunos casos se encuentra calcificación de los núcleos basales. El CSF es normal y no se observan hallazgos bioquímicos diagnósticos.

El examen patológico revela encéfalo pequeño, calcificaciones estriatocerebelosas, leucodistrofia similar a la de la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher y atrofia cortical cerebelosa grave. Los cambios de los nervios periféricos son los de la desmielinización segmentaria primaria.

Hoy en día es aparente que, como la ataxia-talangiectasia, el síndrome de Cockayne es una consecuencia de mutaciones en los genes que median la reparación del DNA. Se identifican cuando menos tres formas diferentes del síndrome de Cockayne, cada uno con un defecto génico subyacente.

Síndrome de Rett

Se menciona aquí porque durante muchos años, con base en la regresión psicomotora después de un periodo de desarrollo normal, se presumía que tenía una base metabólica (defecto en el ciclo de la urea). Sin embargo, aún no se confirma ni ésta ni otra alteración metabólica. Hace poco se descubrió la mutación genética responsable. El síndrome se revisa en su totalidad en el capítulo 38, con otras formas de retraso mental del desarrollo y autismo.

Otras enfermedades de la lactancia tardía y el principio de la infancia

La leucodistrofia de células globoides (de Krabbe), la encefalomielopatía necrosante subaguda (de Leigh) y la enfermedad de Gaucher también pueden iniciar durante la lactancia tardía o el principio de la infancia. Se describieron en la sección precedente de este capítulo. Asimismo la calcificación estriatocerebelosa familiar (enfermedad de Fahr) y la enfermedad de Lesch-Nyhan pueden manifestarse en este periodo de edad, pero suelen presentarse a una edad más avanzada y por tanto se describen con las enfermedades de la lactancia tardía en la sección que sigue.

Diagnóstico de las enfermedades metabólicas de la lactancia tardía y la infancia temprana

Este grupo de trastornos metabólicos presenta muchos de los mismos problemas diagnósticos que los de la parte temprana de la lactancia. La gráfica de flujo (fig. 37-4), que divide estas alteraciones en los grupos dismórfico, visceromegálico y puramente neurológico, tiene la misma utilidad para el diagnóstico diferencial de ambos grupos de trastornos. Además, como en las enfermedades de la parte temprana de la lactancia, ciertos grupos de datos neurológicos, esqueléticos, dérmicos, oftalmológicos y de laboratorio son muy distintivos, y a menudo permiten la identificación de una enfermedad particular. Estos signos son los siguientes:

1. Evidencias de afección de nervios periféricos (debilidad, hipotonía, arreflexia, pérdida sensorial, reducción de las velocidades de conducción) en conjunto con lesiones del sistema nervioso central: leucodistrofia metacromática, leucodistrofia de Krabbe, distrofia neuroaxónica y enfermedad de Leigh (rara).
2. Signos oftálmicos.
    a. Empañamiento corneal: varias de las mucopolisacaridosis (de Hurler, Scheie, Morquio, Maroteaux-Lamy), mucolipidosis, tirosinemia, aspartilglucosaminuria (rara).
    b. Mancha macular de color rojo cereza: gangliosidosis GM_2, gangliosidosis GM_1 (la mitad de los casos), lipomucopolisacaridosis, a veces enfermedad de Niemann-Pick.
    c. Degeneración retiniana con depósitos pigmentarios: enfermedad de Jansky-Bielschowsky del almacenamiento de lípidos, gangliosidosis GM_1, síndrome de histiocitos de color azul marino.
    d. Atrofia óptica y ceguera: leucodistrofia metacromática, distrofia neuroaxónica.
    e. Cataratas: síndrome de Marinesco-Sjögren, enfermedad de Fabry, manosidosis.
    f. Apraxia óptica: ataxia-telangiectasia, enfermedad de Niemann-Pick.
    g. Trastorno de los movimientos oculares verticales: enfermedad de Niemann-Pick de la lactancia tardía, lipidosis distónica juvenil, síndrome de histiocitos de color azul marino, enfermedad de Wilson.
    h. Movimientos oculares a sacudidas, abducción limitada: enfermedad de Gaucher de la lactancia tardía.
3. Signos extrapiramidales: enfermedad de Niemann-Pick de inicio tardío (rigidez, posturas anormales), lipidosis distónica juvenil (distonía, coreoatetosis), enfermedad de Rett, ataxia-telangiectasia (atetosis), mucopolisacaridosis de Sanfilippo, acidemia glutárica del tipo I, enfermedad de Wilson, distonía de Segawa que responde a la dopa.
4. Dismorfismo facial: formas de Hurler, Scheie, Morquio y Maroteaux-Lamy de mucopolisacaridosis, aspartilglucosaminuria, mucolipidosis, gangliosidosis GM_1, manosidosis, fucosidosis (algunos casos), deficiencias múltiples de sulfatasa (Austin), algunos trastornos mitocondriásicos.
5. Enanismo, deformidades de la columna vertebral, artropatías: formas de Hurler, de Morquio y otros tipos de mucopolisacaridosis, síndrome de Cockayne.
6. Hepatoesplenomegalia: enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, todas las mucopolisacaridosis, fucosidosis, mucolipidosis, gangliosidosis GM_1.
7. Alteraciones cutáneas: fotosensibilidad (síndrome de Cockayne y una forma de porfiria), nevos papulares y angioqueratoma (enfermedad de Fabry, fucosidosis), telangiectasias auditivas, conjuntivales y torácicas (ataxia-telangiectasia), ictiosis (enfermedad de Sjögren-Larsen causada por deficiencia de deshidrogenasa alcohólica grasa); lesiones del tipo de las placas en el síndrome de Hunter.
8. Vértebras toracolumbares con picos de loro: todas las mucopolisacaridosis, mucolipidosis, manosidosis, fucosidosis; aspartilglucosaminuria, deficiencias múltiples de sulfatasa.
9. Sordera: mucopolisacaridosis, manosidosis, síndrome de Cockayne.
10. Encías hipertróficas: mucolipidosis, manosidosis.
11. Linfocitos vacuolados: todas las mucopolisacaridosis, mucolipidosis, manosidosis, fucosidosis.
12. Gránulos en los neutrófilos: todas las mucopolisacaridosis, mucolipidosis, manosidosis, fucosidosis, deficiencias múltiples de sulfatasa.

En la experiencia de los autores los problemas diagnósticos más difíciles en este periodo de edad son los planteados por la distrofia neuroaxónica, la leucodistrofia metacromática, el trastorno mitocondriásico encefalomielopatía necrosante subaguda (enfermedad de Leigh), algunos casos de lipofuscinosis y la forma tardía de la gangliosidosis GM_1. En ninguna de estas enfermedades el cuadro clínico es del todo estereotipado. De mayor utilidad en el diagnóstico clínico de la distrofia neuroaxónica es el inicio, entre el primero y los dos primeros años de edad, de hipotonía grave con retención de los reflejos y signos de Babinski, afección visual temprana sin cambios retinianos, falta de convulsiones, CSF normal, evidencias fisiológicas de desnervación de los músculos, EEG de frecuencia rápida y CT normal, y deficiencia de *N*-acetilgalactosaminidasa en fibroblastos cultivados. La leucodistrofia metacromática puede excluirse si tanto el contenido de proteínas del CSF como las velocidades de conducción de los nervios y los estudios enzimáticos de los leucocitos y los fibroblastos son normales. Criterios semejantes permiten descartar la gangliosidosis GM_1. La enfermedad de Leigh puede iniciar a la misma edad, con hipotonía y atrofia óptica, pero las anomalías de los movimientos oculares y de la respiración aparecen con prontitud; en muchos casos la acidosis láctica y el defecto de la descarboxilasa de piruvato corroboran el diagnóstico. En la actualidad pruebas de secuenciación del genoma mitocondriásico permiten el diagnóstico definitivo en casi todos los casos, como se describe en una sección más adelante. También en la enfermedad de Leigh la CT y la MRI pueden descubrir lesiones hipodensas en los núcleos basales y el tallo cerebral, en contraste con la CT normal en caso de distrofia neuroaxónica. La sustancia blanca cerebral muestra atenuación disminuida de manera difusa y las MRI son impresionantes en la leucodistrofia metacromática (fig. 37-6). La lipofuscinosis nunca ha podido diagnosticarse con certeza; las mejores pruebas de laboratorio son los cuerpos curvilíneos en los mechones nerviosos, las células endoteliales en las biopsias cutáneas y las mutaciones de los genes recién descubiertas.

ENCEFALOPATÍAS METABÓLICAS HEREDITARIAS DE LA INFANCIA TARDÍA Y LA ADOLESCENCIA

Es inevitable referirse aquí a ciertas enfermedades metabólicas hereditarias ya descritas que permiten la supervivencia hasta la in-

fancia tardía y la adolescencia, así como a las enfermedades que inician durante la adolescencia o la vida adulta después de una infancia normal. Tienden a ser menos graves y a progresar con menos rapidez, un atributo que comparten muchas enfermedades con un modo de herencia dominante. No obstante, existen enfermedades, como la de Wilson, en las que los síntomas neurológicos comienzan después del décimo año de la vida y, en casos raros, después de los 30 años de edad y cuyo modo de herencia es de tipo recesivo. Sin embargo, en el último caso la anormalidad básica existe desde el principio de la infancia en forma de deficiencia de ceruloplasmina con cirrosis hepática y esplenomegalia tempranas; sólo el trastorno neurológico es de inicio tardío. Esto determina otro principio: que la patogénesis de la lesión cerebral puede abarcar un factor o varios factores una vez retirados de la anormalidad biológica subyacente.

La heterogeneidad genética plantea otro problema con respecto a los hallazgos tanto clínicos como bioquímicos. Está bien establecido que un solo fenotipo clínico como el que se observa en la enfermedad de Hurler puede ser la expresión de diferentes alelos de una mutación génica determinada. A la manera inversa, diversos fenotipos clínicos distintos pueden basarse en grados diferentes de la misma deficiencia enzimática. Por tanto es indispensable no apoyarse sólo en las características clínicas para establecer el diagnóstico, sino combinarlas siempre con las pruebas bioquímicas y los estudios de genética molecular para lograr la confirmación. Ninguna de esas líneas de información es suficiente para clasificar la enfermedad.

Es probable que las enfermedades de esta categoría sean de mayor interés para los neurólogos que las precedentes, puesto que causan de manera más sostenida anomalías neurológicas como epilepsia, polimioclono, demencia, ataxia cerebelosa, coreoatetosis, distonía, temblor, paraparesia espástica y atáxica, ceguera, sordera y accidente vascular cerebral. Estas manifestaciones aparecen con la misma frecuencia al final de la infancia y durante la adolescencia que en la vida adulta, y el neurólogo que tiene experiencia particular con pacientes adultos está bastante familiarizado con ellas.

Las enfermedades de este periodo de la vida tienen una diversidad de manifestaciones, aunque cada una de ellas tiende a poseer cierto patrón característico de expresión neurológica, como si el mecanismo patogenético actuara en forma selectiva sobre sistemas de neuronas particulares. Estas afinidades entre el proceso patológico y ciertas estructuras anatómicas plantean la intrigante de la *patoclisis*, es decir, la vulnerabilidad específica de sistemas neuronales particulares a ciertos agentes mórbidos. Dicho de otra manera, cada enfermedad se caracteriza por un síndrome clínico común y hasta cierto punto estereotipado, y un número pequeño de variantes; en contraste, ciertos síntomas y síndromes rara vez se observan con una enfermedad determinada. Sin embargo, al mismo tiempo está claro que más de una enfermedad puede causar el mismo síndrome.

Con base en estos principios *las enfermedad*es *de esta sección se agrupan de acuerdo con su modo de expresión clínica más frecuente* como sigue:

1. Ataxias cerebelosas progresivas de la infancia y la adolescencia.
2. Polimioclonías y epilepsias familiares.
3. Síndromes extrapiramidales del tipo parkinsoniano.
4. Síndrome de distonía y coreoatetosis generalizada.
5. Síndrome de hemiplejía bilateral, ceguera y sordera cerebrales, y otras manifestaciones de trastornos cerebrales focales.
6. Accidentes vasculares cerebrales relacionados con enfermedades metabólicas hereditarias.
7. Polineuropatías metabólicas.
8. Cambios de la personalidad y trastornos de la conducta como manifestaciones de enfermedades metabólicas hereditarias.

Es ventajoso familiarizarse con estos grupos porque tanto su conocimiento como la edad de inicio y las distinciones de las sustancias gris y blanca en las enfermedades tempranas facilitan el diagnóstico clínico. Las variantes observadas por los autores se mencionan en las descripciones de las propias enfermedades. Es necesario hacer una advertencia: es un error asumir que las enfermedades de estas categorías afectan una y sólo una parte determinada del sistema nervioso central o considerar que son exclusivamente neurológicas. Una vez que la anomalía bioquímica se descubre, por lo general se encuentra que también afecta células de ciertos tejidos no neurológicos; a menudo es un aspecto cuantitativo que los efectos de esta afección se vuelvan sintomáticos. También se encuentran síndromes neurológicos mixtos en los que el temblor, el mioclono, la ataxia cerebelosa y la coreoatetosis se presentan en diversas combinaciones; a veces resulta difícil decidir si un trastorno de los movimientos es de un tipo o de otro.

Ataxias cerebelosas progresivas de la infancia tardía y la adolescencia

En la sección precedente se señaló que hay un gran grupo de enfermedades, algunas con una base metabólica conocida (pero en su mayor parte sin estas bases), en las que una ataxia cerebelosa aguda en crisis o crónica se manifiesta al principio de la infancia. Aquí se continúa el estudio de las ataxias cerebelosas, con referencia a las formas que inician en la infancia tardía y la adolescencia. En estos últimos periodos de edad el número de ataxias de tipo metabólico comprobado disminuye en grado notable. Casi todos los trastornos, de tipo progresivo crónico, forman parte de las enfermedades del almacenamiento de lípidos de inicio tardío. De las otras ataxias cerebelosas de la infancia tardía y la adolescencia sólo la acantocitosis de Bassen-Kornzweig y una falla genética de la vitamina E en el metabolismo entran en la categoría de enfermedades metabólicas verdaderas, y otras que podrían añadirse son la gangliosidosis GM_2 de inicio tardío, la enfermedad de Refsum y la ataxia-telangiectasia. La enfermedad de Refsum es una polineuropatía tan clara (características cerebelosas sólo en casos excepcionales) que se presenta en el capítulo 46. La ataxia-telangiectasia suele encontrarse en la infancia tardía, pero la ataxia puede comenzar durante el segundo año de vida; por ello se describió en la sección precedente con las ataxias del principio de la infancia. El efecto de la deficiencia de vitamina E sobre el sistema nervioso se estudia en la página 997.

Muchos otros padecimientos de tipo metabólico incluyen ataxia cerebelosa en el cuadro clínico. Algunos de ellos se acompañan de polimioclono y manchas maculares rojo-cereza (en particular sialidosis o neuraminodosis; véase más adelante). La ataxia cerebelosa es una característica prominente de las enfermedades de Unverricht-Lundborg (báltica) y de cuerpos de Lafora (cap. 16). El síndrome de Cockayne y la enfermedad de Marinesco-Sjögren, que se describieron en "Enfermedades metabólicas hereditarias de la infancia tardía y la niñez temprana", persisten hasta los últimos años de la niñez y la adolescencia o aun pueden iniciarse en este periodo tardío. En la xantomatosis cerebrotendinosa (véase más adelante), se combinan debilidad espástica y parálisis seudobulbar con ataxia cerebelosa. Los niños con Prader-Willi tienen una marcha de base amplia y son desmañados además de obesos, con deficiencia genital y diabéticos. Rosenberg y colegas describieron a una familia de cinco varones con un síndrome de hiperuricemia, ataxia espinocerebelosa y sordera, y diversas otras variantes de metabolismo defectuoso de la purina y la pirimidina corresponden a esta categoría; sin embargo, no se encontraba el defecto enzimático de la enfermedad de Lesch-Nyhan. Marsden y colaboradores observaron ataxia cerebelosa que se inició en la niñez tardía, como una expresión de suprarrenoleucodistrofia (véase más adelante). El síndrome familiar de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP, pág. 844)

causado por una mutación en el genoma mitocondriásico que deteriora la sintasa de ATP puede simular muy de cerca al síndrome de Marinesco-Sjögren.

Sin duda se demostrará que muchas de las formas progresivas de ataxia cerebelosa que ahora se clasifican como degenerativas y se decriben en el capítulo 39 tienen una patogénesis subcelular bioquímica o similar subyacente y lógicamente tendran un sitio aquí, con las enfermedades metabólicas. En la actualidad, cuando se afronta una ataxia progresiva de tipo cerebeloso, inclusive en un adulto joven, el lector debe consultar tanto este capítulo como el 39.

Las *formas agudas de ataxia cerebelosa* que ocurren en la niñez tardía y la adolescencia no son metabólicas en esencia y pueden atribuirse a encefalomielitis posinfecciosa (pág. 641) o estados posanóxico, posmeningítico o poshipertérmico y ciertas intoxicaciones farmacológicas. En el diagnóstico diferencial de las ataxias cerebelosas hasta cierto punto puras de este periodo de edad debe considerarse la cerebelitis posinfecciosa y los tumores del cerebelo (meduloblastomas, astrocitomas, hemangioblastomas y ganglioneuromas de Lhermitte-Duclos). La MRI establece el diagnóstico correcto.

Acantocitosis de Bassen-Kornzweig (abetalipoproteinemia) Esta enfermedad, descrita por primera vez por Bassen y Kornzweig en 1950, despertó un gran interés porque se consideró que ofrecía el acceso a un grupo hasta ese momento oscuro de trastornos "degenerativos". En el periodo de 15 años que siguió al informe original se registraron menos de una docena de casos y varios de los informes se basaron en el estudio del mismo caso. En la experiencia de los autores resulta una enfermedad rara: sólo han visto cuatro ejemplos. La semejanza con la ataxia de Friedreich no es tan cercana como para que un clínico experimentado confunda con facilidad ambos trastornos.

La herencia de esta enfermedad es de tipo autosómico recesivo. Los síntomas iniciales, que se producen entre los 6 y los 12 años de edad (límite, 2 a 20 años), consisten en debilidad de las extremidades con arreflexia y ataxia del tipo sensitivo (tabética), a las que más adelante se añade un componente cerebeloso (véase también pág. 1158). A menudo la marcha débil e inestable va precedida por esteatorrea, lo que plantea la sospecha de enfermedad celiaca. Más tarde en más de la mitad de los casos ocurre falla visual a causa de degeneración retiniana (similar a la retinitis pigmentosa). Cifoescoliosis, pie cavo y signos de Babinski son otros elementos del cuadro clínico. El trastorno neurológico es de progreso más o menos lento; el paciente suele quedar recluido en cama entre el segundo y el tercer decenios de la vida.

Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son eritrocitos espinosos o desgarrados (acantocitos), velocidad de sedimentación eritrocítica baja y reducción notable de las lipoproteínas de baja densidad en el suero (las concentraciones de colesterol, fosfolípidos y lipoproteínas beta son subnormales). Los estudios patológicos revelan la presencia de células epiteliales vacuoladas espumosas en la mucosa intestinal (que causan bloqueo de la absorción), números disminuidos de fibras nerviosas mielínicas en las biopsias del nervio ciático poplíteo externo, agotamiento de las células de Purkinje y las células granulosas en todas las partes del cerebelo, pérdida de fibras en las columnas (funículos) posteriores y los fascículos espinocerebelosos, pérdida de células del asta ventral y ganglionares retinianas, pérdida de fibras musculares y fibrosis del miocardio. Se propone que el defecto básico es incapacidad del cuerpo para sintetizar las proteínas de las membranas celulares a causa de la absorción trastornada de grasas a través de la mucosa del intestino delgado. El factor patogenético podría ser la deficiencia de vitamina E, puesto que la administración de una dieta baja en grasas y dosis elevadas de vitaminas A y E puede prevenir el progreso del trastorno neurológico (Illingworth y col.).

Con frecuencia en el contexto de la acantosis se menciona otro padecimiento raro, el síndrome de McLeod, en el que se combinan mezclas heterogéneas de atrofia muscular progresiva, crisis convulsivas, movimientos involuntarios y CK sérica elevada. En esta enfermedad la acantocitosis resulta de una anormalidad del antígeno de superficie Kell de los glóbulos rojos (Kx, codifica para la proteína llamada XK).

Hipobetalipoproteinemia familiar Es una enfermedad bien descrita, similar a la abetalipoproteinemia, en la que se observa hipocolesterolemia, acantocitosis de los eritrocitos, retinitis pigmentosa y atrofia del globo pálido (síndrome HARP). La herencia es autosómica dominante y los sujetos heterocigotos pueden manifestar alguna parte del síndrome. Muchos casos se deben a mutaciones en el gen que codifica la lipoproteína beta B. Pueden verse gotitas de grasa en la mucosa yeyunal, que indican malabsorción. Se informan casos en Europa, Asia y Estados Unidos. El tratamiento consiste en restringir las grasas dietéticas y administrar complementos de vitamina E.

Se reconoce también una forma del adulto de acantocitosis y corea y distonía hereditarias, pero se carece de evidencias de malabsorción de lípidos en esta forma. Esta enfermedad se describe en el capítulo 39.

Ataxia cerebelosa paroxística hereditaria Es un síndrome no raro de ataxia periódica, similar a la coreoatetosis paroxística familiar y la distonía periódica que se describió en el capítulo 4, que se hereda como un rasgo autosómico dominante. El gen para la ataxia paroxística hereditaria codifica para una porción del canal de calcio. Inicia durante la infancia o el principio de la edad adulta y adopta la forma de ataques incapacitantes de ataxia, nistagmo y disartria, cuya duración va de unos cuantos minutos o unas cuantas horas. Entre los ataques los pacientes se encuentran asintomáticos o muestran sólo nistagmo ligero o torpeza mínima. La característica notable es la prevención de ataques con la administración de acetazolamida, 250 mg tres veces al día, como lo señalaron originalmente Griggs y colaboradores. Estas características se aplican a lo que ahora se llama *ataxia episódica familiar* tipo 2; el tipo 1 más raro se relaciona con la mutación en el canal de potasio controlado por voltaje y se vincula con mioquimia y epilepsia.

Polimioclonías familiares

Como se estableció en el capítulo 6, el término *mioclono* se aplica a muchos trastornos que no son del todo parecidos entre sí pero que comparten una sola característica clínica: una multitud de fasciculaciones muy breves, al azar y arrítmicas de parte de los músculos, de los músculos enteros o de grupos de músculos. Las sacudidas mioclónicas se distinguen de la corea por su brevedad (15 a 50 mseg). Resulta notable que ambos fenómenos se consideren sintomáticos de enfermedades de la "sustancia gris" ("poliencefalopatías").

En ciertas condiciones el mioclono o polimioclono puede mantenerse solo como un síndrome relativamente puro. En otros casos se mezcla con epilepsia o atetosis y distonía, y se revisa más adelante. Más a menudo el mioclono se relaciona con ataxia cerebelosa, razón por la que se considera en este lugar, con las ataxias cerebelosas progresivas. Las muchas formas adquiridas de polimioclono como la panencefalitis esclerosante subaguda se mencionan en el capítulo 6. Aquí se hace referencia sólo a las que se sabe o presume que tienen un origen metabólico.

Encefalopatía mioclónica de los lactantes (síndrome de opsoclono-mioclono infantil) Bajo este título Kinsbourne describió una forma de mioclono continuo muy generalizado (salvo durante el sueño profundo) que afectaba a lactantes de ambos sexos cuyo desarrollo había sido normal hasta el inicio de la enfermedad entre los 9 y los 20 meses de edad. El mioclono evoluciona durante una semana o menos, afecta todos los músculos del cuerpo e interfiere con todas las actividades musculares naturales del niño. Los ojos se afectan de manera notable por movimientos conjugados irregulares

rápidos (hasta 8 por segundo) ("ojos danzantes" de tipo opsoclónico). El niño es irritable y puede dejar de hablar. Todas las pruebas de laboratorio son normales.

Tratamiento La administración de hormona adrenocorticotrópica o dexametasona, esta última a dosis de 1.5 a 4.0 mg/día, suprime el mioclono y permite el progreso del desarrollo. Algunos pacientes se recuperan del mioclono y después manifiestan lentitud mental y ataxia leve. Otros requieren tratamiento con corticoesteroides durante 5 a 10 años, con recaídas si el tratamiento se interrumpe. Los anticonvulsivos ordinarios carecen de efecto. Las bases patológicas del polimioclono no están definidas.

Se observa un síndrome similar aunado a neuroblastoma en niños y como una enfermedad transitoria de causa desconocida (quizá vírica o posinfecciosa) en adultos jóvenes (Baringer y col; véase pág. 641). Se menciona aquí porque también se conoce un padecimiento similar en adultos, como una enfermedad paraneoplásica con carcinomas de ovario, mama, gástrico y broncógeno, y con otros tumores ocultos.

En una investigación más amplia del síndrome de opsoclono y mioclono pediátrico Pranzatelli y colaboradores informaron su experiencia con 27 casos, algunos con tumores de la cresta neural y otros con infecciones víricas o lesión hipóxica (mioclono de intención). En casi todos sus pacientes observaron ataxia cerebelosa y trastorno mental, y 10% tenía convulsiones. El CSF era normal. Los investigadores insisten en la heterogeneidad patogenética y definen un tipo serotoninérgico (concentraciones bajas de 5-hidroxitriptófano y ácido homovainíllico en el CSF) que responde a la administración de ácido 5-hidroxiindolacético.

Mioclono progresivo familiar Se describen cinco categorías principales del polimioclono familiar de la infancia tardía y la adolescencia: 1) tipo de Lafora o de cuerpos amiloides, 2) degeneración cerebrorretiniana juvenil, 3) mioclono con manchas de color rojo cereza (sialidosis o neuraminidosis), 4) encefalopatía mitocondriásica y 5) una enfermedad degenerativa más benigna (disinergia cerebelosa mioclónica de Hunt). El mioclono familiar puede ser también una característica principal de otras dos enfermedades —gangliosidosis GM_2 y enfermedad de Gaucher— que a veces inician durante este periodo de edad.

Polimioclono de cuerpos de Lafora con epilepsia Esta enfermedad, que se hereda como rasgo autosómico recesivo, la describió por primera vez Lafora en 1911 con base en los grandes cuerpos citoplásmicos basófilos que encontró en las neuronas dentadas, del tallo cerebral y talámicas. Yokoi y colaboradores demostraron que estos cuerpos están compuestos por un polímero de la glucosa (poliglucosano) que se relaciona desde el punto de vista químico, pero no desde el estructural, con el glucógeno. Es posible que algunos de los casos de epilepsia mioclónica familiar informados por Unverricht y por Lundborg fueran de este tipo, pero como esos investigadores no ofrecieron datos patológicos, no puede asegurarse.

La enfermedad, que inicia durante la infancia tardía o la adolescencia (11 a 18 años) en un sujeto hasta ese momento normal, se anuncia por sí misma en forma de un ataque convulsivo, una descarga de sacudidas mioclónicas o ambas cosas. Cerca de la mitad de los casos presenta convulsiones focales (occipitales). La enfermedad puede confundirse al principio con epilepsia ordinaria, pero en unos cuantos meses se evidencia que es mucho más grave. El mioclono se vuelve generalizado y puede desencadenarse mediante un ruido, un susto, un estímulo táctil inesperado (incluso el golpe de un martillo de reflejos), la excitación o ciertas actividades motoras sostenidas. Una cadena provocada de sacudidas mioclónicas puede progresar hasta convulsiones generalizadas con pérdida del conocimiento. Conforme la enfermedad progresa el mioclono interfiere cada vez más con las actividades motoras del paciente, hasta que su funcionamiento se altera de manera grave. El habla puede trastornarse, de modo muy similar a lo que ocurre en la corea. Es posible que la exploración minuciosa revele también alteraciones del tono muscular y ataxia cerebelosa ligera. En este momento, o aun antes que el mioclono y las convulsiones inicien, el paciente puede experimentar alucinaciones visuales o manifestar irritabilidad, rasgos extraños de carácter, conducta no inhibida o impulsiva y por último falla progresiva de todas las funciones cognitivas. La sordera es un signo incipiente en algunos casos. Rigidez o hipotonía, trastorno de los reflejos tendinosos, acrocianosis y rara vez signos de las vías corticoespinales son hallazgos tardíos. Por último el paciente se torna caquéctico y confinado a la cama, y sucumbe a una infección intercurrente. La mayoría no sobrevive más allá de los 25 años de edad. No obstante, se conocen informes aislados de enfermedad de cuerpos de Lafora en la que los síntomas iniciaron a los 40 años y los pacientes fallecieron cuando tenían cerca de 50 años. Estos últimos casos pueden constituir un tipo genético distinto.

No se identifican anomalías en sangre, orina o CSF. El EEG muestra ondas lentas difusas y espigas, así como descargas focales o multifocales. En las etapas tanto presintomática como sintomática de la enfermedad se observan alteraciones de los hepatocitos con cuerpos homogéneos positivos a la tinción PAS que desplazan los núcleos. Estas inclusiones se observan en las biopsias de piel e hígado, aunque las pruebas de la función hepática sean normales. Los exámenes neuropatológicos identifican ligera pérdida de las células granulosas y de Purkinje, así como pérdida de las neuronas de los núcleos dentados, el segmento interior del globo pálido y la corteza cerebral además de los cuerpos de Lafora. Estos últimos pueden verse también en retina, corteza cerebral, miocardio y músculos estriados. Los agentes anticonvulsivos, en especial metosuximida y ácido valproico, ayudan a controlar las convulsiones pero carecen de efecto sobre el proceso básico.

Enfermedad de cuerpos de poliglucosano (véase también pág. 914) Ésta es otra enfermedad relacionada en forma estrecha, revisada por Robitaille y colaboradores, en la que se encontraron cuerpos de glucosamina en los sistemas nerviosos central y periférico. El síndrome clínico incluyó demencia, corea y amiotrofia con o sin pérdida sensorial en las extremidades. Se encontraron cuerpos semejantes en el hígado y el corazón. La enfermedad progresiva que inició en la vida adulta se atribuyó a la acumulación de polímeros de glucosa. El diagnóstico se confirmó al identificar estos cuerpos en los axones de los nervios periféricos o las células hepáticas. En casi todos los casos la mutación causal afecta el gen de la enzima ramificante de glucógeno.

Lipofuscinosis ceroide juvenil (degeneración cerebrorretiniana) Como se señaló antes, ésta es una de las formas más variables de las lipidosis. Las características clínicas sobresalientes de los tipos de inicio tardío son mioclono grave, convulsiones y pérdida visual. En el tipo juvenil las primeras lesiones se observan en las máculas; aparecen como áreas de color amarillo grisáceo de degeneración, en contraste con la mancha de color rojo cereza y el anillo blanco circundante de la enfermedad de Tay-Sachs. Al principio las partículas de pigmento son finas y semejan polvo; más tarde se aglomeran y recuerdan más las formas corpusculares óseas de la retinitis pigmentosa. Ni el hígado ni el bazo están aumentados de tamaño, y no hay cambios óseos. Sjögren describió el desarrollo usual de éstas y otras manifestaciones de la enfermedad; este investigador estudió un gran número de casos de los tipos tardíos de la lactancia y juvenil en Suecia; dividió la enfermedad en cinco etapas:

1. Trastorno visual, que en ocasiones precede a los cambios retinianos por meses.
2. Después de cerca de dos años, inicio de convulsiones generalizadas y mioclono, a menudo con irritabilidad, mal control de las emociones y habla a sacudidas o tartamudez.
3. Deterioro intelectual gradual (mala memoria, reducción de la actividad mental, falta de atención). En esta etapa los mo-

vimientos suelen ser lentos, rígidos y trémulos, similares en cierto grado a los de la enfermedad de Parkinson, y se añaden además elementos de ataxia cerebelosa y temblor de intención, lo que acaba por recordar la enfermedad de Wilson.

4. Etapa de demencia grave, en la que el paciente necesita ayuda para caminar, ya no habla y puede gritar cuando se le molesta o se le fuerza a moverse. Los músculos están agotados, aunque los reflejos tendinosos son intensos y los reflejos plantares son extensores.
5. Por último el paciente yace inerme en cama enrollado sobre sí mismo, ciego y mudo, con reflejos plantares extensores fuertes, y a veces adopta posturas distónicas. La enfermedad culmina en la muerte en 10 a 15 años.

En las etapas incipientes el cuadro del EEG de ondas trifásicas de alto voltaje al azar es diagnóstico; más tarde, conforme las convulsiones y las sacudidas mioclónicas se hacen menos frecuentes y acaban por interrumpirse, sólo quedan ondas delta. Las ondas electrorretinográficas se pierden una vez que la retina se afecta. Los ventrículos laterales están un poco dilatados en los estudios de CT y de MRI. El CSF es normal. El diagnóstico puede confirmarse mediante estudio microscópico electrónico del material de biopsia, en particular de las glándulas sudoríparas de la piel. Se identificó una proteína defectuosa de la membrana que muestra un patrón curvilíneo de "huella digital" del material de inclusión en el fenotipo juvenil más común o clásico. Mole revisó la genética de las lipofuscinosis.

Lipofuscinosis ceroide juvenil tardía y del adulto (enfermedad de Kufs) El *tipo Kufs de lipofuscinosis ceroide,* que se presenta tarde (15 a 25 años de edad o mayores), suele acompañarse sólo de alteraciones visuales o retinianas y su evolución es aun más lenta. Se presenta aquí para facilitar la exposición, pero cobra importancia sobre todo en relación con una enfermedad demencial en la vida adulta joven (pág. 829). Un cambio de la personalidad o demencia es una constelación, la otra consiste en convulsiones mioclónicas con demencia subsecuente e inclusive signos piramidales y extrapiramidales más tarde. Conforme la enfermedad progresa, ataxia cerebelosa, espasticidad y rigidez o atetosis, o mezclas de los anteriores, se combinan con demencia. Como un ejemplo de la variabilidad de la presentación clínica, un paciente reciente de los autores tuvo dificultades visuales vagas a la edad de 51 años y evolucionó a cuadriparesia espástica con conducta desinhibida en el transcurso de cinco años. Más adelante, en "Formas de enfermedad metabólica hereditaria del adulto", se encuentran comentarios más amplios respecto a las presentaciones poco frecuentes de esta enfermedad. Van Bogaert comentó al colega de los autores R. D. Adams que los familiares de estos pacientes pueden tener alteraciones retinianas sin datos neurológicos concurrentes. El defecto genético de la forma del adulto se analizó parcialmente (véase más adelante).

De todas las lipidosis, durante decenios no fue factible establecer una definición bioquímica unificadora de estas degeneraciones cerebrorretinianas. Es difícil comprender estas enfermedades porque incluyen tanto defectos enzimáticos como disfunciones de proteínas estructurales. Como lo resumieron Mole y Wisniewski y colaboradores, en algunos tipos de la niñez temprana ya se identificaron mutaciones en una de varias enzimas lisosómicas. Como se mencionó antes, Zeman y colaboradores demostraron que las inclusiones citoplásmicas son autofluorescentes y dan una reacción histoquímica positiva a ceroide y lipofuscina, pero este material no difiere en cuanto a composición bioquímica de la sustancia lípida que se acumula en las células en envejecimiento. Además de la presencia de cuerpos curvilíneos en el citoplasma de las neuronas y otros tejidos, algunos en un patrón de huella digital, ocurre una disminución de sinapsis tipo II en las partes distales del axón. Todas estas alteraciones preceden a la pérdida de células nerviosas. Los defectos genéticos de algunos de los subtipos de lipofuscinosis ceroide neuronal se determinaron de manera tentativa (véase Wisniewski y col.). Estos genes se designaron CLN 1 a 8, e incluyen más de 100 mutaciones distintas.

Gangliosidosis GM_2 de la infancia o juvenil En este periodo de edad rara vez inician casos de gangliosidosis GM_2 de tipo recesivo. Meek y colaboradores encontraron 24 de estos casos (de 20 genealogías) en la bibliografía médica. Con frecuencia los síntomas de presentación fueron ataxia y disartria, seguidas por demencia, disfagia, espasticidad, distonía, convulsiones y mioclono. La degeneración de las células del asta ventral con atrofia muscular progresiva puede ser característica, aunque es un rasgo más peculiar de la variedad de aparición adulta (véase más adelante). En algunos pacientes se observan manchas de color rojo cereza atípicas. La anomalía bioquímica, es decir, una deficiencia de hexosaminidasa A, es la misma que en la enfermedad de Tay-Sachs, pero no tan grave o tan extensa. El progreso de la enfermedad es lento, durante muchos años. Un paciente de los autores cuya enfermedad inició en la adolescencia aún está vivo a los 50 años de edad.

Enfermedad de Gaucher tardía con polimioclono En ocasiones se encuentra un tipo de enfermedad de Gaucher en el que las convulsiones, el mioclono difuso grave, los trastornos supranucleares de la mirada (sacudidas lentas, parálisis de la mirada horizontal sacádica y de búsqueda) y la ataxia cerebelosa inician al final de la infancia, durante la adolescencia o en la vida adulta. La evolución progresa con mucha lentitud. El intelecto queda hasta cierto punto indemne. El bazo está aumentado de tamaño. Las anomalías patológicas y bioquímicas son las mismas que las de la enfermedad de Gaucher de inicio temprano (Winkelman y col.).

Síndrome mancha rojo-cereza mioclono (sialidosis tipo 1, deficiencia de neuraminidasa alfa) Es una clase hasta cierto punto nueva y genéticamente distinta de enfermedad que se caracteriza por almacenamiento de glucopéptidos sialidados en el tejido nervioso. Se debe a una deficiencia de neuraminidasa. En algunos pacientes inicia al final de la infancia o durante la adolescencia y en otros aun más tarde. Además de los pacientes informados por Rapin y colaboradores, la bibliografía médica consigna 24 casos semejantes y los autores observaron varios de ellos.

En los casos de Rapin y colaboradores y en dos de los autores los primeros datos fueron trastorno visual con manchas maculares de color rojo cereza, similares a las que se observan en la enfermedad de Tay-Sachs y con menos constancia en la gangliosidosis GM_1, la enfermedad de Niemann-Pick y la leucodistrofia metacromática. Un paciente experimentó crisis graves de dolor de manos, piernas y pies durante la época cálida, reminiscente de la enfermedad de Fabry. El polimioclono sobrevino en pocos años y, junto con la ataxia cerebelosa, dejó inválidos a los pacientes. La función mental se conservó hasta cierto punto normal. El hígado y el bazo no estaban aumentados de tamaño, pero se encontró material de almacenamiento en las células de Kupffer, las neuronas del plexo mientérico, las neuronas cerebrales y tal vez en las cerebelosas y las retinianas.

Los pacientes de Thomas y colaboradores eran adultos jóvenes, todos miembros de una generación, que desarrollaron disartria, mioclono de intención, ataxia cerebelosa y lesiones maculares de color rojo cereza. Como los casos de Rapin y colaboradores, la herencia fue autosómica recesiva. Se observó excreción urinaria de oligosacáridos sialidados y una deficiencia de sialidasa en los fibroblastos cultivados. Los dos pacientes descritos por Tsuji son notables puesto que tenían 50 y 30 años de edad respectivamente. Además de las lesiones maculares, la polimioclonía y la ataxia cerebelosa, eran notables los rasgos faciales del tipo del gargolismo, las opacidades corneales y la displasia vertebral. Asimismo estos pacientes tenían una deficiencia de neuraminidasa (galactosidasa betaparcial).

Atrofia cerebelosa dentadorrubral con polimioclono Ramsay Hunt fue el primero en describir esta degeneración progresiva del sistema eferente cerebelodentado bajo el nombre de *disinergia cerebelosa mioclónica*. Inicia al final de la infancia; ambos sexos son vulnerables y es probable que tenga más de una causa. En el caso de Hunt la ataxia progresiva se acompañó de un grado notable de mioclono de acción. Las convulsiones son infrecuentes y el intelecto está relativamente preservado. Las neuronas de los núcleos dentados y sus axones ascendentes y descendentes del tallo cerebral desaparecen de manera gradual. Berkovic y colaboradores estudiaron 84 casos de polimioclono 13 de los cuales se ajustaron al síndrome de Hunt. Nueve de éstos resultaron tener una encefalomiopatía mitocondriásica. Sin embargo, se conocen otros informes (Tassinari y col.) en los que se señala que las biopsias musculares no mostraban anomalías mitocondriásicas. En la serie de 30 casos informados por Marsden y colaboradores la presentación por lo general ocurrió antes de los 21 años. Se encontró que cada sacudida mioclónica estaba precedida por descargas corticales electrográficas (mioclono cortical). En casi la mitad de sus casos no pudo establecerse un diagnóstico apoyado bioquímicamente.

Los autores de esta obra han observado formas restringidas en extremo crónicas de mioclono rítmico que afectaba sólo los músculos faciales y bulbares. Aunque esta polimioclonía familiar benigna no se relacionó con anomalías bioquímicas, su vínculo con las anomalías mitocondriásicas celulares en algunos casos justifica su inclusión en este capítulo más que con las enfermedades degenerativas. Otro trastorno mitocondriásico, la enfermedad de epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (EMFRR), inicia en el segundo decenio de la vida o más tarde con mioclono y ataxia, y entra en el diagnóstico diferencial de este grupo de enfermedades. Las enfermedades mitocondriásicas como grupo se estudian más adelante en este capítulo.

Epilepsias de las enfermedades metabólicas hereditarias (Véase cap. 16)

Las crisis convulsivas pueden complicar casi todas las enfermedades metabólicas hereditarias. Las crisis ocurren en todas las edades pero con más frecuencia en el neonato, el lactante o en el niño pequeño más que en el niño grande o adolescente. Como se discutió en el capítulo 16, las convulsiones toman muchas formas. Más a menudo son generalizadas de gran mal o de tipos parciales; es probable que no ocurran crisis de ausencia típicas. Algunas enfermedades pueden causar convulsiones focales, simples o parciales complejas, antes que se vuelvan generalizadas. La combinación de varias series de sacudidas polimioclónicas que progresan hasta una crisis convulsiva motora generalizada debe despertar grandes sospechas de uno de los trastornos metabólicos hereditarios. Otra forma muy importante de presentación es con convulsiones sensitivas provocadas. Sansaricq y colegas revisaron en fecha reciente el tema de la epilepsia y las enfermedades metabólicas hereditarias.

SÍNDROMES EXTRAPIRAMIDALES CON ENFERMEDAD METABÓLICA HEREDITARIA

Síndromes parkinsonianos

Aquí se hace referencia a los trastornos motores distintivos que se describieron en el capítulo 4. En el síndrome parkinsoniano típico, con características como rigidez, temblor y bradicinesia, la fuerza se conserva hasta cierto punto intacta y no hay signos corticoespinales, pero de cualquier forma la eficacia de los movimientos está trastornada por la falta de inclinación del paciente a emplear las partes afectadas (hipocinesia o acinesia), por la lentitud (bradicinesia), la rigidez y el temblor. Otros síndromes clínicos incluyen coreoatetosis, distonía y espasmos de la mirada.

Cuando el síndrome parkinsoniano o algunos de sus componentes inician durante la madurez o la parte tardía de la vida adulta suelen indicar enfermedad de Parkinson o formas multisistémicas relacionadas de degeneración estriatonigral. El desarrollo de este trastorno motor extrapiramidal en la niñez tardía y la adolescencia sugiere en cambio enfermedad de Wilson, enfermedad de Hallervorden-Spatz y el tipo Segawa de distonía que responde a L-dopa así como otras mutaciones llamadas Parkin (véase cap. 39).

Degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson, seudoesclerosis de Westphal-Strümpell) La descripción clásica de Wilson de la "degeneración lenticular progresiva: una enfermedad nerviosa familiar relacionada con cirrosis hepática" apareció en 1912. Con anterioridad Gowers (1906) describió un trastorno neurológico similar bajo el término "corea tetanoide" y Westphal (1883) y Strümpell (1898) lo hicieron como "seudoesclerosis". Sin embargo, ninguno de esos autores reconoció la relación del trastorno con la cirrosis. Los estudios clínicos de Hall (1921) y los estudios histopatológicos de Spielmeyer (1920), quien examinó de nuevo los cortes del hígado y el encéfalo de los casos de Westphal y Strümpell, establecieron con claridad que la seudoesclerosis descrita por estos últimos autores era la misma enfermedad que la descrita por Wilson. Tiene interés que ninguno de estos autores, incluso Wilson, observó el anillo corneal de color pardo dorado (de Kayser-Fleischer), signo patognomónico de la enfermedad. Esta anomalía corneal la informó por primera vez Kayser en 1902 y el año siguiente Fleischer la relacionó con la seudoesclerosis. Rumpell demostró el enorme incremento del contenido de cobre en el hígado y el encéfalo en 1913, pero este descubrimiento se ignoró en general hasta que Mandelbrote (1948) encontró, casi por casualidad, que la excreción urinaria de cobre estaba muy aumentada en los pacientes con enfermedad de Wilson y que lo estaba más aún después de la administración intramuscular del agente quelante *British antilewisite* (BAL). Scheinberg y Gitlin descubrieron en 1952 que la ceruloplasmina, enzima sérica que fija el cobre, se reduce mucho en esta enfermedad (para encontrar un relato histórico completo véanse las revisiones de Scheinberg y Sternlieb, y la bibliografía). Denny Brown demostró por primera vez una recesión de los síntomas después del tratamiento prolongado con BAL.

La prevalencia de la enfermedad no puede establecerse con exactitud pero es del orden de 1 por 50 000 a 1 por 100 000 de la población general. Los hermanos de un individuo con enfermedad de Wilson tienen un riesgo de uno en cuatro de desarrollar la alteración. El trastorno se transmite como un rasgo autosómico recesivo y el gen anormal se asignó al cromosoma 13, en la región 13q14, mediante el análisis de vínculos. Uno de los aspectos curiosos de la genética de la enfermedad es la multitud de mutaciones que dan origen al trastorno dentro de este segmento particular del gen, similar a una clase de variante alélica en un sitio normal; ninguna mutación explica más de 30% de los casos. El gen, llamado ATP7B (homólogo con el gen ATP7A, que es el defectuoso en la enfermedad de Menkes), codifica para una ATP-asa unida a la membrana fijadora del cobre. El funcionamiento inadecuado de esta enzima reduce en cierta forma la excreción de cobre en la bilis. Como se refiere más adelante, el trasplante hepático detiene la progresión de la enfermedad, lo que indica que el defecto primario de la mutación reside en el hígado más que en el sistema nervioso.

El defecto genético origina dos trastornos fundamentales del metabolismo del cobre: una disminución de la velocidad de incorporación del cobre en la ceruloplasmina y una reducción en la excreción biliar del cobre. El depósito de cobre en los tejidos es la causa de casi todas las manifestaciones de la enfermedad —ci-

rrosis, anemia hemolítica, degeneración de los núcleos basales y anillos de Kayser-Fleischer— como se revisa más adelante.

Características clínicas Los síntomas neurológicos suelen aparecer en el segundo decenio y menos a menudo en el tercero, rara vez más allá de este tiempo. La mitad de los pacientes muestra síntomas hacia los 15 años de edad. Casos excepcionales, incluso dos con los que los autores están muy relacionados, tuvieron su primera manifestación clínica tan tarde como la mitad del quinto decenio. En todos los casos el suceso inicial es un depósito de cobre en el hígado, que causa hepatopatía aguda o crónica y con el tiempo cirrosis multilobular y esplenomegalia (Scheinberg y Sternlieb). En la infancia el trastorno hepático a menudo toma la forma de ataques de ictericia, hepatoesplenomegalia inexplicable o hiperesplenismo con trombocitopenia y hemorragia. Rara vez hay pruebas claras de cirrosis sola. Las anormalidades hepáticas pueden ser asintomáticas (excepto transaminasas séricas altas), en cuyo caso la presentación clínica inicial es neurológica. En algunos casos una anemia hemolítica o, con menor frecuencia, acidosis tubular renal llaman la atención primero sobre la enfermedad.

Las primeras manifestaciones neurológicas casi siempre son extrapiramidales y con una tendencia a afectar la musculatura bucofaríngea. Las presentaciones típicas son temblor de una extremidad o de la cabeza y lentitud generalizada del movimiento (es decir, un síndrome parkinsoniano); o lentitud del movimiento de la lengua, los labios, la faringe, la laringe y la mandíbula, que causa disartria, disfagia y ronquera; o puede existir lentitud del movimiento de los dedos y a veces movimientos coreicos o posturas distónicas de las extremidades. A menudo la boca se mantiene un poco abierta en la etapa inicial de la enfermedad. Excepcionalmente una anormalidad de la conducta (argumentatividad, impulsividad, emocionalidad excesiva, depresión, delirios) o un deterioro gradual de las facultades intelectuales preceden a otros signos neurológicos un año o más (véase Starosta- Rubinstein y col.).

Conforme la enfermedad progresa, evoluciona el “síndrome clásico”: disfagia y babeo, rigidez y lentitud de los movimientos de las extremidades; posturas fijas de los miembros; fijación de músculos faciales con la boca abierta de modo constante, que confiere un aspecto de mueca o “sonrisa vacía”; disartria o anartria virtual (síndrome extrapiramidal bulbar), y un temblor de reposo que aumenta cuando las extremidades se estiran hasta un movimiento grueso de “aleteo”. También son característicos movimientos oculares sacádicos lentos y limitación de la mirada hacia arriba. *Una característica notable es la tendencia de los trastornos motores a concentrarse en la musculatura bulbar* y diseminarse en dirección caudal. En consecuencia el síndrome difiere del parkinsonismo clásico. Por lo general en alguna etapa de la enfermedad se añaden elementos de ataxia cerebelosa y temblor de intención de grado variable. Cerca de 6% de los pacientes desarrolla convulsiones (Dening y col.). La incapacidad aumenta de manera gradual por rigidez y temblor crecientes. El paciente se torna mudo, inmóvil, en extremo rígido, distónico y mentalmente lento; este último suele ser un efecto tardío y variable.

Con el progreso de la enfermedad neurológica los *anillos de Kayser-Fleischer* se vuelven más evidentes (fig. 37-7). Toman la forma de una creciente decoloración parda de herrumbre de la capa más profunda de la córnea (membrana de Descemet). Los anillos quizá no se perciban durante la etapa puramente hepática de la enfermedad (en 25% de los casos), pero *siempre están presentes una vez que los signos neurológicos se manifiestan*. Quizá se requiera examen con lámpara de hendidura para su identificación, sobre todo en los individuos que tienen los ojos pardos, pero en la mayoría de los pacientes con signos neurológicos los anillos se visualizan a simple vista o con la ayuda de un oftalmoscopio indirecto enfocado en el limbo.

El diagnóstico es casi seguro cuando un hermano presenta un síndrome semejante o si un trastorno motor extrapiramidal de este tipo se une con hepatopatía y anillos corneales. Las variantes del síndrome mencionado vistas por los autores son coreoatetosis temprana (como corea de Sydenham); posturas distónicas marcadas; ataxia cerebelosa con rigidez mínima; un síndrome de acción burda o temblor de acción e intención que se parece a la degeneración dentadorrubral; estado de mutismo inmóvil con rigidez profunda, y demencia, cambios del carácter o psicosis con pocos signos extrapiramidales. Se describe también mioclono de acción como manifestación temprana característica. Las características parkinsonianas no responden al tratamiento con L-dopa.

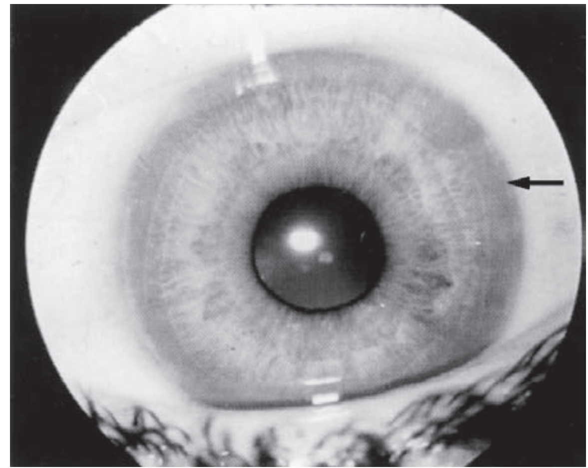


Figura 37-7. Anillo corneal de Kayser-Fleischer (*flecha*) en la enfermedad de Wilson. (De Lyon y colaboradores, con autorización.)

Hallazgos de laboratorio Tanto en las formas típica como variantes de la enfermedad el hallazgo de un nivel sérico bajo de ceruloplasmina (menos de 20 mg/100 ml en 80 a 90% de los pacientes), cobre sérico bajo (3 a 10 m*M*/L; normal 11 a 24 m*M*/L) e incremento de la excreción urinaria de cobre (más de 100 mg Cu/24 h) corrobora el diagnóstico. Ya que 90% del cobre es transportado por la ceruloplasmina y esta última suele reducirse en la enfermedad de Wilson, los valores séricos de cobre solos pueden malinterpretarse como normales. Al principio de la enfermedad los datos diagnósticos más confiables son aumento del contenido del cobre en una biopsia de tejido hepático (más de 200 mg Cu/g de peso seco) e incapacidad para incorporar ^{64}Cu marcado a la ceruloplasmina. Sin embargo, la última prueba no es capaz de diferenciar en forma dependiente a los portadores asintomáticos de los individuos afectados. La medición del incremento de la cupruresis después de la administración de penicilamina no demostró ser más sensible que la recolección de orina durante 24 h para la búsqueda de cobre. La aminoaciduria persistente, que refleja una anormalidad tubular renal, se presenta en la mayoría pero no en todos los pacientes. Las pruebas de la función hepática suelen ser anormales; algunos pacientes están ictéricos y otros signos de insuficiencia hepática pueden aparecer durante la evolución tardía de la enfermedad. En estos pacientes el amonio sérico puede estar elevado y la sintomatología empeora cuando la ingesta dietética de proteínas se incrementa. La cirrosis no siempre es evidente en una biopsia hepática (algunos nódulos regenerativos son grandes y la biopsia puede tomarse de alguno de ellos). Por otra parte, el diagnóstico en niños puede descubrirse cuando se obtiene una biopsia hepática para valorar cirrosis. Como ya se mencionó, el gran número de mutaciones que originan la enfermedad hace impráctico el empleo del análisis genético para el diagnóstico, pero una vez que la anormalidad genética se establece en una familia dada, el estudio de vínculos puede usarse para identificar a otros hermanos afectados.

Se estableció que la alteración inicial es el depósito de cobre en el hígado; con el tiempo conduce a cirrosis de tal manera que, como se mencionó, la etapa hepática de la enfermedad precede a la afec-

ción neurológica. Las imágenes de CT del cráneo son anormales, aun durante la etapa hepática, y siempre lo son cuando el trastorno neurológico sobreviene. Los ventrículos laterales y a menudo el tercer ventrículo están un poco aumentados de tamaño, las cisuras cerebrales y cerebelosas se amplían, el tallo cerebral se enjuta y las partes posteriores de los núcleos lenticulares, los núcleos rojos y los núcleos dentados se tornan hipodensas (Ropper y colegas). Estos cambios radiológicos son menos notables cuando se administra tratamiento (Williams y Walshe). Las imágenes de resonancia magnética son medios incluso más sensibles para visualizar los cambios estructurales, en particular los de la sustancia blanca subcortical, el mesencéfalo, el puente y el cerebelo (Starosta-Rubinstein y col.). En la revisión de MRI realizada por Saatci y colaboradores el putamen estaba comprometido con más frecuencia (aunque no siempre) y mostraba un cambio simétrico de la señal en T2 en un patrón laminar; también se observó un incremento en la señal T1 a través de todos los núcleos basales, en particular en el pálido. Se encontraron de manera casi universal cambios en la señal tanto en el claustro como en el mesencéfalo (porción compacta de la sustancia negra), el núcleo dentado del cerebelo, el puente y los tálamos. Los autores quedaron impresionados en algunos casos por una anormalidad de la señal de tipo vítreo, confluente y difusa en la secuencia T2 y en las imágenes FLAIR en la sustancia blanca hemisférica, hallazgos que se malinterpretaron como esclerosis múltiple.

Cambios neuropatológicos Éstos varían según la velocidad de progreso en la enfermedad. Excepcionalmente en la forma de avance rápido y mortal sobreviene cavitación franca de los núcleos lenticulares (putamen y globo pálido), como la observada en los casos originales de Wilson. En la forma más crónica sólo ocurre retracción y coloración parduzca clara de estas estructuras. La pérdida de células nerviosas y cierto grado de degeneración de las fibras mielínicas en los núcleos lenticulares, la sustancia negra y los núcleos dentados suelen ser manifiestos. Se encuentra degeneración subcortical de la mielina en algunos casos. No obstante, un hecho más sorprendente es una hiperplasia notable de astrocitos protoplásmicos (células de Alzheimer tipo II) en la corteza cerebral, los núcleos basales, los núcleos del tallo cerebral y el cerebelo, casi con certeza una reacción a la insuficiencia hepática y la hiperamonemia.

Tratamiento De manera ideal el tratamiento debe iniciar antes que los signos neurológicos aparezcan; su institución previene en gran medida las anormalidades neurológicas. El tratamiento consiste en: 1) reducción de la ingesta dietética de cobre a menos de 1 mg/día, lo que suele lograrse si se evitan los alimentos ricos en cobre (hígado, hongos, cocoa, chocolate, nueces y mariscos) y 2) administración del agente quelante del cobre D-penicilamina (1 a 3 g/día) por vía oral en dosis divididas. Se añade piridoxina a la dosis de 25 mg/día con objeto de prevenir la anemia. El uso de D-penicilamina se relaciona con diferentes problemas. Las reacciones de sensibilidad al fármaco (erupción cutánea, artralgia, fiebre, leucopenia) se desarrollan en 20% de los pacientes y demandan la reducción temporal de la dosis o un curso de prednisona para controlarlas. Luego el tratamiento farmacológico se reinstituye con dosis bajas (250 mg al día) seguidas de pequeños incrementos muy espaciados entre sí. Si el paciente continúa sensible a la D-penicilamina o si ocurren reacciones graves (del tipo de lupus o síndrome nefrótico) el fármaco se suspende y se sustituye por el agente quelante trietilenotetramina (trienteno) o por tetratiomolibdato de amonio. El cinc, que bloquea la absorción intestinal de cobre, también es un sustituto adecuado, pero resulta ineficaz por sí solo. Se administra como acetato de cinc a la posología de 100 a 150 mg al día repartidos en tres a cuatro dosis, cada una de las cuales se administra por lo menos 1 h antes de las comidas (Hoogenraad y col.). El medicamento apropiado debe continuarse durante toda la vida del paciente. Algunas mujeres informan mejoría de los síntomas neurológicos durante el embarazo, aunque no ocurren cambios aparentes en el metabolismo del cobre durante la gestación. En la mayoría de los pacientes los signos neurológicos mejoran en respuesta a los agentes que eliminan el cobre. Los anillos de Kayser-Fleischer desaparecen y las pruebas funcionales hepáticas pueden normalizarse, aunque las anomalías del metabolismo del cobre se mantienen sin cambios. En los casos moderadamente graves y avanzados la mejoría clínica puede no iniciar durante varias semanas o meses a pesar de las dosis completas de D-penicilamina y es importante no interrumpir la administración del fármaco durante este periodo de latencia. Uno de los pacientes de los autores tuvo una remisión completa de los síntomas neurológicos con el tratamiento de penicilamina y se mantuvo asintomático durante 30 años.

También es bien conocido que la institución del tratamiento con penicilamina puede inducir un empeoramiento abrupto de los signos neurológicos y los autores atestiguaron varios de dichos casos, incluso uno de culminación fatal por arritmia cardiaca. Además en muchos de estos pacientes la pérdida de la función nunca se recupera. Se presume que este deterioro se debe a la movilización rápida de cobre desde el hígado y su redistribución al encéfalo. La introducción lenta de penicilamina puede evitar esta complicación. El uso adicional de cinc o uno de los más nuevos agentes que se mencionaron en las líneas anteriores debe instituirse tan pronto como el deterioro neurológico sobreviene. Por lo menos un caso informado desarrolló nuevas lesiones de la enfermedad de Wilson (como lo mostró el estudio de MRI) mientras el paciente recibía dosis completas de D-penicilamina y el cobre contenido en el hígado se había eliminado de manera excelente (Brewer y col.). En los pocos pacientes que experimentan epilepsia las convulsiones se manifiestan poco después de iniciar el tratamiento.

Muchos pacientes con enfermedad de Wilson que presentan hepatopatía avanzada se someten a trasplante de hígado, que cura el defecto metabólico subyacente. El grado de mejoría neurológica varía; en algunos casos es notable y sostenida, lo que confirma que el defecto hepático es primario y que el encéfalo se afecta de manera secundaria. Según Schilsky y colaboradores la indicación principal para el trasplante es la lesión hepática grave y progresiva, pero la operación se efectuó con muy buenos resultados en algunos pacientes que experimentaban deterioro neurológico resistente al tratamiento y sólo signos moderados de enfermedad hepática.

Un aspecto importante del tratamiento es la detección para anomalías de las concentraciones séricas de cobre y ceruloplasmina en parientes potencialmente afectados; si se encuentra un familiar que tiene la enfermedad se le administra penicilamina por tiempo indefinido para prevenir la aparición de síntomas neurológicos. Debe darse al paciente una explicación completa de los peligros de interrumpir la medicación y es necesario vigilar su apego al régimen prescrito.

Deficiencia hereditaria de ceruloplasmina Es una enfermedad rara, muy similar a la de Wilson, que ocurre en pacientes con una deficiencia de ceruloplasmina heredada de manera recesiva; no es una simple forma heterocigota de la enfermedad de Wilson (la mutación comprende genes diferentes). La cirrosis y los anillos de Kayser-Fleischer no son característicos de la enfermedad, pero la diabetes es común y pueden o no originarse signos extrapiramidales. En vez de cobre, se deposita hierro en el encéfalo y el hígado (véase la revisión de Logan). Los pocos casos que se han estudiado bien, en especial japoneses, muestran sobre todo un trastorno atáxico (Miyajima y col.).

También se comenta aquí una mielopatía progresiva y mal caracterizada que simula muy de cerca a la degeneración combinada subaguda de la carencia de B_{12}; en fecha reciente se vinculó con concentraciones séricas bajas de cobre (pág. 1078).

Enfermedad de Hallervorden-Spatz Esta afección también se conoce como *degeneración pigmentaria del globo pálido, la sustancia negra* y *el núcleo rojo*. Se hereda con carácter autosómico recesivo y, en todos los casos clásicos, se debe a un defecto en el gen que codifica la cinasa de pantotenato 2 (PANK2), por lo general como una mutación antisentido. Los síntomas inician al

final de la infancia o al principio de la adolescencia, y progresan con lentitud durante un periodo de 10 o más años. Los signos incipientes son muy variables pero predominantemente motores, tanto corticoespinales (espasticidad, hiperreflexia, signos de Babinski) como extrapiramidales (rigidez, distonía y coreoatetosis). El deterioro general del intelecto se une al cuadro. En casos individuales aparecen ataxia y mioclono en alguna etapa de la enfermedad. La espasticidad y la rigidez son más acentuadas en las piernas, pero en algunos casos inician en los músculos bulbares e interfieren con el habla y la deglución, como sucede en la enfermedad de Wilson. Los autores observaron a pacientes que, durante un periodo de años, exhibieron sólo distonía de la lengua o blefaroespasmo, o arqueamiento de la espalda. Las relaciones de la forma restringida con el síndrome completo aún no se esclarecen. Por último el paciente se vuelve casi por completo mudo e incapaz de caminar o de usar sus brazos. Unos cuantos informes mencionan atrofia óptica, pero los autores no la han observado. Hayflick y colegas encontraron que sólo un tercio de los pacientes con las formas atípicas de la enfermedad tiene mutaciones en el gen PANK2 y que son de un tipo diferente a las de la enfermedad clásica. Más aún, las variantes de los casos no tienden a mostrar las alteraciones características en la MRI que se describen más adelante.

Los valores reducidos de PANK2 corroboran el diagnóstico, pero sólo se dispone de esta prueba en laboratorios de investigación interesados en la enfermedad. Los característicos depósitos de hierro en los núcleos basales aún no se relacionan con una anomalía demostrable de la concentración sérica o el metabolismo del hierro. Sin embargo, se informa una captación elevada de hierro radiactivo en la región de los núcleos basales después de la inyección intravenosa de citrato ferroso marcado (Vakili y col., Szanto y Gallyas). La CT revela zonas hipodensas en los núcleos lenticulares, similares a las de la degeneración hepatolenticular, deficiencia de oxidasa de sulfito, acidemia glutárica y enfermedad de Leigh, aunque se describieron lesiones de alta densidad en un caso de esta enfermedad comprobado mediante necropsia (Tennison y col.).

Los hallazgos en las MRI son impresionantes (fig. 37-8). En las imágenes T2 el globo pálido aparece intensamente negro, con un área blanca pequeña en su porción medial (signo del "ojo de tigre"; véase también Savoiardo y col.).

La neuropatología probó ser el atributo más distintivo de esta enfermedad. Se encuentra pigmentación parda intensa del globo pálido, la sustancia negra (en especial las porciones anteromediales) y el núcleo rojo. Gránulos y depósitos amorfos más grandes de hierro mezclado con calcio tachonan las paredes de los vasos sanguíneos pequeños o se hallan libres en los tejidos. Ocurre pérdida de neuronas y fibras mielínicas en la mayor parte de las regiones afectadas. Otro aspecto único es la presencia de fragmentos axonianos tumefactos, que recuerdan los de la distrofia neuroaxónica; por esta razón algunos neuropatólogos consideran la enfermedad de Hallervorden-Spatz como una forma juvenil de la distrofia neuroaxónica. Los depósitos de hierro son menos notables en la última enfermedad, lo que deja en duda esta interpretación. Es difícil juzgar la importancia de los depósitos de hierro. En otras enfermedades degenerativas se observa cierto grado de aumento del hierro en los núcleos basales. En la enfermedad de Parkinson y la degeneración estriatonigral, por ejemplo, los depósitos de hierro son dos a tres veces más abundantes que en condiciones normales, tal vez como resultado de degeneración de los tejidos que se sabe son ricos en hierro.

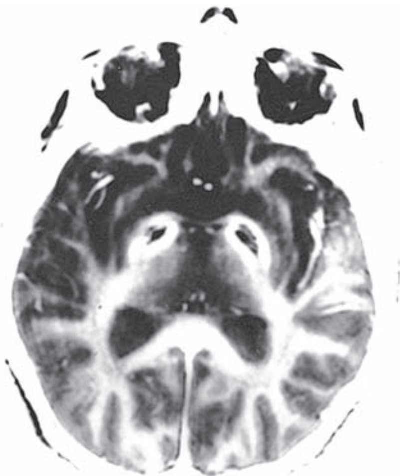


Figura 37-8. Enfermedad de Hallervorden-Spatz. MRI T2 que muestra áreas de disminución de la intensidad de señal del globo pálido en ambos lados (correspondiente a depósito de hierro) y un área central de señal intensa que se debe a necrosis (signo del "ojo de tigre").

No se conoce ningún tratamiento eficaz. Algunos pacientes tratados por los autores respondieron por un tiempo a la administración de L-dopa, pero el efecto fue ligero. El empleo de agentes quelantes para reducir el almacenamiento del hierro no ayuda.

Diagnóstico diferencial de las enfermedades de Wilson y de Hallervorden-Spatz Las alteraciones que deben diferenciarse de estas dos enfermedades son la discinesia tardía, las formas restringidas de distonía, la enfermedad de Parkinson adulta y juvenil, y la relacionada distonía de tipo Segawa que responde a la L-dopa, la forma rígida de corea de Huntington de aparición temprana, el estado de desmielinización, la enfermedad de Fahr (véase más adelante), la enfermedad de cuerpos de Lafora, la encefalomielopatía necrosante subaguda de Leigh, la esclerosis múltiple, la degeneración dentadorrubropalidoluysiana, la lipofuscinosis ceroide, la enfermedad de poliglucosano y otros tipos raros de presuntos trastornos bioquímicos de origen desconocido. Varios de éstos llaman la atención porque simulan al menos algunos componentes del cuadro extrapiramidal de la enfermedad de Wilson pero sin evidencias de afección hepática o anormalidad de cobre. Es difícil categorizar enfermedades como la informada por Willvonseder y colegas, en la que una demencia ligera, disartria espástica, paresia de los movimientos oculares verticales, alteración en la marcha y esplenomegalia aparecen durante la vida adulta temprana. En este caso se encontraron anormalidades en el metabolismo del cobre (un ligero descenso de la ceruloplasmina sérica, valores de recambio de cobre en el rango de los vistos en los portadores heterocigotos de la enfermedad de Wilson), pero sin incremento en la excreción urinaria de cobre. No se sabe si portan el gen Wilson. Los autores han visto a varios pacientes de este tipo. Una de ellas, en el quinto decenio de la vida con presentación subaguda de parkinsonismo, disartria grave, facies wilsoniana, ataxia ligera y exageración de los reflejos faciales y de las extremidades. No hay anillos de Kayser-Fleischer. Tuvo cambios simétricos de la señal en el pálido y el núcleo dentado, y difusos a través de la sustancia blanca. Presentó cierto grado de mejoría sin tratamiento.

En familias con corea de Huntington documentada los niños y algunos adultos pueden afectarse con una forma de parkinsonismo de predominio rígido (variante Westhpal). Cerca de 5% de todos los casos de corea de Huntington es de este "tipo juvenil". Más que un trastorno del movimiento, la alteración está marcada por una lenta caída del intelecto, dificultades en el habla, rigidez de las extremidades, marcha a pequeños pasos e hipertonía de flexión de las extremidades y el tronco. No obstante, la mayoría de los casos presenta coreoatetosis por último. Los movimientos oculares son completos excepto en la mirada hacia arriba. La enfermedad progresa de manera inexorable y con el tiempo el paciente queda mudo y con una inmovilidad rígida, la boca abierta, las extremidades flexionadas y las manos empuñadas en posturas distónicas fijas. La parálisis supranuclear progresiva puede carecer de la limitación

característica de la mirada vertical o ser mínima durante un periodo considerable. Luego las principales características son rigidez axil, distonía de extensión del cuello y cierta rigidez y distonía de las extremidades. Esta diferenciación presentó problemas diagnósticos en unos cuantos pacientes de los autores cuyas alteraciones iniciaron a final del cuarto o quinto decenio. Para una revisión de la neuropatología y el tratamiento de estas dos enfermedades véase el capítulo 39.

Ramsay Hunt describió en 1917 la parálisis agitante juvenil. A juzgar por las descripciones, esta enfermedad se parece mucho a la de Parkinson del adulto. La evolución es de progreso lento. El examen de necropsia muestra en forma consistente enjutamiento de los núcleos lenticulares y pérdida de las grandes células del globo pálido, pero en un espécimen anatómico del laboratorio de van Bogaert (la edad de inicio fue siete años) se observó pérdida de células de la sustancia negra y el globo pálido. Cada vez se reconoce más este tipo de caso y es probable que se relacione con una variedad de parkinsonismo-distonía de inicio temprano que responde a L-dopa o con una de las mutaciones del gen Parkin que están surgiendo, como se comenta en el capítulo 39.

En los casos aislados de enfermedad de cuerpos de Lafora de la parte tardía de la vida (que se describió antes en este capítulo) puede haber rigidez, acinesia y temblor; pero el mioclono, las convulsiones y la demencia suelen dominar el cuadro clínico. Rara vez la enfermedad de Leigh (que se describirá más adelante en este capítulo) origina una rigidez extrapiramidal de evolución lenta durante la infancia tardía o la adolescencia con cavitación bilateral del putamen en las imágenes de CT.

El diagnóstico diferencial de las enfermedades mencionadas plantea ciertas dificultades. Durante muchos años el reconocimiento de la enfermedad de Hallervorden-Spatz fue un problema por la necesidad de contar con una prueba de laboratorio satisfactoria, pero ésta se simplificó gracias a la MRI. En general las semejanzas entre las enfermedades incluidas bajo la rúbrica de síndrome de Parkinson son más pequeñas que las diferencias. La enfermedad de Wilson, por ejemplo, comparte ciertos signos con la enfermedad de Parkinson, pero la apariencia de cada una es muy distinta en general. Las cualidades especiales de la expresión facial en la enfermedad de Wilson —así como la disartria, el temblor atáxico grave, la rigidez y la distonía— no se confunden con facilidad con la enfermedad de Parkinson. Más aún, en varias de las enfermedades de esta categoría puede haber mioclono y signos extrapiramidales como coreoatetosis, distonía y otros, que en esencia forman parte de la siguiente categoría de síndromes. Por tanto no debe insistirse en que cada enfermedad se ajuste en forma estricta a un síndrome clínico único.

Síndrome de distonía y corea y atetosis generalizadas

Como se indicó en el capítulo 4, los autores no consideran que las diferencias entre la distonía y la coreoatetosis sean fundamentales. Pueden verse todos los grados entre ambas si se examina a muchos pacientes con estos movimientos involuntarios; no es raro que también se observen los movimientos involuntarios más rápidos y sin patrón de la corea y el balismo. Aun temblor y mioclono pueden complicar el trastorno compuesto de los movimientos. En lo que respecta al tono muscular en los pacientes con atetosis y distonía, hay relaciones impredecibles de hipertonía e hipotonía.

Diversas enfermedades metabólicas hereditarias, todas ellas raras, se expresan a sí mismas por el síndrome de corea, atetosis y distonía.

Síndrome de Lesch-Nyhan e hiperuricemia Esta enfermedad metabólica rara se hereda como rasgo recesivo ligado a X. Aunque porta los nombres de Lesch y Nyhan (1964), Catel y Schmidt describieron antes la ocurrencia de uricemia en relación con espasticidad y coreoatetosis en la infancia temprana. En esencia es una coreoatetosis hereditaria con automutilación e hiperuricemia. Los niños afectados parecen normales al nacer y suelen desarrollarse de la manera esperada durante tres a seis meses. El retraso de la maduración aparece luego, al principio con hipotonía que más tarde cede el camino a la hipertonía. Además la conducta de los pacientes se vuelve anormal, con agresividad y acciones compulsivas. La automutilación, incontrolable, sobre todo de los labios, es un fenómeno temprano (durante el segundo y el tercer años), y más tarde sobrevienen espasticidad, coreoatetosis y temblor. La mayoría de estos niños aprende a caminar. El habla se retrasa y, una vez que se obtiene, es disártrica durante el tiempo de vida restante. El retraso mental que experimentan es moderadamente grave. En los pacientes que tienen más de 10 años de edad aparecen tofos gotosos en las orejas y el riesgo de nefropatía gotosa se incrementa. Las concentraciones séricas de ácido úrico se encuentran en los límites de 7 a 10 mg/100 ml.

En todos los casos típicos de esta enfermedad se encuentra deficiencia de la enzima fosforribosiltransferasa de hipoxantina y guanina (HPRT). El gen de la HPRT se encuentra en el cromosoma X (Xq 26-q 27) y el diagnóstico preciso de los varones afectados y los portadores puede establecerse mediante análisis del DNA. Como resultado de esta deficiencia la hipoxantina se secreta o cataboliza en xantina y ácido úrico. Los detalles de la anomalía bioquímica que produce la disfunción del sistema nervioso central aún no se aclaran.

En el diagnóstico diferencial debe considerarse retraso mental inespecífico con mordeduras de las manos y otras automutilaciones, atetosis por traumatismos del nacimiento y encefalopatías con enfermedad renal crónica. También se informó hiperuricemia en una familia con ataxia espinocerebelosa y sordera, y en otra con autismo y retraso mental, ninguna de ellas con el defecto enzimático de la enfermedad de Lesch-Nyhan. Como se mencionó, existen otros trastornos diversos del metabolismo de la purina y pirimidina, algunos de ellos con hiperuricemia, que se presentan como un síndrome neurológico similar al de Lesch-Nyhan.

Tratamiento El tratamiento con el inhibidor de la oxidasa de la xantina alopurinol, que bloquea las últimas etapas de la síntesis de ácido úrico, reduce la concentración de éste en la enfermedad de Lesch-Nyhan y previene la nefropatía uricosúrica, pero al parecer carece de efecto sobre los síntomas del CNS. El 5-monofosfato de guanosina y el 5-monofosfato de inosina, ambos deficientes en la enfermedad de Lesch-Nyhan, se reemplazaron sin beneficios para el paciente. Se logran buenos resultados transitorios con la administración de 5-hidroxitriptófano en combinación con L-dopa. Se informa que la flufenacina eliminó la automutilación después que el haloperidol fracasó para lograrlo. Los programas de modificación de la conducta pueden ser de cierta utilidad.

Calcificación de los vasos sanguíneos en los núcleos basales y el cerebelo (hipoparatiroidismo y síndrome de Fahr) Cierto grado de ferruginización y calcificación de los vasos sanguíneos de los núcleos basales ocurre en muchas personas ancianas (y en otros mamíferos) por lo demás normales. El empleo generalizado de los estudios de CT y MRI pone el trastorno a la luz cada vez con más frecuencia (fig. 37-9). Por lo general puede descartarse como un fenómeno del envejecimiento sin importancia clínica. Siempre debe considerarse anormal cuando se presenta de manera temprana durante la vida y su grado lo torna visible en las radiografías simples del cráneo. Fahr descubrió un caso adulto de este tipo por lo que a veces su nombre se añade al trastorno, pero éste se conocía mucho antes que su publicación apareciera y su relato añadió poco a los conocimientos de esta alteración.

Muchos autores llaman la atención sobre una forma de calcificación de los núcleos basales y el cerebelo en la que la coreoatetosis y la rigidez son marcadas. El estado clínico puede adoptar la forma de un síndrome parkinsoniano o de atetosis bilateral. Dos

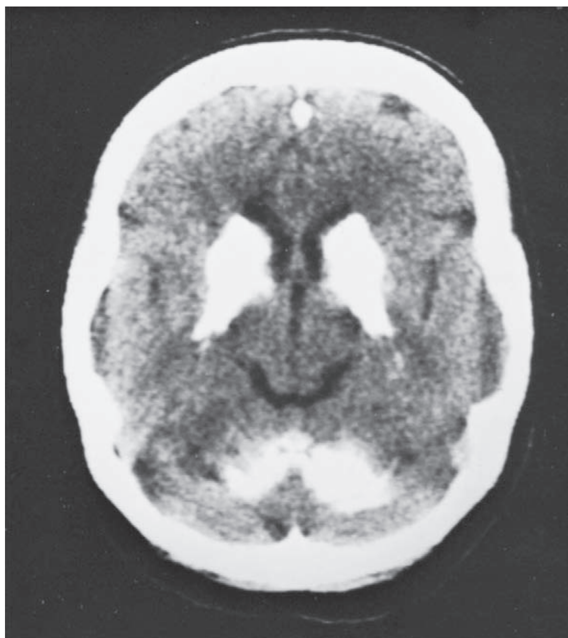


Figura 37-9. Calcificación nuclear basal y cerebelosa idiopática descubierta cinco años después del inicio de un síndrome de Parkinson de progreso lento en una mujer de 54 años de edad.

de los cuatro pacientes de los autores presentaron coreoatetosis unilateral, que fue sustituida de manera gradual por un síndrome parkinsoniano, y en otro de sus casos esporádicos la anormalidad inicial fue una distonía unilateral, que respondía a L-dopa. Algunos pacientes experimentan retraso mental y otros están intactos desde el punto de vista intelectual. Los autores observaron una forma familiar de calcificación nuclear basal-cerebelosa como rasgo autosómico recesivo. Inició en la adolescencia y al principio de la edad adulta, y sus manifestaciones clínicas fueron las de un síndrome complejo de coreoatetosis, temblor, ataxia y demencia. Las concentraciones séricas de calcio de los tipos de casos mencionados suelen ser normales y no hay una explicación para las calcificaciones. Esto fue cierto también en los casos de los autores. Una familia descrita por Martinelli y colaboradores presentó metabolismo anormal de la vitamina D como rasgo heredado en forma autosómica dominante.

En el hipoparatiroidismo (idiopático o adquirido) y el seudohipoparatiroidismo (enfermedad familiar rara que se caracteriza por los síntomas y los signos del hipoparatiroidismo relacionados con anomalías esqueléticas y del desarrollo definidas) la disminución de la concentración sérica de calcio induce no sólo tetania y convulsiones, sino a veces también coreoatetosis. Al parecer este último síntoma se debe a la calcificación de los núcleos basales, que se produce en cerca de la mitad de los pacientes. Además algunos individuos también exhiben signos de lesión cerebelosa.

Sly y colaboradores describieron la ocurrencia familiar (21 casos en 12 familias) de calcificación en los núcleos caudado y lenticular, los tálamos y la sustancia blanca del lóbulo frontal acompañada de osteopetrosis ("huesos marmóreos") y acidosis tubular renal. Clínicamente se observaron parálisis múltiples de nervios craneales —incluso atrofia óptica y retraso psicomotor e incapacidades del aprendizaje—, pero no signos extrapiramidales. Las parálisis de nervios craneales, que se deben a compresión ósea en los agujeros por los que los nervios pasan, fueron mucho menos graves que en las formas letales de osteopetrosis. El patrón de herencia de esta enfermedad es autosómico recesivo y se encontró que la anomalía básica era una deficiencia de la anhidrasa carbónica II en los eritrocitos y tal vez en el riñón y el encéfalo.

Otros trastornos metabólicos relacionados con coreoatetosis y distonía En casos excepcionales la lipofuscinosis ceroide del tipo de Kufs, la gangliosidosis GM_1, la leucodistrofia metacromática de inicio tardío, la enfermedad de Niemann-Pick (del tipo C), la enfermedad de Hallervorden-Spatz y la enfermedad de Wilson pueden presentarse con un síndrome del que la distonía o la atetosis es un componente importante. Por lo general se identifican otros elementos en el cuadro clínico, de modo que rara vez hay dudas persistentes respecto al diagnóstico correcto. Dal Canto y colaboradores describieron una variante de la lipofuscinosis ceroide neuronal en la que un niño y una niña de padres no judíos sin relación desarrollaron coreoatetosis y distonía graves a los seis o siete años de edad. Deterioro intelectual, anomalías de la marcha y convulsiones fueron otras características clínicas. La biopsia cerebral mostró inclusiones intraneuronales consistentes en cuerpos curvilíneos. Estas observaciones se inclinan en favor de la heterogeneidad nosológica entre los trastornos del almacenamiento neuronal que no es de glucolípidos.

La *acidemia glutárica* (del tipo I) es otro trastorno metabólico raro en el que coreoatetosis progresiva y distonía se añaden a la acidemia intermitente. En algunos casos también se presenta ataxia de los movimientos y un grado variable de retraso mental. Se encuentra ácido glutárico en la orina, lo mismo que sus metabolitos 3-OH glutarato y glutamato. El defecto básico reside en la deshidrogenasa de la glutaril-CoA, que se identifica en leucocitos, hepatocitos y fibroblastos. Desde el punto de vista neuropatológico hay pérdida de neuronas en los núcleos caudados, el putamen y los globos pálidos, con gliosis. Se dice que ocurre un cambio esponjoso que afecta la sustancia blanca.

Los lactantes con acidemia glutárica suelen presentar episodios súbitos de acidosis, coma y flacidez. Hay alteraciones iniciales en la MRI, que corresponden a la necrosis aguda de células nerviosas en los núcleos basales. Estas crisis pueden prevenirse y es posible que los lactantes tengan un desarrollo normal si el diagnóstico se establece antes de la aparición de signos neurológicos, por ejemplo, en un hermano de un niño afectado más grande, y el tratamiento se instituye con una dieta baja en proteínas, sobre todo en triptófano y glicina (Cho y col.).

Debe señalarse que los de tipo adquirido son mucho más frecuentes que los heredados. Se conoce un prototipo de atetosis después de la encefalopatía hipóxica del nacimiento, que causa *estado marmóreo* de los núcleos basales. Ésta es la base del síndrome doble de atetosis que suele manifestarse sólo después del primer año de la vida y persiste (pág. 878). Las compatibilidades sanguíneas Rh y ABO que inducen eritroblastosis fetal y *kernícterus* también pueden ocasionar atetosis bilateral casi en el mismo periodo de vida, pero este síndrome se distingue por sordera y parálisis de la mirada hacia arriba (pág. 878). Lo mismo sucede con la forma de Crigler-Najjar de hiperbilirrubinemia hereditaria, en la que el kernícterus (con ataxia o atetosis) raras veces puede aparecer hasta la infancia o la adolescencia; el defecto es de conjugación de glucuronato con bilirrubina. Más adelante en la vida, el síndrome de anticuerpo antifosfolípido puede inducir corea como una característica de presentación (véase pág. 735).

Por último, en el diagnóstico diferencial de síndromes coreoatetósicos o distónicos también deben figurar varias otras enfermedades raras, que sólo pueden clasificarse como degeneraciones heredofamiliares y que se comentan en el capítulo 39. El ejemplo que mejor se conoce es la distonía de torsión. Otro es la distonía familiar con ciertas características de enfermedad de Parkinson que responde muy bien a L-dopa (enfermedad de Segawa). En la página 913 se describe el síndrome característico de corea-acantocitosis. Pincus y Chutorian publicaron una coreoatetosis familiar no progresiva con inicio en la niñez temprana; en esta afección

solía haber signos cerebelosos concurrentes pero sin afección del intelecto. Es probable que este síndrome se herede con carácter autosómico recesivo. Mount y Reback reconocieron en 1940 una forma paroxística y en ocasiones cineciógena de *coreoatetosis familiar* y Lance la detalló después (pág. 68). Cabría preguntarse en retrospectiva si algunos de estos pacientes respondían a la dopamina. Los autores han observado ataques de este tipo en niños con "parálisis cerebral" como una manifestación de toxicidad a fenitoína (o carbamacepina); la disminución de la dosis suprimió los ataques. Sethi y colaboradores describieron el caso de un adulto con demencia y coreoatetosis, que simulaba corea de Huntington, en quien los ataques de náuseas, vómitos y letargo que experimentó durante la infancia se debieron a aciduria propiónica. El trastorno de los movimientos no apareció hasta que el paciente tenía 28 años de edad. En otros la corea comienza en la infancia y persiste a pesar del tratamiento. Los autores agruparon esta enfermedad con las otras coreas hereditarias (enfermedad de Huntington, neuroacantosis, calcificación familiar de los núcleos basales, enfermedad de Hallervorden-Spatz, corea acantocítica, atrofia dentadorrubrotalámica).

La mayor parte de las enfermedades que se mencionan antes ahora se clasifica como degenerativa y se discute en el capítulo 39.

SÍNDROMES DE HEMIPLEJÍA BILATERAL, CEGUERA CEREBRAL Y OTRAS MANIFESTACIONES DE DESCEREBRACIÓN (LEUCODISTROFIAS)

Este encabezado incluye los rasgos que caracterizan los trastornos de la sustancia blanca cerebral, mediante los cuales se expresa la mayor parte de las leucodistrofias familiares. Sin lugar a dudas algunas de las diversas variedades de leucodistrofia de aparición tardía son de origen metabólico y otras permanecen en un estado incierto. Los términos *metacromático*, *sudanófilo*, *ortocrómico*, etc., se refieren a productos distintivos de degeneración de la mielina y características de tinción (o falta de ella) de la sustancia blanca en las leucodistrofias individuales. Como se destacó, todas difieren de enfermedades de la sustancia gris cerebral (poliodistrofias), que tienen una forma de presentación diferente —son notables crisis convulsivas, mioclono, corea, coreoatetosis y temblor. En lugar de ello, el reconocimiento de todo el grupo de leucodistrofias se basa en síntomas y signos atribuibles a la interrupción de haces (corticoespinal, corticobulbar, peduncular cerebeloso, sensorial, fascículos longitudinales mediales) y vías visuales (nervio óptico, haz óptico, geniculocalcarina) y la frecuencia rara o ausencia de convulsiones, mioclono y anormalidades en espiga y onda en el EEG. Sin embargo, esta distinción no es infalible, en particular en las etapas tardías de la enfermedad.

El síndrome de espasticidad y rigidez progresiva con disartria espástica y parálisis seudobulbar presenta un problema diagnóstico difícil. De primera intención puede asumirse la presencia de un trastorno corticoespinal, sobre todo si los reflejos tendinosos son exagerados, pero a menudo los reflejos plantares flexores y los de la cara no se intensifican. Además es posible que ocurran posturas raras y un tipo de rigidez más plástica, compatible con un estado extrapiramidal. La combinación de ausencia o disminución de reflejos tendinosos y signo de Babinski, que indica una mezcla de lesiones corticoespinales y de nervios periféricos, es muy característica de leucoencefalopatía metacromática, suprarrenomieloneuropatía o degeneración combinada subaguda de la médula espinal (deficiencia de vitamina B_{12}). Estas combinaciones, con torpeza mental y demencia, caracterizan las formas leve y tardía de la leucodistrofia metacromática.

Las leucodistrofias que se evidencian sólo hasta la vida tardía poseen otro problema: la diferenciación clínica y radiológica de la esclerosis múltiple. En los casos de inicio temprano, en los que la mielina apenas comienza a formarse normalmente, la alteración metabólica puede causar hipomielinización (p. ej., enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher); en contraste, en los casos de aparición adolescente o adulta el proceso consiste en destrucción de la mielina ya formada. La simetría relativa y la progresión estable de los signos clínicos, la aparición tardía de alteraciones cognitivas (que no es característica de la esclerosis múltiple) y la degeneración simétrica y masiva de la sustancia blanca cerebral (a diferencia de las lesiones asimétricas y a menudo múltiples de la enfermedad desmielinizante) pueden ayudar a identificar las enfermedades metabólicas. En varias épocas de la vida, en particular en individuos jóvenes, se incluye en el diagnóstico diferencial el trastorno vascular raro llamado CADASIL (véase cap. 34); tarde en la vida, puede ser un problema distinguir un trastorno metabólico de la mielina de los múltiples infartos subcorticales de la enfermedad de Binswanger y de la rarefacción ubicua de las regiones periventriculares del encéfalo. Es menos difícil diferenciarlo de gliomatosis cerebral, linfoma del encéfalo y leucoencefalopatía multifocal progresiva, que afectan estructuras cerebrales o la sustancia blanca profundas.

Suprarrenoleucodistrofia (SLD, leucodistrofia sudanófila con bronceamiento de la piel y atrofia suprarrenal)

Esta combinación de leucodistrofia y enfermedad de Addison, que antes se incluía bajo el término enfermedad de Schilder, ahora se considera una encefalopatía metabólica independiente. Se transmite como rasgo recesivo ligado a X con una incidencia de 1 por cada 20 000 varones recién nacidos. El defecto básico es un trastorno de la oxidación de los peroxisomas de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), que produce su acumulación en el encéfalo y las glándulas suprarrenales (véanse las publicaciones de H. Moser y de Igarashi y col.). La proteína de membrana deficiente, codificada por un gen que se mapea en el cromosoma X28, es un transportador de membrana peroxisómica (ABCD1). El gen se localiza cerca del gen para la visión a colores. En la SLD típica ligada a X hay una incapacidad para metabolizar AGCML, pero fue una sorpresa que la afección no se debiera a una deficiencia enzimática. La clasificación moderna de la enfermedad la conceptúa como un trastorno de peroxisomas, organelos subcelulares que contienen numerosas enzimas. Esta asignación peroxisómica une la suprarrenoleucodistrofia con la enfermedad de Zellweger y Refsum.

Suele iniciarse entre los cuatro y los ocho años de edad, en ocasiones más tarde; es la forma más frecuente de este trastorno, sólo los varones se afectan con el síndrome completo (las mujeres portadoras pueden mostrar una mielopatía especial que se comenta más adelante). Los signos de insuficiencia suprarrenal o de lesión cerebral pueden ser los primeros en aparecer. En el caso de Siemerling y Creutzfeldt, el primer ejemplo registrado de este trastorno, el bronceado de la piel de las manos apareció a la edad de cuatro años; la cuadriparesia, con disartria y disfagia (es decir, parálisis seudobulbar), se evidenció a los siete años; una sola convulsión ocurrió a los ocho años de edad, y hacia los nueve años, poco antes de su fallecimiento, el paciente se encontraba *descerebrado* e incapaz de responder. En los casos observados por los autores las primeras anomalías se presentaron entre los 9 y los 10 años de edad, y tomaron la forma de vómitos episódicos, disminución del rendimiento escolar y cambios en la personalidad, con risas tontas inapropiadas y llanto. Después de un tiempo ocurrieron vómitos graves e incluso una crisis de colapso circulatorio, tras la cual la marcha se volvió inestable y los brazos se tornaron atáxicos, con temblor de

acción o de intención. Sólo entonces se evidenció el incremento de la pigmentación de la mucosa bucal y de la piel alrededor de los pezones y sobre codos, rodillas y escroto. En algunos casos después se observó *ceguera cortical*. Las etapas tardías se caracterizaron por hemiplejía bilateral (al principio asimétrica), parálisis seudobulbar, ceguera, sordera y trastorno de todas las funciones cerebrales superiores.

La gravedad de la enfermedad varía. Los autores cuidaron a varios adultos masculinos en quienes los síntomas cerebrales eran ligeros, lo que permitía un alto nivel de las funciones cognitivas; las principales manifestaciones consistieron en manías de la personalidad, marcha espástica, dificultad urinaria, insuficiencia testicular y calvicie. En cada familia hubo un hermano varón que murió en la niñez, ostensiblemente de insuficiencia suprarrenal.

Griffin y colaboradores describieron una forma espinal neuropática de la enfermedad (suprarrenomieloneuropatía, SMN). En sus pacientes las evidencias de insuficiencia suprarrenal estuvieron presentes desde el principio de la infancia, pero sólo durante el tercer decenio desarrollaron paraparesia espástica progresiva y polineuropatía hasta cierto punto leve. Debe hacerse notar que en ocasiones la espasticidad es asimétrica y la marcha puede tener un componente atáxico. Este cuadro neurológico, de tipo ligero y sin insuficiencia suprarrenal, es la forma en la que la enfermedad se presenta en las portadoras femeninas de la anormalidad genética (véase más adelante). Como la suprarrenoleucodistrofia, la SMN suele heredarse con un carácter específico de varones ligado a X. Sin embargo, los autores encontraron una familia grande con suprarrenomieloneuropatía en la que están afectados varones y mujeres en un patrón que sugiere herencia dominante. En los individuos afectados los AGCML muestran una elevación moderada y no hay pruebas de afección cerebral.

Moser y colaboradores, con base en criterios clínicos y bioquímicos, definieron los subtipos de suprarrenoleucodistrofia (SLD):

1. Una degeneración progresiva de la sustancia blanca cerebral en varones jóvenes, a menudo con ceguera cortical —el tipo clásico, que corresponde a la mitad de todos los casos (fig. 37-10).
2. Una forma intermedia en varones jóvenes o adultos jóvenes con afección cerebral y raquídea (5% de los casos).
3. Una degeneración progresiva de haces de la médula espinal en varones adultos (25% de los casos).
4. Una paraparesia espástica crónica leve, no progresiva, en *mujeres heterocigotas portadoras* (10% de casos).
5. Casos familiares de enfermedad de Addison sin afección neurológica en varones (10%).
6. Quizás, en lactantes varones, una forma que se origina al nacer (p. ej., enfermedad de Zellweger).

Como ilustración de la variabilidad en la presentación entre los familiares Marsden y colaboradores, y más adelante Kobayashi y sus colegas describieron un síndrome pontocerebeloso familiar, y Ohno y colaboradores informaron un caso esporádico de suprarenoleucodistrofia que se presentó como atrofia olivopontocerebelosa. Moser encontró formas cerebrales solas en 30%, suprarrenomieloneuropatía sola en 20% y formas cerebral y mielopática infantil combinadas en la mitad restante.

Heterocigotos del sexo femenino Se ha dicho que las manifestaciones neurológicas se desarrollan hasta en 50% de las mujeres portadoras, pero la cifra es inferior según la experiencia de los autores con los hermanos de los pacientes afectados. La presentación de *paraparesia espástica* tiende a ocurrir más tarde, por lo general en el tercero o cuarto decenio, y la progresión suele ser lenta, pero se conoce un informe de inicio explosivo (cap. 44). Como ya se mencionó, la esclerosis múltiple es la principal consideración en el diagnóstico diferencial, en particular porque 20% de los heterocigotos muestra cambios en la sustancia blanca en la MRI cerebral.

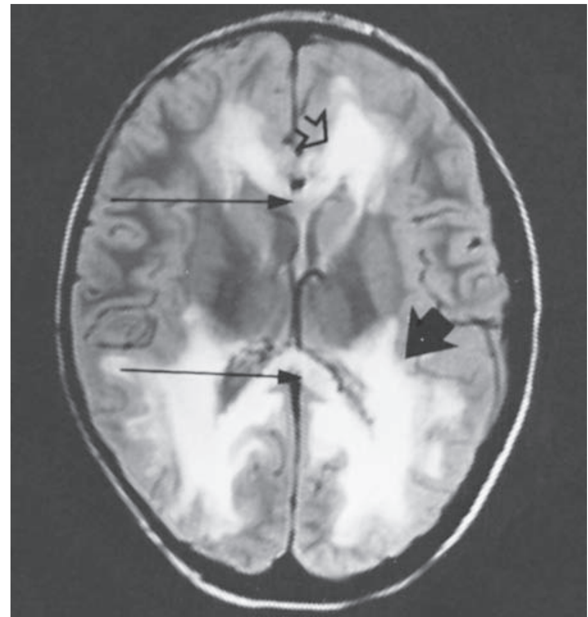


Figura 37-10. Leucodistrofia suprarrenal en un niño de 7 años. Áreas confluentes de señal aumentada comprometen la sustancia blanca frontal, occipital y parietal (*flecha gruesa*) y las porciones anterior y posterior del cuerpo calloso (*flechas largas delgadas*). (Con autorización de Bisese JH: *Cranial MRI*. New York, McGraw-Hill, 1991.)

La insuficiencia suprarrenal manifiesta es rara en las portadoras femeninas, pero el pelo de la cabeza puede ser escaso como una manifestación tenue de hipofunción suprarrenal.

Desde el punto de vista anatomopatológico, en los casos clásicos ocurre una degeneración masiva de la mielina, con frecuencia en forma asimétrica en varias partes del cerebro, el tallo cerebral, los nervios ópticos y en ocasiones en la médula espinal (fig. 37-10). Productos de degradación de la mielina (sudanófilo-positivos) se observan en los macrófagos en lesiones recientes —es decir, desmielinización sudanófila. Hay gliosis astrocítica extensa. Los axones están dañados, pero en menor grado. La corteza de las glándulas suprarrenales está atrofiada y las células y los histiocitos invasores contienen un material lípido anormal. Los testículos muestran fibrosis intersticial notable y atrofia de los túbulos seminíferos. En la microscopia electrónica, los macrófagos del cerebro y las suprarrenales y las células de Leydig de los testículos contienen inclusiones citoplásmicas laminares características.

Diagnóstico de laboratorio El marcador de laboratorio específico es un exceso de AGCML y tres mediciones tienen valor particular: el valor absoluto de ácido hexacosanoico (C26), la relación de C26 con el ácido tetracosanoico (C26:C24) y de C26 con el ácido docosanoico (C26:C22) en plasma, eritrocitos, leucocitos o fibroblastos cultivados, como lo detallaron A. B. Moser y colegas. Ello indica la falla bioquímica básica en esta enfermedad, o sea, oxidación defectuosa de ácidos grasos dentro de los peroxisomas. Si se llevan a cabo pruebas en fibroblastos de la piel y en plasma, 93% de las mujeres portadoras mostrará AGCML anormales. La MRI del cerebro es anormal en la mayoría de los pacientes con síntomas cerebrales y en una proporción de otros.

Otros datos importantes de laboratorio consisten en concentraciones séricas bajas de sodio y cloruro, y elevación de las de potasio, que reflejan atrofia de las glándulas suprarrenales. Esta última resulta en excreción reducida de corticoesteroides, concentraciones séricas de cortisol bajas y falta de incremento de los 17-hidroxicetoesteroides tras la estimulación con ACTH. Las proteínas del CSF pueden estar elevadas.

Tratamiento La terapéutica de restitución suprarrenal prolonga la vida y en ocasiones logra una remisión neurológica parcial. Se dice que una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados y sin ácidos grasos de cadena larga retarda el progreso de la enfermedad cuando se administra antes de los seis años de edad. El trasplante de médula ósea, hasta la fecha practicado en más de 50 niños, es el único tratamiento comprobado que estabiliza la enfermedad y revierte algunas de las alteraciones en la MRI. Se recomiendan las revisiones de van Geel y colegas y de Moser, el principal investigador en el campo, que resumen el diagnóstico y el tratamiento.

Leucodistrofia metacromática (LDM) juvenil y del adulto En una sección anterior se describió esta forma de leucodistrofia en relación con los trastornos metabólicos hereditarios de la infancia tardía y la niñez temprana. Se comenta de nuevo aquí a fin de insistir en que la enfermedad puede iniciarse casi a cualquier edad. Las formas juveniles pueden comenzar entre los 4 y 12 años de edad, y las del adulto entre la mitad de la adolescencia y el séptimo decenio. Las mutaciones que dan lugar a estas diversas formas se describen en la sección anterior respecto a LDM. Es probable que algunos de los casos esporádicos publicados en adultos sean ejemplos de esclerosis múltiple cerebral, pero los autores, como otros, han visto pacientes de LDM que se presentaron tan tarde como en la madurez. Casi en todos los casos, como los de Turpin y Baumann, el cuadro clínico fue de declinación intelectual o anormalidad conductual de evolución lenta, seguida de debilidad espástica, hiperreflexia, signos de Babinski y marcha rígida de pasos cortos con polineuropatía o sin ella. El diagnóstico erróneo de enfermedad psiquiátrica es frecuente en ausencia de signos neurológicos francos. Conforme la enfermedad progresa durante un periodo de tres a cinco años puede haber pérdida de la visión y el habla, luego de la audición y por último de un estado de descerebración virtual.

En algunos de estos casos es imposible distinguir la enfermedad de la sustancia blanca de la de Pelizaeus-Merzbacher y de Cockayne, descritas en la sección precedente.

Leucodistrofia ortocromática Se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos, también llamados leucodistrofia no metacromática, en los que aún no se identifica un defecto enzimático o característica de tinción especiales ni sustancia blanca degenerada. Más aún, casi todos han sido esporádicos, lo que oculta la nosología del proceso. Un tipo se vincula con ataxia cerebelosa y demencia; se describen otros casos en adultos en los que la epilepsia se acompañó de un tipo de demencia del lóbulo frontal. Una característica sorprendente, como en los casos de Letournel y colegas, es una MRI normal aun con la secuencias FRAIL más sensibles.

Xantomatosis cerebrotendinosa Es probable que esta enfermedad rara se transmita mediante un gen autosómico recesivo. Suele iniciar en la infancia tardía con cataratas y xantomas de las vainas tendinosas y los pulmones. Conforme progresa, la dificultad para aprender, el trastorno de la memoria de retención y los déficit de la atención y de la percepción visuoespacial (primeras manifestaciones neurológicas) dan paso a demencia, marcha atáxica o atáxica-espástica, disartria y disfagia, y polineuropatía. En las etapas tardías (después de 5 a 15 años) el paciente queda recluido en cama y por completo inerme; la muerte sobreviene entre los 20 y los 30 años de edad. En otros casos la evolución clínica es mucho más benigna. La exploración neuropatológica muestra cúmulos de colesterol cristalino en el tallo cerebral y el cerebelo, y a veces en la médula espinal, con destrucción simétrica de la mielina en las mismas regiones. Las lesiones pueden verse en los estudios de CT y MRI.

El defecto básico reside en la síntesis de los ácidos biliares primarios, lo que ocasiona aumento de la producción hepática de colesterol y colestanol, que se acumulan en el encéfalo y los tendones. Las concentraciones séricas de colesterol son normales en la mayor parte de los casos, pero llegan hasta 450 mg/100 ml en otros. Los xantomas tendinosos contienen colesterol, 4 a 9% del cual es colestanol (dihidrocolesterol), según los estudios de Moser. Las concentraciones de colestanol en el suero y los eritrocitos están incrementadas. Las mismas concentraciones elevadas se encuentran en los sujetos heterocigotos.

Tratamiento Tanto los signos corticoespinales y cerebelosos como la demencia remitieron en respuesta al tratamiento prolongado con ácido quenodesoxicólico, 750 mg al día, en 10 de los 17 pacientes que Berginer y colaboradores vigilaron. Este fármaco corrige la síntesis defectuosa de ácidos biliares y restaura la concentración baja de ácido quenodesoxicólico. De manera ideal el tratamiento debe iniciarse antes que los síntomas neurológicos aparezcan (Meiner y col.).

ACCIDENTES VASCULARES CEREBRALES EN RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

En el capítulo 34 se destacó que de tiempo en tiempo ocurren apoplejías en niños y adultos jóvenes, que con frecuencia se deben a trastornos hereditarios del sistema de coagulación tipificados por deficiencia de proteína C, pero también a varias otras alteraciones metabólicas entre ellas el trastorno mitocondriásico MELAS. Entre las múltiples causas, en el diagnóstico de estos casos siempre deben considerarse tres enfermedades metabólicas: *homocistinuria, enfermedad de Fabry* y *deficiencia de oxidasa de sulfito*. Otras menos comunes son *enfermedad de Tangier* e *hipercolesterolemia familiar.* La apoplejía en personas jóvenes también es una característica central del trastorno mitocondriásico MELAS, que se comenta más adelante en este capítulo, y de la microvasculopatía determinada genéticamente CADASIL (pág. 707).

Homocistinuria Esta aminoaciduria se hereda como rasgo autosómico recesivo y simula enfermedad de Marfan. Hábito alto y delgado, gran longitud de las extremidades, en ocasiones escoliosis y aracnodactilia (dedos de las manos y de los pies largos a manera de patas de araña), músculos delgados pero no débiles, choque de las rodillas, arco del pie muy alto y cifosis son las características esqueléticas típicas. Pelo escaso, rubio y quebradizo, enrojecimiento malar y *livedo reticularis* son manifestaciones dérmicas frecuentes y puede ocurrir luxación de uno a ambos cristalinos (por lo general hacia abajo), que imparte un aspecto trémulo a los iris (iridodenesis). La única anomalía neurológica es retraso mental, casi siempre de grado leve, que distingue este síndrome de la enfermedad de Marfan, en la que el intelecto no se trastorna.

Los cambios en los vasos sanguíneos —engrosamiento y fibrosis de las arterias coronarias, cerebrales y renales— tienden a ser una manifestación tardía de la enfermedad. Se observa una anomalía de las plaquetas que favorece la formación de coágulos y trombosis de las arterias cerebrales. Algunos pacientes fallecen por oclusiones coronarias durante la adolescencia y las lesiones miocárdicas pueden ser el origen de la embolia de las arterias cerebrales.

La homocistina está elevada en la sangre, el CSF y la orina. Esto se debe a una deficiencia hereditaria de la sintetasa de cistationina que resulta en formación inadecuada de cistationina, sustancia esencial para muchos tejidos, aun los del encéfalo. Ésta puede ser la explicación del retraso mental. También las concentraciones plasmáticas de metionina se elevan. Los infartos cerebrales se relacionan claramente con oclusiones arteriales y trombóticas y embólicas. La administración de una dieta baja en metionina y de grandes dosis de piridoxina (una coenzima de la sintetasa de cistationina) (50 a 500 mg) reduce la excreción de homocistina. Si ocurrieron lesiones vasculares, es probable que los anticoagulantes prevengan oclusiones adicionales.

La homocistinuria también puede ser una expresión de deficiencia de reductasa de 5,10-metilenetetrahidrofolato. Una vez más las manifestaciones clínicas consisten en lesiones vasculares cerebrales múltiples, demencia, epilepsia y polineuropatía. Esta última parece deberse a una deficiencia coincidente de ácido fólico, pero en algunos casos tal vez sea causada por la administración crónica de fenitoína (Nishimura y col.).

En fecha reciente se reconoció que aumentos mucho más ligeros de la homocistina sérica contribuyen al riesgo de coronariopatía y apoplejía en personas normales por otra parte.

Enfermedad de Fabry (enfermedad de Anderson-Fabry, lipidosis distrófica hereditaria) Esta enfermedad, conocida también como *angioqueratoma corporal difuso*, se hereda como rasgo recesivo ligado a X. Se observa en forma completa en varones e incompleta en mujeres portadoras. El déficit primario se encuentra en la enzima galactosidasa alfa A, el resultado de la acumulación de trihexosidasa de ceramida en las células endoteliales, periteliales y de músculo liso de los vasos sanguíneos, así como en las células tubulares y glomerulares renales y otras vísceras, y en las neuronas de muchas partes del sistema nervioso (núcleos hipotalámicos y amigdaloides, sustancia negra, núcleos reticulares y otros núcleos del tallo cerebral, las astas anterior e intermediolateral de la médula espinal, los ganglios simpáticos y de la raíz dorsal).

La enfermedad se manifiesta clínicamente durante la infancia o la adolescencia, con dolores lancinantes y disestesias intermitentes de las extremidades. Una característica notable de esos dolores es su aparición ante la fiebre, el clima cálido y el ejercicio enérgico. No suele haber pérdidas sensoriales, pero en una serie de casos de los autores se registraron trastornos vegetativos. Muchos años después la afección vascular difusa produce hipertensión, lesión renal, cardiomegalia e isquemia miocárdica. Ocurren infartos trombóticos en el encéfalo durante los primeros años de la vida adulta. Se descubren casos ocasionales en la vida adulta con alteraciones confluentes de la sustancia blanca cerebral en la MRI y problemas progresivos como disartria.

Los angioqueratomas característicos tienden a ser más notables periumbilicalmente y semejan angiomas pequeños que se obliteran un poco con la presión. Desnick y colegas revisaron los hallazgos neurológicos, neuropatológicos y bioquímicos en esta enfermedad, y Cable, Kolodny y Adams escribieron informes de los aspectos autónomos.

Tratamiento En la actualidad se dispone de restitución enzimática administrada por venoclisis. Los dos estudios clínicos principales de este tratamiento, resumidos en un editorial por Pastores y Thadhani, se condujeron en forma muy diferente. Ambos mostraron una mejoría de la función renal y de otros órganos pero sólo uno mostró una disminución del dolor neuropático y en ninguno se estudió el riesgo de accidente vascular cerebral. Como la terapéutica de restitución enzimática para la enfermedad de Gaucher, el tratamiento prolongado es caro; no obstante, algunas pruebas de los estudios clínicos citados indican que ciertos aspectos de la enfermedad son reversibles.

Las características neuropáticas dolorosas por las que los autores atendieron varios casos se discuten con las polineuropatías en la página 1159.

Deficiencia de oxidasa de sulfito Este trastorno se describió en forma breve con los trastornos metabólicos neonatales (pág. 804). Shih y colaboradores registraron la ocurrencia de accidente vascular cerebral como complicación de este trastorno. Un niño de 4.5 años de edad, cuyo desarrollo se retrasó desde el nacimiento (experimentó convulsiones y opistótonos), se volvió hemipléjico. Otro niño no emparentado, al parecer normal hasta los dos años de edad, ingresó al hospital con fiebre, confusión, convulsiones generalizadas, hemiplejía derecha y afasia (hemiplejía infantil); más tarde se descubrió subluxación de los cristalinos (hacia arriba). Se observó una concentración elevada de sulfito y tiosulfito, y un aminoácido anormal, *S*-sulfocisteína, en la sangre. Un niño pareció responder a la dieta baja en aminoácidos sulfurados.

CAMBIOS EN LA CONDUCTA Y EL INTELECTO COMO MANIFESTACIONES DE ENFERMEDAD METABÓLICA HEREDITARIA

Aunque raras entre los grandes números de adolescentes mal adaptados, sociopáticos y psicóticos, ciertas enfermedades metabólicas pueden producir trastornos serios de la función mental y la conducta. El diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades metabólicas son tan especiales que algunas observaciones particulares resultan apropiadas.

Todas las enfermedades metabólicas de la infancia tardía y la adolescencia pueden compartir en algún grado propiedades como trastornos de la conducta, el pensamiento, los sentimientos y las reacciones emocionales. Por lo general se presentan más tarde en la adolescencia y la vida adulta y evolucionan con más lentitud que las formas de la niñez. Las más obvias y que se identifican con mayor facilidad de estas alteraciones ocurren en la esfera cognitiva, es decir, reducción de la capacidad para aprender y recordar, calcular, resolver problemas y ejercitar las capacidades verbales. Las anormalidades conductuales más problemáticas son impulsividad, pérdida del autocontrol y conducta antisocial. Ciertas formas de estas alteraciones se atribuyen a los sistemas integrados de módulos de neuronas cerebrales y se reconocen como déficit neurológicos especiales, como el estado amnésico, la afasia, la discalculia y la desorientación visuo-perceptual. Cada uno de estos fenómenos tiene su propia anatomía cerebral, como se señaló en el capítulo 22, y el estado que se conoce como demencia comprende diversos grados y combinaciones de estas anomalías.

Las funciones intelectuales están poco desarrolladas en la infancia temprana; por ello es difícil determinar las cualidades normales de la mente en este grupo de edad. La lentitud en el aprendizaje, en la adquisición de funciones del lenguaje y en otros aspectos puede interpretarse como retraso mental. Hasta la edad escolar, estas funciones intelectuales aún no se desarrollan lo suficiente para permitir reconocer este curso regresivo. Sólo en la niñez tardía se distinguen con claridad el retraso mental y la demencia, y es factible medirlos mediante pruebas estandarizadas. Mucho menos tangibles son los cambios sutiles en la personalidad y la conducta que deben juzgarse siempre en contraste con los estándares del grupo cultural del que el paciente es miembro.

El principio que la mayoría de los neuropsiquiatras sigue para seleccionar de una gran cantidad de adolescentes maladaptados a los que tienen enfermedad encefálica metabólica consiste en que tal alteración causará tarde o temprano una *regresión de las funciones cognitivas e intelectuales*. La esquizofrenia y la psicosis maniacodepresiva, y las sociopatías y los trastornos del carácter son mínimos o no se presentan. Esto no quiere decir que los cambios de la personalidad y los trastornos emocionales no ocurran en las encefalopatías metabólicas; desde luego que se producen. Sin embargo, su reconocimiento depende más de la demostración de fallas de la memoria, trastornos del pensamiento, incapacidad para aprender y pérdida de las capacidades verbales y aritméticas, muchas de las cuales se miden en forma cuantitativa mediante pruebas de la inteligencia. La aparición de signos piramidales, afasia, apraxia, ataxia o arreflexia siempre los sitúa aparte.

Si se revisan todas las enfermedades descritas en este capítulo y se seleccionan las que pueden mostrar *regresión temprana de la función cognitiva relacionada con cambios de la personalidad y alteraciones de la conducta* —enfermedades que pueden acompañarse de otras anomalías neurológicas—, las siguientes ameritan una consideración especial:

1. Enfermedad de Wilson.
2. Degeneración pigmentaria de Hallervorden-Spatz.
3. Epilepsia mioclónica de cuerpos de Lafora.
4. Lipofuscinosis neuronal ceroide de inicio tardío (forma de Kufs).
5. Enfermedad de Gaucher juvenil y del adulto (del tipo III).
6. Algunas de las mucopolisacaridosis.
7. Suprarrenoleucodistrofia.
8. Leucodistrofia metacromática.
9. Gangliosidosis GM_2 del adulto.
10. Mucolipidosis I (sialidosis del tipo I).
11. Trastorno no wilsoniano del cobre (deficiencia hereditaria de ceruloplasmina).

En cada una de las enfermedades anteriores, la demencia y los trastornos de la personalidad pueden desarrollarse de modo gradual y persistir durante muchos meses, y aun durante un año o dos, antes que otros signos neurológicos aparezcan. Deben buscarse con sumo cuidado los signos más incipientes de trastornos de los movimientos y otras anomalías neurológicas, que aclaran de manera notable el problema diagnóstico. Una regla segura consiste en asumir que si hay cambios mentales y de la personalidad en cada una de las enfermedades mencionadas, otros trastornos neurológicos sutiles deben coexistir. El empleo frecuente de fármacos neurolépticos, que ocasionan discinesia tardía, es el obstáculo principal para aplicar esta regla. El diagnóstico diferencial incluye varios de los trastornos del desarrollo, sobre todo autismo y síndrome de Rett.

FORMAS DEL ADULTO DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

Los límites crecientes y la precisión de las pruebas bioquímicas y citológicas sacan a la luz diversas enfermedades metabólicas hereditarias que a veces inician durante la vida adulta. Tales trastornos, aunque poco frecuentes, son importantes porque deben incluirse en el diagnóstico diferencial de las enfermedades degenerativas y las atrofias, para las que empiezan a encontrarse explicaciones. En el diagnóstico diferencial además debe considerarse un grupo de trastornos mitocondriásicos, que se discute más adelante en este capítulo.

En el último decenio o dos, los autores observaron personalmente o conocieron por algún otro medio ejemplos de las siguientes enfermedades metabólicas cuyo inicio ocurrió en la adolescencia tardía o la vida adulta:

1. Leucoencefalopatía metacromática.
2. Suprarrenoleucodistrofia.
3. Leucodistrofia de cuerpos globoides (enfermedad de Krabbe).
4. Forma de Kufs de la lipofuscinosis neuronal ceroide.
5. Gangliosidosis GM_2.
6. Enfermedad de Wilson.
7. Enfermedad de Leigh.
8. Enfermedad de Gaucher.
9. Enfermedad de Niemann-Pick.
10. Encefalopatía mucopolisacárida.
11. Mucolipidosis del tipo I.
12. Polineuropatías (enfermedad de Andrade, enfermedad de Fabry, porfiria, enfermedad de Refsum).
13. Enfermedades mitocondriásicas, en particular oftalmoplejía progresiva externa y enfermedad de Leigh.

En las formas encefalopáticas de las enfermedades metabólicas y mitocondriásicas, el diagnóstico suele establecerse sólo después que los síntomas están presentes durante meses o años, y que la enfermedad se confundió con otros trastornos, en particular depresión o una demencia degenerativa. Es posible que ocurriera incluso una psicosis franca en relación con alguno de estos trastornos, pero se acepta que esas ocurrencias son raras. Por ejemplo, un paciente de los autores con leucodistrofia metacromática, un varón de 30 años de edad, empezó a fracasar en los años universitarios y más tarde no pudo conservar su trabajo a causa de descuidos y errores durante su desempeño, e indiferencia, irritabilidad y terquedad (fenómenos que pudieron conducir al diagnóstico de demencia leve). Sólo cuando se identificaron signos de Babinski y pérdida de los reflejos tendinosos en las piernas se pensó en el diagnóstico por primera vez. Para entonces había estado enfermo durante casi 10 años. Bosch y Hart describieron el caso de un paciente en quien la demencia inició a los 62 años de edad y llamaron la atención sobre otros 27 casos de leucoencefalopatía metacromática de inicio en la vida adulta (véanse también los siete casos de Turpin y Baumann). En los casos de presentación en la vida adulta no suele haber signos manifiestos de neuropatía, pero el EMG y las biopsias del nervio ciático poplíteo externo descubren las anomalías características.

Uno de los pacientes adultos con enfermedad de Wilson ingresó a un hospital psiquiátrico a causa de sus tendencias paranoides y sus peleas con los miembros de la familia; al principio la presencia de temblor y rigidez leve de las extremidades se atribuyó a los fármacos del grupo de la fenotiacina. En algunos de los casos de Griffin de suprarrenomieloneuropatía las principales manifestaciones clínicas fueron debilidad espástica de las piernas y ataxia sensorial que progresaron durante varios años; se sospechó degeneración espinocerebelosa. Uno de los pacientes de los autores con enfermedad del almacenamiento de lípidos del tipo de Kufs empezó a deteriorarse mentalmente al principio de la edad adulta y más tarde mostró rigidez creciente con posturas atetósicas de las extremidades y dificultades para caminar; sucumbió a su enfermedad al cabo de más de 10 años. Otro paciente reciente con enfermedad de Kufs presentó a los 51 años dificultad visual vaga, seguida por espasticidad de las piernas, desinhibición conductual y demencia que abarcó seis años. Josephs y colegas describieron dos pacientes de cinco con enfermedad de Niemann-Pick tipo C de inicio en la vida adulta que tenían una psicosis que se inició a los 61 y 27 años respectivamente.

Los autores observaron ataxia cerebelosa, polimioclono y ceguera progresiva en adolescentes y adultos con una variante de gangliosidosis GM_2; el indicio para el diagnóstico lo proporcionaron manchas maculares rojo-cereza. En el último decenio se publicaron varios de estos casos, en particular en japoneses (Miyatake y col.). También son notables nueve casos de una ataxia espinocerebelosa de cuatro familias judías Ashkenazi con demencia o psicosis de inicio en adultos descritos por Wilner y colegas. Asimismo, en el servicio de los autores se presentaron dos adultos con atrofia muscular espinal progresiva que se comprobó que tenían esta misma deficiencia de hexosaminidasa GM_2; el proceso casi no se diferenció clínicamente de una forma de neurona motora baja de progreso muy lento de enfermedad de neurona motora (como la enfermedad de Kugelberg-Welander en adolescentes), pero no tenían alteraciones maculares y mostraban las características adicionales de ataxia y una psicosis intermitente y atípica.

La demencia, la atrofia óptica, la ataxia cerebelosa leve y los signos corticoespinales fueron característicos de varios pacientes con enfermedad de Leigh observados por los autores que sobrevivieron en un estado de desamparo relativo durante casi 20 años. Kalimo y colaboradores informaron el caso de una familia similar. Un síndrome corticoespinal asimétrico con arreflexia avanzó con tanta lentitud en una paciente de los autores con enfermedad de Krabbe que no quedó inválida hasta que pasó de los 60 años de edad.

Otro paciente de los autores, un adolescente con mioclono difuso grave y convulsiones y deterioro intelectual ligero, después de varios años resultó tener una de las variantes raras de la enfermedad de Gaucher. Otro que experimentaba demencia, rigidez, coreoatetosis, ataxia cerebelosa ligera y signos de Babinski presentó una

variante de la enfermedad de Niemann-Pick. Durante muchos años los autores tuvieron bajo observación a una familia con enfermedad de Gaucher, varios miembros de ella desarrollaron convulsiones, mioclono generalizado, parálisis supranucleares de la mirada y ataxia cerebelosa al principio de la edad adulta (Winkelman y col.). La enfermedad de Gaucher rara vez puede relacionarse con un síndrome parkinsoniano temprano y grave.

Los autores encontraron evidencias de laboratorio de insuficiencia suprarrenal en varios varones jóvenes con lesiones de la sustancia blanca de los lóbulos frontales y otras partes del cerebro; no presentaban bronceamiento de la piel y con anterioridad se estableció el diagnóstico de esclerosis múltiple. Eldridge y colaboradores describieron una gran genealogía con degeneración no inflamatoria diseminada de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa; se creyó que los miembros de esta familia experimentaban esclerosis múltiple antes que un patrón de herencia autosómica dominante se hiciera evidente (tal vez CADASIL, pág. 707). Casos como éstos pueden encontrarse en las clínicas de esclerosis múltiple. La suprarrenoleucodistrofia que se manifiesta en la edad adulta como síndrome espinocerebeloso u olivopontocerebeloso ya se mencionó.

Estas formas raras de enfermedad metabólica hereditaria son notables por su cronicidad y por la prominencia temprana de un síntoma o un síndrome neurológico particular. Sin embargo, una vez que la enfermedad se establece, casi siempre hay evidencias de afección de múltiples sistemas neuronales, que se reflejan en demencia sutil o manifiesta, trastornos del carácter o signos que pueden referirse a estructuras cerebelosas, piramidales, extrapiramidales, visuales y de nervios periféricos. *Esta multiplicidad de afección del sistema neuronal es mucho más una característica de las enfermedades metabólicas hereditarias que de las enfermedades degenerativas y la identificación de esta afección siempre debe desencadenar la búsqueda de un trastorno metabólico hereditario*.

Si se consideran desde otra perspectiva, ciertos síntomas clínicos notables que se atribuyen con mayor frecuencia a enfermedades comunes del sistema nervioso de adultos, como esclerosis múltiple y ateroesclerosis, en ocasiones resultan de un error innato del metabolismo. Estos casos raros se clasifican por sus principales características en el cuadro 37-8 adoptado de Grey y colaboradores.

Cuadro 37-8
Principales síntomas de enfermedades metabólicas hereditarias de inicio en adultos

Demencia y psicosis
- Enfermedad de Kufs
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
- Enfermedad de Wilson
- Suprarrenoleucodistrofia
- Leucodistrofia metacromática
- Aceruloplasminemia

Enfermedad de neurona motora
- Gangliosidosis GM_2
- Enfermedad de poliglucosano

Coreoatetosis
- Enfermedad de Wilson
- Gangliosidosis GM_2
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

Ataxia
- Aceruloplasminemia
- Abetalipoproteinemia
- Gangliosidosis GM_2
- Enfermedad de Hartnup
- Sialidosis
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

Leucodistrofia
- Enfermedad de Krabbe
- Leucodistrofia metacromática
- Suprarrenoleucodistrofia
- Leucodistrofia ortocromática

Accidentes vasculares cerebrales
- Enfermedad de Fabry
- Homocistinuria
- MELAS[a]

[a] Encefalomiopatía mitocondriásica, acidosis láctica y accidente vascular cerebral.
FUENTE: adaptado con autorización de Grey y colaboradores.

Para reiterar, al aforismo mencionado que señala que la afección de fascículos (corticoespinales, cerebelosos, pedunculares, sensoriales, nervios ópticos) indica una leucodistrofia y que los signos de "sustancia gris" (convulsiones, mioclono, demencia, lesiones de la retina) corresponden a una poliodistrofia es útil sobre todo en las etapas tempranas de una afección. Algunas de las enfermedades por depósito lisosómico afectan galactolípidos (galactocerebrósidos y sulfátidos) y gangliósidos; en consecuencia se afectan tanto la sustancia blanca como la gris. Como se mencionó, el artículo de Turpin y Baumann es interesante cuando este grupo de enfermedades se considera desde el punto de vista estrictamente psiquiátrico.

Para concluir esta última sección, que clasifica las enfermedades metabólicas monogenéticas hereditarias según sus características clínicas sobresalientes, el lector cuidadoso apreciará su artificialidad. Casi todas las enfermedades de cada una de las categorías pueden presentar alguna anomalía neurológica distinta a las que se enfatizaron, de modo que el número potencial de variaciones es casi ilimitado. Sin embargo, cabe esperar que el plan que aquí se presenta —considerar estas enfermedades con respecto a los periodos de edad y las relaciones sindromáticas— será de valor heurístico y facilitará el estudio clínico de esta parte en extremo difícil de la medicina neurológica.

TRASTORNOS MITOCONDRIÁSICOS

Como en el caso de los trastornos metabólicos del sistema nervioso, las enfermedades que se incluyen bajo este encabezado son tan diversas y abarcan tantas partes del sistema nervioso que las entidades clínicas mediante las que se identifican no pueden asignarse con facilidad a cualquier otra parte de este libro. Sin embargo, las relaciones sobrepuestas complejas de estas enfermedades son diferentes a las entidades clínicas definidas más frecuentes que se deben a mutaciones genéticas nucleares. Su diversidad es obvia no sólo en ciertos detalles de sus presentaciones clínicas sino también en la edad a la que se tornan aparentes por primera vez los síntomas y —lo más intrigante— en ocasiones en el inicio repentino de sus manifestaciones neurológicas. Es factible comprender casi toda esta variabilidad por los principios de genética mitocondriásica delineados en la sección de introducción de este capítulo. Tiene particular importancia el mosaicismo de las mitocondrias dentro de las células y de una a otra y la participación crucial que los organelos tienen en el metabolismo energético oxidativo que apoya la función de las células en todos los órganos. Por fortuna para los clínicos, las más importantes de estas enfermedades se expresan en varios síndromes centrales reconocibles y unas cuantas variantes de ellos. A fin de designar los principales síndromes mitocondriásicos suelen utilizarse varios acrónimos formados con las letras iniciales (en inglés) de las principales características clínicas: EMFRR, MELAS, OPE, NARP, etc. como se resumen en el cuadro 37-9. La adición de ciertas características dismórficas sutiles —que incluyen estatura baja, endocrinopatías, en particular diabetes, y varias otras anormalidades sistémicas como acidosis láctica (que se comenta más adelante)— ayuda al diagnóstico.

Estas enfermedades son el resultado de mutaciones en el genoma mitocondriásico, un DNA anillado de 16 569 pares de bases

Cuadro 37-9
Categorías principales de los trastornos mitocondriásicos

SÍNDROME	MUTACIÓN FRECUENTE DEL GEN MITOCONDRIÁSICO	FIBRAS ROJAS RASGADAS	ACIDOSIS LÁCTICA
Polimiopatía de fibras rojas rasgadas	Mutación de punto en 3250	+	–
Oftalmoplejía externa progresiva (OPE) y variantes de Kearns-Sayre	Supresiones heteroplásmicas o mutación de punto en 3243	–	–
Síndrome de Leigh, acidosis láctica fatal y NARP mortales	Mutación de punto en 8993	–	+
Epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas en músculo (EMFRR)	Mutación de punto en 8344	+ (por lo general)	+/–
Encefalomiopatía mitocondriásica, acidosis láctica y accidente vascular cerebral (MELAS)	Mutación de punto en 3243	+	+
Neuropatía óptica de Leber (pág. 949)	Mutación de punto en 3460, 4160 o 11778	–	–
Encefalopatía mioneuronal y gastrointestinal	Se desconoce (herencia materna)	+	–

Clave: + = presente; – = ausente: NARP = neuropatía con debilidad proximal, ataxia y retinitis pigmentosa.

y 37 genes contenidos en los organelos, o de mutaciones en unos cuantos genes que codifican para un componente del mitocondrión. Hasta la fecha se identifican más de 100 mutaciones de punto y 200 deleciones, inserciones y reordenamientos. Se estima que dos tercios de las mutaciones de punto afectan el RNA de transferencia del mitocondrión, un tercio, unidades polipéptidas de la cadena respiratoria y un número pequeño, RNA ribosómico mitocondriásico. Esto corresponde aproximadamente a la proporción de genes dedicados a cada una de estas funciones. DiMauro y Schon publicaron una revisión amplia de genómica mitocondriásica y las enfermedades importantes, que los lectores interesados pueden consultar.

El primer miembro de este grupo de enfermedades descrito y mejor caracterizado es una miopatía proximal simétrica que puede ocurrir como un fenómeno aislado o combinado con cualquiera de los principales síndromes mitocondriásicos. En 1966, Shy y colaboradores describieron las anomalías histoquímicas y de microscopia electrónica de las mitocondrias musculares en una miopatía infantil, que denominaron *megaconial* (aumento notable del tamaño de las mitocondrias) o *pleoconial* (abundancia de mitocondrias). Más tarde este cambio se conoció como "fibras rojas rasgadas", llamado así por las colecciones subsarcolémicas e intermiofibrilares de material membranoso (mitocondriásico) en las fibras del tipo 1 (rojas) visualizadas en la tinción tricrómica de Gomori de cortes de tejido muscular congelado. Esta alteración morfológica puede acompañar a los trastornos mitocondriásicos sin causar síntomas o, por el contrario, existir una enfermedad mitocondriásica del CNS sin anormalidades musculares histológicas o ultraestructurales.

Una segunda característica que unifica todas estas enfermedades es un aumento del lactato o de la relación lactato con piruvato en sangre y CSF; ello es el resultado de las anormalidades en la cadena respiratoria. Estas elevaciones son más notables después del ejercicio, una infección o la ingestión de alcohol y —en algunas condiciones— son capaces de inducir coma cetoacidótico recurrente, que puede ser la principal manifestación de una enfermedad mitocondriásica. Los síndromes de Leigh y MELAS también tienen una marcada tendencia a exhibir elevaciones del lactato; sin embargo, el diagnóstico no puede excluirse en presencia de niveles normales, aun después del desencadenamiento mediante ejercicio. Los niveles de fosfato inorgánico pueden compararse con los de fosfocreatina en el músculo con el uso de estudios de MRI con fósforo; esta relación se incrementa en enfermedades genéticas musculares de diversos tipos, pero es más alta en las de origen mitocondriásico.

Aunque las enfermedades mitocondriásicas se consideran aquí como grupo, las individuales se mencionan por necesidad en otros capítulos a causa de sus notables características. Por tanto el síndrome que combina epilepsia, sordera y retraso del desarrollo con fibras musculares rojas rasgadas (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas, o EMFRR) se describe en el capítulo 16, bajo epilepsia. El síndrome de oftalmoplejía progresiva externa (OPE) se discutió con otras anomalías de los movimientos oculares (cap. 50); la acidosis láctica y las crisis del tipo del accidente vascular cerebral (MELAS) se consideraron en el capítulo 34 con las enfermedades vasculares cerebrales, y la neuropatía óptica hereditaria de Leber se estudió con otras causas de pérdida de la visión (caps. 13 y 39). El síndrome de Leigh, una encefalopatía necrosante subaguda simétrica, por lo general con acidosis láctica, también tiene varias presentaciones complejas y se menciona en el diagnóstico diferencial de varios síndromes. En cada una de las enfermedades mencionadas la experiencia clínica descubrirá a un individuo o una familia en quienes se ha relacionado algún síndrome de tantos con un trastorno mitocondriásico. Más aún, es posible que existan al mismo tiempo dos síndromes mayores en una persona y se sabe que ocurren subsíndromes fragmentarios que se inician de la niñez a la vida adulta temprana. Por estas razones tiene poca utilidad catalogar todas estas combinaciones. En este capítulo sólo se describen las entidades mejor caracterizadas, que se incluyen en el cuadro 37-9. Las combinaciones más frecuentes de síndromes mitocondriásicos son síndrome de Kearns-Sayre con MELAS o EMFRR, oftalmoplejía pogresiva con EMFRR, y EMFRR con MELAS.

Los autores prefieren evitar el tema de lo que define mejor el trastorno mitocondriásico: su defecto genético, el trastorno bioquímico o el síndrome clínico. El clínico asigna este término a combinaciones particulares de una mutación genética del DNA mitocondriásico y ciertas características clínicas que definen los síndromes. Los cambios bioquímicos se consideran mejor como marcadores de los mecanismos productores de energía inadecuados del aparato mitocondriásico. En fecha reciente la alteración mitocondriásica ha sido un foco de interés en varios padecimientos neurológicos degenerativos, como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, pero ninguna de las mutaciones del genoma mitocondriásico que se conocen en la actualidad se relaciona con estas afecciones.

Miopatías mitocondriásicas

La forma más leve de miopatía mitocondriásica puede ocasionar sólo una debilidad proximal benigna que tiende a ser más grave en los brazos. Se informa intolerancia al ejercicio en la mitad o más de estos pacientes. Existen variantes de inicio en la edad adulta,

pero el interrogatorio cuidadoso suele desentrañar intolerancia al ejercicio de toda la vida (debilidad, incomodidad, disnea y taquicardia de esfuerzo), que progresó con tanta lentitud que el paciente pudo llevar una vida hasta cierto punto normal durante decenios. Los patrones menos frecuentes de enfermedad muscular incluyen un modelo de debilidad fascioescapulohumeral o cinturón de la extremidad y episodios ocasionales de mioglobinuria de esfuerzo. Algunos pacientes desarrollan oftalmoplejía progresiva externa varios años después que la debilidad se evidencia. Diversas mutaciones se relacionan con un síndrome miopático puro o predominante y la más común se localizó en la posición 3250 del genoma mitocondriásico. Variantes raras, como la debilidad esquelética y la cardiomiopatía combinadas, se refieren a otros loci.

En el extremo opuesto del espectro se halla una miopatía mortal de la lactancia, en la que la debilidad y la acidosis láctica se presentan durante la primera semana de vida y son mortales dentro del primer año de edad. Muchos de estos pacientes y algunos de sus familiares tienen antecedentes de disfunción renal combinada con debilidad de inicio temprano. El tejido muscular muestra numerosas fibras rojas rasgadas y la actividad de la oxidasa de citocromo es casi ausente. DiMauro y otros investigadores describieron una forma al parecer reversible, que requiere apoyo ventilatorio y alimentación por sonda gástrica, pero que mejora clínicamente con el aumento de la edad del paciente; la acidosis láctica desaparece entre los dos y los tres años de edad. En estos casos de la infancia graves, las deficiencias de oxidasa de citocromo sugieren un defecto de los genes mitocondriásicos, pero aún no se identifica ninguno.

Como ya se dijo, la característica histológica que une las miopatías mitocondriásicas es la presencia de las llamadas fibras rojas rasgadas. Este dato incrementa la credibilidad del diagnóstico de trastorno mitocondriásico en cualquier caso en el que la debilidad se acompaña de intolerancia al ejercicio, exceso de lactato y en particular antecedentes familiares de problemas similares. Además la presencia de fibras rojas rasgadas distingue las miopatías mitocondriásicas de las glucogenosis, pero debe enfatizarse que las fibras rojas rasgadas son raras en los lactantes y niños pequeños, aun en quienes la enfermedad mitocondriásica se confirmó.

Oftalmoplejía externa progresiva (OPE) y síndrome de Kearns-Sayre

(Véase también pág. 1220)

La combinación de ptosis progresiva y oftalmoplejía es una manifestación frecuente de las enfermedades mitocondriásicas. No suele haber diplopía o estrabismo, o sólo se observa diplopía transitoria a pesar de la mirada un poco desconjugada. En los músculos extraoculares de estos pacientes se encuentran anormalidades mitocondriásicas. A los autores les impresiona el tiempo tan prolongado en que la enfermedad puede existir antes que el paciente acuda a un médico. Debe diferenciarse la miastenia grave, que se caracteriza por debilidad con la fatiga y respuesta a medicamentos colinérgicos, ninguno de los cuales es una característica de los trastornos mitocondriásicos. En la experiencia de los autores casi todos los casos de OPE se deben a estos últimos pero rara vez el padecimiento puede simularlo una de varias distrofias musculares determinadas genéticamente, incluyendo distrofia oculofaríngea y un tipo en el que no hay otras debilidades relacionadas pero que se vincula con distrofia fascioescapulohumeral (FEH) (cap. 50).

La oftalmoplejía progresiva externa guarda una relación estrecha con el síndrome de Kearns-Sayre de retinitis pigmentosa (inicio antes de los 20 años de edad), ataxia, bloqueo cardiaco y elevación de las proteínas del CSF; pueden añadirse sordera neurosensorial, convulsiones o signos piramidales (pág. 1220). Los síndromes del CNS de MELAS o EMFRR (véase más adelante) a veces también se combinan con oftalmoplejía externa progresiva.

Encefalomielopatía necrosante subaguda (enfermedad de Leigh; ENS)

Es un trastorno mitocondriásico familiar o esporádico con gran número de manifestaciones clínicas. Sólo algunos casos muestran herencia materna. En más de la mitad de los pacientes el inicio ocurre durante el primer año de vida, sobre todo antes del sexto mes, pero también se conocen variedades de inicio tardío, con una heterogeneidad de presentación aún mayor en la edad adulta temprana. Los síntomas neurológicos pueden presentarse de manera subaguda o súbita, en ocasiones precipitados por una enfermedad febril o una operación. Los autores piensan que este inicio rápido es más característico de la enfermedad de Leigh que de los otros trastornos mitocondriásicos.

El cuadro clínico usual en los lactantes está constituido por pérdida del control de la cabeza y de otras adquisiciones motoras recientes, hipotonía, succión débil, anorexia y vómitos, irritabilidad y llanto continuo, convulsiones generalizadas y sacudidas mioclónicas. Si la presentación ocurre durante el segundo año se observan dificultades para caminar, ataxia, disartria, regresión psicomotora, espasmos clónicos, trastornos respiratorios característicos (crisis de hipoventilación, en especial durante las infecciones, y periodos de apnea, ahogamiento inminente y sollozos tranquilos), oftalmoplejía externa, nistagmo y trastornos de la mirada (como los de la enfermedad de Wernicke), parálisis de la deglución y movimientos anormales de las extremidades (sobre todo distonía, pero también movimientos coreiformes y de sacudidas). Los casos leves que se caracterizan por retraso del desarrollo pueden confundirse con parálisis cerebral. Los nervios periféricos están afectados en algunos individuos (arreflexia, debilidad, atrofia y velocidades de conducción lentas); la insuficiencia autónoma es el rasgo más notorio en unos pocos. En algunos niños la enfermedad se manifiesta en crisis; en otros la evolución es intermitente y muy prolongada, con exacerbación de los síntomas neurológicos relacionada con infecciones inespecíficas. El CSF suele ser normal, pero el contenido de proteínas puede estar incrementado.

Los cambios patológicos toman la forma de focos simétricos bilaterales de necrosis esponjosa con degeneración de la mielina, proliferación vascular y gliosis en tálamo, mesencéfalo, puente, bulbo raquídeo y médula espinal. Los núcleos basales se afectan de manera característica, aunque no siempre. Además puede haber un tipo desmielinizante de neuropatía periférica. La distribución y la apariencia histológica de las lesiones del CNS se parecen a las de la enfermedad de Wernicke (atiaminosis) excepto que las lesiones de la ENS tienden a ser más extensas —a veces afectan el cuerpo estriado— y a dejar indemnes los cuerpos mamilares. Las lesiones, sobre todo las de los núcleos lenticulares y el tallo cerebral, pueden observarse en la CT y son sobresalientes en las MRI. La apariencia histoquímica del músculo es normal, aunque la microscopia electrónica puede mostrar incremento del número de mitocondrias.

Los límites clínicos de la enfermedad de Leigh aún no se definen con precisión. Un trastorno familiar de la lactancia y la infancia temprana —que se refiere como necrosis bilateral del cuerpo estriado y se relaciona con distonía, deficiencia visual y otros defectos neurológicos— tal vez sea una variante de la enfermedad de Leigh. Lo mismo puede ser cierto para un síndrome poco conocido de aparición adulta de demencia progresiva por una lesión talámica, que muestra necrosis, proliferación vascular y gliosis.

Más a menudo la mutación genética mitocondriásica vinculada con el síndrome de Leigh también se considera en relación con el síndrome NARP que se discute en seguida. La estrecha relación entre los dos síndromes reenfatiza el punto de que al parecer diversas mutaciones mitocondriásicas originan el mismo cuadro clínico y patológico de encefalopatía necrosante subaguda.

Síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP)

Como recién se indicó, el síndrome de Leigh ejemplifica el notable grado de heterogeneidad de las anomalías que pueden acompañar a la deficiencia de oxidasa de citocromo que se debe a una sola mutación génica mitocondriásica. Un error menor de la transversión, la sustitución de un aminoácido en el DNA mitocondriásico en la posición 8993, también da origen a este síndrome de neuropatía sensorial, ataxia y retinitis pigmentosa heredado de la madre. Puede incluir retraso del desarrollo, convulsiones y debilidad muscular proximal. Esta anomalía génica crea un error en la ATP-asa-6 del complejo V de la cadena respiratoria mitocondriásica.

La gravedad del síndrome NARP se corresponde con la cantidad de DNA aberrante en el genoma mitocondriásico; cuando la mutación abarca cerca de 90% del DNA mitocondriásico produce el fenotipo más grave del síndrome de Leigh (ENS). Santorelli y colaboradores encontraron que 12 de 50 pacientes con síndrome de Leigh de 10 familias manifestaban la mutación de punto 8993. Dentro de una misma genealogía la alteración mitocondriásica puede presentarse por sí misma como retraso leve del desarrollo, NARP, síndrome de Leigh completo o muerte temprana con acidosis láctica. Se cree que estas diferencias en la gravedad son resultado de los efectos protectores de cantidades aun pequeñas del genoma mitocondriásico normal. Las primeras manifestaciones de la enfermedad pueden no aparecer hasta la edad adulta, aunque la alteración sólo rara vez inicia después de los 20 años. Las semejanzas de este trastorno con la enfermedad de Refsum se estudian en la página 1157.

La comprensión de este complejo patológico se confunde aún más por la observación de que muchos pacientes con síndrome de Leigh tienen una deficiencia de deshidrogenasa de piruvato (por lo general ligada a X) o de descarboxilasa de piruvato, en tanto que otros poseen una deficiencia de oxidasa de citocromo, que ocurre en común con otros trastornos mitocondriásicos y suele heredarse como rasgo autosómico recesivo. No obstante, los pacientes con síndrome de Leigh con la mutación 8993 no tienden a experimentar ninguna de estas deficiencias enzimáticas. A manera de puentes entre estos casos complejos se encuentran los niños con deficiencia de oxidasa de citocromo que tienen retraso psicomotor, crecimiento lento y acidosis láctica, muchos sin las necrosis estriatales o de tallo cerebral espinal del síndrome de Leigh.

Acidosis láctica congénita y cetoacidosis recurrente

Ciertos tipos de acidemia orgánica, que ocurren en la lactancia temprana y que no tienen una etiología genética comprobada, se describieron con anterioridad (pág. 802). Aquí se hace referencia a los casos raros que se relacionan con supresiones del DNA mitocondriásico. El síndrome consiste en *regresión psicomotora* y *crisis de hiperventilación, hipotonía y convulsiones* con periodos intercalados de normalidad. En unos cuantos casos se suma coreoatetosis u oftalmoplejía progresiva. Es probable que casi todos los casos de este tipo se deban a trastornos de la cadena respiratoria mitocondriásica, en particular del complejo piruvato-descarboxilasa. Algunos niños también son dismórficos, con puente nasal ancho, micrognatia, orejas giradas hacia atrás, brazos y dedos de las manos cortos, y otras características dismórficas similares pero leves. De Vivo y colaboradores publicaron una sinopsis de estos casos, como se observa en la bibliografía. La muerte suele ocurrir antes del tercer año de vida. Los hallazgos de laboratorio importantes son acidosis con concentraciones elevadas de lactato e hiperalalinemia. Los pocos casos de necropsia muestran necrosis y cavitación del globo pálido y la sustancia blanca cerebral, como ocurre en la ENS. El diagnóstico puede establecerse al encontrar fibras rojas rasgadas en el músculo o mediante la medición de la actividad enzimática. Debe distinguirse de las diversas enfermedades de la lactancia que se complican con acidosis láctica.

Epilepsia mioclónica con miopatía de fibras rojas rasgadas (EMFRR)

Ésta es quizá la enfermedad mitocondriásica más distintiva, que se presenta con epilepsia mioclónica progresiva o ataxia mioclónica. Estos casos, como se hizo notar en el capítulo 6, deben diferenciarse de diversas entidades con evolución clínica predecible, como epilepsia mioclónica juvenil, enfermedad de Unverricht-Lundborg, enfermedad de cuerpos de Lafora, mioclono báltico y lipofuscinosis ceroide neuronal, que se estudiaron antes en este capítulo. Tsairis y colaboradores identificaron por primera vez la relación entre la epilepsia mioclónica familiar y los cambios mitocondriásicos en el músculo, y a partir de su informe se describieron numerosas variantes de este síndrome central.

En la experiencia limitada de los autores con esta enfermedad el mioclono en un niño o en un adulto joven es la característica más típica y lo desencadenan los sobresaltos o los movimientos de las extremidades. La naturaleza de las convulsiones varía, pero incluye ataques de caída, epilepsia focal o tipos tónico-clónicos, algunos de los cuales son fotosensibles. La ataxia tiende a empeorar en forma progresiva; eclipsa el mioclono y las convulsiones en algunos casos, y se mantiene como un aspecto menor en otros. La miopatía no suele ser evidente o en todo caso es leve. La presencia de anomalías mitocondriásicas del músculo es necesaria para establecer el diagnóstico clínico. A esta constelación deben añadirse todas las otras características de las enfermedades mitocondriásicas que se citaron antes, entre ellas sordera (presente en los casos que los autores han visto), deterioro mental, atrofia óptica, oftalmoplejía, lipomas cervicales, estatura corta o neuropatía.

Casi todos los casos son familiares y manifiestan herencia materna, pero la edad de inicio puede variar y se informan individuos afectados con síntomas que comenzaron tan tarde como el sexto decenio de la vida. Casi siempre representan los casos más leves, con sólo epilepsia mioclónica. A la inversa, aquellos en quienes la presentación ocurrió durante el primer decenio tienden a afectarse con mayor gravedad y a morir antes del tercer decenio de la vida. Como sucede con otros procesos mitocondriásicos, la carga cuantitativa del DNA mutante se relaciona con el momento de inicio y con la gravedad de la enfermedad. Ochenta por ciento de los pacientes con EMFRR tiene una mutación de punto del genoma mitocondriásico en el locus 8344, que codifica para un RNA de transferencia y, a la inversa, la mayoría de los pacientes con esta mutación experimentará EMFRR, incluso los que tienen rasgos cruzados del síndrome de Leigh.

Miopatía mitocondriásica, encefalopatía, acidosis láctica y crisis del tipo del accidente vascular cerebral (MELAS)

En los pacientes con este síndrome el desarrollo temprano normal va seguido por crecimiento deficiente, convulsiones focales o generalizadas y crisis agudas recurrentes que parecen accidentes vasculares cerebrales o ataques isquémicos transitorios prolongados. A menudo los déficit del ataque mejoran, pero en algunos casos conducen a encefalopatía progresiva. Algunos pacientes experimentan cefaleas hemicraneales que no pueden distinguirse de la migraña y otros sufren vómitos repetitivos o crisis de acidosis láctica. Si se presentan aspectos característicos, toman la forma de un patrón clínico extraordinario de convulsiones focales, a veces prolonga-

das, que anuncian la ocurrencia de un accidente vascular cerebral y tienen un patrón radiográfico único de afección de la corteza y la sustancia blanca subcortical inmediata. La CT puede mostrar numerosas regiones de densidad baja carentes de correlaciones clínicas. La mayoría de los pacientes tiene fibras musculares rojas rasgadas, pero sólo rara vez experimenta debilidad o intolerancia al ejercicio.

Cerca de 80% de los casos de MELAS se relaciona con una mutación mitocondriásica que se produce en el sitio 3243 o, en unos cuantos casos, en un locus alternativo que codifica también para un segmento de RNA de transferencia. La herencia materna es frecuente, pero sólo casos esporádicos se conocen bien. En la investigación efectuada por Hammans y colaboradores apenas la mitad de los casos con la mutación 3243 se relacionó con el síndrome MELAS. El hallazgo de un genoma mitocondriásico anormal en el endotelio y el músculo liso de los vasos cerebrales se sugiere como base de los accidentes vasculares cerebrales y las cefaleas migrañosas.

Diagnóstico de los trastornos mitocondriásicos

Los signos neurológicos característicos de un trastorno mitocondriásico caen en cuatro grupos amplios: 1) combinaciones de ataxia, convulsiones y mioclono tipificadas por el síndrome EMFRR; 2) cefaleas similares a la migraña, accidentes vasculares cerebrales recurrentes pequeños y crisis epilépticas precedentes, tipificados por el síndrome MELAS; 3) oftalmoplejía y retinitis pigmentosa con polineuropatía, atrofia óptica (del tipo de Leber) o sordera (síndrome Kearns-Sayre), y 4) una mielopatía de progresión lenta o de gravedad fluctuante. Éstos pueden combinarse con demencia, acidosis láctica, estatura corta, ptosis, degeneración retiniana pigmentaria y defectos de la conducción cardiaca (como en el síndrome Kearns-Sayre) así como con múltiples lipomas simétricos. La afección de los nervios periféricos, aunque común en estos trastornos, suele ser asintomática; la deficiencia autónoma puede ser una manifestación. Un conjunto de disfunciones viscerales puede relacionarse con los trastornos mitocondriásicos, incluso cambios en la médula ósea de anemia sideroblástica, defectos tubulares renales, endocrinopatías (diabetes, hipotiroidismo, deficiencia de la hormona de crecimiento), hepatopatía, cardiomiopatía y vómito recurrente con seudoobstrucción intestinal. La diabetes es un marcador de diferentes casos de aparición temprana de MELAS y EMFRR que los autores han visto, pero se observa con menos frecuencia cuando las primeras manifestaciones aparecen en la vida adulta.

La investigación de un caso de sospecha de enfermedad mitocondriásica inicia con una exploración de la historia familiar de las enfermedades de la infancia, incluso muerte neonatal, trastornos ictales inexplicables y déficit neurológicos progresivos de los tipos ya descritos. También la sordera inexplicada o la diabetes en los miembros de la familia puede originar la sospecha de un trastorno mitocondriásico. El diagnóstico debe sospecharse cuando un trastorno con estas características ocurre en un patrón que indica herencia únicamente de las mujeres en la familia. Con base en lo anterior se encuentran familias con patrones de herencia mendelianos debidos a defectos génicos nucleares como se describe en la introducción de este capítulo. Las pruebas comerciales de leucocitos para los sitios de mutaciones de punto mitocondriásicas más frecuentes (3243, 8993 y 8344) son útiles, pero sólo en 15% de los pacientes revelan anormalidades, tal vez un poco más en EMFRR y MELAS, aun en quienes sus músculos contienen una cantidad abundante de genoma mitocondriásico mutante. Las determinaciones de lactato y piruvato en reposo y después de ejercicio son útiles, pero esta prueba de capacidad aeróbica tiene limitaciones. El trabajo más reciente de Taivassalo y colegas, que demostró una gama amplia de valores, sugiere que aún puede ser útil la medición de la presión parcial de oxígeno en sangre venosa del antebrazo después del ejercicio isquémico (prueba del antebrazo isquémico) para diferenciar a los pacientes con enfermedad mitocondriásica de sujetos normales. En los primeros se observa un incremento paradójico de la Po_2 de un promedio de 27 a 38 mmHg, en tanto que los normales muestran una declinación de este valor.

Una biopsia muscular puede descubrir varias anormalidades básicas; en material congelado es posible reconocer fibras rojas rasgadas mediante la tinción de Gomori modificada y la ausencia de deshidrogenasa de succinato y de oxidasa del citocromo con la tinción bioquímica apropiada. En los casos en que se sospecha síndrome de Leigh o MELAS, la CT o la MRI pueden mostrar algunas de las lesiones cerebrales características; en los otros trastornos mitocondriásicos suele haber hiperintensidades focales no descritas en la MRI ponderada T2 así como atrofia, luminosidades o calcificación. El muestreo de vellosidades coriónicas para diagnóstico prenatal puede revelar DNA mitocondriásico mutante, pero esta información no es del todo segura.

Con base en todo lo que se ha dicho hasta ahora debe destacarse que los hallazgos normales en cualquiera de estas pruebas, aun la biopsia muscular, no excluyen la presencia de enfermedad mitocondriásica. En el análisis final los aspectos diagnósticos son el síndrome clínico, los antecedentes familiares y cualquier evidencia que corrobore el trastorno mitocondriásico o su representación genética. La revisión de Jackson y colaboradores sugiere que los fenómenos aislados como demencia, debilidad muscular, epilepsia, sordera nerviosa, migraña con accidentes vasculares cerebrales, estatura corta, epilepsia mioclónica y cardiomiopatía deben obligar a considerar con prontitud la posibilidad de un trastorno mitocondriásico cuando no se cuenta con una explicación clara.

BIBLIOGRAFÍA

Adachi M, Torii J, Schneck L, Volk BW: Electron microscopic and enzyme histochemical studies of the cerebellum in spongy degeneration. *Acta Neuropathol* 20:22, 1972.

Adams RD, Prod'holm LS, Rabinowicz TH: Intrauterine brain death. *Acta Neuropathol* 40:41, 1977.

Agamanolis DP, Greenstein JI: Ataxia-telangiectasia. *J Neuropathol Exp Neurol* 38:475, 1979.

Aicardi J: Early myoclonic encephalopathy, in Roger J, Dravet C, Bureau M, et al (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood, and Adolescence*. New York, Demos, 1985.

Aicardi J, Castelein P: Infantile neuroaxonal dystrophy. *Brain* 102:727, 1979.

Allen RJ, Young W, Bonacci J, et al: Neonatal dystonic parkinsonism, a "stiff baby syndrome," in biopterin deficiency with hyperprolactinemia detected by newborn screening for hyperphenylalaninemia, and responsiveness to treatment. *Ann Neurol* 28:434, 1990.

Alpers BJ: Diffuse progressive degeneration of cerebral gray matter. *Arch Neurol Psychiatry* 25:469, 1931.

Auborg P, Scotto J, Richiciolli F: Neonatal adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:77, 1986.

Austin J: Studies in metachromatic leukodystrophy: XII. Multiple sulfatase deficiency. *Arch Neurol* 28:258, 1973.

Banker BQ, Victor M: Spongy degeneration of infancy, in Goodman RM, Motulsky AG (eds): *Genetic Diseases among Ashkenazi Jews*. New York, Raven Press, 1979, pp 210–216.

Baringer JR, Sweeney VP, Winkler GF: An acute syndrome of ocular oscillations and truncal myoclonus. *Brain* 91:473, 1968.

BASSEN FA, KORNZWEIG AL: Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood* 5:381, 1950.

BAUMANN RJ, KOCOSHIS SA, WILSON D: Lafora disease: Liver histopathology in presymptomatic children. *Ann Neurol* 14:86, 1983.

BERGINER VM, SALEN G, SHEFER S: Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 311: 1649, 1984.

BERKOVIC SF, ANDERMANN F, CARPENTER S, et al: Progressive myoclonus epilepsies and specific causes and diagnosis. *N Engl J Med* 315: 296, 1986.

BLASS JP, AVIGAN J, UHLENDORF BW: A defect in pyruvate decarboxylase in a child with intermittent movement disorder. *J Clin Invest* 49: 423, 1970.

BODER E, SEDGWICK RP: Ataxia-telangiectasia: A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics* 21:526, 1958.

BOSCH EP, HART MN: Late adult onset metachromatic leukodystrophy. *Arch Neurol* 35:475, 1978.

BRADY RO: The sphingolipidoses. *N Engl J Med* 275:312, 1966.

BRETT EM (ed): *Paediatric Neurology*, 3rd ed. London, Churchill Livingstone, 1991.

BREWER GJ, TERRY CA, AISEN AM, HILL GM: Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 44:490, 1987.

BRUSILOW SW, DANNEY M, WABER LJ, et al: Treatment of episodic hyperammonemia in children with inborn errors of urea synthesis. *N Engl J Med* 310:1630, 1984.

BRUSILOW SW, HORWICH AL: Urea cycle enzymes, in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 1187–1232.

BURTON BK, NADLER HL: Clinical diagnosis of the inborn errors of metabolism in the neonatal period. *Pediatrics* 61:398, 1978.

CABLE WJ, KOLODNY EH, ADAMS RD: Fabry disease: Impaired autonomic function. *Neurology* 32:498, 1982.

CHO CH, MAMOURIAN AC, FILIANO J, NORDGREN RE: Glutaric aciduria: Improved MR appearance after aggressive therapy. *Pediatr Radiol* 25: 484, 1995.

COWEN D, OLMSTEAD EV: Infantile neuroaxonal dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 22:175, 1963.

CROCKER AC, FARBER S: Niemann-Pick disease: A review of 18 patients. *Medicine* 37:1, 1958.

CROME L: A case of galactosaemia with the pathological and neuropathological findings. *Arch Dis Child* 37:415, 1962.

DAL CANTO MC, RAPIN I, SUZUKI K: Neuronal storage disorder with chorea and curvilinear bodies. *Neurology* 24:1026, 1974.

DANKS DM, CARTWRIGHT E, STEVENS BJ, TOWNLEY RRW: Menkes' kinky-hair disease: Further definition of the defect in copper transport. *Science* 179:1140, 1973.

DENING TR, BERRIOS GE, WALSHE JM: Wilson's disease and epilepsy. *Brain* 111:1139, 1988.

DESNICK RJ, IOANNOU YA, ENG CM: α-Galactosidase A deficiency: Fabry disease, in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2741–2784.

DE VIVO DC, HAYMOND MW, OBERT KA, et al: Defective activation of the pyruvate dehydrogenase complex in subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh disease). *Ann Neurol* 6:483, 1979.

DIMAGNO EP, LOWE JL, SNODGRASS PJ, et al: Ornithine transcarbamalase deficiency: A cause of bizarre behavior in a man. *N Engl J Med* 315: 744, 1986.

DIMAURO S, NICHOLSON JF, HAYS A, et al: Benign infantile mitochondrial myopathy due to reversible cytochrome *c* oxidase deficiency. *Ann Neurol* 14:226, 1983.

DIMAURO S, SCHON EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 348:2656, 2003.

DREW AL JR: The degenerative and demyelinating diseases of the nervous system, in Carter S, Gold AP (eds): *Neurology of Infancy and Childhood*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1974, pp 57–89.

ELDRIDGE R, ANAYIOTOS CP, SCHLESINGER S, et al: Hereditary adultonset leukodystrophy simulating chronic progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 311:948, 1984.

ELFENBEIN LB: Dystonic juvenile idiocy without amaurosis. *Johns Hopkins Med J* 123:205, 1968.

FAHR T: Idiopathische Verkalkung der Hirngefasse. *Zentralbl Allg Pathol* 50:129, 1930–1931.

FARRELL DF, SWEDBERG K: Clinical and biochemical heterogeneity of globoid cell leukodystrophy. *Ann Neurol* 10:364, 1981.

FØLLING A: Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensaure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezilitat. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 227:169, 1934.

FRIEDMAN JH, LEVY HL, BOUSTANY R-M: Late onset of distinct neurologic syndromes in galactosemic siblings. *Neurology* 39:741, 1989.

FRYDMAN M, BONNE-TAMIR B, FARBER LA, et al: Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: Linkage to the esterase D locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:1819, 1985.

GOLDFISCHER S, MOORE CL, JOHNSON AB, et al: Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. *Science* 182: 62, 1973.

GOLDMAN JE, KATZ O, RAPUR I, et al: Chronic GM_1 gangliosidosis presenting as dystonia: Clinical and pathological features. *Ann Neurol* 9: 465, 1981.

GOROSPE JR, NAIDU S, JOHNSON AB, et al: Molecular findings in symptomatic and presymtopmatic Alexander disease patients. *Neurology* 58: 1494, 2002.

GOULD SJ, VALLE D: Peroxisone biogenesis disorders: Genetics and cell biology. *Trends Genet* 16:340, 2000.

GREY RGF, PREECE MA, GREEN SH, et al: Inborn errors of metabolism as a cause of neurological disease in adults: An approach to investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:5, 2000.

GRIFFIN JW, GOREN E, SCHAUMBURG H, et al: Adrenomyeloneuropathy: A probable variant of adrenoleukodystrophy. *Neurology* 27:1107, 1977.

GRIGGS RC, MOXLEY RT, LAFRANCE RA, MCQUILLEN J: Hereditary paroxysmal ataxia: Response to acetazolamide. *Neurology* 28:1259, 1978.

HAMMANS SR, SWEENY MG, HANNA MG, et al: The mitochondrial DNA transfer RNA Leu (44R) A G (3243) mutation: A clinical and genetic study. *Brain* 118:721, 1995.

HARDING BN, EGGER J, PORTMANN B, ERDOHAZI M: Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease. *Brain* 109:181, 1986.

HAYFLICK SJ, WESTAWAY SK, LEVINSON B, et al: Genetic, clinical and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 348:33, 2003.

HERS HG: Inborn lysosomal diseases. *Gastroenterology* 48:625, 1965.

HOFFMANN GF, ASSMANN B, BRÄUTIGAN C, et al: Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 54(Suppl 6):S56, 2000.

HOLMES LB, MOSER HW, HALLDORSSON S, et al: *Mental Retardation: An Atlas of Diseases with Associated Physical Abnormalities*. New York, Macmillan, 1972.

HOLTZMAN NA, KRONMAL RA, VAN DOORNINCK W, et al: Effect of age and loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. *N Engl J Med* 314:593, 1986.

HOOGENRAAD TU, VAN HATTUM J, VAN DEN HAMER CSA: Management of Wilson's disease with zinc sulfate: Experience in a series of 27 patients. *J Neurol Sci* 77:137, 1987.

HUNT JR: Dyssynergia cerebellaris myoclonica. *Brain* 44:490, 1921.

IGARASHI M, SCHAUMBURG HH, POWERS J, et al: Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy. *J Neurochem* 26:851, 1976.

IKEDA S, KONDO K, OGUCHI K, et al: Adult fucosidosis: Histochemical and ultrastructural studies of rectal mucosa biopsy. *Neurology* 34:451, 1984.

ILLINGWORTH DR, CONNOR WE, MILLER RG: Abetalipoproteinemia: Report of two cases and review of therapy. *Arch Neurol* 37:659, 1980.

ISHIYAMA G, LOPEZ I, BALOH R, ISHIYAMA A: Canavan's leukodystrophy is associated with defects in cochlear neurodevelopment and deafness. *Neurology* 60:1702, 2003.

JACKSON MJ, SCHAEFER A, JOHNSON MA: Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. *Brain* 118:339, 1995.

JOHNS DR: Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 333:638, 1995.

JOHNSON RC, MCKEAN CM, SHAH SN: Fatty acid composition of lipids in cerebral myelin and synaptosomes in phenylketonuria and Down syndrome. *Arch Neurol* 34:288, 1977.

JOSEPHS KA, VAN GERPEN MW, VAN GERPEN JA: Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:528, 2003.

KALIMO H, LUNDBERG PO, OLSSON Y: Familial subacute necrotizing encephalomyelopathy of the adult form (adult Leigh syndrome). *Ann Neurol* 6:200, 1979.

KASSIM S, MOO LR, ZSCHOCKE J, et al: Phenylketonuria presenting in adulthood as progressive spastic paraparesis with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:795, 2001.

KENDALL BE, KINGSLEY DPE, LEONARD JV, et al: Neurological features and computed tomography of the brain in children with ornithine carbamyl transferase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:28, 1983.

KINSBOURNE M: Myoclonic encephalopathy in infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 25:271, 1962.

KISTLER JP, LOTT IT, KOLODNY EH, et al: Mannosidosis. *Arch Neurol* 34:45, 1977.

KOBAYASHI T, NODA S, UMEZAKI H, et al: Familial spinocerebellar degeneration as an expression of adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1438, 1986.

KOEPPEN AH, ROBITAILLE Y: Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 61:747, 2002.

KOEPPEN AH, RONCA NA, GREENFIELD EA, HANS MB: Defective biosynthesis of proteolipid protein in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Ann Neurol* 21:159, 1987.

KOIVISTO M, BLENCO-SEQUIROS M, KRAUSE U: Neonatal symptomatic hypoglycemia: A follow-up of 151 children. *Dev Med Child Neurol* 14:603, 1972.

KOLODNY EH, CABLE WJL: Inborn errors of metabolism. *Ann Neurol* 11:221, 1982.

KOLODNY EH, RAGHAVAN SS: GM_2 gangliosidosis hexosaminidase mutations not of the Tay-Sachs type produce unusual clinical variants. *Trends Neurol Sci* 6:16, 1983.

KOLODNY EH, RAGHAVAN SS, KRIVIT W: Late-onset Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): Clinical and biochemical features in 15 cases. *Dev Neurosci* 13:232, 1991.

LANCE JW: Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. *Ann Neurol* 2:285, 1977.

LEONARD JV, SCHAPIRA AHV: Mitochondrial respiratory chain disorders I and II. *Lancet* 355:299, 389, 2000.

LESCH M, NYHAN WL: A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 36:561, 1964.

LETOURNEL F, ETCHARRY-BOUYX F, VERNY C, et al: Two clinicopathologic cases of a dominantly inherited adult onset orthochromatic leucodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:671, 2003.

LEVY HL: Screening of the newborn, in Tausch HW, Ballard RA, Avery ME (eds): *Diseases of the Newborn*. Philadelphia, Saunders, 1991, pp 111–119.

LOGAN JI: Hereditary deficiency of ferroxidase (aka ceruloplasmin). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:431, 1996.

LONSDALE D, FAULKNER WR, PRICE JW, SMEBY RR: Intermittent cerebellar ataxia associated with hyperpyruvic acidemia, hyperalininemia and hyperalininuria. *Pediatrics* 43:1025, 1969.

LOTT IT, COULOMBE T, DIPAOLO RV, et al: Vitamin B_6-dependent seizures: Pathology and chemical findings in brain. *Neurology* 28:47, 1978.

LOUIS-BAR D: Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanée et conjonctivales symetrique a disposition naevoide et des troubles cérébelleux. *Confin Neurol* 4:32, 1941.

LUNDBORG H: *Die progressive Myoklonus-epilepsie* (*Unverricht's Myoklonie*). Uppsala, Sweden, Almqvist and Wiksell, 1903.

LYON G, ADAMS RD, KOLODNY EH: *Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1996.

MAESTRI NE, BRUSILOW SW, CLISSOLD DB, et al: Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 335:855, 1996.

MARSDEN CD, HARDING AE, OBESO JA, LU C-S: Progressive myoclonic ataxia (the Ramsay Hunt syndrome). *Arch Neurol* 47:1121, 1990.

MARSDEN CD, OGESO JA, LANG AE: Adrenoleukomyeloneuropathy presenting as spinocerebellar degeneration. *Neurology* 32:1031, 1982.

MARTINELLI P, GUILIANI S, IPPOLITO N, et al: Familial idiopathic striatopallido-dentate calcifications with late onset extrapyramidal syndrome. *Mov Disord* 8:220, 1993.

MATALON R, MICHALS K, SEBESTA D, et al: Aspartoacylase deficiency and *N*-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan disease. *Am J Med Genet* 29:463, 1988.

MCFARLIN DE, STROBER W, BARLOW M, et al: The immunological deficiency state in ataxia-telangiectasia. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 49:275, 1971.

MCKUSICK VA: *Mendelian Inheritance in Man: A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*, 12th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1998.

MEEK D, WOLFE LS, ANDERMANN E, ANDERMANN F: Juvenile progressive dystonia: A new phenotype of GM_2 gangliosidosis. *Ann Neurol* 15:348, 1984.

MEIKLE PJ, HOPWOOD JJ, CLAGUE AE, CAREY WF: Prevalence of lysomal storage diseases. *JAMA* 281:249, 1999.

MEINER V, MEINER Z, RESHEF A, et al: Cerebrotendinous xanthomatosis: Molecular diagnosis enables presymptomatic detection of a treatable disease. *Neurology* 44:288, 1994.

MELCHIOR JC, BENDA CE, YAKOVLEV PI: Familial idiopathic cerebral calcifications in childhood. *Am J Dis Child* 99:787, 1960.

MIYAJIMA H, KONO S, TAKAHASHI Y, et al: Cerebellar ataxia associated with heteroallelic ceruloplasmin gene mutation. *Neurology* 57:2205, 2001.

MIYATAKE T, ATSUMI T, OBAYASHI T, et al: Adult type neuronal storage disease with neuraminidase deficiency. *Ann Neurol* 6:232, 1979.

MOLE SE: The genetic spectrum of human neuronal-ceroid lipofuscinoses. *Brain Pathol* 14:70, 2004.

MOSER AB, KREITER N, BENZMAN L, et al: Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol* 45:100, 1999.

MOSER AB, SINGH I, BROWN FR III, et al: The cerebrohepatorenal (Zellweger) syndrome. *N Engl J Med* 310:1141, 1984.

MOSER HW: Adrenoleukodystrophy: Phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 120:1485, 1997.

MOSER HW, DUBE P, FATEMI A: Progress in X-linked leukodystrophy. *Curr Opinion Clin Neurol* 17:263, 2004.

MOSER HW, MOSER AB, KAWAMURA N, et al: Adrenoleukodystrophy: Elevated C26 fatty acid in cultured skin fibroblasts. *Ann Neurol* 7:542, 1980.

MOUNT LA, REBACK S: Familial paroxysmal choreoathetosis: Preliminary report on a hitherto undescribed clinical syndrome. *Arch Neurol Psychiatry* 44:841, 1940.

MSALL M, BATSHAW ML, SUSS R, et al: Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. *N Engl J Med* 310:1500, 1984.

MUNTAU AC, RÖSCHINGER W, HABICH M, et al: Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 347:2122, 2002.

NEUFELD EF, MUENZER J: The mucopolysaccharidoses, in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2465–2494.

NISHIMURA M, YOSHIMO K, TOMITA Y: Central and peripheral nervous system pathology due to methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Pediatr Neurol* 1:375, 1985.

NYGAARD TG, MARSDEN CD, FAHN S: Dopa-responsive dystonia: Long-term treatment response and prognosis. *Ann Neurol* 35:396, 1994.

OETTING WS, KING RA: Molecular basis of albinism: Mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Hum Mutat* 13:99, 1999.

OHNO T, TSUCHIDA H, FUKUHARA N, et al: Adrenoleukodystrophy: A clinical variant presenting as olivopontocerebellar atrophy. *J Neurol* 231: 167, 1984.

OHTAHARA S: Seizure disorders in infancy and childhood. *Brain Dev* 6: 509, 1984.

PASTORES GM, THADHANI R: Enzyme-replacment therapy for Anderson-Fabry disease. *Lancet* 358:601, 2001.

PAVLAKIS SG, PHILLIPS PC, DIMAURO S, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: A distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 16:481, 1984.

PINCUS JH, CHUTORIAN A: Familial benign chorea with intention tremor: A clinical entity. *J Pediatr* 70:724, 1967.

PRADER A, LABHART A, WILLI H: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 86:1260, 1956.

PRANZATELLI MR, HUANG Y, TATE E, et al: Cerebrospinal fluid 5-hydroxy indoleacetic acid in the pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 37:189, 1995.

PRECHTL H, BEINTEMA D: *The Neurological Examination of the Full-Term Newborn Infant*. London, Spastics Society, 1964.

PRENSKY AL, MOSER HW: Brain lipids, proteo-lipids and free amino acids in maple syrup urine disease. *J Neurochem* 13:863, 1966.

RAPIN I, GOLDFISCHER S, KATZMAN R, et al: The cherry-red spotmyoclonus syndrome. *Ann Neurol* 3:134, 1978.

ROBITAILLE Y, CARPENTER S, KARPATI G, et al: A distinct form of adult polyglycosan body disease with massive involvement of central and peripheral neuronal processes and astrocytes. *Brain* 103:315, 1980.

ROPPER AH, HATTEN HP, DAVIS KR: Computed tomography in Wilson disease: Report of two cases. *Ann Neurol* 5:102, 1979.

ROSENBERG AL, BERGSTROM L, TROOST BT, BARTHOLOMEW BA: Hyperuricemia and neurologic deficits: A family study. *N Engl J Med* 282: 992, 1970.

ROSENBERG LE, SCRIVER CR: Disorders of amino acid metabolism, in Bondy PK, Rosenberg LE (eds): *Metabolic Control and Disease*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 1980, pp 583–776.

ROWE PC, NEWMAN SL, BRUSILOW SW: Natural history of symptomatic partial ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 314:541, 1986.

SAATCI I, TOPCU M, BALTAOGLU FF, et al: Cranial MRI findings in Wilson's disease. *Acta Radiol* 38:250, 1997.

SALEM M: Metabolic ataxias, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 21. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 573–585.

SANSARICQ C, LYON G, KOLODNY EH: Seizures in hereditary metabolic disease: Evaluation of suspected hereditary metabolic disease in the etiology of seizures, in Kotogal P, Luders H (eds): *The Epilepsies: Etiologies and Prevention*. San Diego, CA, Academic Press, 1999, pp 457–464.

SANTAVUORI P, HALTIA M, RAPOLA J, RAITTA C: Infantile type of socalled neuronal ceroid-lipofuscinosis: Part 1. A clinical study of 15 patients. *J Neurol Sci* 18:257, 1973.

SANTORELLI F, SHANSKE S, MACAY A, et al: The mutation at nt 8993 of mitochondrial DNA is a common cause of Leigh's syndrome. *Ann Neurol* 34:827, 1994.

SAVOIARDO M, HALLIDAY WC, NARDOCCI N, et al: Hallervorden-Spatz disease: MR and pathologic findings. *AJNR* 14:155, 1993.

SCHAPIRA AH, DIMAURO S(eds): *Mitochondrial Disorders in Neurology*. Oxford, England, Butterworth-Heinemann, 1994.

SCHEINBERG IH, GITLIN D: Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science* 116:484, 1952.

SCHEINBERG IH, STERNLIEB I: *Wilson's Disease: Major Problems in Internal Medicine*. Vol 23. Philadelphia, Saunders, 1984.

SCHILSKY ML, SCHEINBERG IH, STERNLIEB I: Liver transplantation for Wilson's disease: Indications and outcome. *Hepatology* 19:583, 1994.

SCRIVER CR, BEAUDET AL, SLY WS, VALLE D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995.

SCRIVER CR, CLOW CL: Phenylketonuria: Epitome of human biochemical genetics. *N Engl J Med* 303:1335, 1980.

SEITELBERGER F: Pelizaeus-Merzbacher disease, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 10. Amsterdam, North-Holland, 1970, pp 150–202.

SETHI KD, RAY R, ROESEL RA, et al: Adult-onset chorea and dementia with propionic acidemia. *Neurology* 39:1343, 1989.

SHAFFNER JM, WALLACE DC: Oxidative phosphorylation diseases, in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 1535–1609.

SHIH VE, ABRAMS IF, JOHNSON JL, et al: Sulfite oxidase deficiency. *N Engl J Med* 297:1022, 1977.

SHIH VE, SAFRAN AP, ROPPER AH, TUCHMAN M: Ornithine carbamoyl transferase deficiency: Unusual clinical findings and novel mutation. *J Inherit Metab Dis* 22:672, 1999.

SHUMAN RM, LEECH RW, SCOTT CR: The neuropathology of the nonketotic and ketotic hyperglycinemias: Three cases. *Neurology* 28:139, 1978.

SHY GM, GONATAS NK, PEREZ M: Two childhood myopathies with abnormal mitochondria: I. Megaconial myopathy. II. Pleoconial myopathy. *Brain* 89:133, 1966.

SIEMERLING E, CREUTZFELDT HG: Bronzekrankheit und sklerosierende encephalomyelitis (diffuse sklerose). *Arch Psychiatr Nervenkr* 68:217, 1923.

SJÖGREN T: Die juvenile amaurotische Idiotie: Klinische und erblichkeitsmedizinische Untersuchungen. *Hereditas* 14:197, 1931.

SLY WS, WHYTE MP, SUNDERAM V: Carbonic anhydrase II deficiency in 12 families with the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis with cerebral calcification. *N Engl J Med* 313:139, 1985.

STABA SL, ESCOLAR ML, POE M, et al: Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Eng J Med* 350: 1960, 2004.

STAROSTA-RUBINSTEIN S, YOUNG AB, KLUIN K, et al: Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease. *Arch Neurol* 44:365, 1987.

STRICH SJ: Pathological findings in three cases of ataxia-telangiectasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 29:489, 1966.

STUMPF E, MASSON H, DUQUETTE A, et al: Adult Alexander disease with autosomal dominant transmission. *Arch Neurol* 60:1307, 2003.

SWOBODA KJ, SAUL JP, MCKENNA CE, et al: Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Overview of clinical features and outcomes. *Ann Neurol* 54(Suppl 6):S49, 2000.

SZANTO J, GALLYAS F: A study of iron metabolism in neuropsychiatric patients: Hallervorden-Spatz disease. *Arch Neurol* 14:438, 1966.

TAGAWA A, ONO S, SHIBATA M, et al: A new neurological entity manifesting as involuntary movements and dysarthria with possible abnormal copper metabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:780, 2001.

TAIVASSALO T, ABBOTT A, WYRICK P, et al: Venous oxygen levels during aerobic exercise: An index of impaired oxidative metabolism in mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 51:38, 2002.

TASSINARI CA, MICHELUCCI R, GENTON P, et al: Dyssynergia cerebellaris myoclonica (Ramsay Hunt syndrome): A condition unrelated to mitochondrial encephalomyopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 262, 1989.

TELLEZ-NAGEL I, RAPIN I, IWAMOTO T, et al: Mucolipidosis IV. *Arch Neurol* 33:828, 1976.

TENNISON MB, BOULDIN TW, WHALEY RA: Mineralization of the basal ganglia detected by CT in Hallervorden-Spatz syndrome. *Neurology* 38: 155, 1988.

THOMAS PK, ABRAMS JD, SWALLOW D, STEWART G: Sialidosis type I: Cherry-red spot-myoclonus syndrome with sialidase deficiency and altered electrophoretic mobilities of some enzymes known to be glycoproteins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:873, 1979.

TROBE JD, SHARPE JA, HIRSCH DK, GEBARSKI SS: Nystagmus of Pelizaeus-Merzbacher disease: A magnetic search-coil study. *Arch Neurol* 48:87, 1991.

TSAIRIS P, ENGEL WK, KARK P: Familial myoclonic epilepsy syndrome associated with skeletal muscle abnormalities. *Neurology* 23:408, 1973.

TSUJI S, CHOUDARY PV, MARTIN BM, et al: A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. *N Engl J Med* 311:570, 1987.

TSUJI S, YAMADA T, TSUTSUMI A, MIYATAKE T: Neuraminidase deficiency and accumulation of sialic acid in lymphocytes in adult type sialidosis with partial β-galactosidase deficiency. *Ann Neurol* 11:541, 1982.

TURPIN JC, BAUMANN N: Manifestations psychiatriques ou cognitves inaugurals dans les neurolipidoses de l'adulte. *Rev Neurol* 159:637, 2003.

VAKILI S, DREW AL, VON SCHUCHING S, et al: Hallervorden-Spatz syndrome. *Arch Neurol* 34:729, 1977.

VAN BOGAERT L: Contribution clinique et anatomique a l'etude de la paralysie agitante juvenile primitive. *Rev Neurol* 2:315, 1930.

VAN BOGAERT L: Le cadre des xanthomatoses et leurs differents types: Xanthomatoses secondaires. *Rev Med* 17:433, 1962.

VAN BOGAERT L, BERTRAND I: Sur une idiotie famaliale avec dégénérescence spongieuse du neuraxe. *Acta Neurol Belg* 49:572, 1949.

VAN GEEL MB, ASSIES J, WANDERS RJ, BARTH P'G: X linked adrenoleukodystrophy: Clinical presentation, diagnosis and therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:4, 1997.

VOGT C, VOGT O: Zur Lehre der Erkrankungen des striaren Systems. *J Psychol Neurol* 25:627, 1920.

WALSH PJ: Adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol* 37:448, 1980.

WILLIAMS FJB, WALSHE JM: Wilson's disease: An analysis of the cranial computerized tomographic experiences found in 60 patients and the changes in response to treatment with chelating agents. *Brain* 104:735, 1981.

WILLIAMS RS, MARSHALL PC, LOTT IT, et al: The cellular pathology of Menkes steely hair syndrome. *Neurology* 28:575, 1978.

WILLVONSEDER R, GOLDSTEIN NP, MCCALL JT, et al: A hereditary disorder with dementia, spastic dysarthria, vertical eye movement paresis, gait disturbance, splenomegaly, and abnormal copper metabolism. *Neurology* 23:1039, 1973.

WILNER JP, GRABOWSKI GA, GORDON RF, et al: Chronic GM_2 gangliosidosis masquerading as atypical Friedreich's ataxia: Clinical, morphologic, and biochemical studies of nine cases. *Neurology* 31:787, 1981.

WILSON SAK: Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 34:295, 1912.

WINKELMAN MD, BANKER BQ, VICTOR M, MOSER HW: Non-infantile neuronopathic Gaucher's disease: A clinico-pathologic study. *Neurology* 33:994, 1983.

WISNIEWSKI KE, ZHONG N, PHILLIPART M: Pheno/genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* 57:576, 2001.

YOKOI S, NAKAYAMA H, NEGESHI T: Biochemical studies on tissues from a patient with Lafora disease. *Clin Chim Acta* 62:415, 1975.

YOUNG RR, KLEINMAN G, OJEMANN RG, et al: Compressive myelopathy in Maroteaux-Lamy syndrome: Clinical and pathological findings. *Ann Neurol* 8:336, 1980.

ZEMAN W, DONAHUE S, DYKEN P, GREEN J: The neuronal ceroid-lipofuscinoses (Batten-Vogt syndrome), in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 10. Amsterdam, North-Holland, 1970, pp 588–679.

CAPÍTULO 38

ENFERMEDADES DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Bajo este gran encabezado se engloban diversas malformaciones del desarrollo durante el periodo intrauterino de la vida. Suman cientos, según los recuentos efectuados por Dyken y Krawiecki, aunque muchos de estos trastornos se presentan en forma excepcional. Desde la perspectiva taxonómica forman dos categorías amplias; la primera incluye numerosos procesos genéticos patológicos sin relación: algunos provienen de anormalidades del germaplasma, otros se relacionan con triplicaciones, deleciones y translocaciones cromosómicas, y probablemente varias se heredan con base poligénica. Un adelanto importante de los últimos años estuvo dado por la identificación de defectos génicos específicos que originan malformaciones del encéfalo. La segunda categoría está compuesta por los efectos de una diversidad de agentes nocivos que actúan en distintas épocas en el sistema nervioso inmaduro, es decir, durante los periodos de vida embrionario, fetal y paranatal.

Sería satisfactorio desde un ángulo intelectual que todos los estados originados durante el periodo intrauterino pudieran separarse en formas genéticas (hereditaria) o no genéticas (congénitas), pero en muchos casos la información biológica y los cambios patológicos del encéfalo durante esta etapa temprana no permiten esta división. Por ejemplo, puede estar afectado más de un miembro de la familia por alguna de las diversas enfermedades en las cuales el tubo neural no se cierra (raquisquisis); empero, no puede afirmarse que respondan a un factor genético o uno exógeno, como deficiencia de ácido fólico, que actuaran sobre varios miembros durante la sucesión de los embarazos de una mujer. Incluso lo que parece una malformación indudable del encéfalo puede no ser más que un reflejo del momento en que un proceso patológico afectó el sistema nervioso y otros órganos al principio del periodo embrionario, con el trastorno consecuente de los procesos ulteriores del desarrollo. La *teratología*, que es el estudio científico de las malformaciones neurosomáticas, está repleta de ejemplos de este tipo.

En cuanto a la frecuencia de trastornos del desarrollo cabe destacar varios puntos. Smith (véase K. L. Jones) señaló que en 14% de los recién nacidos ocurre una malformación aislada, por lo general sin trascendencia clínica. Se manifiestan dos malformaciones en 0.8% y en este grupo es cinco veces más frecuente un defecto mayor que en la población normal. Se encuentran tres o más malformaciones en 0.5% de los neonatos, y en este último grupo más de 90% sufre una o más anomalías de primera importancia (definidas como las anormalidades estructurales de origen prenatal que interfieren de manera grave con la viabilidad o el bienestar físico). Las cifras recopiladas por Kalter y Warkany sobre las malformaciones congénitas mayores son un poco más grandes. Lo más relevante para el neurólogo es el hecho de que el sistema nervioso se lesiona en la mayor parte de los lactantes con malformaciones mayores. De hecho, cerca del 40% de las defunciones durante el primer año de la vida posnatal se relacionan, de alguna manera, con malformaciones prenatales del sistema nervioso central (CNS).

La lectura cuidadosa de las páginas que siguen evidencia la gran variedad de defectos estructurales del sistema nervioso al principio de la vida; de hecho, se pueden dañar todas las partes de encéfalo, médula espinal, nervios y musculatura. Además, se aplican ciertos principios a todo el grupo. *En primer lugar*, la anomalía del sistema nervioso se acompaña a menudo de una anormalidad de una estructura o un órgano más (ojo, nariz, cráneo, columna vertebral, oído y corazón), lo que implica desde el punto de vista cronológico cierto periodo de la embriogénesis. A la inversa, la presencia de estas malformaciones en tejidos no nerviosos sugiere que el defecto acompañante del sistema nervioso es del desarrollo. No obstante, este principio no es inviolable; en ciertos maldesarrollos del encéfalo, que debieron originarse durante el periodo embrionario, son normales todos los otros órganos. Sólo cabe asumir que el encéfalo es más vulnerable que cualquier otro órgano a las influencias prenatales y natales. Quizá esto ocurre porque el sistema nervioso, como todos los sistemas orgánicos, requiere el tiempo más prolongado para su desarrollo y maduración, durante el cual es susceptible a las enfermedades. *Segundo,* cualquiera que sea la causa, un maldesarrollo debe existir al nacer y a continuación permanecer estable, es decir, no ser progresivo (en contraste con la mayor parte de las enfermedades metabólicas de la infancia que se comentaron en el capítulo precedente). Una vez más, este principio requiere calificación —es posible que la anormalidad haya afectado partes del encéfalo que no son funcionales al nacer, de tal manera que después del nacimiento debe transcurrir un tiempo antes que se exprese el defecto por sí mismo. *En tercer lugar*, el nacimiento debe ser atraumático y el embarazo no complicado por infecciones u otros sucesos lesivos. A la inversa, la ocurrencia de un nacimiento traumático no es prueba de una relación causante entre la lesión (o la infección) y la anomalía, porque por sí mismo el sistema nervioso defectuoso puede interferir con el nacimiento o el proceso gestacional. *En cuarto lugar*, si el defecto del nacimiento ocurrió en otros miembros de la familia de la misma generación o generaciones previas, casi siempre es genético aunque, como se señaló con anterioridad, esto no excluye los posibles efectos adversos de los agentes exógenos. *En quinto lugar*, muchos de los trastornos teratológicos que provocan anormalidades del nacimiento pasan inadvertidos porque terminan en abortos espontáneos. Por ejemplo, ocurren defectos causados por anomalías cromosómicas en cerca de 0.6% de los recién nacidos vivos, pero estos defectos se encuentran en más de 5% de los abortos espontáneos ocurridos entre las semanas quinta y duodécima de la vida gestacional. *En sexto lugar*, el peso bajo al nacer y la edad gestacional corta, que indican nacimiento prematuro, incrementan el riesgo de subnormalidad mental, convulsiones, parálisis cerebral y muerte.

En cuanto a la *etiología*, que es en realidad la encrucijada del problema de los defectos del nacimiento, han surgido cierto orden y una clasificación. En general, las malformaciones se pueden subclasificar en cuatro grupos: a) un grupo en el que el causante es un solo gen mutante (2.25 por 1 000 recién nacidos vivos); b) defectos de nacimiento relacionados con aberraciones cromosómicas (duplicación, rotura); c) un grupo que comprende defectos atribuidos solamente a factores exógenos (un virus u otro agente infeccioso, radiaciones o toxinas); por último, d) el grupo de mayor tamaño de todos (60% de los casos), en el que no puede identificarse una causa.

Se ha señalado que las malformaciones verdaderas se deben a trastornos endógenos fundamentales de la citogénesis y la histogénesis que ocurren durante la primera mitad de la gestación, y que los factores exógenos, que destruyen el tejido encefálico pero no ocasionan malformaciones, inciden en la segunda mitad. Es manifiesta la falacia potencial de esta clasificación. La lesión exógena que ocurre durante el periodo embrionario puede no sólo destruir los tejidos sino trastornar las migraciones neuronales del desarrollo normal.

Cuadro 38-1
Clasificación de los trastornos neurológicos congénitos

I. Trastornos neurológicos acompañados de deformidades craneoespinales
  A. Aumento de tamaño de la cabeza (cuadro 38-2)
    1. Hidrocefalia
    2. Hidranencefalia
    3. Macrocefalia
  B. Craneoestenosis
    1. Turricefalia
    2. Escafocefalia
    3. Braquicefalia
  C. Trastornos de la formación y migración neuronales
    1. Anencefalia
    2. Lisencefalia, holoprosencefalia y malformaciones de las circunvoluciones (giros)
  D. Microcefalia
    1. Primaria (verdadera)
    2. Secundaria a enfermedad cerebral
  E. Combinaciones de anomalías cerebrales, craneales y de otros tipos
    1. Anomalías craneocerebrales sindactílicas
    2. Otras anomalías craneofaciales
    3. Defectos oculoencefálicos
    4. Anomalías oculoauriculocefálicas
    5. Enanismo
    6. Anomalías dermatocefálicas
  F. Raquisquisis
    1. Meningocele cefálico y raquídeo, meningoencefalocele, síndrome de Dandy-Walker, meningomielocele
    2. Malformación de Chiari
    3. Platibasia y anomalías cervicales raquídeas (cap. 45)
  G. Anomalías cromosómicas

II. Facomatosis (cuadro 38-4)
  A. Esclerosis tuberosa
  B. Neurofibromatosis
  C. Angiomatosis cutánea con anomalías del CNS
III. Anomalías restringidas del desarrollo del sistema nervioso
  A. Disgenesia cortical focal
  B. Síndrome de Möbius
  C. Apraxia congénita de la mirada
  D. Otras anomalías congénitas restringidas (síndrome de Horner, ptosis unilateral, anisocoria, etc.)
IV. Anomalías congénitas de la función motora (*parálisis cerebral*)
  A. Hemorragia subependimaria (de la matriz germinal)
  B. Diplejía espástica cerebral
  C. Hemiplejía infantil, hemiplejía doble y cuadriplejía
  D. Trastornos extrapiramidales congénitos (atetosis doble; eritroblastosis fetal y kernícterus)
  E. Ataxias congénitas
  F. Parálisis flácidas
V. Infecciones prenatales y paranatales
  A. Rubeola
  B. Enfermedad de inclusión citomegálica
  C. Neurosífilis congénita
  D. Infección por HIV y sida
  E. Toxoplasmosis
  F. Otras infecciones víricas y bacterianas
VI. Epilepsias de la lactancia y la infancia
VII. Retraso mental

Una obra sobre los principios de la neurología no es el sitio ideal para presentar una descripción detallada de todas las anomalías hereditarias y congénitas del desarrollo que podrían afectar el sistema nervioso. Para encontrar estos detalles, el lector interesado debe consultar diversas excelentes monografías. Tres que recomiendan los autores son *Pediatric Neurology* de Brett, *Principles of Child Neurology* de Berg y *Neuropediatrie* de Lyon y Evrard. Éstas se complementan con atlas especiales de malformaciones congénitas que se mencionan más adelante. En este capítulo se analizan sólo los grupos principales y se describen detalles de unas cuantas de las entidades patológicas más frecuentes. La clasificación que se halla en el cuadro 38-1 se adecua a un *agrupamiento en concordancia con la anomalía o las principales anormalidades de presentación*. Aquí se presentan todos los problemas comunes que llevan a las familias a solicitar la consulta del neurólogo pediatra: a) defectos estructurales de cráneo, columna vertebral y extremidades, y de ojos, nariz, oídos, maxilares y piel; b) trastornos de la función motora, que toman la forma de retraso del desarrollo motor o movimientos anormales; c) epilepsia, y d) retraso mental. La descripción que sigue se centra en cada uno de estos estados clínicos.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS RELACIONADOS CON DEFORMIDADES CRANEOESPINALES

La mayor parte de los trastornos de este grupo se debe a un error genético, incluidos aquellos con una anomalía cromosómica específica o algún factor no identificado. Basta con visitar una institución que aloja a sujetos retrasados mentales para percatarse del número y la diversidad notables de las desfiguraciones físicas que acompañan a las anomalías del sistema nervioso. Smith, en la tercera edición de su monografía sobre los patrones de malformaciones humanas, refirió 345 síndromes distintos, y en su cuarta edición (editada por K. L. Jones en 1988) se añadieron varias nuevas más. Es indudable que el individuo con un grave retraso y de aspecto normal sobresale entre esta multitud, y que muchas veces se le identifica un defecto metabólico hereditario o una lesión del nacimiento.

Merecen comentarios las relaciones estrechas entre el crecimiento y el desarrollo del cráneo y el encéfalo. Durante la vida embrionaria las partes que crecen con mayor rapidez a partir del tubo neural inducen cambios especiales y, al mismo tiempo, reciben influencias del mesodermo suprayacente (proceso conocido como *inducción*); es por ello que las anomalías de la formación de cráneo, órbitas, nariz y columna vertebral se acompañan con regularidad de anormalidades del encéfalo y la médula espinal. Durante el principio de la vida fetal los huesos del cráneo y los arcos vertebrales encierran y protegen el encéfalo y la médula espinal en desarrollo; durante el periodo del crecimiento rápido del cerebro, conforme se ejerce presión sobre la tabla interna de la bóveda craneal, esta última se adecua al tamaño creciente del encéfalo. Esta adaptación se facilita gracias a las fontanelas membranosas, que se conservan abiertas hasta que se logra el crecimiento máximo del encéfalo; sólo entonces se osifican (o cierran).

Por añadidura, la estatura se encuentra bajo el control del sistema nervioso, a juzgar por el hecho de que en la mayoría de los retrasados mentales es también defectuosa desde el punto de vista físico en grado variable. Por consiguiente, los trastornos del desarrollo

craneovertebral adquieren relevancia no sólo a causa de la desfiguración física, sino también porque reflejan con frecuencia una anomalía del encéfalo y la médula espinal subyacentes, es decir, se convierten en signos diagnósticos.

Malformaciones craneales en el momento del nacimiento y durante la primera parte de la lactancia

Hay ciertas alteraciones del tamaño y la forma de la cabeza en el lactante, el niño o incluso el adulto que indican siempre un proceso patológico que afectó al encéfalo antes del nacimiento o al principio de la lactancia. El tamaño del cráneo refleja el del encéfalo; por tanto, la medición con cinta métrica es el instrumento de mayor utilidad de la neurología pediátrica; ninguna exploración de un niño con afección neurológica es completa si no se mide el perímetro cefálico. Nellhaus compiló gráficas del perímetro cefálico en varones y mujeres desde el nacimiento hasta los 18 años de edad. El recién nacido cuyo perímetro cefálico se encuentra por debajo del tercer percentil para la edad y el sexo, y que presenta las fontanelas cerradas, se puede considerar un caso de anomalía del desarrollo del encéfalo. La cabeza que es de tamaño normal al término, pero que no crece al ritmo adecuado con respecto a la estatura del cuerpo, refleja una falla ulterior del crecimiento y de la maduración de los hemisferios cerebrales (microcefalia o microencefalia).

Aumento de tamaño de la cabeza (macrocefalia) Éste se puede deber a hidrocefalia, hidranencefalia (como se define más adelante) o crecimiento encefálico excesivo (megaloencefalia o macroencefalia) (cuadro 38-2). La *cabeza hidrocefálica* se distingue por diversas características, como protuberancia o abombamiento frontal, tendencia de los ojos a volverse hacia abajo al grado de que son visibles las escleróticas entre los párpados superiores y los iris (signo de la puesta del sol o crepuscular), adelgazamiento de la piel cabelluda y venas sobresalientes de ésta, separación de las suturas craneales y ruido de "cazuela rota" al percutir el cráneo. La hidrocefalia infantil suele exigir asistencia médica a causa del cráneo que aumenta de tamaño hasta rebasar las dimensiones normales para la edad. Las causas ordinarias son malformación del tipo II de Chiari, estenosis hereditaria del acueducto e infecciones prenatales, por ejemplo toxoplasmosis. Más adelante se analizan con más amplitud estos trastornos.

La *cabeza hidranencefálica* (hidrocefalia y destrucción o falla del desarrollo de partes del encéfalo) se acompaña de aumento de tamaño del cráneo. Cuando se transilumina con una luz potente en una habitación oscurecida, la región del cráneo llena de líquido resplandece como la linterna hecha con una calabaza ahuecada y una vela dentro. La hidranencefalia no es una entidad bien definida. Puede deberse a oclusión vascular intrauterina o enfermedades como toxoplasmosis e infecciones por citomegalovirus (CMV), las cuales destruyen partes de cada hemisferio cerebral. La falta de tejido encefálico reduce la resistencia a la presión intraventricular y hace posible el gran aumento de tamaño de ambos ventrículos laterales; es en particular notable si se añade un estado hidrocefálico a causa de la interferencia con la circulación del líquido cerebroespinal (CSF). La destrucción de esta clase de manto cerebral durante el periodo embrionario puede ocasionar defectos gigantescos, con contacto directo entre las superficies ventricular y la piel (*porencefalia*) y falla subsecuente del desarrollo (evaginación) del encéfalo. Yakovlev y Wadsworth se refirieron a la falla localizada de evaginación como *esquicencefalia*, y postularon que era resultado de un defecto focal del desarrollo en la pared del manto cerebral. Basaron su interpretación en el descubrimiento de una corteza malformada en los bordes del defecto, pero esto podría indicar sólo que la lesión precedió a la migración neuronal. Levine y colaboradores atribuyen el problema a una lesión destructiva, tal vez isquémica, que se produce durante las primeras semanas de la gestación, época en la cual la migración neuronal era incompleta. Los autores se inclinan en favor de esta última explicación y la describen con mayores detalles en relación con las parálisis cerebrales. En todo caso, la falta de resistencia del manto cerebral defectuoso a la presión ventricular permite que se incremente el tamaño del encéfalo y el cráneo.

Cuadro 38-2
Causas de macrocefalia

1. Hidrocefalia
2. Hidranencefalia
3. Macroencefalia (encéfalo crecido)
   a. Enfermedad de Alexander
   b. Enfermedad de Canavan
   c. Enfermedad de Tay-Sachs
4. Agenesia del cuerpo calloso
5. Hematoma subdural
6. Macrocefalia constitucional (familiar)
7. Hemimegaloencefalia

La *cabeza macrocefálica* (una cabeza grande con ventrículos normales o un poco crecidos) puede indicar una enfermedad metabólica en progresión que agranda el cerebro, como en la *enfermedad de Alexander, degeneración esponjiforme de la infancia de* Canavan, y las *fases tardías de la enfermedad de Tay-Sachs,* que se describen en el capítulo 37. La *agenesia del cuerpo calloso*, una anomalía congénita común, se puede vincular con macrocefalia y diversos grados de alteración mental, defectos ópticos y crisis epilépticas. En un estudio de 56 pacientes con esta alteración, Taylor y David notificaron la presencia de epilepsia en 32 y diversos grados de retraso mental en 28; sólo nueve no presentaron defectos neurológicos reconocibles. También se advirtió una alta incidencia de trastornos psiquiátricos en estos individuos. En dichos casos, los estudios de CT y MRI revelaron la deformidad característica de los ventrículos en "alas de murciélago". Asimismo, existe asincronía de la actividad eléctrica de los dos hemisferios cerebrales en el estudio electroencefalográfico (EEG). En algunos de los sujetos se identifica un patrón de herencia autosómico dominante (Lynn y col.). La agenesia del cuerpo calloso es también parte del síndrome de Aicardi (véase más adelante), el síndrome de Andermann y la hiperglucemia no cetósica.

Los *hematomas subdurales* pueden aumentar también las dimensiones de la cabeza y producir abombamiento de las fontanelas y separación de las suturas. Por lo general, en este último trastorno, el lactante es irritable, está disperso y se alimenta mal. Los lactantes y niños con neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta y acondroplasia tienen cabezas de tamaño incrementado; en la última alteración parece un factor, hasta cierto grado, la hidrocefalia. La ultrasonografía, que se puede efectuar durante los periodos prenatal y neonatal, suele ser diagnóstica de todos estos aumentos craneales. Además, las imágenes de resonancia magnética (MRI) y la tomografía computadorizada (CT) precisan el tamaño de los ventrículos y la presencia de sangre o líquido subdural (higroma). Adicionalmente a los pacientes que experimentan estos estados patológicos, en algunos sujetos se agrandan la cabeza y el encéfalo, aunque son normales por lo demás. Muchas de esas personas proceden de familias con cabezas grandes; Schreier y colegas, que investigaron el trastorno a través de tres generaciones de algunas familias, aseveran que era un rasgo autosómico dominante. Los individuos de este grupo constituyeron 20% de 557 niños enviados a una clínica a causa de aumento del tamaño de la cabeza (Lorber y Priestley).

Hemimegaloencefalia Este término se refiere a un marcado agrandamiento de un hemisferio cerebral como resultado de una anomalía del desarrollo. La sustancia gris cortical y algunas veces los núcleos basales presentan un notable incremento del volumen

y peso. El cerebelo, tallo cerebral y médula espinal mantienen sus dimensiones normales. El cráneo está malformado o dilatado pero en algunos casos su tamaño es normal. Rara vez, la cara y cuerpo se agrandan en el lado del hemisferio de mayor tamaño. La corteza cerebral del hemisferio gigante es gruesa y desorganizada. Las neuronas están desordenadas y algunas veces son de mayor tamaño; en determinados lugares desaparece la laminación natural de la corteza. Se desconoce por completo su causa, pero todo parecería indicar que durante la embriogénesis tuvo lugar un trastorno en la etapa de formación de los neuroblastos.

Desde el punto de vista clínico, los individuos más afectados padecen retraso mental y algunos son epilépticos. Es posible cierto grado de hemiparesia, aunque por lo regular no se informan déficit neurológicos hemisféricos graves. La hemimegaloencefalia se describió en la necropsia de pocos enfermos que no tuvieron déficit mentales o neurológicos.

Craneoestenosis Algunas de las deformidades craneales más alarmantes para el desarrollo del sistema nervioso central se deben al cierre prematuro de las suturas craneales (uniones membranosas entre los huesos de la bóveda craneal). Se estima que estos trastornos ocurren en 1 de cada 1 000 recién nacidos vivos, con predominio en los varones (Lyon y Evrard). El crecimiento del cráneo se suprime en dirección perpendicular a la(s) sutura(s) afectada(s), con aumento de tamaño compensatorio en las restantes dimensiones, lo cual se logra a expensas de las suturas que no se fusionaron. Por ejemplo, cuando están afectadas las suturas lambdoidea y coronal, el empuje del encéfalo que crece incrementa el tamaño de la cabeza en dirección vertical (*cráneo en torre* u *oxicefalia*, que también se ha llamado *turricefalia* y *acrocefalia*). Las órbitas son superficiales, los ojos están abombados y las radiografías de cráneo evidencian islotes de adelgazamiento óseo (*Lückenschadel*). Cuando sólo se lesiona la sutura sagital, la cabeza es larga y estrecha (*escafocefálica*) y la sutura cerrada se proyecta a manera de quilla en la línea media. En caso de cierre prematuro de la sutura coronal, la cabeza es excesivamente amplia y corta (*braquicefálica*). El sistema nervioso suele ser normal en estas craneoestenosis restringidas. Si el trastorno se reconoce antes de los tres meses de edad, el cirujano puede elaborar suturas artificiales que permitan que la forma de la cabeza se acerque más a lo normal (Shillito y Matson). Una vez que el desarrollo del encéfalo concluye, es muy poco lo que puede hacerse aparte de cirugía reconstructiva compleja. Cuando se cierran varias suturas (casi siempre la coronal y la sagital), de modo que disminuye la capacidad del cráneo, la presión intracraneal tiende a elevarse con trastorno del funcionamiento cerebral y cefalea, vómitos y papiledema. Desde luego, se requiere una operación para incrementar la capacidad del cráneo.

En la acrocefalosindactilia o síndrome de Apert, craneosinostosis combinada con sindactilia (dedos de las manos o los pies fusionados o con membranas), suele haber complicaciones adicionales —retraso mental, sordera, convulsiones y pérdida de la visión secundaria a papiledema. El llamado cráneo con forma de trébol es la más grave y mortal de las craneoestenosis en virtud de las anomalías acompañantes del desarrollo del encéfalo (véase más adelante).

Cuando, por cualquier motivo, un lactante se encuentra acostado con la cabeza vuelta siempre hacia el mismo lado (a causa del acortamiento de un músculo esternocleidomastoideo o hemianopsia, por ejemplo), el occipucio de ese lado se aplana, como sucede con el hueso frontal opuesto. Las otras porciones de los huesos occipital y frontal se abomban, de modo que la longitud máxima del cráneo no ocurre en el plano sagital sino en el diagonal. Este trastorno se denomina *plagiocefalia* o *cabeza torcida*. La craneoestenosis de la mitad de una sutura coronal puede deformar también el cráneo de esta manera.

Trastornos de la migración neuronal

Los estudios neuroembriológicos han identificado varios aspectos clave de la formación de neuroblastos, migración, organización cortical, diferenciación neuronal y conectividad. Se han investigado ciertas anomalías del desarrollo hasta una u otra de estas etapas de la citogénesis y la histogénesis durante el primer trimestre de la gestación, y hasta el crecimiento y la diferenciación que ocurren durante el segundo y tercer trimestres. En el primer trimestre del embarazo, surgen en la zona ventricular adyacente a los ventrículos neuronas posmitóticas que han de residir de manera definitiva en la corteza. A continuación migran a lo largo del armazón de glía radial para formar la corteza de múltiples capas. Llama la atención que las neuronas que se desplazan por el armazón deben pasar a través de neuronas que ya se encuentran en su posición cortical, dando lugar a una laminación "de dentro hacia afuera", en que las neuronas que nacieron y llegaron de manera más reciente residen en la superficie más externa de la corteza en formación.

Al principio hay un exceso de neuronas, muchas de las cuales se degeneran durante el desarrollo, en un proceso que se conoce como *apoptosis*. Hay casos registrados en los cuales no se genera el complemento integral de neuroblastos y neuronas. En otros casos quizá no se produzca la formación de dos hemisferios cerebrales separados (*holoprosencefalia*) o el encéfalo bihemisférico se conserva pequeño (*microcefalia*). En otros ejemplares descritos, es menos franca la disminución del número de neuronas que su falla para migrar hacia la superficie cortical: permanecen diseminadas por la zona del manto en láminas y agregados heterotópicos. Un tipo de heterotopia subcortical focal en forma de banda se denomina "doble corteza". *Micropoligiria* se refiere a un número excesivo de circunvoluciones (o giros) anormalmente pequeñas. Se expresa como un síndrome reconocible por retraso mental, convulsiones, retraso del habla y anomalías motoras. O bien la corteza puede quedar sin surcos, es decir, es *lisencefálica*, o puede exhibir circunvoluciones defectuosas que forman patrones microgíricos y *paquigíricos* (giros anchos). En otros casos más la migración neuronal es normal en su mayor parte, pero pueden quedarse atrás grupos pequeños de neuronas en regiones particulares o encontrarse en *heterotopias* regionales (disgenesias focales) (fig. 38-1). Las alteraciones de la migración comentadas, en particular estas heterotopias, están comenzando a reconocerse en la actualidad mediante MRI, y se reconoce la posibilidad de que guarden una importancia funcional

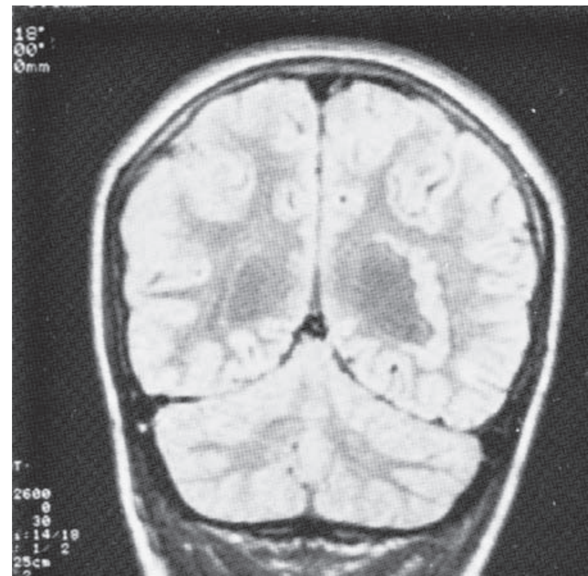


Figura 38-1. Imagen de resonancia magnética de plano coronal de un lactante que experimentaba convulsiones. Se encuentra un gran agregado heterotópico de sustancia gris en la profundidad de la sustancia blanca, junto al ventrículo lateral. Además, parece haber un aumento de los repliegues de la corteza cerebral (polimicrogiria).

en estados como retraso mental, epilepsia y dislexia. Por último, la corteza puede estar formada y estructurada de maneras normales, pero falla la diferenciación de las conexiones intracorticales e intercorticales e interhemisféricas, la más obvia de las cuales es la agenesia del cuerpo calloso.

El conjunto de anormalidades cardiacas, de las extremidades, intestinales y vesicales con un trastorno neurológico indica el tiempo en el cual ocurrió la lesión: las anomalías cardiacas se producen entre la quinta y sexta semanas, la extroversión de la vejiga y la atresia duodenal antes de los 30 días, la sindactilia antes de la sexta semana, el meningomielocele y la anencefalia antes de los 28 días, el labio hendido antes de los 36 días y la sindactilia, ciclopía y holoprosencefalia antes de los 23 días.

Si se consideran estos hechos elementales de la neuroembriología es posible conceptualizar con facilidad las bases de los siguientes estados clínicos: anencefalia, lisencefalia, holoprosencefalia, polimicrogiria y paquigiria, microcefalia y anomalías craneales y somáticas especiales, todas las cuales se describen más adelante.

También en relación con los trastornos del desarrollo encefálico, existen tipos especiales de tumores, quizá efectos de un desarrollo neuronal o glial anormales. Se denominan de manera variable, por ejemplo gangliomas, neuroepiteliomas disembrioblásticos y astrocitomas de grado bajo. A menudo aparecen durante el primer año de la vida o incluso antes del nacimiento. Su crecimiento relativamente lento y su carácter benigno sugieren que algunos de ellos son en realidad hamartomas más que verdaderas neoplasias (cap. 31).

Algunas de las anomalías craneales mencionadas, entre las que predomina la microcefalia, son secundarias a ciertas anomalías del crecimiento cerebral. Otras, como los defectos de ojos, raíz de la nariz, labio superior, oídos y extremidades, pueden representar parte de un trastorno básico del desarrollo.

Genética de trastornos cerebrales de la migración neuronal (cuadro 38-3) Debido a que cada fase del desarrollo cerebral recibe un control genético, no sorprende que el desarrollo aberrante también fuera genético. El adelanto singular en este campo lo representa la identificación en años recientes de gran número de defectos genéticos que sustentan los trastornos de la migración neuronal. Estas mutaciones, y lo que se sabe de sus efectos en el sistema nervioso en desarrollo, los revisaron extensamente Mochida y Walsh, Kato y Dobyn y Ross y Walsh; en el cuadro 38-3 se proporciona un sumario de los genes. El lector ha de observar que varios genes muy diferentes pueden dar lugar al mismo tipo de maldesarrollo, pero en muchos casos el papel del gen afectado corresponde a una etapa y función del desarrollo del encéfalo que determina que la malformación sea comprensible. En cada una de las secciones siguientes se comentan los errores genéticos específicos. Cabe señalar al mismo tiempo que las alteraciones metabólicas pueden dar lugar a malformaciones del desarrollo cerebral. Por ejemplo, en su revisión de los errores innatos del metabolismo vinculados con disgenesias cerebrales, Nissenkorn y colaboradores señalaron que trastornos como el síndrome de Zellweger y las alteraciones de la oxidación de las grasas que condujeron a una migración neuronal aberrante y a fenilcetonuria, hiperglicinemia y deficiencia de deshidrogenasa de piruvato causan disgenesia del cuerpo calloso.

Anencefalia Es una de las malformaciones congénitas más frecuentes y que más consternación causa del encéfalo. Su incidencia es de 0.1 a 0.7 por 1 000 recién nacidos vivos y predomina en las mujeres con tasas de 3:1 a 7:1. La tasa de concordancia es baja y es la misma en los gemelos idénticos y fraternos, pero la incidencia de la malformación es varias veces la esperada si se cuenta con el antecedente de un niño afectado de la misma familia. La anencefalia también es más frecuente en ciertas áreas geográficas, por ejemplo, Irlanda, para las que se postulan varias explicaciones de genética de población o exposición ambiental. El cuadro se caracteriza por la falta de grandes cantidades de piel cabelluda, huesos craneales y encéfalo, sea corteza cerebral o sustancia blanca. Todo lo que se observa es una maraña de tejidos nervioso hemorrágico, glial y conjuntivo. Se reconocen el tallo cerebral, cerebelo y médula espinal, pero con frecuencia se encuentran también malformados, como sucede con el corazón y otros órganos (15 a 40% de los casos). En los anencefálicos que sobreviven unos cuantos días (65% muere durante la vida intrauterina y casi 100% lo hace antes de terminar la primera semana de la vida posnatal), se puede observar reacción de sobresalto, así como movimiento de las extremidades, respiraciones espontáneas, reacciones pupilares a la luz, movimientos ocula-

Cuadro 38-3
Mutaciones vinculadas con trastornos de migración neuronal y maldesarrollo cortical

ENFERMEDAD	GEN	FUNCIÓN GÉNICA
Lisencefalia		
Lisencefalia con hipoplasia del cerebelo	RELN (reelín)	Proteína de matriz extracelular
Lisencefalia (Miller-Dieker) o lisencefalia aislada	LIS1	Regulador de microtúbulos
Lisencefalia ligada a X con hipogonadismo (síndrome de Partington)	ARX (aristaless)	Factor de transcripción
Enfermedad músculo-ojo-cerebro	POMGNT1	Glucosiltransferasa
Walker-Warburg	POMT1	Glucosiltransferasa
Holoprosencefalia	SHH (erizo sónico)	Factor de transcripción
Doble corteza		
Doble corteza o lisencefalia ligada a X	DCX (doblecortín)	Proteína asociada con microtúbulos
Heterotopias		
Heterotopia nodular periventricular	FLNA (filamín A)	Proteína de unión de actina
Esclerosis tuberosa	TSC1 (hamartín)	Supresor de tumor
Esclerosis tuberosa	TSC2 (tuberín)	Supresor de tumor
Distrofia muscular de Fukuyama	FCMD (fucutín)	Posible glucosiltransferasa
Esquicencefalia		
Esquicencefalia	EMX2	Factor de transcripción
Microcefalia		
Microcefalia	MCPH1 (microcefalín)	(?) Reparación de DNA
Microcefalia	MCPH5 ASPM	Huso mitótico/meiótico

res y reflejos corneales. En algunos es posible despertar reacciones de evitación, llanto y reflejos de alimentación, lo que indica que para estas funciones sólo se requieren las estructuras rudimentarias del encéfalo.

Cabe esperar este trastorno si las concentraciones séricas maternas de fetoproteína alfa y acetilcolinesterasa están elevadas; la validez diagnóstica de estos estudios es aún más digna de confianza si las pruebas se realizan con el líquido amniótico. Las pruebas positivas deben llevar a indicar el estudio ultrasónico del feto. Es frecuente el hidramnios. Al parecer, las causas de la anencefalia son múltiples, como anomalías cromosómicas, hipertermia materna y deficiencias de folato, cinc y cobre (véase *Medical Task Force on Anencephaly* en la bibliografía). De éstas, hay pruebas muy convincentes de que la ingestión complementaria de ácido fólico durante el primer trimestre del embarazo (es decir, desde el momento de la concepción) reduce de manera notable la incidencia de anencefalia y mielomeningocele.

Más adelante en este capítulo, en la sección de raquisquisis (falta de fusión del tubo neural), se encuentran comentarios adicionales sobre anencefalia.

Lisencefalia (agiria), holoprosencefalia y malformaciones de las circunvoluciones (giros) En este encabezado se incluyen varias formas de defectos neuronales migratorios. En las lisencefalias puede tener lugar la ausencia de los giros corticales, y existen evidencias morfológicas de diversos tipos de deficiencia de neuroblastos como resultado de problemas generalizados o restringidos en la migración neuronal. Estos casos tienen interés particular para los neonatólogos por sus anomalías físicas acompañantes. El grado lesivo de la función neurológica rara vez permite la longevidad, de modo que los relativamente escasos ejemplos se encuentran en las instituciones donde se alberga a los retrasados mentales. Las convulsiones, mala regulación de la temperatura, rechazo de los alimentos y ataques apneicos se combinan para acortar la vida del individuo. Las fallas de la migración tienen grados variables de gravedad. Puede haber falla de las neuronas para formarse o migrar a lo largo de líneas gliales para llegar a las capas más superficiales de la corteza (tipo de Bielschowsky); en otros casos, la corteza, meninges y ojos no se diferencian de modo normal, salvo en lo que respecta a la circunvolución dentada y el hipocampo (tipo de Walker-Warburg); por último, puede haber trastornos locales relativamente menores de las migraciones y la laminación corticales con heterotopias de las neuronas en la sustancia blanca.

En las lisencefalias completas, los ventrículos laterales y tercero se expanden ante la falta de las cantidades normales de tejido cerebral circundante (es decir, la hidranencefalia mencionada). La corteza cerebelosa es también anormal. En algunos encéfalos lisencefálicos se encuentran surcos superficiales, como circunvoluciones anormales anchas o estrechas, con corteza gruesa mal laminada; éstos son los llamados casos de *paquigiria* o *microgiria*, respectivamente, pero la anomalía migratoria es en esencia la misma. El cerebelo es también anormal, con hipoplasia o aplasia que afecta vermis, neocerebelo o ambos.

En los defectos de la migración graves, el cráneo es pequeño al nacer. En un tipo, que se hereda como rasgo autosómico recesivo, hay signos craneofaciales sutiles (nariz corta, maxilar inferior pequeño, anomalías de los oídos, cardiopatía congénita). En otro grupo se observa una distrofia muscular congénita familiar acompañante que sitúa el caso entre los síndromes de Fukuyama y Walker-Warburg (pág. 1224). Casi todos los casos son esporádicos y rara vez los pacientes sobreviven mucho tiempo.

Las *holoprosencefalias* alobares y lobares son otros ejemplos de defectos migratorios neuronales con anomalías craneofaciales en las cuales el desarrollo se desvió durante la quinta y sexta semanas de la gestación (véase Volpe). En estos subtipos, los dos hemisferios cerebrales, ya sea por completo o sólo en parte, forman un conglomerado telencefálico único. Casi en cada caso el defecto cerebral se expresa por un solo ojo (ciclopía) y ausencia de la nariz, lo que le confiere al individuo un aspecto impresionante pero diagnóstico.

En unas pocas de las malformaciones precedentes se ha referido una infección congénita con citomegalovirus de la rubeola (Hayward y col.).

El síndrome de Dandy-Walker representa una forma más restringida de migración y defecto del tubo neural. En esta afección, hay hipoplasia del vermis con hidrocefalia o sin ella y, en algunos casos, una agenesia añadida del cuerpo calloso con disgenesia cortical cerebral (Landrieu). Este defecto, que se identifica por el crecimiento quístico del cuarto ventrículo, se comenta más adelante con los defectos disráficos del tubo neural.

Ya se mencionó que algunos casos de lisencefalia presentan una base genética (véase cuadro 38-3). Se han identificado como causas de este trastorno dos genes que modifican la función microtubular: LIS1 y "doblecortín" o DCX. Grandes deleciones cromosómicas que abarcan LIS1 causan el síndrome de Miller-Dieker, en el que la lisencefalia se acompaña de anormalidades faciales características; los defectos pequeños en el mismo gen sólo originan lisencefalia. Esta última con hipoplasia del cerebelo se debe a mutaciones en el gen humano "reelin" (en inglés) (RELN), el análogo del gen defectuoso en ratones reelin (que muestran una marcha tambaleante [reelin en inglés] y laminación neuronal cortical anormal). Los defectos en el factor de transcripción ARX se acompañan de lisencefalia ligada a X, agenesia del cuerpo calloso e hipogonadismo. La heterotopia nodular periventricular es causada por otro defecto génico, el gen de filamina A en el cromosoma X.

Microcefalia En las displasias cerebrales mencionadas antes, el cráneo y el encéfalo son pequeños, pero hay también una forma primaria de microcefalia hereditaria, llamada *microcefalia verdadera*, en la cual la cabeza se reduce de tamaño de manera impresionante (perímetro menor de 45 cm en la vida adulta, es decir, cinco desviaciones estándar por debajo de la media). En contraste, la cara es de tamaño normal, la frente es estrecha y se inclina agudamente hacia atrás, y el occipucio es plano. La estatura se reduce sólo en grado moderado; estos individuos se pueden reconocer al nacer por su aspecto antropoide y, más tarde, por su marcha pesada, su inteligencia en extremo baja y su falta de comunicación verbal. Están indemnes visión, audición y sensación cutánea. En uno de los casos de los autores, a través de un gran esfuerzo con el uso del condicionamiento operante, fue posible enseñar al paciente las formas de las figuras simples. El cerebro de su hermana, examinado por R. D. Adams, estaba malformado y pesaba sólo 280 g. Los reflejos tendinosos de las piernas son vivos y los reflejos plantares pueden ser extensores. Las radiografías de cráneo revelan que existen suturas craneales, lo mismo que marcas de las circunvoluciones en la tabla interna de los huesos de la bóveda.

El encéfalo suele pesar menos de 300 g (límites normales del adulto de 1 100 a 1 500 g) y posee sólo unas cuantas cisuras primarias y secundarias. La corteza cerebral es gruesa y sin laminar y carece en forma notoria de neuronas. En unos cuantos casos informados se identificaron hipoplasia cerebelosa o atrofia muscular infantil acompañantes. Los grados menores de microcefalia se acompañan de enfermedad progresiva de las motoneuronas y degeneración de la sustancia negra (Halperin y col.).

Evrard y colaboradores describieron un tipo raro especial de microcefalia que denominaron "microencéfalo radial". El nacimiento ocurre a término, pero el lactante fallece durante el primer mes de la vida posnatal. El patrón de los surcos es normal y lo son también las distribuciones neuronales en la corteza cerebral. El defecto parece encontrarse en el número pequeño de neuronas que se generan, no en su migración.

Trastornos de la superficie pial Esta categoría de maldesarrollo se caracteriza por migración inapropiada de neuronas a la superfi-

cie pial; ello conduce a nodularidad de la misma, que se describe como de aspecto en *guijarros*. En los tres trastornos con este hallazgo anatomopatológico, el cuadro clínico es de retraso mental aunado a distrofia muscular congénita. Se piensa que tres defectos génicos identificados alteran la glucosilación de proteínas críticas en el encéfalo y el músculo esquelético. Los genes incluyen el gen fucutín en la distrofia muscular de Fukuyama (pág. 1224), el gen POMGNT1 en la enfermedad músculo-ojo-cerebro, y el gen POMT1 en el síndrome de Walker-Warburg (pág. 1224), como se resume en el cuadro 38-3.

Anormalidades cerebrales, craneales y somáticas combinadas

Como se ha señalado, muchas enfermedades que interfieren con el desarrollo cerebral deforman también los huesos de cráneo y cara, así como los ojos, nariz y oídos. Estos estigmas somáticos adoptan por tanto importancia como indicadores de trastornos de la estructura y la función cerebrales. Más aún, constituyen pruebas irrefutables de que la anormalidad nerviosa acompañante corresponde a la naturaleza del desarrollo deficiente, ya sea hereditario o como resultado de una enfermedad adquirida durante el periodo intrauterino.

Son tantas las anomalías cerebrosomáticas que apenas es posible retener las imágenes visuales de ellas y mucho menos recordar todos los nombres médicos con los que se han designado. Por necesidad, se deben consultar diversos atlas; uno de los mejores es el recopilado por Holmes y colaboradores, que se basó en el material clínico obtenido de la *Fernald School* y el *Eunice K. Shriver Center*, en Massachusetts. El lector puede consultar esta obra, la de Gorlin y colegas o la de Jones para encontrar información específica. Es aún una referencia valiosa la obra *Diseases of the Nervous System in Infancy*, *Childhood*, *and Adolescence* de Ford, lo mismo que el *Dictionary of Syndromes and Eponymic Diseases* de Jablonski.

Tiene ciertas ventajas agrupar estas anomalías de acuerdo con los defectos acompañantes del defecto cerebral en extremidades, cara, ojos, oídos y piel. El número y variedad absolutos de estas anomalías permiten sólo la enumeración de las más comunes y sus características físicas obvias. Para identificar un defecto particular se debe recurrir a las monografías especializadas y los atlas mencionados con anterioridad. Es lamentable que, aparte de ciertos enlaces genéticos, no se han podido encontrar otras guías de utilidad acerca de su origen.

Anomalías sindactílicas craneocerebrales (acrocefalosindactilia) A menudo puede observarse desde el nacimiento, en un individuo por lo demás normal, la fusión de dos dedos de las manos o los pies o la presencia de una carnosidad cutánea que representa un dedo adicional. Sin embargo, como se señaló con anterioridad, cuando la sindactilia es del grado más grave se acompaña de cierre prematuro de las suturas craneales y el sistema nervioso también suele ser anormal. El término general *acrocefalosindactilia* se usa para describir varias combinaciones de deformidades craneoestenóticas y faciales y la fusión de los dedos. Varios de estos trastornos son una consecuencia de mutaciones en genes que codifican uno de dos factores de crecimiento de fibroblastos o proteínas relacionadas con ellos. Las siguientes descripciones incluyen sólo las principales características; en casi todos los casos se identifican, además, malformaciones distintivas de las órbitas, orejas y paladar.

1. *Acrocefalosindactilia de los tipos I y II (síndrome de Apert típico y atípico)*: cráneo turribraquicefálico, sindactilia de las manos y los pies (“manos en mitón”, “pies en calcetín”), retraso mental moderado a grave.
2. *Acrocefalosindactilia III (síndrome de Saethre-Chotzen)*: diversos tipos de craneoestenosis, dedos de las manos fusionados en sentido proximal y acortados, grado moderado de retraso mental; autosómica dominante.
3. *Acrocefalosindactilia IV (síndrome de Pfeiffer)*: turribraquicefalia, pulgares y dedos gordos de los pies anchos y aumentados de tamaño, codos en flexión parcial (sinostosis radiohumerales o radiocubitales), retraso mental leve y variable; herencia autosómica dominante.
4. *Acrocefalopolisindactilia V (síndrome de Carpenter)*: fusión prematura de todas las suturas craneales con acrocefalia, puente nasal plano, cantos mediales desplazados en sentido lateral, dedos en exceso y sindactilia, inteligencia subnormal.
5. *Acrocefalosindactilia sin dedos*: cabeza alta y aplanada en sentido bitemporal, ausencia de dedos de los pies y sindactilia de los dedos de las manos, retraso mental moderado.
6. *Acrocefalia con labio y paladar hendidos*, *aplasia radial y ausencia de dedos*: microbraquicefalia causada por craneoestenosis, labio y paladar hendidos, ausencia de huesos radiales, retraso mental grave.
7. *Discondroplasia*, *anomalías faciales y polisindactilia*: cráneo en quilla y reborde a través del centro de la frente (sutura metópica), brazos y piernas cortos, polidactilia posaxil y dedos cortos, retraso mental moderado.

En todos los tipos mencionados de sindactilia y anormalidades craneales, que se pueden considerar como variantes de un síndrome en común, el diagnóstico se puede establecer a simple vista a causa de la deformidad de la cabeza, los ojos protuberantes y las manos y los pies anormales. El grado de retraso mental es variable, por lo general entre moderado y grave, pero en ocasiones la inteligencia es casi normal o normal. Se ha examinado el encéfalo sólo en unos cuantos casos y no de una manera que permita poner de manifiesto por completo la afección del desarrollo.

Otras anomalías craneoencefálicas y esqueléticas Los miembros de este grupo padecen anomalías distintivas de cráneo, cara y otras partes, pero la craneoestenosis no es un rasgo consistente.

1. *Disostosis craneofacial (síndrome de Crouzon)*. Grados variables de craneosinostosis; frente amplia con saliente en la región de la fontanela anterior; órbitas superficiales con proptosis; hipoplasia de la línea media facial y labio superior corto; meatos auditivos y orejas malformados; paladar alto, estrecho; retraso mental moderado. Como se comentó, un defecto genético en uno de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos causa alrededor de una tercera parte de los casos que no se acompañan de otras deformaciones (Moloney y col.). En la mayoría de los casos se observa una herencia autosómica dominante.
2. *Síndrome de surco facial mediano (displasia frontonasal; hipertelorismo de Greig)*. Es reconocible por ojos muy espaciados, raíz nasal amplia, nariz y premaxilares hendidos, línea del pelo frontal en forma de V, fontanela frontal anterior heterotípica (defecto craneal de la línea media) y retraso mental leve a grave.
3. *Condrodistrofia calcificante congénita (condrodisplasia punteada, síndrome de Conradi-Hünermann)*. Se identifica por frente prominente, nariz plana, ojos muy separados, cuello y tronco cortos con cifoescoliosis, piel seca, descamativa y atrófica, alopecia cicatrizal, cuerpos vertebrales deformados de maneras irregulares y retraso mental poco frecuente; hay acortamiento grave de las extremidades, en algunos casos.
4. *Síndrome bucofaciodigital*. Todos los pacientes son mujeres. Se caracteriza por seudohendiduras que afectan el maxilar in-

ferior, lengua, maxilar superior y paladar; frenillos bucales hipertróficos, hamartomas de la lengua, pelo de la piel cabelluda escaso, inteligencia subnormal en la mitad de los casos.

5. *Picnodisostosis*. Se reconoce por cabeza alargada y extremos frontooccipitales abombados, huesos faciales hipodesarrollados, micrognatia, dientes no erupcionados y deformados, huesos largos densos y deficientes con extremidades acortadas, porciones terminales de los dedos cortas y amplias en las manos y los pies; retraso mental en 25% de los casos.
6. *Displasias óseas craneotubulares e hiperostosis*. Se incluyen bajo este título diversos trastornos genéticos del hueso que se caracterizan por errores de la modelación de los huesos tubulares y craneales. Se encuentran hiperostosis frontal y occipital, crecimiento excesivo de los huesos de la cara y ensanchamiento de los huesos largos en diversas combinaciones. Los aspectos principales son hipertelorismo, raíz nasal amplia, obstrucción nasal, convulsiones, insuficiencia visual, sordera, prognatismo y retraso del crecimiento.

Defectos oculoencefálicos (oculocraneales) En esta categoría de anormalidades hay falla simultánea del desarrollo o desarrollo imperfecto de ojos y encéfalo. En la página 812 se analizó un miembro de este grupo, el síndrome oculocerebrorrenal de Lowe y, desde luego, diversas mucopolisacaridosis se distinguen por opacidades corneales, cambios esqueléticos y regresión psicomotora. Además, pueden afectar la retina y el encéfalo sífilis, rubeola, toxoplasmosis y enfermedad por inclusión de CMV congénitas; la hipoxia en el momento del nacimiento que requiere tratamiento con oxígeno puede lesionar al encéfalo y producir la llamada *fibrodisplasia retrolental*. Los defectos del desarrollo verdaderos en este grupo son los siguientes:

1. *Anoftalmía con retraso mental*. Recesivo ligado al sexo. Ausencia de los ojos; las órbitas y los maxilares permanecen subdesarrollados, pero están intactos los tejidos anexiales de los ojos (párpados); inteligencia subnormal. Algunos casos de anoftalmía se atribuyen a genes que codifican factores de transcripción que tienen un sitio en el desarrollo del neuroeje (SOX_2, RAX, RAX6).
2. *Enfermedad de Norrie*. También recesivo ligado al sexo; al nacer puede existir cierta visión; más tarde hay encogimiento y recesión de los ojos (tisis bulbar); algunos tienen dedos cortos, brotes de ira, alucinaciones y posiblemente regresión de la función psicomotora. Se ha relacionado con un gen nuevo, norrín, en el cromosoma X.
3. *Síndrome oculocerebral con hipopigmentación*. Es autosómico recesivo con ausencia de pigmento del pelo y la piel; córneas pequeñas, empañadas y vascularizadas y globos oculares pequeños (microftalmía); retraso mental notable; movimientos atetósicos de las extremidades.
4. *Microftalmía con opacidades corneales*, *pupilas excéntricas*, *espasticidad y retraso mental grave*.
5. *Síndrome de Aicardi con anomalías oculares*. Se identifica por coriorretinopatía, lagunas retinianas, estafiloma, coloboma del nervio óptico, microftalmía, retraso mental, espasmos infantiles y otras formas de epilepsia, agenesia del cuerpo calloso y heterotopias corticales. Son diagnósticas la deformidad en "ala de murciélago" de los ventrículos tercero y laterales que se muestran en las MRI, así como las descargas asincrónicas de supresión y los husos del sueño. El trastorno se encuentra sólo en mujeres.
6. *Lisencefalia del tipo Walker-Warburg*. Ya se mencionó esta anomalía y asimismo su asociación con distrofia muscular congénita. Herencia autosómica recesiva. Lesiones oculares constantes pero variables (displasia retiniana, microftalmía, coloboma, cataratas, opacidades corneales). Puede haber hidrocefalia y los exámenes de CT y MRI revelan la ausencia de surcos cerebrales (lisencefalia). Los ojos y órbitas anormales y la falta del vermis del cerebelo son diagnósticos (véase cuadro 38-3).
7. *Degeneración tapetorretiniana congénita (amaurosis de Leber)*. Hay pérdida visual desde el nacimiento, retraso mental moderado a grave y microcefalia. El inicio temprano de la ceguera y la ausencia de potenciales eléctricos en el electrorretinograma (ERG) la distinguen de la atrofia óptica de Leber de presentación tardía.
8. *Displasia septoóptica (síndrome de Morsier)*. Es reconocible por disminución de la agudeza visual, discos ópticos pequeños, ausencia del septum pellucidum y pubertad precoz. Se presentan diferentes grados de insuficiencia hipofisaria y se requieren complementos endocrinos.

Anomalías oculoauriculocefálicas Éstas son menos importantes desde el punto de vista neurológico, y el retraso mental se presenta sólo en algunos casos.

1. *Disostosis maxilofacial* (*síndrome de Treacher-Collins*, *síndrome de Franceschetti-Zwahlen-Klein*).
2. *Displasia oculoauriculovertebral (síndrome de Goldenhar)*.
3. *Oculomaxilodiscefalia con hipotricosis (síndrome de Hallermann-Streiff)*.

Enanismo Los individuos de talla pequeña anormal pero perfectamente formados detentan inteligencia intacta; se distinguen de los enanos, quienes no sólo son muy pequeños sino que además muestran notorias desproporciones corporales. Pueden ser mentalmente normales o no. La mayoría de los sujetos retrasados mentales no alcanza la estatura y el peso promedios, pero hay un grupo pequeño en el que la estatura total lograda queda lejos de los 135 cm y se considera de manera separada tan sólo por esta cualidad (consúltese la clasificación de los enanos de Smith en K. L. Jones).

1. *Enanismo nanocefálico (enanismo de Seckel con cabeza de pájaro)*. Se aplica el término informal *cabeza de pájaro o ave* a los individuos que muestran cabeza pequeña, globos oculares grandes, nariz en pico de ave y barbilla hipodesarrollada. Esta fisonomía no es exclusiva de alguna enfermedad, pero cuando se combina con enanismo incluye a unos cuantos síndromes relativamente específicos. Hasta 1976 se habían informado cerca de 25 casos, algunos con otras anomalías esqueléticas y urogenitales, como curvatura medial de los dedos medios de las manos, algunas veces sindactilia de los dedos de los pies, luxaciones de codo, cadera y rodilla, cierre prematuro de las suturas craneales y pies zambos. Estas personas son de estatura corta al nacer, se conservan así y viven hasta la adolescencia o la edad adulta. Es grave en ellos el retraso mental. Es probable un tipo autosómico recesivo de herencia. Durante la necropsia se encuentra que el encéfalo tiene un patrón simplificado de las circunvoluciones; uno de los pacientes de los autores padecía un tipo de degeneración de la mielina semejante al observado en la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher.
2. *Síndrome de Russell-Silver.* Quizá posea un patrón autosómico dominante de herencia, con estatura corta de inicio prenatal, disostosis craneofacial, brazos cortos, hemihipertrofia congénita (el brazo y la pierna de un lado son de mayor tamaño y más largos), cabeza seudohidrocefálica (cráneo de tamaño normal con huesos faciales pequeños), anomalías del desarrollo genital en una tercera parte de los casos, retraso del cierre de las fontanelas y la maduración de las epífisis y elevación de las gonadotropinas urinarias. Al parecer, algunos caso se deben a una modificación génica no mutacional, que no obstante es hereditaria (impronta).
3. *Síndrome de Smith-Lemli-Opitz*. Tiene herencia autosómica recesiva con microcefalia, punta de la nariz ancha y ventanas

nasales en anteversión, ojos muy separados, pliegues epicánticos, ptosis, barbilla pequeña, orejas bajas, aumento del tamaño del reborde alveolomaxilar, sindactilia cutánea, hipospadias en los varones, estatura corta, actividad neonatal subnormal, aminoácidos e inmunoglobulinas séricas normales. Los que sobreviven cierto tiempo carecen de lenguaje y son parapaléticos, con incremento de los reflejos y signo de Babinski. Las caderas suelen estar luxadas. El cariotipo es normal. El encéfalo es pequeño pero no se ha examinado a fondo. Dos de los casos de los autores eran hermanas gemelas.

4. *Síndrome de Rubinstein-Taybi*. Se reconoce por microcefalia pero no craneoestenosis, inclinación de los párpados hacia abajo, cejas densas, nariz en pico de ave con tabique nasal que se extiende por debajo de las alas nasales, retrognatia leve, "sonrisa gesticulante", estrabismo, cataratas, obstrucción de los conductos nasolagrimales, dedos pulgares de las manos y dedos gordos de los pies anchos, clinodactilia, dedos de las manos sobrepuestos, crecimiento excesivo del pelo, hipotonía, ligamentos laxos, marcha rígida, convulsiones, reflejos tendinosos hiperactivos, ausencia de cuerpo calloso, retraso mental y estatura corta. Esta enfermedad se hereda con carácter dominante y se debe a una alteración de la llamada proteína de unión CREB, una proteína nuclear necesaria para la expresión génica que modula el AMP cíclico.
5. *Síndrome de Pierre-Robin*. Tal vez tenga un patrón autosómico recesivo de herencia con microcefalia pero sin craneoestenosis, barbilla pequeña y hundida de manera simétrica (aspecto "estúpido"), glosoptosis (la lengua cae en sentido retrógrado hacia la faringe), paladar hendido, puente nasal plano, orejas bajas, deficiencia mental y cardiopatía congénita en la mitad de los casos. Son frecuentes camptomelia (huesos doblados) y enanismo distrófico (extremidades cortas).
6. *Síndrome de DeLange (síndrome de Cornelia DeLange)*. El fenotipo manifiesta cierto grado de variabilidad, pero los aspectos diagnósticos esenciales son retraso intrauterino del crecimiento y estatura inferior al tercer percentil en todas las edades, microbraquicefalia, hirsutismo generalizado y cejas que se unen por la línea media (sinofridia), ventanas nasales en anteversión, labio inferior largo y anomalías del esqueleto (flexión de los codos, membranas entre el segundo y tercer dedos de los pies, clinodactilia de los quintos dedos de las manos, surco palmar transversal). Todos los pacientes experimentan retraso mental notable que, en el caso de las anormalidades craneofaciales, es diagnóstico. Se dice, lo cual está de acuerdo con la experiencia de los autores, que estos individuos son proclives a una mala disposición, la cual se manifiesta en la forma de morder y escupir. No hay defectos cromosómicos. Se postula una herencia poligénica, pero casi todos los casos son esporádicos.
7. *Síndrome de Smith-Magenis*. Se debe a deleciones en el cromosoma 17, y se acompaña de incapacidad en el aprendizaje, problemas graves de conducta (violencia y autolesiones), hiperactividad, sordera y anormalidades oculares.

Anomalías neurocutáneas con retraso mental

No es sorprendente que piel y sistema nervioso compartan los estados patológicos que trastornan el desarrollo puesto que ambos derivan del ectodermo. Empero, es difícil hallar un aspecto común en las enfermedades que afectan los dos órganos. En algunos casos está claro que el ectodermo se ha malformado durante la parte inicial de la vida intrauterina; en otros es posible una superposición de diversas enfermedades adquiridas de la piel. Por motivos que se explican más adelante, es necesario considerar en grupos diferenciados, como una categoría patológica distinta (denominada *facomatosis*), la neurofibromatosis, esclerosis tuberosa y angiomatosis encefalofacial de Sturge-Weber.

Los hemangiomas de la piel son, sin duda, los trastornos cutáneos más frecuentes que se encuentran en el momento del nacimiento y suelen ser por completo inocuos. Muchos desaparecen durante los primeros meses de la vida. Por otra parte, el nevo vascular extenso que se localiza en el territorio del nervio trigémino, y en ocasiones también en otras partes del cuerpo, causa desfiguración permanente y con frecuencia implica una lesión cerebral acompañante.

Más adelante se describen de manera resumida otras enfermedades neurocutáneas. Está disponible una revisión más completa de estas afecciones en el artículo de Short y Adams en la *Dermatología* de Fitzpatrick y en la monografía editada por Gomez, consignadas en la bibliografía. En la página 865 se discute la categoría relacionada de las facomatosis. La importancia de reconocer las anomalías cutáneas se vincula con el hecho de que el sistema nervioso suele ser anormal, y muchas veces la lesión cutánea se manifiesta antes que puedan identificarse los síntomas neurológicos. En consecuencia, la lesión cutánea se convierte en un aspecto de predicción de afección neurológica potencial.

1. *Síndrome de nevo de células basales*. Este padecimiento se transmite como rasgo autosómico dominante y se caracteriza por hoyuelos superficiales en las palmas de las manos y las plantas de los pies, tumores sólidos o quísticos múltiples sobre cabeza, cara y cuello que aparecen durante la lactancia o el principio de la infancia, retraso mental en algunos casos, abombamiento frontoparietal, hipertelorismo y cifoescoliosis.
2. *Ictiosis congénita*, *hipogonadismo y retraso mental*. Este trastorno se hereda como rasgo recesivo ligado al sexo. Además de la tríada típica de defectos, no se encuentran otros aspectos especiales.
3. *Xerodermia pigmentosa*. El patrón de herencia de esta afección es autosómico recesivo. Aparecen lesiones cutáneas durante la lactancia que adoptan la forma de eritema, ampollas, descamación, retracción al cicatrizar y pigmentación al exponer la piel a la luz solar; las lesiones antiguas son telangiectásicas, similares a parches, y están cubiertas con escamas finas; puede desarrollarse cáncer cutáneo más adelante; se observa pérdida de pestañas, simbléfaron y conjuntivas bulbares secas, además de microcefalia, hipogonadismo y retraso mental (50% de los casos). Kanda y colaboradores clasifican esta enfermedad con el síndrome de DeSanctis-Cacchione de "idiocia xerodérmica" y creen que el mecanismo básico es una reparación deficiente del DNA. Estos autores describieron los casos de dos adultos jóvenes con inteligencia baja, pruebas de degeneración de la médula espinal y neuropatía periférica. Las lesiones de los nervios periféricos se asemejaban a las de amiloidosis, síndrome de Riley-Day y enfermedad de Fabry porque había pérdida predominante de las fibras pequeñas. Se han descrito otras variantes.
4. *Síndrome de Sjögren-Larssen*. Es un trastorno autosómico recesivo con eritrodermia ictiosiforme congénita, pelo de la piel cabelluda normal o delgado, algunas veces esmalte dental defectuosa, degeneración pigmentaria de las retinas, piernas espásticas y retraso mental.
5. *Poiquilodermia congénita (síndrome de Rothmund-Thompson)*. Es un padecimiento con herencia autosómica recesiva; aparecen cambios cutáneos entre el tercer y sexto meses de la vida; la coloración de las mejillas sonrosadas se extiende hasta las orejas y las regiones glúteas y más tarde queda sustituida por un patrón macular y reticular de atrofia cutánea entremezclado con estrías, telangiectasias y pigmentación; es escaso el pelo en la mitad de los casos; se desarrollan cataratas, los genitales son pequeños, los pies y manos son anormales, la estatura es corta y hay retraso mental.
6. *Síndrome de nevo sebáceo lineal*. No está clara la genética de este trastorno; se identifica un nevo organoide lineal en un lado de la cara y el tronco, lo mismo que lipodermoides en las conjuntivas bulbares, vascularización de las córneas, retraso mental, convulsiones focales y ondas en espigas y lentas en el electroencefalograma.

7. *Incontinencia pigmentaria (síndrome de Bloch-Sulzberger).* Sólo afecta a mujeres; aparecen lesiones dérmicas durante las primeras semanas de vida; las vesículas y las ampollas van seguidas por hiperqueratosis y bandas de pigmentación, retracción de la piel cabelluda y alopecia; hay anomalías de la dentición; otras características son hemiparesia, cuadriparesia, convulsiones y retraso mental; hay hasta 50% de eosinófilos en la sangre. No ha podido aclararse la categoría de esta enfermedad.
8. *Hipoplasia dérmica focal.* Es también una afección limitada a las mujeres. Se producen áreas de hipoplasia dérmica con protrusiones de la grasa subcutánea, hipopigmentación e hiperpigmentación, escoliosis, sindactilia en algunos casos, estatura corta, hábito corporal delgado e inteligencia subnormal algunas veces.

Otras entidades patológicas raras son melanosis neurocutánea, enfermedad melanolisosómica neuroectodérmica con retraso mental, progeria, síndrome de Cockayne y ataxia telangiectásica (cap. 37; véase también Gomez 1987).

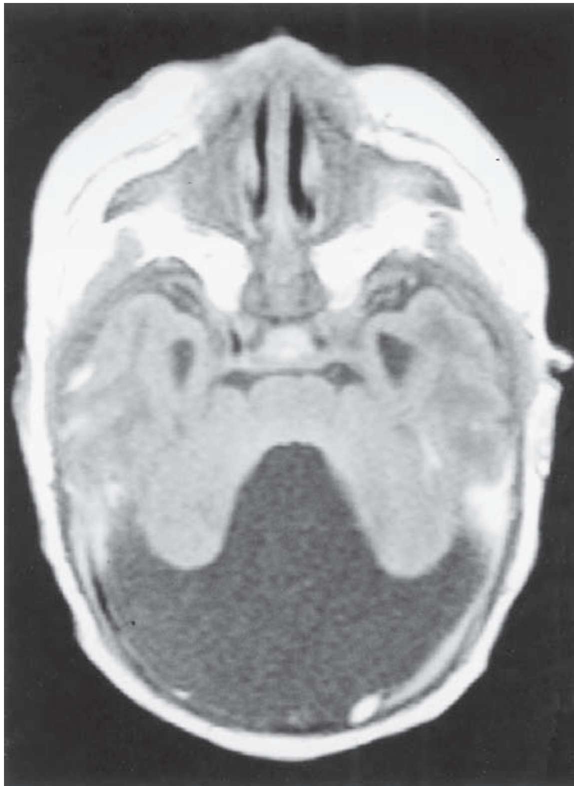
Disrafismo o raquisquisis (encefaloceles y espina bífida)

Bajo este encabezado se incluye la gran cantidad de trastornos de la fusión de las estructuras de la línea media dorsal del tubo neural primitivo, proceso que ocurre durante las tres primeras semanas de la vida intrauterina. Se presupone que en la mayoría de los casos entran en operación factores exógenos. Puede faltar todo el cráneo al nacer y el encéfalo subdesarrollado se halla en la base del cráneo como una acumulación vascular pequeña sin estructuras nerviosas reconocibles. Dicho estado, *anencefalia*, se describió con anterioridad en la sección "Trastornos de la migración neuronal" y es la más común de las raquisquisis. Tiene muchas relaciones con otros padecimientos en los cuales no se fusionan las láminas vertebrales.

Se otorga el nombre de *encefalocele* a una eventración del tejido cerebral y sus cubiertas a través de un defecto por la falta de fusión de la línea media del cráneo. Los encefaloceles frontales pueden deformar la frente o conservarse ocultos. Suponen el riesgo de meningitis los defectos acompañantes de la corteza frontal, la porción anterior del cuerpo calloso y las estructuras opticohipotalámicas, así como la fuga del CSF hacia los senos frontales o etmoidales. Algunos de estos niños son relativamente normales desde el punto de vista mental. Son mucho más graves los encefaloceles posteriores, algunos de los cuales son enormes y se acompañan de déficit neurológicos graves. No obstante, se identifican con claridad grados menores del defecto y éste puede ser pequeño u oculto, como en el caso del *meningoencefalocele* conectado con el resto del encéfalo a través de una pequeña abertura en el cráneo. Es posible que los encefaloceles nasales pequeños no muestren signos neurológicos, pero si se confunden con pólipos nasales y se resecan existe el peligro de provocar fístulas de líquido cerebroespinal. Los occipitales de mayor tamaño se acompañan de ceguera, ataxia y retraso mental.

La base del *síndrome de Dandy-Walker* (fig. 38-2), como se dijo antes, es una falla del desarrollo de la porción de la línea media del cerebelo. Es una estructura de tipo quístico que representa un cuarto ventrículo muy dilatado que se amplía en la línea media y determina que el hueso occipital se abombe hacia atrás y desplace el tentorio y la prensa de Herófilo hacia arriba. Por añadidura, el vermis cerebeloso es aplásico, el cuerpo calloso puede ser deficiente o no existir, y hay dilatación del acueducto y los ventrículos tercero y laterales.

Son más frecuentes aún las anomalías del cierre de los arcos vertebrales. Éstas adoptan la forma de *espina bífida oculta*, *meningocele* y *meningomielocele* de las regiones lumbosacras u otras.



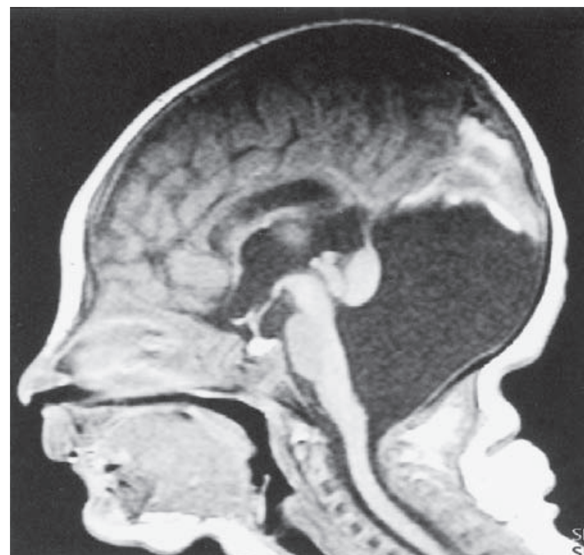


Figura 38-2. Síndrome de Dandy-Walker. MRI que muestra agenesia de la porción media del cerebelo y un quiste grande de la línea media, que corresponde al cuarto ventrículo muy dilatado, el cual ocupa la fosa posterior. *A,* vista axil. *B,* vista sagital.

En caso de *espina bífida oculta* la médula se conserva dentro del conducto y no hay saco externo, aunque pueden marcar el sitio de la lesión un lipoma subcutáneo, un hoyuelo o un mechón de pelo en la piel suprayacente. En caso de *meningocele,* sólo hay protrusión de la duramadre y la aracnoides a través del defecto en las láminas vertebrales, que forma una tumefacción quística habitualmente a la altura de la región lumbosacra; empero, la médula se conserva dentro del conducto. En caso de *meningomielocele*, que es 10 veces más frecuente que el meningocele, la médula experimenta extrusión (más a menudo la cola de caballo) en conjunto con las meninges y se aplica estrechamente contra el fondo de la tumefacción quística.

La incidencia de disrafismo espinal (mielosquisis), al igual que la de anencefalia, varía con amplitud de una localidad a otra, y el trastorno es más probable en un segundo hijo si el anterior estaba afectado (la incidencia aumenta desde 1 por cada 1 000 hasta 40 a 50 por cada 1 000). Se han referido factores exógenos (p. ej., roya o tizón de la patata, en Irlanda) en la génesis de la mielosquisis y anencefalia. El ácido fólico, administrado antes de 28 días de embarazo, suele proteger; la vitamina A también puede ejercer un beneficio protector ligero.

Tal y como sucede con la anencefalia, muchas veces el diagnóstico se infiere por la presencia de la fetoproteína alfa en el líquido amniótico (de una muestra a las 15 a 16 semanas del embarazo) y la deformidad se confirma por ultrasonido en el útero, como ya se mencionó; la contaminación sanguínea es una causa de error en la prueba de la fetoproteína alfa (Milunsky). El inmunoensayo de acetilcolinesterasa, realizado en el líquido amniótico, es otro medio confiable de confirmar la presencia de defectos del tubo neural. Algunos padres, al conocer esta información, solicitan el aborto.

En caso de meningomielocele, el niño nace con un gran saco lumbosacro exteriorizado, cubierto por piel delicada y trasudativa. Es posible la rotura en el útero o durante el nacimiento, pero más a menudo la cubierta se mantiene intacta. Hay disfunción grave de las raíces de la cola de caballo o el cono medular contenidos en el saco. Los golpecitos aplicados al saco pueden desencadenar movimientos involuntarios de las piernas. Como regla, estas últimas se encuentran inmóviles; el paciente pierde orina (por lo que se mantiene constantemente húmedo), no hay reacción a los pinchazos de alfiler sobre las zonas lumbosacras y no existen reflejos tendinosos. En cambio, las estructuras craneocervicales son normales, a menos que el problema se acompañe de malformación de Chiari (véase más adelante). Se reconocen diferencias en el cuadro neurológico según la altura de la lesión. Si ésta es totalmente sacra, se afectan los esfínteres vesical e intestinal, pero las piernas se hallan indemnes; si la ubicación es lumbar baja y sacra se lesionan más las regiones glúteas, las piernas y los pies en comparación con los flexores de la cadera y los cuadríceps; por último, si es lumbar alta, pies y piernas están en ocasiones incólumes, se conservan los reflejos del tobillo y puede haber signos de Babinski. Las dos complicaciones temidas de estos defectos raquídeos graves son meningitis e hidrocefalia progresiva a causa de malformación de Chiari, que suele acompañar al trastorno (véase después). Botto y colegas revisaron los defectos del tubo neural en fecha reciente.

Tratamiento No se han unificado las opiniones acerca del tratamiento apropiado. Se aconseja resecar el meningomielocele durante los primeros días de vida si la finalidad consiste en prevenir la meningitis mortal. Después de algunas semanas o unos meses, a medida que la hidrocefalia revela su presencia por aumento rápido del tamaño de la cabeza y los ventrículos cerebrales en la CT, se necesita derivación ventriculoauricular o ventriculoperitoneal. No se aceptan para el tratamiento los pacientes con lesiones raquídeas altas y paraplejía total, cifosis, hidrocefalia y otras anomalías congénitas de primera importancia. Menos de 30% de estos sujetos sobrevive más allá del primer año de edad y han resultado poco alentadores los resultados terapéuticos a largo plazo en estos individuos. Lorber y otros informan que 80 a 90% de sus pacientes sobrevivientes experimenta retraso mental en cierto grado y son parapléjicos, por lo que dependen del todo de otras personas para su cuidado. Con mayor frecuencia se rechaza la decisión de practicar procedimientos quirúrgicos formidables. De manera excepcional, el enfermo con mielomeningocele y la mayoría de los que padecen meningocele lumbar detentan un estado mental normal. Es importante la diferenciación clínica de estas dos lesiones.

Otros defectos del desarrollo espinal y efectos tardíos de la falta de fusión de la línea media, incluida la médula espinal anclada

Los problemas del meningomielocele y sus complicaciones son tan estrictamente pediátricos y quirúrgicos que rara vez participa el neurólogo, salvo para la valoración inicial del paciente, en el tratamiento de las infecciones meníngeas o en caso de falla de la derivación con descompensación de la hidrocefalia. De mayor interés para el neurólogo son las series de anomalías estrechamente relacionadas que producen síntomas por primera vez durante la parte tardía de la infancia, la adolescencia o incluso la vida adulta. Entre dichos trastornos figuran las fístulas sinusales con infecciones meníngeas recurrentes, lipomas lumbosacros y mielosquisis con estrangulamiento de la parte baja de la médula espinal ("médula espinal anclada") y síndrome radicular o de médula espinal retrasado, diastematomielia, quistes o tumores con espina bífida y mielorradiculopatía progresiva, y malformación de Chiari con siringomielia que se manifiesta por primera vez durante la adolescencia o la vida adulta. Estas anormalidades se describen más adelante.

Otra clase de trastorno es la disrafia lumbosacra oculta que no se hereda, pero que se debe al desarrollo deficiente del grupo celular caudal que se encuentra después del neuroporo posterior (en condiciones normales experimenta el cierre hacia el día 28 de la vida embrionaria). La disrafia espinal oculta de este tipo se acompaña también de meningoceles, lipomas y teratomas sacrococcígeos. Otra anomalía claramente reconocida es la agenesia del sacro y, en ocasiones, de las últimas vértebras lumbares (*síndrome de regresión caudal*). Tiene interés que, en 15% de estos casos, la madre es diabética (Lyon y Evrard). En tales sujetos se produce parálisis flácida de las piernas, a menudo con contracturas artrogripósicas e incontinencia urinaria. La pérdida sensitiva es menos marcada, la función mental se desarrolla con normalidad y no hay hidrocefalia.

Los *trayectos sinusales* de las regiones lumbosacra u occipital tienen importancia porque pueden originar meningitis bacteriana a cualquier edad. Con frecuencia indica su existencia un pequeño hoyuelo en la piel o un mechón de pelo a lo largo de la superficie posterior del cuerpo en la línea media. (No debe incluirse el seno pilonidal en este grupo.) El trayecto sinusal puede producir mielocistocele terminal y acompañarse de quistes dermoides o fibrolipomas en su parte central. Los meningoceles anteriores se pueden combinar con defectos cloacales (falta de pared abdominal y separación entre vejiga y recto). En todo caso de meningitis inexplicable es necesario buscar pruebas de trayectos de senos, en especial en casos de infecciones recurrentes o cuando el microorganismo que se cultiva es de origen dérmico nosocomial.

Además, existen otros *quistes* y *tumores congénitos*, en particular el lipoma y el dermoide, los cuales dan lugar al *filum terminale* y unen (anclan) la médula espinal al hueso sacro; los síntomas y signos progresivos aparecen a medida que la columna vertebral se elonga durante el desarrollo, estirando el extremo fijo caudal de la médula espinal (fig. 38-3). Algunos de estos niños sufren debilidad de la vejiga y las piernas poco después del nacimiento. Otros experimentan deterioro neurológico a una edad ulterior (casi siempre entre los dos y 16 años, algunas veces más tarde; véase más adelante). Según Chapman y Davis, lo que suscita los síntomas no es el mielolipoma, sino el enclavamiento sobre la médula espinal; la remoción del tumor tiene pocos beneficios a menos que se libere la médula espinal al mismo tiempo. Esto puede ser difícil, puesto que el lipoma se halla en muchas ocasiones fusionado con la superficie dorsal de la médula espinal.

La *diastematomielia* es otra anomalía poco frecuente de la médula espinal que suele acompañarse de espina bífida. En este



Figura 38-3. Imagen de resonancia magnética de un adulto con médula espinal anclada y el lipoma típico en su extensión caudal (*flecha*). El cono yace detrás de la vértebra lumbar inferior. No se presenta disrafismo. Las principales características fueron flacidez vesical, debilidad asimétrica y atrofia de las piernas y cierta espasticidad en los muslos.

caso protruye una espícula ósea o una banda fibrosa hacia el conducto raquídeo desde el cuerpo de una de las vértebras torácicas o lumbares altas y divide la médula espinal en dos mitades a una extensión vertical variable, o bien la división de la médula puede ser completa, cada mitad con su propio saco dural y su grupo completo de raíces nerviosas. Esta fisura longitudinal y la duplicación de la médula espinal se denominan *diplomielia*. Con el crecimiento esto produce *mielopatía por tracción* que se manifiesta con dolor y síntomas sensitivos, motores y vesicales progresivos, algunas veces después que el individuo alcanza la vida adulta. En algunos casos la remoción de la espícula osteofibrosa y la descompresión de la médula espinal ofrecen beneficios.

Se han descrito varios *síndromes* clínicos *de enfermedad retrasada progresiva* (adolescentes o adultos) a causa del enclavamiento sobre la médula espinal:

1. *Síndrome progresivo de la cola de caballo* con lesiones en la región lumbosacra. De acuerdo con la experiencia de los autores, ésta es la forma de presentación más común del síndrome de *médula anclada*, con o sin un lipoma o dermoide. Los trastornos complejos de la función vesical que causan urgencia e incontinencia que inician en la segunda o tercera década pueden ser la única manifestación o los síntomas vesicales se pueden combinar con impotencia (en el varón) y adormecimiento de los pies y piernas o pie caído (Pang y Wilberger). Varios de los pacientes adultos de los autores han experimentado reacciones reflejas viscerales extraordinarias, como defecación involuntaria o priapismo con la estimulación del abdomen o el perineo.
2. *Debilidad espástica progresiva* en algunos de los músculos débiles de las piernas en un individuo que ha experimentado meningocele o meningomielocele. Es probable que la médula espinal, que se encuentra adherida con firmeza a las vértebras lumbares, se estire durante el periodo de alargamiento rápido de la columna vertebral.
3. *Síndrome agudo de la cola de caballo*, después de alguna actividad poco frecuente o un accidente (p. ej., remar o caer en posición sedente) en personas que han tenido espina bífida o meningocele asintomáticos o sintomáticos. Se cree que las raíces sensitivas y motoras afectadas se lesionan con el estiramiento repentino o repetido.
4. *Siringomielia* (pág. 1082). Es una cavidad del desarrollo dentro de la médula cervical que se extiende una distancia variable en sentido caudal o rostral, acompañada de una malformación de Arnold-Chiari (véase más adelante). Además, existen diversos problemas neurológicos relacionados con las anomalías raquídeas en la región cervical alta (fusión del atlas y el occipucio o las vértebras cervicales [síndrome de Klippel-Feil], luxación congénita de la apófisis odontoides y el atlas, platibasia e impresión basilar). Estas anomalías se revisan en el capítulo 44, con otras enfermedades de la médula espinal.

Malformación de Chiari

Se abarca con este término a diversas anomalías congénitas que se producen en la base del encéfalo; las más consistentes son: a) extensión de una lengüeta de tejido cerebeloso por detrás del bulbo raquídeo y la médula espinal hacia el conducto cervical y b) desplazamiento del bulbo raquídeo hacia el conducto cervical junto con la parte inferior del cuarto ventrículo. Fue Chiari (1891, 1896) quien describió por primera vez éstas y otras anormalidades relacionadas con claridad. A menudo se añade el nombre de Arnold al síndrome (*malformación de Arnold-Chiari*), pero fue relativamente insignificante la contribución de este último a los conocimientos de estas malformaciones. Sin embargo, el uso del epónimo doble está tan arraigado que no cambiará el empleo del término a pesar de lo que se discuta acerca de las aptitudes y derechos de sus autores. Chiari reconoció cuatro tipos de anomalías. En los últimos años el término se ha restringido a los tipos I y II de Chiari, es decir, la malformación cerebelobulbar sin meningomielocele y con éste, respectivamente. La malformación de Chiari del tipo III no es más que un meningomielocele cervical alto u occipitocervical con hernia cerebelosa y la del tipo IV consiste sólo en hipoplasia cerebelosa. Cabe señalar que una buena proporción de individuos normales exhibe una lengüeta pequeña del cerebelo posterior que sobresale unos cuantos milímetros abajo de la abertura del agujero occipital; no suele ser importante ni justifica incluirse como una malformación de Chiari.

Son característicos de la verdadera anomalía otros varios aspectos morfológicos. Están alargados bulbo raquídeo y puente y el acueducto se halla estrechado. El tejido desplazado (bulbo y cerebelo) ocluye el agujero magno; el resto del cerebelo, que es pequeño, también se desplaza al grado que oblitera la cisterna magna. Los agujeros de Luschka y Magendie se abren hacia el conducto cervical y es fibrótico el tejido aracnoideo que rodea al tallo cerebral herniado y el cerebelo. Todos estos factores entran quizá en operación para producir hidrocefalia, que siempre acompaña a este trastorno. Justamente por debajo de la cola herniada del tejido cerebeloso se crea un doblez o un espolón en la médula espinal, que se desplaza hacia atrás por el extremo inferior del cuarto ventrículo. En la malformación de este tipo se identifica casi

siempre un meningomielocele. Se debe resaltar que la *hidromielia o siringomielia de la médula espinal son hallazgos vinculados con frecuencia*.

Pueden coexistir con este trastorno, además, irregularidades del desarrollo cerebral (en particular polimicrogiria) y puede extenderse el extremo inferior de la médula espinal (es decir, el *filum terminale*) hasta llegar al sacro. Por lo regular hay también defectos óseos. La fosa posterior es pequeña: el agujero magno está aumentado de tamaño y escotado hacia atrás. Nishikawa y colaboradores sugieren que la pequeñez de la fosa posterior, con aglomeración, es la anormalidad primaria, lo que causa la malformación cerebral. Con frecuencia, la base del cráneo está aplanada o indentada por la columna cervical (impronta basilar).

Manifestaciones clínicas En la malformación de Chiari del tipo II (con meningomielocele) el problema es, en esencia, la hidrocefalia progresiva. No se pueden discernir signos cerebelosos durante los primeros meses de la vida. No obstante, puede haber combinaciones variables de anomalías de los nervios craneales más bajos, que se manifiestan como estridor laríngeo, fasciculaciones de la lengua, parálisis de los músculos esternocleidomastoideos (retraso del movimiento de la cabeza), debilidad facial, sordera y parálisis de ambos nervios abductores (N. VI). Si el paciente sobrevive hasta la parte tardía de la infancia o la adolescencia, puede evidenciar uno de los síndromes que se producen con la malformación del tipo I.

En la malformación de Chiari del tipo I, más común (sin meningocele u otros signos de disrafismo), quizá no se desarrollen síntomas neurológicos hasta la adolescencia o la vida adulta. Los síntomas pueden ser los siguientes: a) elevación de la presión intracraneal, sobre todo cefalea, b) ataxia cerebelosa progresiva, c) cuadriparesia espástica progresiva, d) nistagmo hacia abajo o e) siringomielia cervical (amiotrofia segmentaria y pérdida sensitiva, con dolor o sin él). En otros casos el individuo muestra una combinación de trastornos de los nervios craneales inferiores, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal (trastornos de las vías sensitivas y motoras), por lo regular en conjunto con cefalea, que es casi siempre occipital. Muchas veces esta combinación de síntomas se confunde con esclerosis múltiple o tumor del agujero magno. Los síntomas pueden tener inicio agudo después de la extensión sostenida del cuello, luego de una sesión prolongada de atención dental, con el peinador en las mujeres o la manipulación quiropráctica. El hábito físico de estas personas puede ser normal, pero cerca de 25% tiene signos de hidrocefalia detenida o "cuello de toro" corto. Cuando coexisten la impronta basilar y una malformación de Chiari puede ser imposible decidir cuál de los dos trastornos es el causante de los datos clínicos.

La lengua de tejido cerebeloso y la médula cervical torcida obstruyen el flujo ascendente del colorante y dan un perfil radiológico muy característico, en particular en la MRI sagital (fig. 38-4). La inspección de cortes axiles de estudios de CT a la altura del agujero magno también demuestra conglomeración del conducto cervical superior por tejido cerebeloso desplazado en dirección inferior, pero el médico debe considerar las variaciones de la posición normal de las tonsilas cerebelosas a este nivel. El síndrome de presión baja del CSF también puede inducir un ligero descenso de las tonsilas cerebelosas que es reversible y no es indicativo de una malformación de Chiari. El CSF casi siempre es normal, pero revela un aumento de la presión y de la concentración de proteínas, en algunos casos.

Tratamiento El tratamiento de la malformación de Chiari (y de la impresión basilar) es mucho menos que satisfactorio. Si el progreso clínico es ligero o incierto, tal vez lo mejor sea no hacer nada. Si el progreso está claro e incrementada la incapacidad, puede indicarse laminectomía cervical alta y agrandar el tamaño del agujero magno. A menudo este procedimiento detiene el progre-

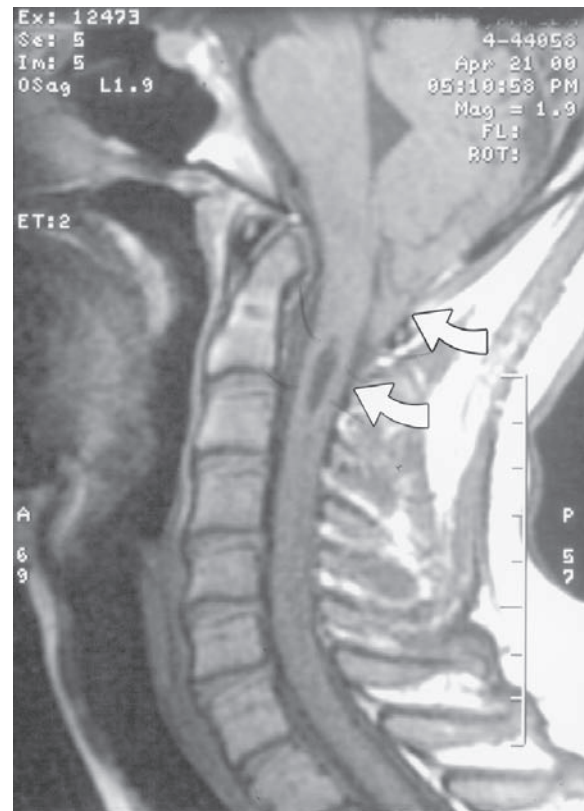


Figura 38-4. Malformación de Chiari y siringomielia del desarrollo. MRI en secuencia T1 que muestra las amígdalas cerebelosas que yacen en una posición inferior al agujero magno y por detrás de la médula espinal cervical alta (*flecha superior*) y la cavidad de la siringomielia en la porción superior de la médula espinal (*flecha inferior*).

so de la enfermedad neurológica, alivia la hidrocefalia o produce alguna mejoría. De acuerdo con la experiencia de los autores, el resultado es insatisfactorio cuando la descompresión se realizó sobre todo por cefalea intratable. El procedimiento quirúrgico se debe realizar con mucho cuidado. La abertura de la duramadre y la extensa manipulación de la malformación o la excisión de la herniación cerebelosa agravan los síntomas o incluso provocan la muerte. En la página 1082 se habla con más amplitud del tratamiento de la siringomielia acompañante y otras anomalías del desarrollo. Los autores no pueden comentar la descompresión de la fosa posterior para tratamiento del síndrome de fatiga crónica que utiliza un número limitado de neurocirujanos, excepto para decir que es ilógico, incluso cuando se detecta una malformación de Chiari.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS (DISGENESIAS CROMOSÓMICAS)

Un descubrimiento de mediados del siglo XX de sobresaliente importancia fue el reconocimiento de un grupo de anomalías del desarrollo de encéfalo y otros órganos que se relacionaba con una anomalía demostrable de un autosoma o cromosoma sexual. Casi de manera simultánea, Jacobs y Lejeune observaron por vez primera triplicación del cromosoma 21 en caso de síndrome de Down; luego siguió el descubrimiento de diversas trisomías y deleciones o translocaciones de ciertos cromosomas autosómicos y la falta o exceso de uno de los cromosomas sexuales. Este suceso debe ocurrir

en algún momento después de la formación del oocito, durante un periodo prolongado en estado latente en el ovario que envejece o durante el proceso de la concepción o la germinación y las primeras divisiones celulares. Por lo tanto, pueden estar afectadas todas las células del embrión o sólo algunas de ellas, caso en el cual el trastorno se denomina *mosaicismo*.

Es un misterio la manera precisa en que la triplicación o alguna otra imperfección de un cromosoma altera las vías de la ontogénesis. En algunos casos, se presenta una imperfección cromosómica por ausencia de un gen o una deformación o fragmentación génica, como en el síndrome de X frágil.

Ciertas anormalidades cromosómicas son incompatibles con la vida y se observa que las células de muchos abortos y recién nacidos muertos que son inexplicables ponen de manifiesto cariotipos anormales. Por otra parte, el organismo puede sobrevivir y manifestar alguno de los diversos síndromes, de los cuales los más conocidos y más frecuentes son los siguientes: a) síndrome de Down (mongolismo, trisomía 21), b) un tipo de arrinencefalia (trisomía 13, síndrome de Patau), c) trisomía 18 (síndrome de Edwards), d) síndrome de maullido de gato (deleción del brazo corto del cromosoma 5), e) monosomía 21 (antimongolismo), f) cromosomas anulares, g) síndrome de Klinefelter (XXY), h) síndrome de Turner (XO), i) otros trastornos (XXXX, XXX, XYY, YY, XXYY); j) síndrome de X frágil, la forma más común de retraso mental hereditario; k) síndrome de Williams, y l) síndromes de Prader-Willi y Angelman. Hay otros tipos menos frecuentes, algunos de los cuales se comentan asimismo más adelante. La frecuencia total de anormalidades cromosómicas en nacidos vivos es de 0.6% (véase la revisión por Kalter y Warkany). Para una narración amplia de los trastornos ligados a cromosomas se refiere al lector al artículo por Lemieux y para especulaciones sobre la naturaleza de retrasos genéticos al de Nokelainen y Flint.

Síndrome de Down Descrita por primera vez en 1866 por Langdon Down, se trata de la disgenesia cromosómica mejor conocida. Su frecuencia es de uno por cada 600 a 700 recién nacidos y constituye cerca de 10% de todas las series informadas de casos de retraso mental grave. La familiaridad con el trastorno permite su reconocimiento al nacer, pero se evidencia con el paso de la edad. La cabeza redonda, boca abierta, manos cortas y regordetas, fisuras palpebrales inclinadas y estatura corta crean un aspecto inconfundible. Las orejas son bajas y ovales con lóbulos pequeños. Las fisuras palpebrales se inclinan ligeramente hacia arriba y afuera a causa de la presencia de pliegues epicánticos mediales que cubren en parte a los cantos internos (de ahí el viejo término “mongolismo”). El puente de la nariz está mal desarrollado y la cara aplanada (hipoplasia de los maxilares). La lengua suele estar aumentada de tamaño, con grandes fisuras y en protrusión. En los iris se observan manchas de color gris blanquecino de despigmentación (manchas de Brushfield). Los dedos meñiques son casi siempre cortos (falange media hipoplásica) e incurvados (clinodactilia). Las fontanelas son permeables pero cierran con mucha lentitud. Las manos son anchas, con un surco palmar transversal único (surco simiesco) y otras marcas dérmicas típicas. Son frecuentes las opacidades del cristalino y las lesiones cardiacas congénitas (defectos septales y de otros tipos), lo mismo que las anomalías digestivas (estenosis duodenal). El paciente con síndrome de Down está ligeramente por debajo del tamaño promedio al nacer y es de manera característica de estatura corta durante los periodos ulteriores de la vida. La estatura alcanzada en la edad adulta rara vez sobrepasa la de un niño de 10 años.

Un hallazgo notable lo representa la hipotonía de las extremidades. Al principio no existe o está reducida la respuesta de Moro y se dificulta la alimentación. La mayoría de los individuos afectados no camina sino hasta los tres o cuatro años de edad; la adquisición del habla es retrasada, pero cerca de 90% habla hacia los cinco años. El coeficiente intelectual (IQ) es variable y el de un gran grupo sigue una curva gaussiana; el IQ mediano es de 40 a 50 y los límites se encuentran entre 20 y 70. La mayor parte de los pacientes con síndrome de Down se caracteriza por una personalidad plácida, dócil y afectuosa. Una incidencia elevada de inestabilidad atlantoaxil los pone en riesgo de experimentar compresión de la médula espinal en las actividades deportivas. Además, cobra su tributo en ellos el aumento de la incidencia de leucemias mielocítica y linfocítica. Diversos sujetos han experimentado accidentes vasculares cerebrales embólicos y abscesos encefálicos de manera secundaria a las anomalías cardiacas. Hay una ocurrencia desproporcionada del trastorno cerebrovascular raro conocido como moyamoya (pág. 706). La esperanza de vida se acorta más tarde por el desarrollo casi constante de enfermedad de Alzheimer alrededor de los 40 años de edad. Ello se explica por la presencia del gen para el precursor de la proteína amiloide, un factor central para la presentación de la enfermedad de Alzheimer, en el cromosoma 21 triplicado.

No es posible distinguir entre el síndrome de Down con triplicación de cromosoma 21 y el que se produce a causa de translocación. Existe una correlación firme entre cada uno de esos tipos y la edad de la madre. Aunque la triplicación se encuentra en los descendientes de madres de edad madura, la translocación, menos común, se reconoce por igual en los descendientes de mujeres jóvenes y maduras. En otros subtipos del síndrome de Down, que se conocen como *mosaicos*, algunas células comparten la anomalía cromosómica y otras son normales. Los individuos mosaicos tienen formas atípicas del síndrome y en algunos de ellos la inteligencia es normal. Las pruebas de laboratorio carecen de utilidad para aclarar el mecanismo del trastorno.

Apenas se están comprendiendo las alteraciones genéticas que conducen al maldesarrollo cerebral y las características físicas dismórficas. Se sugirió una relación con los genes que codifican enzimas del folato (entre otros mecanismos). Rotzen y Patterson resumieron los aspectos genéticos y asimismo las características relacionadas con el cuidado médico de estos pacientes. Destacan la frecuencia alta de esprue entérico (enfermedad celiaca) e hipotiroidismo y la necesidad de llevar a cabo selecciones para estos trastornos.

Datos patológicos El peso del encéfalo es cerca de 10% menor que el promedio. El patrón de las circunvoluciones (giros) es bastante simple. Los lóbulos frontales son menores que lo normal y las circunvoluciones (giros) temporales superiores son delgadas. Se han emitido afirmaciones de retraso de la mielinización de la sustancia blanca cerebral y también de neuronas corticales inmaduras y mal diferenciadas. Se encuentran prácticamente siempre cambios neurofibrilares y placas neuríticas de Alzheimer en los individuos con síndrome de Down que tienen más de 40 años de edad. Cuando la enfermedad de Alzheimer desarrolla el cuadro clínico normal, se caracteriza por falta de atención, atenuación del habla, trastornos de la orientación visuoespacial, pérdida de la memoria y el juicio y convulsiones.

Es posible establecer el diagnóstico de síndrome de Down si se demuestran las anormalidades cromosómicas en células del líquido amniótico. Alrededor de un tercio de las madres embarazadas también tiene un aumento anormal de fetoproteína alfa sérica en el segundo trimestre del embarazo. Otros indicadores de predicción independientes de síndrome de Down fetal son aumento de gonadotropinas coriónicas y disminución del estriol séricos (Haddow y col.). Es posible descubrir una proporción considerable de la población con Down mediante selección prenatal para estos marcadores séricos y amniocentesis en mujeres con pruebas positivas a fin de buscar la anormalidad cromosómica. La detección temprana se apoya por la ausencia de un hueso nasal en las imágenes entre las 11 y 14 semanas, en cuya época se detecta de manera habitual (Cicero y col.).

Otras disgenesias cromosómicas

De nuevo se proporciona una lista con descripciones breves de sus características principales.

1. *Trisomía 13 (síndrome de Patau).* Posee una frecuencia de 1:2 000 recién nacidos vivos y afecta a más mujeres que varones, con edad materna promedio de 31 años; otros signos son microcefalia y frente inclinada, microftalmía, coloboma del iris, opacidades corneales, anosmia, orejas de ubicación baja, labio y paladar hendidos, hemangiomas capilares, polidactilia, dedos de las manos en flexión, prominencia de los talones hacia atrás, dextrocardia, hernia umbilical, trastornos de la audición, hipertonía, retraso mental grave y muerte durante la etapa temprana de la infancia.
2. *Trisomía 18.* Su frecuencia es de 1:4 000 recién nacidos vivos y posee mayor prevalencia en mujeres, con edad materna promedio de 34 años; se reconoce por crecimiento lento, convulsiones ocasionales, retraso mental grave, hipertonía, ptosis y anomalías de los párpados, orejas de ubicación baja, boca pequeña, piel moteada, manos empuñadas con los dedos índices por arriba de los dedos medios, sindactilia, pies en mecedora, dedos gordos acortados, defecto del tabique ventricular, hernias umbilical e inguinal, esternón corto, pelvis pequeña, maxilar inferior pequeño y muerte al principio de la lactancia.
3. *Síndrome del maullido de gato* (deleción del brazo corto del cromosoma 5). Es identificable por llanto anormal, como el maullido de gato, retraso mental grave, hipertelorismo, pliegues epicánticos, braquicefalia, cara de luna llena, inclinación antimongoloide de las fisuras palpebrales, micrognatia, hipotonía, estrabismo.
4. *Cromosomas anulares*. Retraso mental con anomalías físicas variables.
5. *Síndrome de Klinefelter (XXY).* Sólo lesiona a varones. Se caracteriza por aspecto eunucoide, gran amplitud de los brazos extendidos, pelo facial y corporal escaso, voz de tono elevado, ginecomastia, testículos pequeños y retraso mental aunque no en grado grave; se observa una incidencia elevada de psicosis, asma y diabetes.
6. *Síndrome de Turner* (*XO*). Sólo se afectan las mujeres. Se distingue por cara triangular, barbilla pequeña, en ocasiones hipertelorismo y pliegues epicánticos, pezones muy separados entre sí, clinodactilia, cúbito valgo, uñas hipoplásicas, estatura corta, cuello membranoso, retraso del desarrollo mental, retraso mental leve.
7. *Colpocefalia*. Se trata de un tipo raro de malformación del encéfalo que consiste en dilatación notable de las astas occipitales de los ventrículos laterales, engrosamiento del reborde suprayacente de sustancia gris cortical y adelgazamiento de la sustancia blanca. El cuadro clínico acompañante consiste en retraso mental, espasticidad, convulsiones y anomalías visuales (a causa de hipoplasia de los nervios ópticos). Este trastorno tiene orígenes diversos muy probables, pero se incluye entre las anomalías cromosómicas porque algunos casos se relacionan con el mosaicismo de la trisomía 8 (Herskowitz y col.). Se emplea a menudo el término colpocefalia de manera incorrecta para todas las formas de aumento de tamaño de los ventrículos que acompaña al desarrollo anormal del encéfalo.
8. *Síndrome de X frágil* (véanse en la pág. 887 los detalles clínicos). Esta anormalidad es una *de las formas hereditarias más comunes de retraso mental,* y se estima que ocurre en uno de cada 1 500 varones nacidos y causa 10% del retraso mental grave en este género. Las mujeres, con dos cromosomas X, se afectan con una frecuencia casi del 50%, y en estos casos sólo en un grado leve. Con el advenimiento de nuevos marcadores para la estructura detallada de cromosomas, Lubs observó un sitio raro de rotura frecuente (“fragilidad”) en el cromosoma X y lo relacionó con un síndrome que incluye retraso mental, orejas salientes, facies alargada, perímetro craneal ligeramente reducido, estatura normal y testículos crecidos. Se publicó una *ataxia progresiva* rara en adultos que tienen la anormalidad cromosómica.

   Al parecer, la fragilidad cromosómica se debe a una secuencia hereditaria repetida de CGG inestable en el cromosoma X. Los individuos afectados tienen más de 230 repeticiones y los portadores 60 a 230. La secuencia prolongada inactiva un gen que codifica una proteína de unión de RNA con una relación desconocida aún con la función cerebral. Nokelainen y Flint revisaron extensamente la genética de este retraso y de otros. Rousseau y colaboradores describieron una prueba simple y sensible, utilizando análisis de DNA para el diagnóstico del síndrome en forma prenatal y después del nacimiento. Debido a mosaicismo, la longitud de la repetición del tripleto no se relaciona directamente con el grado de expresión del retraso y en ocasiones la alteración de X frágil da por resultado varones con funcionamiento mental normal; en algunos casos, los niños varones de sus hijas padecen la enfermedad. En varios de los pacientes de los autores, el déficit intelectual ha sido leve y las principales anormalidades consisten en conducta problemática, logorrea, una aversión a la mirada de tipo autista y asocialidad. Shapiro comentó éstas y otras características del síndrome y su patrón único de herencia (no recesivo ni dominante).
9. *Síndrome de Williams*. Descrito por J. C. P. Williams, de Australia, desde la perspectiva de la estenosis aórtica supravalvular, y más tarde por Beuren y colegas, esta combinación única de maldesarrollo cerebral y anomalías cardiovasculares se ha rastreado en la mayor parte de los pacientes hasta encontrar una microdeleción en el cromosoma 7 en la región del gen que codifica la elastina. Su frecuencia es de 1:20 000 recién nacidos vivos. En la página 888 se ofrece una descripción más amplia de los aspectos clínicos de este síndrome.
10. *Síndromes de Prader-Willi y Angelman*. El síndrome de Prader-Willi se mencionó en relación con la hiperfagia de los trastornos hipotalámicos (pág. 486). No es un síndrome raro (1 en 20 000 nacimientos) y afecta a ambos sexos por igual. Son evidentes la hipotonía (lactante flácido), arreflexia, estatura pequeña, facies dismórficas y genitales hipoplásicos, mientras que la artrogriposis se puede presentar al nacimiento; después del primer año, el retraso mental es obvio así como notoria la obesidad debida a la hiperfagia. Los pacientes se pueden identificar por la nemotecnia H_3O, que se refiere a hipomentalidad, hipotonía, hipogonadismo y obesidad. El trastorno se vincula a una deleción en 15q11-q13 (una llamada microdeleción, como en el síndrome de Williams), que puede identificarse mediante una combinación de análisis citogenéticos y de DNA. En 70% de los casos la enfermedad se debe a una deleción no hereditaria del cromosoma X paterno.

    El síndrome de Angelman, otra causa de retraso mental grave, se relaciona con la anormalidad cromosómica idéntica que se encuentra en el síndrome de Prader-Willi, es decir, una deleción en 15q11-q13, pero en el caso del síndrome de Angelman existe casi siempre un solo defecto genético hereditario materno. La diferencia en el fenotipo deriva de un fenómeno genético complejo llamado *impronta de restricción espacial*. El fenotipo incluye retraso mental grave, microcefalia, convulsiones resistentes, falta de habla, ataxia, risa inapropiada, mandíbula prominente, labio superior delgado y lengua prolongada. Son notables

una postura rara parecida a una marioneta aunada a una tendencia persistente a reír y sonreír (de ahí el nombre antiguo de “síndrome de marioneta feliz”) (véase asimismo cap. 37).

11. *Síndrome de Rett,* que se comenta más ampliamente en la página 888, se menciona en este inciso porque se debe a un defecto dominante en el cromosoma X. Afecta a 1 de cada 10 000 a 15 000 niñas. Después de seis a 18 meses de desarrollo normal, las habilidades motoras y capacidades mentales muestran una regresión lenta. Son características conforme progresa la enfermedad ciertas torceduras de la mano y otros movimientos estereotípicos de ella.

Se pueden realizar diversas generalizaciones acerca de estas disgenesias cromosómicas. En primer lugar, las autosómicas son a menudo mortales (el síndrome de Rett es una excepción) y casi siempre tienen un efecto devastador sobre el crecimiento y el desarrollo cerebrales, ya sea que el lactante sobreviva o que no lo haga. Con frecuencia se manifiestan otras anomalías que no son del sistema nervioso y su concomitancia es tan constante que se puede predecir con seguridad que el lactante no tendrá, en condiciones normales, ningún defecto cromosómico perceptible. Sin embargo, sólo en el síndrome de Down y en la trisomía 13 (y tal vez la trisomía 18) la fisonomía y la configuración corporal son muy características. Es sorprendente que algunas de las desfiguraciones más grotescas, como la anencefalia y las anomalías congénitas múltiples, no se relacionen con una anormalidad morfológica de los cromosomas. En contraste, la insuficiencia de los cromosomas sexuales ejerce sólo los efectos más sutiles sobre el encéfalo, que afectan el intelecto y la personalidad, y en cierto grado sucede así en los casos de cromosomas sexuales supernumerarios (p. ej., XYY).

No ha podido identificarse la naturaleza del trastorno básico del encéfalo subyacente al retraso mental en muchas de estas disgenesias cromosómicas. Los cerebros son ligeramente pequeños, pero sólo se observan cambios menores en el patrón de las circunvoluciones y la estructura cortical en las preparaciones ordinarias para el microscopio. Las metodologías neurocelulares no están tan avanzadas para revelar las anormalidades.

Factores teratológicos

Diversas observaciones han descartado la creencia de que el embrión humano está protegido contra las causas exógenas de maldesarrollo. Causan trastornos graves del desarrollo las radiaciones, infecciones por rubeola y citomegalovirus, hipotiroidismo grave de la madre durante el primer trimestre, lo mismo que la acción de la aminopterina, alcohol, vitamina A y talidomida. Además, los descendientes de madres que reciben fármacos anticonvulsivos durante los primeros meses del embarazo corren un riesgo un poco incrementado de desarrollar defectos del nacimiento (cerca de 5% en comparación con 3% en la población general; pág. 296). Entre los anticonvulsivos, el mayor riesgo es con la trimetadiona, que hoy en día se emplea rara vez, pero se han implicado asimismo fenitoína, carbamacepina, valproato y fenobarbital. Las anomalías más comunes atribuibles a los medicamentos anticonvulsivos son labio y paladar hendidos; también se han publicado con una tasa ligeramente mayor otros defectos craneofaciales, espina bífida, defectos cardiacos menores y disrafismos (Janz y col.). Hay una gran controversia en cuanto a éstos e incluso más en relación con otros teratógenos. Hay afirmaciones y reivindicaciones sobre la patogenicidad de numerosas sustancias. Los datos se obtuvieron sobre todo de animales que recibieron cantidades excesivas respecto de las dosis terapéuticas en el ser humano. Los datos son tan escasos que no se les menciona aquí. El lector puede consultar el artículo de Kalter y Warkany para una información más completa.

FACOMATOSIS (NEUROECTODERMOSIS CONGÉNITAS)

Como se señala antes, son dos las categorías amplias de enfermedades neurocutáneas. En una de ellas el lactante nace con un tipo especial de enfermedad cutánea o la desarrolla durante las primeras semanas de la vida; en la otra, formas particulares de anomalías cutáneas evolucionan más tarde, aunque a menudo presentes en grado menor al nacer, como trastornos cuasineoplásicos. Estos últimos, a los cuales van der Hoeve (1920) aplicó el término *facomatosis* (del griego *phakos*, que significa “mancha materna”, “mola” o “peca”), incluyen esclerosis tuberosa, neurofibromatosis y angiomatosis cutánea con anomalías del sistema nervioso central. Estas afecciones presentan numerosos aspectos en común, como transmisión hereditaria, afección de órganos de origen ectodérmico (sistema nervioso, globo ocular, retina y piel), evolución lenta de las lesiones durante la infancia y adolescencia, tendencia a formar hamartomas (formaciones de tipo tumoral benignas a causa de maldesarrollo) y propensión a la transformación maligna mortal. A continuación se describen estos trastornos, y se enumeran en el cuadro 38-4.

Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)

La esclerosis tuberosa es una enfermedad congénita de tipo hereditario en la cual aparecen en piel, sistema nervioso, corazón, riñón y otros órganos diversas lesiones causadas por hiperplasia limitada de las células ectodérmicas y mesodérmicas. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la tríada constituida por *adenoma sebáceo, epilepsia* y *retraso mental.* Otra característica constante son máculas cutáneas hipomelanóticas (lesiones en “hoja de fresno”); la fibrosa “placa en lija” subepidérmica es diagnóstica.

Se ha señalado que Virchow reconoció los escleromas del cerebro en el decenio de 1860 y que von Recklinghausen informó una lesión semejante combinada con miomas múltiples del corazón en 1862, pero los artículos de Bourneville, que aparecieron entre 1880 y 1900, ofrecieron la primera descripción sistemática de la enfermedad y relacionaron las lesiones cerebrales con las de la piel facial. Vogt (1890) se percató por completo de la importancia de las relaciones neurocutáneas y delineó de manera formal la tríada constituida por *adenoma facial sebáceo*, *epilepsia* y *retraso mental*. El término “epiloia”, creado por Sherlock para la enfermedad en 1911, nunca consiguió aceptación general. En su monografía, Gomez revisa éstos y otros aspectos históricos.

Cuadro 38-4
Neuroectodermosis congénitas

Facomatosis verdaderas
1. Esclerosis tuberosa
2. Neurofibromatosis

Angiomatosis cutáneas con anormalidades del sistema nervioso central
1. (Síndrome de Sturge-Weber)
2. Hemangiomas dermatómicos y malformaciones vasculares espinales
3. Síndrome de nevo epidérmico (nevo sebáceo lineal)
4. Enfermedad de Osler-Weber-Rendu
5. Enfermedad de von Hippel-Lindau
6. Ataxia-telangiectasia (enfermedad de Louis-Bar)
7. Enfermedad de Fabry

Epidemiología Esta enfermedad se ha descrito en todas partes del mundo y es igual de frecuente en todas las razas y sexos. La herencia es manifiesta sólo en una minoría de los casos: 50% en algunas series y tan sólo 14% en la serie de Bundag y Evans (citada por Brett). Dos genes autosómicos dominantes determinan la enfermedad (véase más adelante). La prevalencia estimada es de 1 en 20 000 a 300 000. La enfermedad afecta muchos órganos, además de la piel y el encéfalo, y puede adoptar diversidad de formas, las menos graves de las cuales (es decir, la *forma frustrada*) son difíciles de diagnosticar, de donde se comprende la dificultad para precisar la incidencia de la afección. La esclerosis tuberosa es la causa de cerca de 0.66% de los sujetos retrasados mentales internados en instituciones y de 0.32% de los epilépticos. Es posible que los datos obtenidos de las poblaciones de los hospitales mentales hayan exagerado la frecuencia global del retraso mental (Gomez). El material médico publicado contiene diversos informes de pacientes cuya mentalidad estaba preservada y que nunca habían sufrido convulsiones.

Causa y patogénesis La enfermedad se hereda en forma autosómica dominante. El gen anormal se localiza en uno de dos sitios —el brazo largo del cromosoma 9, designado como TSC 1 (hamartín), y el brazo corto del cromosoma 16, TSC 2 (tuberlín). Hamartín y tuberlín interactúan para suprimir el crecimiento y la función celulares como proteínas supresoras tumorales. En la esclerosis tuberosa están inactivados por mutaciones. Ello explicaría, en parte, la propensión a desarrollar varios crecimientos y hamartomas. Las lesiones cerebrales asociadas y dos de las tres que ocurren en la piel son de este tipo. Se han propuesto varias hipótesis que relacionan la migración neuronal o la secreción excesiva de factores de crecimiento a fin de vincular la inactivación de estos genes con la patogénesis de las lesiones características. Los elementos celulares en las lesiones cerebrales nodulares (llamadas tuberosidades, véase más adelante) son de número, tamaño y orientación anormales. Las neoplasias de tipo tumoral en los diferentes órganos pueden contener células de más de un tipo (p. ej., fibroblastos, mioblastos cardiacos, angioblastos, glioblastos y neuroblastos) y su número es excesivo en el contexto local. Al parecer, ocurre una alteración del proceso proliferativo durante el desarrollo embriológico, que aun así se conserva bajo control, en el sentido de que sólo rara vez estos crecimientos experimentan transformación maligna. Pueden alcanzar un tamaño gigantesco las células muy especializadas contenidas en las lesiones; en las esclerosis cerebrales se observan a menudo neuronas que tienen tres a cuatro veces el tamaño normal. Estos hechos ponen de relieve el carácter potencialmente blastomatoso del proceso.

Manifestaciones clínicas La enfermedad puede encontrarse en el momento del nacimiento (se ha establecido el diagnóstico mediante CT en recién nacidos), pero con más frecuencia el lactante se considera normal. En cerca de 75% de los casos se concede atención a la posibilidad de esta enfermedad por la ocurrencia de convulsiones locales o generalizadas o por el desarrollo psicomotor retrasado. Como sucede con cualquier trastorno que provoca retraso mental, la primera sospecha surge al observar retraso del progreso normal de la maduración. Cualquiera que sea el síntoma inicial, el trastorno convulsivo y el retraso mental se vuelven más acentuados dentro de los dos a tres primeros años de la vida. La anomalía cutánea facial, el llamado adenoma sebáceo, aparece más tarde durante la infancia, por lo regular entre el cuarto y décimo años de la vida y es progresivo a continuación.

A medida que transcurren los años, el patrón de las convulsiones cambia. En el primero o los dos primeros años toma la forma de espasmos de flexión masiva con hipsarritmia (descargas disrítmicas irregulares de espigas de alto voltaje y ondas lentas en el EEG). Han evidenciado esclerosis tuberosa hasta 25% de los pacientes de los autores que experimentaban convulsiones. Más tarde las convulsiones se presentan como ataques motores y psicomotores generalizados más típicos o como pequeño mal atípico. Pueden ser breves cualesquiera de los tipos de convulsiones, en especial si el sujeto recibe medicación anticonvulsiva. Las convulsiones son siempre el índice más digno de confianza de las lesiones cerebrales y son en extremo infrecuentes las anomalías neurológicas focales, que cabría esperar a causa del tamaño y la localización de los defectos.

La función mental continúa su deterioro con lentitud. De modo excepcional se observa debilidad espástica o coreoatetosis leve de las extremidades y en unos cuantos casos hidrocefalia obstructiva. Como sucede en cualquier estado de retraso mental grave, pueden observarse diversas peculiaridades motoras inespecíficas, como llanto constante, mutismo, movimientos de balanceo estereotípicos y manerismos digitales. En casi la mitad de los casos se añaden a la deficiencia intelectual alteraciones afectivas y conductuales, muchas veces de tipo hipercinético y agresivo.

Todos los clínicos que han tenido amplia experiencia con esta enfermedad advierten la falta de paralelismo de la gravedad de la epilepsia, el déficit mental y las anomalías cutáneas. Algunos pacientes padecen convulsiones recurrentes, pero a la vez conservan una función mental relativamente normal; en otros, las lesiones cutáneas inocuas o un facoma retiniano sugieren el diagnóstico en una persona con mentalidad normal que experimenta escasas convulsiones. En estos casos, el reconocimiento puede eludir a los neurólogos y los dermatólogos competentes. Como regla general, el inicio temprano de las convulsiones es un factor de predicción de retraso mental. Gomez y colaboradores sugieren que las convulsiones lesionan el encéfalo, aspecto con el que concuerdan en parte los autores. No obstante, parece probable que tanto la epilepsia como el retraso mental sean producto de la afección grave del encéfalo por las lesiones de la esclerosis tuberosa.

Las limitaciones de espacio no permiten más que catalogar a otras anomalías viscerales. En cerca de la mitad de los casos se encuentran placas grises o amarillentas (en realidad, tumores gliomatosos) en la retina a nivel del disco óptico o cerca de éste o a cierta distancia de él. Fue a partir de esta lesión, llamada *facoma*, que derivó van der Hoeve el término aplicado a todas las enfermedades neurocutáneas de esta clase. Cerca de la mitad de todos los rabdomiomas benignos del corazón se acompaña de esclerosis tuberosa y, si se localizan en la pared auricular, pueden causar defectos de la conducción. Se han reconocido otros tumores benignos de tipo celular mixto (angiomiolipomas) en riñones, hígado, pulmones, glándula tiroides, testículos y tubo digestivo. Algunas de las anomalías menos frecuentes son quistes de pleura o pulmones, quistes óseos en los dedos de las manos y zonas de aspecto marmóreo o de aumento de la densidad de los huesos.

En cerca de 90% de los pacientes con esclerosis tuberosa aparecen máculas hipomelanóticas congénitas (confundidas antes con "albinismo parcial" o "vitiligo") antes que cualquier otra lesión cutánea (Fitzpatrick y col.). Gold y Freeman, lo mismo que Fitzpatrick y colaboradores, insisten en la frecuencia de estas lesiones leucodérmicas y en su valor para el diagnóstico de la esclerosis tuberosa durante la lactancia, antes que aparezcan las otras lesiones cutáneas. Las zonas hipomelanóticas se distribuyen de manera lineal sobre el tronco o las extremidades y varían en tamaño, desde unos cuantos milímetros hasta varios centímetros; su configuración es oval, con un extremo redondo y el otro puntiagudo, en forma de hoja de fresno. La lámpara de Wood, que emite sólo rayos ultravioleta, facilita la demostración de estas lesiones a causa de la ausencia de melanoblastos, que absorben en condiciones normales la luz dentro de los límites del espectro ultravioleta (longitud de onda de 360 nm). Estas lesiones se tornan sonrosadas cuando se someten a fricción y contienen glándulas sudoríparas; aunque no suelen encontrarse en la cara o la cabeza, en ocasiones se encuentra un mechón blanco de pelo (poliosis). Los exámenes de microscopia electrónica revelan un número normal o reducido de melanocitos, pero su reacción de la dopa está disminuida y los melanosomas son pequeños.

En cerca de 90% de los pacientes que cumplieron cuatro años de edad se identifican defectos faciales bien desarrollados (adenomas de Pringle), que son patognomónicos de la esclerosis tuberosa. De manera típica, son nódulos rojos a sonrosados con una superficie lisa resplandeciente y tienden a limitarse a los pliegues nasolabiales, mejillas y barbilla; algunas veces afectan también la frente y la piel cabelluda. Aunque se les denomina "adenomas sebáceos", estos nódulos son en realidad angiofibromas; las glándulas sebáceas están dañadas sólo de manera pasiva (fig. 38-5). La manifestación más temprana de la angiofibromatosis facial puede ser un eritema leve sobre las mejillas y la frente, que se intensifica con el llanto. La aparición de grandes placas de tejido conjuntivo sobre la frente suele expresar una forma grave de la enfermedad.

Sobre el tronco, la lesión diagnóstica es la "mancha de piel de zapa" (en realidad una placa de fibrosis subepidérmica) que se encuentra más a menudo en la región lumbosacra. Se manifiesta como un área de piel de coloración carnosa, plana y ligeramente elevada de 1 a 10 cm de diámetro, con aspecto de "piel de cerdo", "cuero de elefante" o "cáscara de naranja" (fig. 38-6). Otro sitio frecuente de afección fibromatosa es el lecho ungueal; suelen aparecer fibromas subungueales durante la pubertad y prosiguen su desarrollo con el paso de la edad. Otros cambios cutáneos frecuentes, no diagnósticos por sí mismos, son carnosidades fibroepiteliales (fibromas blandos), manchas café con leche y hemangiomas de vino tinto.

Patología El encéfalo evidencia diversas anormalidades diagnósticas. Ninguna otra afección se distingue por el ensanchamiento, la blancura poco natural y la firmeza de partes de algunas de las circunvoluciones cerebrales. Estas son las *tuberosidades* que dan su nombre a la enfermedad. Sobre la superficie del encéfalo varían en anchura, desde 5 mm hasta 2 o 3 cm. Su superficie de corte revela falta de límites entre la corteza y la sustancia blanca y presencia de mechones blancos de calcio; estos últimos, que se observan con facilidad en los estudios de CT y MRI, se denominan *cálculos encefálicos* (véase más adelante y fig. 38-7). Las paredes de los ventrículos laterales pueden hallarse incrustadas con pequeñas partículas blancas o de color blanco sonrosado que parecen goteras de vela. Cuando se calcifican, se advierten en las radiografías como opacidades curvilíneas que siguen el contorno del ventrículo. Rara vez se encuentran nódulos de tejido anormal en los núcleos basales, tálamo, cerebelo, tallo cerebral y médula espinal.

Bajo el microscopio se observa que las tuberosidades están compuestas por filas entrelazadas de astrocitos fibrosos pesados (de manera muy semejante a lo que ocurre en caso de astrocitoma, aunque falta la proteína fibrilar glial). En la corteza cerebral y los núcleos de la base, los trastornos estructurales son resultado de la presencia de células de aspecto anormal; contribuyen a la fisonomía histológica caótica neuronas y células gliales "monstruosas" o "en globo" muy agrandadas, muchas veces difíciles de distinguir entre sí, y neuronas de tamaño normal desplazadas. Los depósitos gliomatosos pueden obstruir los agujeros de Monro o el acueducto o bien el suelo del cuarto ventrículo, lo que ocasiona hidrocefalia. La transformación neoplásica de las células gliales anormales, fenómeno nada raro, adopta en ocasiones la forma de astrocitoma de células gigantes y, con menor frecuencia, de glioblastoma o meningioma. En fecha reciente, se establecieron varias relaciones entre las células en globo de esta enfermedad y células similares en displasias corticales focales (véase Crino para detalles).



Figura 38-5. Adenoma sebáceo de la esclerosis tuberosa.



Figura 38-6. Mancha de piel de zapa de la parte baja de la espalda en un paciente joven con esclerosis tuberosa.

Los facomas de la retina están integrados sobre todo por componentes neuronales y gliales, pero algunas veces se comprueba una mezcla de tejido fibroso.

Diagnóstico Cuando se encuentra la combinación completa de convulsiones y anomalías mentales y dérmicas el diagnóstico es manifiesto. Las que representan problemas son la etapa temprana de la enfermedad y la *forma frustrada* de ésta, y en tal caso el dermatólogo con experiencia puede ser de gran utilidad. De ninguna manera son diagnósticos de esclerosis tuberosa la epilepsia, es decir, espasmos de flexión de la lactancia, y el retraso del desarrollo psicomotor puesto que se producen en muchos padecimientos. Es en estos casos, y también en cualquier población cuantificable de sujetos epilépticos o retrasados mentales, en especial cuando los antecedentes familiares no revelan nada, en los que es tan recompensadora la búsqueda de equivalentes dérmicos de la afección, como las manchas hipomelanóticas en hoja de fresno, los adenomas sebáceos, el parche colagenoso, los facomas retinianos o los fibromas subungueales o gingivales. El descubrimiento de cualesquiera de estas lesiones suministra la confirmación del caso parcial y atípico. En ocasiones ocurre adenoma sebáceo de manera aislada y se confunde con facilidad con acné vulgar del adolescente. Son de utilidad los antecedentes de epilepsia, la demostración de embotamiento mental o ambas cosas, pero ninguno de estos trastornos es requisito para el diagnóstico de la esclerosis tuberosa (véase la monografía de Gomez).

Los procedimientos de laboratorio de mayor utilidad para corroborar la presencia de la enfermedad son CT e imagenología de resonancia magnética (fig. 38-7). Las lesiones calcificadas tienden a ser periventriculares y se demuestran particularmente bien en la CT, en tanto que la MRI es más sensible para reconocer lesiones hamartomatosas subcorticales. No hay edema en el tejido circundante. Roach y colaboradores indicaron que, al parecer, un número creciente de lesiones corticales demostradas con MRI se relaciona con un deterioro mayor de la función neurológica.

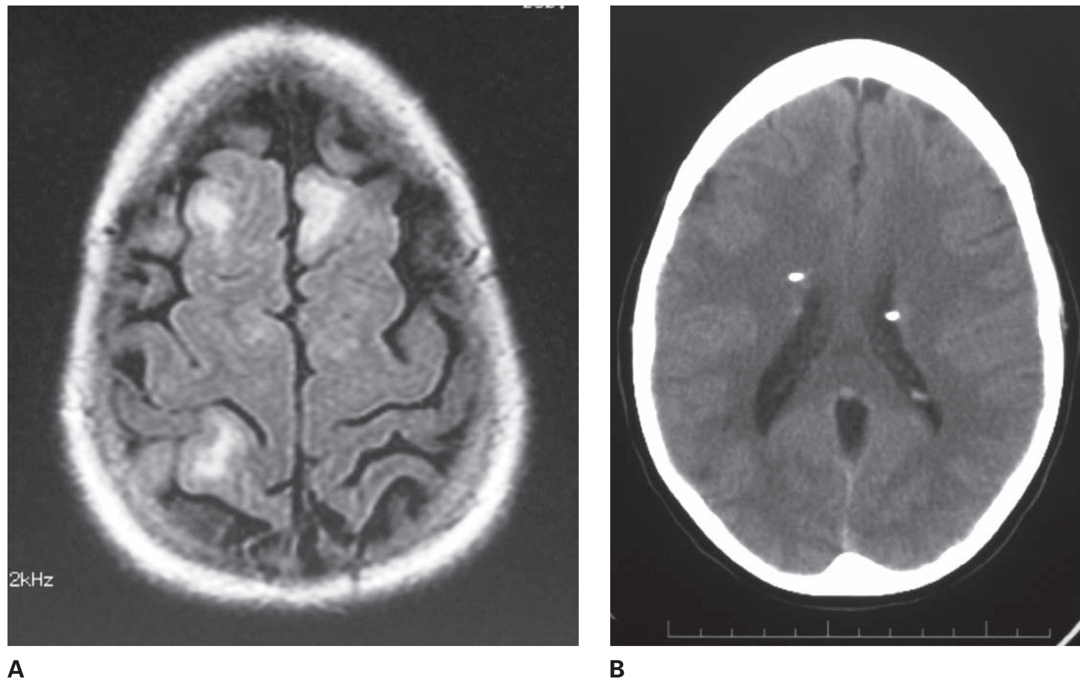


Figura 38-7. Esclerosis tuberosa. MRI que muestra múltiples hamartomas (*A*). En la CT se demuestran nódulos subependimarios (*B*) en los que su naturaleza calcificada ha dado lugar a que se denominen "piedras cerebrales".

Tratamiento Nada puede ofrecerse para la prevención salvo la orientación genética. El tratamiento anticonvulsivo del tipo ordinario suprime la tendencia convulsiva con cierta eficacia, por lo que debe aplicarse de manera asidua. La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) anula los espasmos flexores y tiende a normalizar el electroencefalograma. Carece de utilidad la resección de los tumores, sobre todo en los individuos gravemente afectados (con excepción de los hamartomas renales que alteran la función). Empero, existen pacientes que no sufren trastorno mental y que pueden beneficiarse con la dermabrasión de las lesiones faciales, con la advertencia de que éstas han de crecer otra vez con lentitud. Los neurocirujanos están extirpando cada vez más tuberosidades corticales epileptógenas aisladas en niños relativamente normales por otra parte.

Evolución y pronóstico En general, la enfermedad progresa con tanta lentitud que deben transcurrir muchos años antes de advertir su progreso. De los casos graves, cerca de 30% fallece antes del quinto año de la vida y 50 a 75% lo hace antes de acceder a la vida adulta. El empeoramiento ocurre de manera primordial en la esfera mental. El estado epiléptico fue causa de muchas defunciones en el pasado, pero este peligro se redujo gracias a las mejoras del tratamiento anticonvulsivo. Las neoplasias cobran también su tributo; los autores han atendido a varios pacientes de esta clase que fallecieron por gliomas malignos originados en las regiones estriatotalámicas.

Neurofibromatosis de von Recklinghausen

La neurofibromatosis (NF) es una enfermedad hereditaria relativamente frecuente en la cual los sitios de las diversas anomalías congénitas que adoptan a menudo la forma de tumores benignos son piel, sistema nervioso, huesos, glándulas endocrinas y, en ocasiones, otros órganos. El cuadro clínico típico, que suele identificarse a simple vista, consiste en áreas circunscritas múltiples de aumento de la pigmentación cutánea acompañadas de tumores dérmicos y nerviosos de diversos tipos.

Este trastorno, conocido como neuromatosis idiopática múltiple, fue motivo de una monografía de R. W. Smith en 1849; incluso en esa época se refirió a ejemplos registrados por otros escritores. Empero, fue von Recklinghausen quien publicó en 1882 la descripción definitiva de sus aspectos clínicos y patológicos. Los estudios subsecuentes de la enfermedad de Yakovlev y Guthrie, Lichtenstein, Riccardi y Martuza y Eldridge y, en fecha más reciente, Créange y colaboradores, además de las detalladas monografías de Crowe y Riccardi y colegas, aportaron un análisis completo de los datos clínicos, patológicos y genéticos pertinentes de la anormalidad.

Epidemiología Crowe y colaboradores calculan que la prevalencia de la enfermedad es de 30 a 40 por cada 100 000 habitantes y esperan un caso por cada 2 500 a 3 300 nacimientos. Cerca de la mitad de sus casos tenía parientes afectados y en todos ellos la distribución dentro de una familia era consistente con una transmisión de tipo autosómico dominante. La enfermedad se observa en todas las razas, en diferentes partes del mundo, y varones y mujeres se afectan prácticamente por igual.

Causa y patogenia Desde hace muchos años se conoce la naturaleza hereditaria de la neurofibromatosis. En fecha más reciente se estableció que la NF constituye en realidad dos trastornos diferentes, cuyos genes se localizan en cromosomas separados. Ambas se heredan en un patrón autosómico dominante con un grado de penetración alto, pero la mitad de estos casos se debe a mutaciones nuevas. La forma clásica de la enfermedad con múltiples neurofibromas, que se describe más adelante, es causada por una mutación que se localiza cerca del centrómero en el cromosoma 17 en un gen llamado *neurofibromín* (Barker y col.). El segundo tipo, en el que la principal característica son neuromas bilaterales del nervio acústico, que se describe más adelante, se debe a un gen llamado *merlín* (también denominado *schwannomín)*. Aunque sin mucha precisión, estas dos formas de NF se denominan periférica y central, respectivamente, pero suscita menos confusiones el término *neurofibromatosis de los*

tipos 1 y 2 (NF1 y NF-2) (Martuza y Eldridge), las que se usan a continuación.

La patogénesis es más clara ahora que se identificaron los genes relacionados con ambas enfermedades. Ambos incluyen supresión tumoral. Igual que en la esclerosis tuberosa, se sugiere un trastorno que permite una proliferación de grado bajo de células ectodérmicas sin transformación tumoral. Se verifica una proliferación excesiva de elementos celulares derivados de la cresta neural (células de Schwann, melanocitos y fibroblastos endoneurales, los componentes naturales de piel y nervios) en múltiples focos y los melanocitos funcionan de manera anormal. Igual que en la esclerosis tuberosa, se desconocen las hormonas y los factores de crecimiento que participan en este proceso proliferativo y el mecanismo por el que ocurre.

Neurofibromatosis tipo 1 (NF clásica o periférica) En la mayoría de los pacientes, la base del diagnóstico clínico es la presencia de manchas de hiperpigmentación y tumores neurofibromatosos cutáneos y subcutáneos. Casi siempre se identifican al nacer cambios pigmentarios en la piel, pero los neurofibromas son poco frecuentes a esa edad. Ambas lesiones aumentan en número y tamaño durante la parte tardía de la infancia y adolescencia. Es posible la aparición rápida de nuevas lesiones en el momento de la pubertad o durante el embarazo. De modo excepcional, la manifestación inicial de la enfermedad es un neurofibroma de una raíz nerviosa espinal o craneal (algunas veces con la compresión de la médula espinal), descubierto durante una intervención quirúrgica. En el estudio de una gran serie de enfermos con neurofibromatosis (Crowe y col.) se encontró que cerca de la tercera parte mostraba manifestaciones cutáneas mientras se les examinaba por síntomas de otra enfermedad; es decir, la NF era asintomática. Por lo general, éstos son los casos con el grado más ligero de anomalías cutáneas. De las dos terceras partes restantes, casi todos consultaron al médico a causa de la desfiguración provocada por los tumores o porque algunos de los neurofibromas habían causado síntomas.

La expresión clínica más notoria de la enfermedad es la presencia de manchas de pigmentación cutánea que aparecen poco después del nacimiento y que destacan en cualquier sitio del cuerpo. Tienen forma aproximadamente ovalada, varían en tamaño desde un milímetro o dos hasta varios centímetros y de color, desde el pardo claro hasta el oscuro (manchas *café con leche*), y rara vez se acompañan de algún otro estado patológico (fig. 38-8). No parecen cambiar su número conforme envejece el paciente pero sí se tornan más pigmentadas. En una encuesta de manchas pigmentadas de la piel, Crowe y colaboradores encontraron que 10% de la población normal tenía una o más manchas de este tipo; no obstante, *en cualquiera con más de seis de estas manchas, algunas mayores a los 1.5 cm de diámetro en individuos pospúberes (más grandes de 0.5 mm en los prepúberes), casi siempre se demostró que tenía enfermedad de von Recklinghausen*. De sus 223 pacientes con NF, 95% tenía por lo menos una mancha y 78% más de seis de gran tamaño. Son típicas y casi patognomónicas del síndrome la pigmentación a manera de pecas o difusa de las axilas y otras áreas intertriginosas (ingle, bajo la mama) y las manchas blanquecinas pequeñas y redondeadas.

La aparición de tumores cutáneos y subcutáneos múltiples durante la parte tardía de la infancia o el principio de la adolescencia es el otro aspecto principal del padecimiento. Los tumores cutáneos se sitúan en la dermis y forman pápulas definidas, blandas o firmes, que varían en tamaño, desde unos cuantos milímetros hasta un centímetro o más (molusco fibroso; fig. 38-9). Asumen muchas formas: aplanados, sésiles, pediculados, cónicos, lobulados, etc. Son de color carnoso o violáceos y con frecuencia rematan en un comedón. Cuando se comprimen, los tumores blandos tienden a invaginarse a través de una pequeña abertura en la piel y producen la impresión de una pasa sin semilla o un escroto sin testículo. Este fenómeno, que se denomina "abotonamiento", es útil para distinguir las lesiones de esta enfermedad de otros tumores, por ejemplo lipomas múltiples. El paciente con esta anomalía puede tener entre unos cuantos y cientos de estos tumores dérmicos.



Figura 38-8. Mancha típica café con leche. La presencia de seis lesiones hiperpigmentadas o más, cada una de más de 1.5 cm, es diagnóstica de la neurofibromatosis del tipo 1.

Los tumores neurales subcutáneos, que son también múltiples, adoptan dos formas: a) nódulos definidos, firmes y unidos a un nervio o b) proliferación de tejido subcutáneo, que alcanza algunas veces un tamaño enorme. Estos últimos, que se conocen como *neuromas plexiformes* (al igual que paquidermatocele, elefantiasis neuromatosa, *tumor real*), surgen más a menudo en cara, piel cabelluda, cuello y tórax y pueden ocasionar desfiguración muy desagradable. Cuando se palpan se sienten como una bolsa de gusanos o resortes; el hueso subyacente al tumor puede volverse más grueso. Los neurofibromas se distinguen con facilidad de los lipomas, que son blandos, sin unión a la piel o nervios, y no se acompañan de ningún trastorno neurológico. Una excepción a lo anterior es la rara lipomatosis simétrica múltiple con polineuropatía axónica (enfermedad de Launois-Beusaude). Como regla, los neurofibromas congénitos tienden a ser muy vascularizados e



Figura 38-9. Tumores cutáneos extraneurales de molusco fibroso en la enfermedad de von Recklinghausen.

invasivos y son en particular prominentes en las regiones orbitaria, periorbitaria y cervical. Se acompañan a menudo de hipertrofia de un segmento corporal. Cuando la hiperpigmentación se halla sobre un neurofibroma plexiforme y se extiende hacia la línea media, se debe sospechar un tumor intraespinal a ese nivel.

Otro hallazgo único es el nódulo de Lisch. Es una mancha blanquizca pequeña (en realidad un hamartoma) en el iris que se presentó en 94% de los casos tipo 1 de Riccardi, pero no se encontró en pacientes con NF tipo 2 ni en personas normales (véanse fig. 38-10 y más adelante).

De acuerdo con la revisión de 158 pacientes de Créange y colegas, son comunes la cefalea, hidrocefalia y tumores que dañan vías ópticas, meningiomas, gliomas y tumores malignos de los nervios periféricos, incluso entre adultos; además, el dolor es un síntoma común en estos últimos y muchas veces se relaciona con un tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos.

Otras anormalidades que acompañan al tipo 1 (periférico) de NF son quistes óseos, fracturas patológicas (seudoartrosis), defectos óseos craneales con exoftalmía pulsátil (disgenesia del hueso esfenoides), hipertrofia ósea, pubertad precoz, feocromocitoma, escoliosis, siringomielia, nódulos de células gliales anormales en encéfalo y médula espinal y macrocefalia, rara vez con hidrocefalia obstructiva causada por proliferación del tejido glial alrededor del acueducto de Silvio y el cuarto ventrículo. Es frecuente cierto grado de trastorno intelectual (40% de la serie de 133 pacientes de Riccardi); empero, en la experiencia de los autores la cifra es mucho menor y el trastorno no suele ser profundo. Las anomalías más frecuentes son dificultad para el aprendizaje, trastornos del desarrollo o hiperactividad, que se producen en casi 40% de los individuos. Rosman y Pearce atribuyen el retraso mental de la NF a la malformación congénita de la corteza cerebral (disgenesia cortical). La incidencia de convulsiones se aproxima a 20 veces más con respecto a la población general.

De forma excepcional, la NF se acompaña de atrofia muscular peronea, sordera congénita y albinismo parcial (Bradley y col.).

Durante la infancia, una complicación que produce problemas en particular es la ceguera progresiva. Se lesionan uno o ambos nervios ópticos por un tumor compuesto predominantemente por astrocitos. El diagnóstico es casi instantáneo en el niño que exhibe cualquiera de las manifestaciones cutáneas de la neurofibromatosis. La incertidumbre sobre su naturaleza se basa en la dificultad del neuropatólogo para distinguir un hamartoma benigno de un astrocitoma de grado 1. Puede requerirse la comprobación de aumento progresivo de tamaño en una sucesión de imágenes de resonancia magnética para confirmar su naturaleza blastomatosa.

Neurofibromatosis tipo 2 (NF acústica o central) Como se mencionó con anterioridad, hay pocas o ninguna lesiones cutáneas. La sordera progresiva y la demostración mediante CT o MRI de *neuromas acústicos bilaterales* establecen el diagnóstico preciso (fig. 31-16). Asimismo, se sospecha que un neuroma acústico que se presenta antes de los 30 años de edad se debe a NF-2. Pueden añadirse al síndrome de sordera otros neurofibromas, meningioma (en ocasiones múltiple) y glioma craneales o raquídeos o bien ocurrir antes que se presente. En algunos pacientes se observan cataratas juveniles de la variedad subcortical o capsular. Ya se dispone de análisis génico para esta entidad.

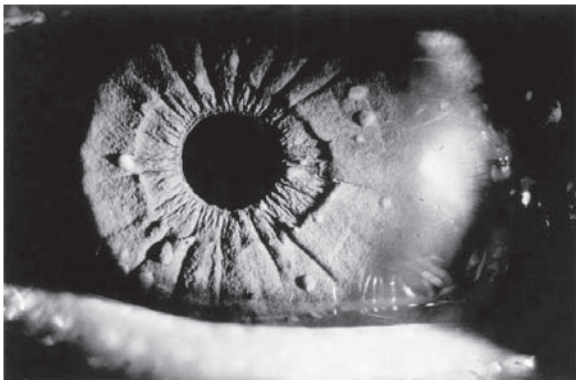


Figura 38-10. Hamartomas del iris (nódulos de Lisch), típicos de la neurofibromatosis tipo 1.

Patología de NF-1 y NF-2 Los tumores cutáneos se caracterizan por epidermis bastante delgada cuya capa basal puede estar pigmentada o no. La colágena y elastina de la dermis están sustituidas por una distribución laxa de células de tejido conjuntivo alargadas. Carece de la consistencia compacta de la colágena dérmica normal, lo que explica la abertura palpable en la piel.

Las lesiones pigmentadas (café con leche) sólo contienen las cantidades normales de melanocitos; el color oscuro de la piel se debe en cambio a un exceso de melanosomas en los melanocitos. Algunos de los melanosomas anormalmente grandes miden hasta varios micrones de diámetro.

Los tumores nerviosos están compuestos por una mezcla de fibroblastos y células de Schwann (salvo los tumores del nervio óptico, que contienen una combinación de astrocitos y fibroblastos). El predominio de una u otra de estas células es la base del diagnóstico de neurofibroma o schwannoma. Un aspecto típico de ambas es la distribución de los núcleos en empalizada, con distribuciones circulares ocasionales (cuerpos de Verocay) (cap. 31). En algunos casos se puede encontrar un tumor constituido parcial o completamente por células nerviosas diferenciadas a lo largo de las raíces raquídeas o las cadenas simpáticas, un ganglioneuroma típico. Pueden reconocerse acumulaciones de células gliales anormales en el encéfalo y la médula espinal y, según Bielschowsky, forman un enlace con la esclerosis tuberosa. Sin embargo, desde los puntos de vista clínico y genético, ambas afecciones resultan bastante independientes.

Se desarrolla degeneración maligna de los tumores en 2 a 5% de los casos; en la periferia se convierten en sarcomas y a nivel central en astrocitomas o glioblastomas (fig. 38-11).

Diagnóstico Si los tumores cutáneos y las manchas café con leche son numerosas y hay nódulos de Lisch en el iris, no ofrece dificultad la identificación de la enfermedad como neurofibromatosis tipo 1. Los antecedentes de la enfermedad en miembros previos y colaterales de la familia hacen el diagnóstico aún más seguro. Suelen surgir dudas en pacientes con neuromas acústicos bilaterales u otros neurofibromas o schwannomas craneales o raquídeos sin lesiones en la piel o sólo unas cuantas aleatorias. Se conoce bien la tendencia de estas formas de NF a presentar pocas lesiones cutáneas, pero la diferenciación entre los tipos 1 y 2 suele ser incierta a menos que se lleven a cabo estudios genéticos. Los neuromas plexiformes con debilidad muscular a causa de afección nerviosa, y las anomalías del hueso subyacente, se pueden confundir con otros tumores, sobre todo en niños pequeños, que tienden a experimentar menos manchas de color café con leche y menos tumores cutáneos. La hipertrofia de una extremidad, que también puede ocurrir, requiere diferenciación de otras anormalidades del desarrollo.

Como se mencionó con anterioridad, Crowe y colaboradores estiman que 80% de los individuos con enfermedad de von Recklinghausen se puede diagnosticar por la presencia de más de seis manchas de color café con leche. De la proporción restante de 20%, los mayores de 21 años de edad desarrollan tumores cutáneos múltiples, pecas axilares y unas cuantas manchas pigmentadas; en

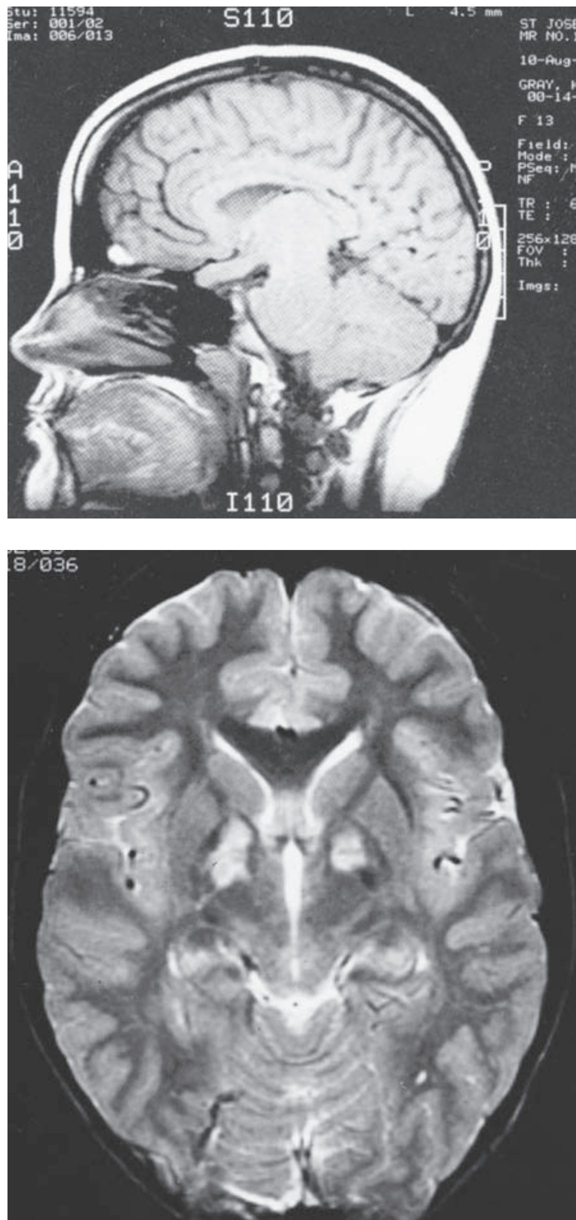


Figura 38-11. Neurofibromatosis tipo 1. Imagen T1 de RM en el plano sagital que pone de manifiesto un glioma que afecta el quiasma óptico y el tallo cerebral (*arriba*). Imagen T2 axil que muestra focos múltiples de hiperintensidad, tal vez hamartomas (*abajo*).

los menores de 21 años sin tumores dérmicos y sólo unas cuantas manchas de color café con leche, en algunos casos son de utilidad los antecedentes familiares positivos y la demostración radiográfica de quistes óseos. Se buscan siempre las manchas de color de café con leche y los tumores cutáneos puesto que pueden ayudar al neurólogo a diagnosticar un síndrome espinal progresivo, por lo demás oscuro, síndrome del ángulo cerebelopontino, sordera bilateral, ceguera progresiva y un caso ocasional de pubertad precoz, hidrocefalia o retraso mental.

En virtud de los múltiples trastornos que acompañan a la neurofibromatosis común, y dado que son peligrosos en potencia, la valoración clínica inicial debe complementarse con diversos exámenes habituales: medición del IQ, EEG, exploración de los iris con lámpara de hendidura, radiografía de los agujeros ópticos y los meatos auditivos internos, estudio de las reacciones visuales y auditivas inducidas y estudios de CT o MRI del cráneo y algunas veces de la columna vertebral y el mediastino. En la serie de Duffner y colaboradores, 74% de los casos mostraba señales anormales en las imágenes T2 de núcleos basales, tálamo, hipotálamo, tallo cerebral y cerebelo. El EEG fue anormal en 25% de sus casos. Si existe sospecha de feocromocitoma, debe indicarse prueba de la orina de 24 horas en busca de metabolitos de la adrenalina. Cada una de estas pruebas no sólo es un auxiliar diagnóstico, sino además un medio esencial para el tratamiento inteligente de la enfermedad.

Tratamiento No deben resecarse los tumores cutáneos a menos que sean molestos desde el punto de vista estético o denoten aumento de tamaño, lo que sugiere cambio maligno. Los efectos de la radioterapia son tan insignificantes que no justifican el riesgo de la exposición a ella. Los neuromas plexiformes en la cara suponen problemas difíciles. En estos casos es necesario recurrir a la cirugía plástica, pero los resultados no son siempre satisfactorios ya que estas tumoraciones pueden afectar la superficie de los nervios craneales (con riesgo de mayor parálisis después de la resección quirúrgica) o alterar el hueso subyacente, este último erosionado por presión o hipertrófico a causa del mayor riego sanguíneo. Los neurofibromas craneales y espinales son accesibles a la resección; los gliomas y meningiomas suelen exigir también medidas quirúrgicas. Puede ser difícil en estos casos distinguir entre los hamartomas y los gliomas de estructuras como nervios ópticos, hipotálamo o puente. Los gliomas bilaterales del nervio óptico se tratan con radiaciones; los unilaterales se resecan. Los tumores de nervios periféricos que sufren degeneración maligna (sarcomatosa) representan problemas quirúrgicos especiales.

Es necesario aconsejar a los sujetos afectados acerca de no tener hijos, precaución que quizá no sea necesaria toda vez que la fecundidad parece atenuarse por la enfermedad, sobre todo en los varones. El pronóstico varía según sea el grado de gravedad y es más favorable en quienes sólo tienen unas cuantas lesiones. No obstante, la afección es siempre progresiva y el paciente debe mantenerse bajo vigilancia continua.

Schwannomatosis familiar Como se comentó en el capítulo 31 en la discusión sobre neuroma acústico, hoy en día es obvio que la propensión a desarrollar múltiples schwannomas también puede heredarse con carácter dominante, sin los tumores vestibulares característicos de la NF-2. Este carácter se encuentra en un locus génico en el cromosoma 22, que es distinto del de la neurofibromatosis 2 (NF-2).

Otras angiomatosis cutáneas con anomalías del sistema nervioso central

Son cuando menos siete las enfermedades en las que una anomalía vascular cutánea u ocular se acompaña de una lesión del sistema nervioso: a) angiomatosis meningofacial o encefalofacial (encefalotrigeminal) con calcificación cerebral (síndrome de Sturge-Weber), b) hemangiomas de los dermatomas y malformaciones vasculares raquídeas (algunas veces con hipertrofia de las extremidades, como sucede en el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber y en la neurofibromatosis), c) síndrome de nevo epidérmico (nevo sebáceo lineal), d) telangiectasia familiar (enfermedad de Osler-Rendu-Weber), e) hemangioblastoma de cerebelo y retina (enfermedad de von Hippel-Lindau), f) ataxia y telangiectasia (enfermedad de Louis-Bar) y g) angioqueratosis corporal difusa (enfermedad de Fabry). Estos últimos tres trastornos se consideran en otras partes: ataxia y telangiectasia y enfermedad de Fabry, con los trastornos metabólicos hereditarios (págs. 839 y 1159, respectivamente), y la enfermedad de von Hippel-Lindau con las neoplasias intracraneales se consideran más adelante y al estudiar el hemangioblastoma (pág. 568).

Angiomatosis meningofacial o encefalofacial con calcificación cerebral (síndrome de Sturge-Weber) Se observa un nevo vascular al nacer que cubre gran parte de la cara y el cráneo en un lado (en el territorio de la división oftálmica del nervio trigémino). En la cuarta parte de los casos el nevo es bilateral. Las lesiones varían en extensión; la más limitada consiste en afección exclusiva del párpado superior y la frente y la más extensa, de toda la cabeza e incluso otras partes del cuerpo. El nevo es de color rojo intenso (nevo de vino tinto) y sus bordes pueden estar elevados o ser planos; además, hay pápulas blandas o firmes, compuestas evidentemente por vasos sanguíneos, que provocan elevaciones e irregularidades de la superficie. Está afectado casi de manera invariable el tejido orbitario, en especial el párpado superior; el buftalmos congénito puede incrementar el tamaño del ojo antes del nacimiento y hay peligro de que se desarrolle glaucoma más tarde en ese ojo, con producción de ceguera. En algunos casos se afecta la coroides. El aumento de la vascularidad cutánea puede ocasionar proliferación del tejido conjuntivo y hueso subyacente, lo que da lugar a una deformidad parecida a la del síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber. Las indicaciones de la afección cerebral se manifiestan al primer año de vida o más tarde durante la infancia; los signos clínicos más frecuentes son convulsiones unilaterales seguidas por grados crecientes de hemiparesia espástica con pequeñez del brazo y la pierna, defecto hemisensitivo y hemianopsia homónima, todo ello en el lado contralateral al nevo trigémino. Las radiografías de cráneo (por lo regular normales justamente después del nacimiento) obtenidas después del segundo año de vida revelan una calcificación característica en "vía de ferrocarril" en derredor de las circunvoluciones (giros) de la corteza parietooccipital. La tomografía computadorizada y la MRI descubren las anomalías de la corteza afectada a una edad más temprana.

Este trastorno se conoce como síndrome de Sturge-Weber puesto que fue W. Allen Sturge quien lo describió primero en 1879 (el caso de un niño con convulsiones sensitivomotoras contralaterales a una "marca facial de vino tinto") y luego Parkes Weber (1922, 1929), quien ofreció la primera demostración radiográfica de la atrofia y la calcificación del hemisferio cerebral homolateral a la lesión cutánea. Este epónimo omite las contribuciones importantes de Kalischer (1897, 1901), quien fue el primero en describir el angioma meníngeo en conjunto con el facial; las de Volland (1913), quien demostró los depósitos intracorticales calcificados, y por último las de Dimitri (1923), quien describió las sombras radiográficas características de doble contorno. Krabbe (1932, 1934) demostró de manera concluyente que la calcificación no se encuentra en los vasos sanguíneos (como Dimitri y muchos otros habían concluido) sino en la segunda y la tercera capas de la corteza (véase Wohlwill y Yakovlev para una revisión histórica y la bibliografía respectiva).

No debe pensarse que todos los hemangiomas craneales afectan el cerebro; carecen de relevancia neurológica los nevos faciales, en especial los planos de la línea media y los nevos en fresa elevados. Puede haber angiomatosis meníngea cerebral sin lesiones cutáneas. La afección del párpado superior es de importancia máxima; casi todos estos casos se acompañan de lesiones cerebrales (Barlow). Parece existir una correlación estrecha entre la persistencia o el maldesarrollo del plexo vascular embrionario del párpado y la frente y la ocurrencia de estos fenómenos en las partes occipitoparietales del encéfalo. Cuando el nevo se halla totalmente por debajo del párpado superior o en la parte alta de la piel cabelluda, casi nunca hay lesión cerebral, aunque en algunos casos el angioma de esta clase se relaciona con una malformación vascular de las meninges que están sobre el tallo cerebral y el cerebelo. En los angiogramas no se ven bien los vasos meníngeos anormales, que son sobre todo venas; por consiguiente, se pueden distinguir de las malformaciones arteriovenosas. Estos nevos venosos puramente meníngeos son rara vez origen de hemorragia subaracnoidea o cerebral y no aumentan de tamaño para formar una "lesión que ocupa espacio". La lesión cortical es de tipo destructivo y las neuronas perdidas quedan restituidas por tejido glial que se calcifica. Es posible que la desviación de la sangre hacia las meninges durante las convulsiones produzca isquemia progresiva de la corteza cerebral. Barlow afirma que las convulsiones son las causantes de los déficit neurológicos progresivos y que debería hacerse un esfuerzo especial para prevenirlas mediante regulación cuidadosa del tratamiento médico. En ocasiones se vuelve necesario resecar por medios quirúrgicos los focos que causan las descargas y que no reaccionan a otras medidas terapéuticas, pero esto puede ser imposible en vista de la magnitud de la lesión cerebral. La radioterapia fracasa en reducir la mancha cutánea; los individuos sensibles tratan de esconderla con cosméticos.

Aunque el síndrome encefalotrigémino tiene origen congénito, no se han podido aclarar ni su causa ni su patogenia. Se observa coincidencia familiar, pero es excepcional. No se ha demostrado ninguna anomalía cromosómica.

Hemangiomas de los dermatomas con malformaciones vasculares espinales En raras ocasiones un hemangioma de la médula espinal se acompaña de un nevo vascular en el dermatoma correspondiente, como señaló por primera vez Cobb. Estos nevos son más frecuentes en los brazos y el tronco. Cuando la lesión cutánea afecta un brazo o una pierna, puede haber aumento de tamaño de toda la extremidad o los dedos, en combinación con desarrollo deficiente de ciertas partes (síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber). Algunos de estos síndromes angiomatosos combinan una malformación arteriovenosa (MAV) raquídea o retinodiencefálica con un nevo del tronco o la cara, respectivamente. Estos casos ofrecen un enlace con las MAV ordinarias descritas en el capítulo 34.

Síndrome de nevo epidérmico Se refiere a un trastorno neurocutáneo congénito estrechamente relacionado en el cual una lesión cutánea específica (nevo epidérmico o nevo sebáceo lineal) se acompaña de diversos defectos hemicraneales y neurológicos. Las anomalías de cráneo y encéfalo son ipsolaterales respecto del nevo. Es característico el engrosamiento de los huesos craneales de un lado. Las manifestaciones neurológicas ordinarias son retraso mental, convulsiones y hemiparesia y tienen su base en gran variedad de lesiones cerebrales: atrofia cerebral unilateral, quiste porencefálico, hemangioma leptomeníngeo, malformación arteriovenosa y atresia de las arterias y las venas cerebrales. Solomon y Esterley y Baker y colaboradores han revisado con amplitud las anormalidades somáticas y neurológicas.

Telangiectasia hemorrágica familiar (enfermedad de Osler-Rendu-Weber) Se trata de una afección vascular transmitida como rasgo autosómico dominante que afecta piel, mucosas, vías digestivas y genitourinarias y, en ocasiones, sistema nervioso. La lesión básica es quizá un defecto de la pared vascular y se cree que la hemorragia se debe a la fragilidad mecánica del vaso. Estas lesiones vasculares son escasas, se localizan en la piel de cualquier parte del cuerpo, aparecen por primera vez durante la infancia, aumentan de tamaño durante la adolescencia y pueden adoptar formas aracnoides, similares a las telangiectasias cutáneas de la cirrosis, en la parte tardía de la vida adulta. Las lesiones son variables, desde el tamaño de una cabeza de alfiler hasta 3 mm o más de diámetro; son de color rojo brillante o violáceo y se blanquean bajo presión.

La importancia de las lesiones reside en su tendencia hemorrágica. Durante los años de la vida adulta pueden originar epistaxis grave y repetida o hemorragias gástricas, intestinales o de vías urinarias y ocasionar anemia por deficiencia de hierro. Las fístulas pulmonares constituyen otro aspecto relevante de la displasia vascular generalizada; los individuos con estas lesiones son en particular proclives a los abscesos cerebrales y menos a los accidentes vasculares cerebrales embólicos blandos.

Los angiomas de este padecimiento pueden formarse en la médula espinal o el encéfalo, sitios en los que inducen síndromes apoplécticos; o bien, como en el caso de uno de los pacientes de los autores, se desarrolla un síndrome talámico focal progresivo de manera intermitente como resultado del aumento de tamaño de las lesiones vasculares (o tal vez de una sucesión de hemorragias pequeñas). Las hemorragias digestiva, genitourinaria, intracraneal o intrarraquídea inexplicables exigen la búsqueda de lesiones cutáneas pequeñas, que pasan inadvertidas con gran facilidad. Después de la obliteración de un angioma tienden a formarse lesiones satélite.

Hasta el momento, sólo se han identificado dos genes mutantes como causas de esta enfermedad: endoglín y la cinasa nueva.

Enfermedad de von Hippel-Lindau (véase asimismo la pág. 568) Es una enfermedad de múltiples neoplasias, que se identifica específicamente por la presencia de un hemangioblastoma, en ocasiones múltiple (éstos se comentan con otros tumores cerebrales en el cap. 31). En casi todos los casos el tumor se encuentra en el cerebelo, pero también puede surgir en el tallo cerebral o la médula espinal. Además del tumor del cerebelo característico con su nódulo dentro de un quiste, la mitad de los pacientes padece hemangioblastomas y un poco menos desarrolla cáncer de células renales; un número incluso menor exhibe un feocromocitoma, tumores o quistes pancreáticos, o cistadenomas. Una característica interesante en unos cuantos casos es el surgimiento de policitemia verdadera.

Como un hecho típico, el hemangioblastoma del cerebelo se desarrolla en la cuarta década y causa síntomas de ataxia y dolor de cabeza. En estudios de imágenes, las lesiones tienen el aspecto llamativo de un quiste con un nódulo incluido en su pared y la angiografía demuestra la naturaleza altamente vascular de este último, que representa la neoplasia verdadera (fig. 31-13). Las demás características que identifican la enfermedad, hemangiomas de la retina, no se distinguen desde el punto de vista histológico de las craneorraquídeas. Son múltiples y bilaterales, suelen presentarse antes que las lesiones del cerebelo, pero no causan síntomas hasta que se tornan extensas (una característica es desprendimiento de la retina). Se diagnostican mediante fundoscopia, en la que suele apreciarse un vaso alimenticio grande que conduce a un tumor de forma irregularmente ovoide en la retina. También lo revelan estudios de imágenes del cráneo en las que se utiliza realce con colorante.

La herencia es autosómica dominante con penetración variable pero alta hacia la edad avanzada. La mutación causal se encuentra en el llamado gen VHL, que se localiza en el cromosoma 3. Se trata de un gen supresor de tumor que se inactiva por la mutación y puede inducir oncogénesis al incrementar la expresión de factores vasculares mitógenos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); no se conocen los mecanismos precisos. Un componente importante de la enfermedad es el cáncer de células renales, que ocurre hasta en 60% de los casos, pero los tumores, si bien son múltiples, al inicio tienden a ser pequeños y de grado bajo. No obstante, el cáncer renal causa un tercio de las muertes por la enfermedad y el resto se debe en gran parte a complicaciones de la neoplasia del cerebelo. Losner y colaboradores efectuaron una extensa revisión del tema.

ANORMALIDADES RESTRINGIDAS DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Durante el ejercicio clínico, el médico reconoce un número notable de trastornos restringidos del sistema nervioso, muchos de los cuales se transmiten de una generación a otra como rasgo mendeliano dominante. Sólo se describen aquí unos cuantos de los ejemplos más sobresalientes de los más graves. En el capítulo 28 se describen los estados más leves y restringidos como tartamudeo y dislexia. El lector puede consultar obras de genética o teratología para encontrar descripciones de rarezas como ptosis unilateral hereditaria, síndrome de Horner hereditario (pág. 464), desigualdades pupilares, sacudidas del maxilar inferior, ausencia de un músculo particular, y otras.

Parálisis bifacial y de los abductores (síndrome de Möbius) El síndrome, consistente en diplejía facial congénita con estrabismo convergente, se conoce en general como *síndrome de Möbius*, aunque lo había descrito con anterioridad von Graefe. Su presencia al nacer se descubre por la falta de movimientos faciales y por el cierre total de los ojos. La revisión más completa del tema en la literatura inglesa es la de Henderson, aunque Harriëtte y colegas proporcionaron un análisis reciente de 37 individuos afectados. En el análisis de Henderson de 61 casos de síndrome de diplejía facial congénita se identificaron 45 con parálisis motora ocular externa, 15 de oftalmoplejía externa completa, 18 de parálisis lingual, 17 de pie zambo, 13 de trastornos braquiales, seis de defecto mental y ocho de músculos pectorales ausentes. En consecuencia, es manifiesta la sobreposición con otras anomalías neuromusculares y del sistema nervioso central. Harriëtte y colaboradores resaltan la frecuencia de lengua hipoplásica o displásica, afección del paladar y desmaño motor general. Sugieren que el trastorno representa una forma diseminada de maldesarrollo del tallo cerebral.

Muy al principio de la vida la boca queda abierta, el labio inferior se encuentra en eversión y hay dificultades para la succión. Por lo general, este síndrome puede distinguirse de la parálisis facial producida por la aplicación de fórceps o de la lesión del nacimiento por su bilateralidad y otras debilidades acompañantes. En ocasiones está afectado más de un miembro de la familia (herencia casi siempre autosómica dominante). No se conoce la causa de este trastorno peculiar. Los escasos estudios patológicos adecuados demuestran falta de células nerviosas en los núcleos motores del tallo cerebral, cambios que también caracterizan al tipo de Fazio-Londe de distrofia muscular (pág. 947). Rara vez hay aplasia de los músculos faciales. Se alude también al síndrome de Möbius en la página 1246 en relación con las parálisis restringidas de origen miopático y nuclear.

No es rara la parálisis parcial de los músculos faciales que data del nacimiento y que no es posible atribuir al traumatismo obstétrico. En un tipo frecuente, el labio inferior del lado afectado se conserva inmóvil cuando el niño sonríe o llora; el lado intacto del labio inferior se desplaza hacia abajo y afuera, lo que da por resultado asimetría acentuada de la parte baja de la cara. Muchas veces el médico no se percata de que el lado que cae durante el llanto es el normal (Hoefnagel y Penry).

Falta congénita de mirada lateral (apraxia oculomotora de Cogan; véase pág. 228) Los niños con este defecto congénito no pueden volver los ojos hacia los lados de manera voluntaria o cuando se les ordena. Si intentan mirar hacia la derecha, giran la cabeza hacia ese lado (no hay apraxia acompañante del giro de la cabeza, como en el trastorno adquirido), pero el movimiento de los ojos queda atrás y se produce hacia la izquierda. Como consecuencia, el individuo tiene que sobrepasar la marca con la cabeza con objeto de lograr la fijación ocular. Una vez que los ojos fijan el objeto, la cabeza vuelve a la posición primaria. Para compensar la deficiencia de los movimientos oculares, el sujeto desarrolla movimientos de la cabeza a sacudidas, que caracterizan a todos los intentos de la mirada voluntaria. La estimulación calórica del laberinto produce movimientos tónicos de los ojos, pero no nistagmo, como sucede en la persona normal. Además, no se puede inducir nistagmo optocinético; sin embargo, los movimientos verticales de los ojos son normales. Puede ocurrir un trastorno ocular semejante en conjunto con la ataxia y telangiectasia y la enfermedad de Gaucher. Estos ni-

ños tardan en empezar a andar y Ford observó a uno de estos casos cuyo hermano carecía del vermis cerebeloso. Además de esta observación, no se han estudiado las bases anatómicas de este trastorno.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA FUNCIÓN MOTORA (PARÁLISIS CEREBRAL)

En los padecimientos congénitos de este grupo hay una alteración mayor de la función motora, casi nunca progresiva, desde la lactancia o el principio de la infancia. Los términos difundidos para estos trastornos son *parálisis cerebral infantil* (Freud) y *parálisis cerebral*. Este último nombre no es apropiado ni tiene utilidad desde el punto de vista médico, puesto que coloca, como lo hace, a enfermedades de tipos etiológico y anatómico muy distintos entre las hereditarias y las adquiridas, y las enfermedades intrauterinas, natales y posnatales pierden su identidad. Desafortunadamente, el nombre ha sido adoptado como lema por las sociedades recaudadoras de fondos y por todos los tipos de clínicas de rehabilitación en Estados Unidos, por lo que resulta difícil que desaparezca pronto de la terminología médica. El término abreviado a menudo ("PC") todavía lo emplea con amplitud la gente común y muchos clínicos para designar cualquier trastorno concebible cognitivo y motor de tipo corticoespinal, extrapiramidal, cerebeloso e incluso neuromuscular en lactantes y niños.

Etiología de los trastornos motores cerebrales congénitos

Las anormalidades motoras que tienen su inicio al principio de la vida son numerosas y diversas sus manifestaciones clínicas. La premadurez pronunciada es un factor determinante en una gran proporción de los casos. Cada año nacen en Estados Unidos cerca de 50 000 lactantes que pesan menos de 1 500 g. Sobrevive cerca del 85% y, de éste, 5 a 15% experimenta un trastorno motor de origen cerebral y 25 a 30%, daños mentales al llegar a la edad escolar (Volpe; véase también Hack y col.). Para valorar los factores etiológicos y patogenéticos es de utilidad clasificar un caso determinado de acuerdo con la extensión y la naturaleza de la anormalidad motora. Siempre debe obtenerse un historial clínico cuidadoso en busca de las posibles lesiones prenatales, perinatales o posnatales del sistema nervioso en desarrollo; a continuación se mencionan ciertas correlaciones de estos factores con el patrón resultante del déficit neurológico. La mayoría de los pacientes con estas anomalías motoras de la lactancia y la infancia llega a los años de la vida adulta. Muchos de ellos experimentan cierto grado de retraso mental y epilepsia, además de las anormalidades motoras, y hay una sobreposición inevitable en cualquier consideración de los mecanismos de estos tres estados clínicos.

La descripción que sigue de estos problemas se centra en tres síndromes etiológicos principales: hemorragias de la matriz germinal en el lactante inmaduro, encefalopatía hipóxica e isquémica (enfermedad de Little) y ciertas anomalías del desarrollo motor.

Hemorragia de la matriz germinal (subependimaria) en lactantes prematuros En los lactantes inmaduros de peso bajo (20 a 35 semanas de edad gestacional) ocurre con frecuencia, en plazo de unos cuantos días después del nacimiento, una disminución catastrófica de la función cerebral, precedida por lo general por insuficiencia respiratoria (enfermedad de membrana hialina) con crisis de cianosis y apnea. Se observan también falla de los automatismos del tallo cerebral (succión y deglución), abombamiento de las fontanelas y aparición de CSF sanguinolento. Una vez que el lactante pierde por completo la capacidad de reaccionar, la muerte suele sobrevenir en un lapso de unos cuantos días. La necropsia descubre un pequeño lago de sangre en cada hemisferio cerebral (a menudo estos lagos son asimétricos), que ocupa la matriz germinal muy celular (subependimaria) cerca del núcleo caudado, a la altura del agujero de Monro. Esta región recibe irrigación de las arterias lenticuloestriada, coroidea y recurrente de Heubner y la drenan venas profundas que entran en la vena de Galeno. En cerca de 25% de los casos la sangre se conserva loculada en la zona de la matriz, en tanto que en los demás se abre paso hacia el ventrículo lateral o el tejido encefálico adyacente. En una serie de 914 necropsias consecutivas en recién nacidos se encontró hemorragia subependimaria en 284 (31%); prácticamente todos estos neonatos eran de peso bajo al nacer (Banker y Bruce-Gregorios).

En la actualidad se han identificado mediante ultrasonografía (fig. 38-12) y CT grados menores de este complejo de lesiones cerebrales y está claro que sobreviven muchos lactantes con lesiones de menor magnitud. Algunos desarrollan con rapidez hidrocefalia obstructiva y requieren derivación ventricular. En otros, la hidrocefalia se estabiliza y hay mejoría clínica. Han recibido seguimiento durante muchos años varias series de pacientes sobrevivientes. Los que experimentan una hemorragia relativamente más grave sufren a menudo incapacidades motoras e intelectuales.

En la serie sueca de Hagberg y Hagberg, poco más de la mitad de los pacientes que padecían diplejía espástica nació antes del término y se creyó que las bases neuropatológicas de su problema eran hemorragia de la matriz, leucomalacia (véase más adelante) o ambas cosas. Se observan también hemiplejía o cuadriplejía congénitas a una frecuencia más baja. En otra serie de 20 casos de hidrocefalia poshemorrágica (Chaplin y col.), 40% de los casos tenía déficit motores de consideración y otra proporción aproximada de 60% puntuaciones de IQ menores de 85. En la experiencia personal de los autores con 12 casos menos graves (peso medio al nacer de 1.8 kg y edad gestacional de 32.3 semanas), R. D. Adams observó que sólo en un caso había diplejía espástica residual y nueve de los 12 tenían puntuaciones de IQ en los límites normales bajos o normales.

No ha podido aclararse la causa de esta forma única de hemorragia de la matriz germinal. Con toda probabilidad se relaciona con una presión muy elevada en las venas de paredes delgadas de esta matriz, junto con la falta de tejido adecuado de soporte en estas zonas. Durante los periodos de presión arterial o venosa inestable que ocurren con los trastornos pulmonares de lactantes, se rompen estos vasos de pared delgada. Además, estos lactantes son proclives al desarrollo de lesiones características de la sustancia blanca cerebral (leucomalacia periventricular, véase luego) y los déficit neurológicos residuales son efecto de estas lesiones, añadidos a los déficit causados por hemorragia subependimaria (sobre todo la hidrocefalia).

Tratamiento El control de la insuficiencia respiratoria de la premadurez suele disminuir la incidencia de hemorragias de la matriz y la leucomalacia periventricular. Suele afirmarse que la administración de etansilato de indometacina, un fármaco que reduce hemorragias capilares, y la inyección intramuscular de vitamina E los tres primeros días después del nacimiento, y tal vez el uso de betametasona o de otro corticoesteroide, al parecer tienen valor para disminuir la incidencia de hemorragia periventricular (Benson y col.; Sinha y col.; véase asi-



Figura 38-12. Demostración ultrasonográfica de una hemorragia en la matriz subependimaria en un lactante prematuro (*flecha*).

mismo Volpe para un comentario del control de la hemodinámica cerebral y los efectos de medicamentos en el periodo neonatal). Se han utilizado ampliamente acetazolamida y furosemida, que disminuyen la formación de líquido cerebroespinal, en el tratamiento de la hidrocefalia poshemorrágica. Sin embargo, en un estudios controlado a gran escala, los efectos fueron insignificantes y fue necesario colocar una derivación a fin de controlar el empeoramiento de la hidrocefalia (véase en la Bibliografía, International PHVD Drug Trial Group).

Leucomalacia periventricular Éstas son zonas de necrosis de la sustancia blanca en los territorios profundos de las cuencas de las arterias corticales y centrales. Se hallan en una ubicación lateral y posterolateral en relación con los ventrículos laterales, en un sitio que afecta las radiaciones occipitales y las fibras sensitivomotoras de la corona radiada (lo que fue descrito por vez primera por Banker y Larroche; véase también Shuman y Selednik). Estas lesiones de la sustancia blanca se producen en cerca de la tercera parte de los casos de hemorragia subependimaria (véase antes), pero pueden desarrollarse de manera independiente tanto en lactantes prematuros como a término que sufren hipotensión y apnea. En un estudio de 753 lactantes de pretérmino, los que nacieron a las 28 semanas de gestación fueron los que tuvieron el riesgo más alto de esta complicación; la combinación de infección intrauterina y rotura prematura de las membranas tiene un 22% de riesgo (Zupan y col.). Los sobrevivientes manifiestan con frecuencia diplejía cerebral y trastorno mental. Esta alteración motora suele ser más grave que el trastorno cognitivo y del lenguaje. Cada vez se identifican más en lactantes a término lesiones pequeñas de esta naturaleza.

Se discute el mecanismo de este tipo de infarto periventricular y han sido confusas la terminología y las características clínicas, en cuanto a su superposición con la hemorragia de la matriz germinal. En los últimos años, casi todas las teorías y pruebas experimentales aceptan que representan infartos venosos. En el examen ultrasonográfico, las lesiones aparecen como una ecodensidad en la sustancia blanca periventricular. También se observan en imágenes de resonancia magnética.

Daño hipóxico e isquémico y encefalopatía neonatal Conforme al paso de los años, se ha sometido a escrutinio el concepto de Little de la forma hipóxica e isquémica de la "lesión del nacimiento" enunciado en 1862. Aunque es evidente que muchos recién nacidos sufren cierto grado de asfixia perinatal, relativamente pocos muestran lesión encefálica. Más aún, muchos lactantes con diversos síndromes motores cerebrales parecen abandonar el periodo del parto (perinatal) sin problemas, lo que indica la importancia mayor de otros factores prenatales y posnatales causantes. En todo caso, la *asfixia neonatal grave* de los lactantes nacidos a término o antes del término es una causa notable de síndromes espásticos, distónicos y atáxicos, acompañados muchas veces de convulsiones y subnormalidad mental.

Se tiene la impresión de que el CNS tolera la hipoxia y la reducción del flujo sanguíneo durante el periodo posnatal mejor que en cualquier otra época de la vida. De hecho, la experimentación en animales se inclina en favor de este criterio. La lesión del encéfalo no ocurre antes que la presión arterial de O_2 se reduzca a un valor de 10 a 15% respecto de los valores normales, e incluso así contribuye a la lesión de aquél el trastorno del funcionamiento de otros órganos; casi siempre hay irregularidades del corazón e hipotensión por lesión miocárdica, lo mismo que insuficiencias hepática y renal. Por lo tanto, parece correcto pensar en la encefalopatía en términos tanto de hipoxia como de isquemia que suceden durante la vida intrauterina y se expresan durante la vida posnatal por medio de síndromes clínicos reconocibles.

Mientras revisaba el trabajo original de Sarnat y Sarnat en 1976 y el de Levene y colegas, Fenichel encontró que es útil dividir los síndromes cerebrales consecutivos a un parto difícil en tres grupos, según su gravedad, que tienen cada uno un valor pronóstico mayor que la calificación de Apgar: a) en los neonatos con encefalopatía hipóxica e isquémica discreta, los síntomas son máximos durante las primeras 24 horas de la vida y adoptan la forma de estado de hiperalerta y temblor de las extremidades y el maxilar inferior ("lactante nervioso") y umbral bajo para la reacción de Moro; el tono de las extremidades es normal, salvo por un incremento ligero del retraso del movimiento de la cabeza durante la tracción. Los reflejos son intensos y puede haber clono del tobillo; la fontanela anterior es blanda; el EEG es normal; la recuperación es completa y es en extremo bajo el riesgo de invalidez; b) los recién nacidos con encefalopatía hipóxica e isquémica moderada están letárgicos, obnubilados e hipotónicos, con movimientos normales; después de 48 a 72 horas pueden mejorar (luego de pasar por una etapa hiperactiva de nerviosidad) o empeorar para volverse menos reactivos y experimentar además convulsiones, edema cerebral, hiponatremia e hiperamonemia por lesión hepática; el EEG es anormal; Fenichel relaciona la actividad epileptiforme y la supresión del voltaje con resultados desfavorables; otros signos de mal pronóstico son los potenciales evocados visuales y auditivos anormales; c) los neonatos con encefalopatía hipóxica e isquémica grave se encuentran en estado de estupor o coma desde el nacimiento; sus respiraciones son irregulares y requieren ventilación mecánica; por lo regular sobrevienen convulsiones dentro de las primeras 12 horas; las extremidades son hipotónicas e inmóviles, incluso durante los intentos para desencadenar la reacción de Moro; están deprimidas succión y deglución, pero las reacciones pupilares y los movimientos oculares pueden estar conservados al principio, sólo para perderse conforme se profundiza el coma.

Es en la segunda y tercera categorías, es decir, en los estados de encefalopatía moderada a grave, en los cuales la corrección de la insuficiencia respiratoria y anomalías metabólicas permite la supervivencia, en los que se producen diversas irregularidades motoras (corticoespinales, extrapiramidales y cerebelosas) y por último retraso mental. También se incluye en esta categoría de encefalopatía hipóxica e isquémica grave a los recién nacidos con diversas anormalidades del desarrollo del encéfalo y otros órganos. Por añadidura, pueden exponerse a ciertos factores de riesgo prenatal (toxemia del embarazo, hemorragia uterina preparto), o bien su crecimiento puede ser anormal (lactantes pequeños para las fechas que se consideren). Algunos nacen a término, otros son prematuros y el proceso del nacimiento puede ser anormal o normal. En consecuencia, es necesario considerar la posibilidad, señalada al principio por Sigmund Freud, de que la anomalía del proceso del nacimiento, en vez de ser causal, sea en realidad consecuencia de un trastorno patológico prenatal. En esta última categoría podría incluirse la lesión por hipoxia e isquemia intrauterinas antes del término.

Nelson y Ellenberg han aportado otras pruebas de causas multifactoriales en la "causalidad" de la parálisis cerebral. Estos investigadores encontraron que entre los factores de predicción principales estaban retraso mental materno, peso bajo al nacer por debajo de 2 000 g y malformaciones fetales. Otro factor fue la presentación podálica, pero una tercera parte de estos casos tenía también una malformación no cerebral. De los 189 niños en sus series, 21% había sufrido además cierto grado de asfixia. Aspectos determinantes adicionales fueron convulsiones maternas, déficit motor en un hermano de mayor edad, dos o más defunciones fetales previas, hipertiroidismo en la madre, preeclampsia y eclampsia. En los niños con diplejía cerebral nacidos a término tal vez los factores contribuyentes que estuvieron actuando en casi la mitad de estos niños incluyeron toxemia del embarazo, peso bajo al nacer para la edad (que indica hiponutrición), infarto placentario y asfixia intrauterina.

Los factores enumerados intervienen en grados diferentes en los resultados de los embarazos, pero son informativos porque ponen de manifiesto la considerable proporción de casos de lesión cerebral en los cuales no participan la hipoxia e isquemia, hemorragias de la matriz y leucomalacia. En este último grupo, los autores incluirían también las porencefalias y las hidranencefalias simétricas.

En consecuencia, es obvia la complejidad de asignar una causa de páralisis cerebral. En cuanto a los trastornos motores que se

comentan más adelante, la lesión perinatal hipóxica-isquémica es aún la causa de encefalopatía neonatal más difundida y reconocida, pero con frecuencia no se relaciona con un defecto permanente de parálisis cerebral. Esta afirmación se confirmó con amplitud en un gran estudio de Australia occidental que se cita con frecuencia en el que se detectó encefalopatía neonatal en 3.8 de 1 000 nacimientos a término, pero sólo en 5% se identificaron factores causales intraparto (Badawi y col.). Más aún, según Evans y colegas, sólo 10% de todos los lactantes con encefalopatía neonatal desarrolló cuadriplejía espástica. En otro estudio reciente, Cowan y colegas utilizaron MRI para determinar la proporción de lactantes con encefalopatía neonatal que tenía una lesión cerebral antes del nacimiento. Excluyendo los que presentaban malformaciones congénitas mayores o anormalidades cromosómicas obvias, el 80% de los casos no tuvo una lesión establecida ni atrofia cerebral. En contraste, en quienes sólo tuvieron convulsiones sin encefalopatía neonatal, en 69% había pruebas en la MRI de daño antes del nacimiento; fueron más comunes infartos por trastornos trombofílicos. En conclusión, estos estudios demuestran, cuando menos, la utilidad de las MRI para identificar formas neonatales de encefalopatía. Una dificultad adicional es que los signos clínicos de lesión perinatal pueden surgir sólo cuando el proceso de maduración del sistema nervioso los expone en un periodo ulterior de la vida.

Este campo se ha complicado por un aumento sin precedentes de litigios por malpraxis, como resultado en parte de la idea de que la detección temprana de asfixia y el parto rápido hubieran evitado los problemas motores, epilépticos y cognitivos de la lesión del nacimiento. La falacia de esta suposición resalta por los comentarios anteriores y porque se puede constatar que en los últimos 30 años la incidencia de parálisis cerebral no se modificó, a pesar de instituirse vigilancia fetal y de la mayor frecuencia de cesáreas.

Síndromes clínicos de trastornos motores espásticos congénitos El trastorno motor más frecuente que surgió de las cuatro categorías mayores de enfermedad cerebral neonatal —hemorragia del útero, leucomalacia periventricular, encefalopatía hipóxica-isquémica, kernícterus (que se comenta más adelante)— es la diplejía espástica; es decir, una alteración motora grave en las extremidades inferiores y leve en las superiores, como se comenta más adelante. Además, la lesión hipóxica-isquémica que ocurre en lactantes a término o prematuros puede tomar la forma de hemiplejía, doble hemiplejía (cuadriplejía), o un síndrome mixto piramidal-extrapiramidal o espástico-atáxico.

Una segunda forma de trastorno motor se caracteriza por desarrollo de cuadriplejía espástica y retraso mental graves. La lesión principal se produce a causa de la asfixia durante el trabajo de parto y el sufrimiento fetal acompañante. Por lo general, estos lactantes necesitaron reanimación y tuvieron además puntuaciones de Apgar bajas a los cinco minutos, que en estas circunstancias tienen un valor de predicción considerable. Las lesiones patológicas del encéfalo en este segundo grupo se deben a infarto hipóxico e isquémico en los campos distales del flujo arterial, sobre todo en la corteza y la sustancia blanca de los lóbulos parietal y frontal posterior, que dejan una corteza ulegírica esclerótica.

Un tercer grupo, como se revisa más adelante, se distingue sobre todo por anormalidades extrapiramidales, que combinan atetosis, distonía y ataxia en diferentes proporciones. Después de revisar los resultados de varias series grandes de trastornos motores congénitos y neonatales, los autores concluyeron que ocurre diplejía espástica en 10 a 33% de los casos, cuadriplejía espástica en 19 a 43%, formas extrapiramidales en 10 a 22% y las mixtas en 9 a 20 por ciento.

Diplejía espástica (diplejía espástica cerebral; enfermedad de Little) El patrón de parálisis es más variable de lo que supone el término *diplejía espástica*; hoy en día se pueden distinguir diversos subtipos: parapléjico, dipléjico, cuadripléjico, seudobulbar y generalizado. Los tipos parapléjico puro y seudobulbar son relativamente raros. Por lo regular se afectan las cuatro extremidades, pero lo están mucho más las piernas que los brazos, lo que constituye el significado real del término *diplejía*. Al principio hay casi siempre hipotonía, con retención de los reflejos tendinosos e hipoactividad. Sólo después de los primeros meses se evidencian la debilidad y la espasticidad, primero en los aductores de las piernas. Los reflejos plantares suelen ser ambiguos en el lactante normal, pero en este caso son claramente extensores, dato patológico a cualquier edad. Además, a menudo no llaman la atención hasta que transcurren varias semanas o meses los movimientos rígidos y torpes de las piernas, que se conservan en postura extendida y aducción cuando el lactante se levanta por las axilas. Se precipitan convulsiones en cerca de la tercera parte de los casos y no es raro observar retraso de todos los aspectos del desarrollo, en especial los que dependen del sistema motor.

Una vez que se intenta la marcha, por lo general en una fecha mucho más tardía que la normal, se ponen de manifiesto la bipedación y la marcha características. Las piernas apenas en flexión avanzan rígidas con pasos cortos y cada una describe parte de un arco; la aducción de los muslos es con frecuencia tan intensa que las piernas pueden en realidad cruzarse (marcha en tijeras); los pies se hallan en flexión y vueltos hacia dentro con los talones sin contacto con el suelo. En el adolescente y el adulto, las piernas tienden a ser cortas y pequeñas, pero los músculos no están muy atróficos, como sucede en caso de la atrofia muscular espinal. La manipulación pasiva de las extremidades revela espasticidad de los extensores y los aductores y acortamiento ligero de los músculos de la pantorrilla. Los brazos pueden verse afectados sólo en grado ligero o no lo están, pero en ocasiones hay torpeza y rigidez de los dedos de las manos y, en unos cuantos casos, debilidad y espasticidad pronunciadas. Cuando el paciente trata de alcanzar un objeto, la mano tiende a efectuar una pronación excesiva, y puede ser difícil liberar la prensión. El habla puede estar bien articulada o es muy arrastrada y en algunos casos la cara expresa una sonrisa espástica. Los reflejos tendinosos profundos están exagerados, más los de las piernas que los de los brazos; los reflejos plantares son extensores en la mayoría de los individuos. La escoliosis es frecuente y de manera secundaria puede originar compresión radicular y de la médula espinal además de alteración de la función respiratoria. Como regla, no hay trastornos de la función esfinteriana, aunque es frecuente el retraso para adquirir el control voluntario. En algunos pacientes se reconocen posturas y movimientos atetósicos de cara, lengua y manos y en realidad pueden ocultar la debilidad espástica; existen también las formas atáxica e hipotónica (véase más adelante).

Un subtipo de diplejía espástica se vincula con una disminución en cierto modo ligera del tamaño de la cabeza e inteligencia. Como ya se indicó, no existe una neuropatología uniforme; la alteración ocurre de manera independiente de las hemorragias uterinas y la leucomalacia periventricular o con ellas. La frecuencia de la diplejía espástica cerebral, que está más relacionada con el grado de premadurez, se redujo de manera significativa desde la aparición de instalaciones de cuidados intensivos neonatales; hay razones para creer que los factores heredogenéticos son de importancia.

Hemiplejía, paraplejía y cuadriplejía infantiles La *hemiplejía* es un trastorno frecuente de la lactancia y el principio de la infancia. La diferencia funcional entre ambos lados se puede observar poco después del nacimiento, pero más a menudo la madre no los percibe hasta que el niño cumple los primeros cuatro a seis meses de la vida. En un segundo grupo, el niño goza de excelente salud durante un año o más antes que sobrevenga de modo repentino la hemiplejía (véase luego). En la hemiplejía que aparece al principio de la lactancia, es decir, la hemiplejía congénita, los padres observan por primera vez que los movimientos de prensión y exploración se efectúan sólo con un brazo. La preferencia manifiesta por una mano a edad temprana debe llevar siempre a sospechar un defecto motor unilateral. La afección de la pierna suele reconocerse más

tarde, esto es, durante los primeros intentos para adoptar la bipedación y andar. Las capacidades para sentarse y andar se retrasan a menudo durante unos cuantos meses. En el niño de mayor edad hay hiperactividad manifiesta de los reflejos tendinosos y, las más de las veces, signo de Babinski. El brazo se conserva en flexión, aducción y pronación y el pie adopta una postura equinovara. En algunos sujetos se identifican defectos sensitivos y de los campos visuales. El defecto mental puede relacionarse con hemiplejía infantil, pero con menor frecuencia y grado en comparación con la diplejía cerebral y menos aún respecto de la hemiplejía bilateral. Puede haber también retraso del habla, sin importar cuál sea el lado de la lesión; cuando lo hay, se debe investigar la presencia de retraso mental a la espera de encontrar bilateralidad de la anomalía motora. Hay convulsiones en 35 a 50% de los niños con hemiplejía congénita y pueden persistir durante toda la vida. Pueden ser generalizadas, pero con frecuencia son unilaterales y limitadas al lado hemipléjico (o al contralateral si la hemiplejía es grave). Con frecuencia, después de una serie de convulsiones, se incrementa la debilidad en el lado afectado durante varias horas o más tiempo (parálisis de Todd). Gastaut y colaboradores describieron un síndrome hemiconvulsivo y hemipléjico en el cual la parálisis progresiva y la atrofia cerebral se atribuyen a las convulsiones. A medida que pasan los meses y los años, se retrasa el crecimiento óseo y muscular de las extremidades hemipléjicas, lo que arroja como consecuencia hemiatrofia franca.

En cuanto a la causa de la hemiplejía congénita, se acepta en general que la asfixia perinatal es sólo una de las posibilidades. En la serie de 681 niños con "parálisis cerebral" recopilada por Hagberg y Hagberg, 244 tenían hemiplejía. De estos últimos, 189 eran lactantes nacidos a término y 55 prematuros. Se identificaron factores prenatales de riesgo sólo en 45%, sobre todo en los lactantes que nacieron de manera prematura. En casi la mitad de los casos no hubo ningún indicio del periodo intrauterino en el que se produjo la lesión cerebral.

En otro grupo, *hemiplejía adquirida de la lactancia*, se observa que un lactante o un niño pequeño normales, por lo general entre los tres y los 18 meses de edad, desarrollan hemiplejía masiva con afasia o sin ella en plazo de horas. El trastorno suele iniciarse con convulsiones y quizá no se reconozca la hemiplejía hasta que éstas ceden. En la serie de necropsias de Banker se encontró trombosis arterial o venosa en algunos casos, pero en muchos no había oclusiones. Algunos de los últimos casos, en los que la arteriografía fue negativa, eran quizá embólicos, con un posible origen cardiaco. En la era reciente, las imágenes evidencian un área grande de infarto cerebral, similar a una apoplejía en el territorio de la arteria cerebral media, adquirida durante la infancia pero usualmente con un arteriograma normal (fig. 38-13). Si el ataque ocurre a edad temprana puede ser completa la recuperación del habla, aunque persiste la reducción del rendimiento escolar. El grado de recuperación de la función motora es variable. A menudo, conforme cede el déficit, el brazo participa en movimientos atetósicos, trémulos o atáxicos. Puede haber un intervalo de meses o años entre la hemiplejía y la atetosis.

Casi todos los casos de hemiplejía infantil y algunos de hemiplejía bilateral (y asimismo muchos de convulsiones en los primeros días de vida) se deben a lesiones encefaloclásticas (destructivas). El cambio patológico es, en esencia, el de la necrosis isquémica. En muchos casos las lesiones pudieron ocurrir durante la vida intra-uterina. (Pueden ser indicaciones del proceso parto precipitado, sufrimiento fetal y hemorragia uterina preparto.) Las lesiones reflejan no sólo los efectos de la anoxia, sino también los de la insuficiencia circulatoria (isquemia) resultantes de hipotensión o insuficiencia circulatoria. Lo más notable es que la isquemia tiende a afectar los tejidos situados en las zonas del borde cortical arterial; también puede haber estasis venosa con congestión y hemorragia que ocurren en particular en las estructuras centrales profundas, como los núcleos basales y las zonas de la matriz periventricular. Si son sólo hipóxicas, las lesiones deben ser bilaterales. Myers reprodujo estas anomalías en el mono neonatal al reducir la circulación materna durante un periodo de varias horas. A medida que las lesiones remiten, el mono desarrolla los mismos cambios escleróticos en la corteza y la sustancia blanca del cerebro (esclerosis lobar) y el estado "marmóreo" que caracteriza a los encéfalos de los pacientes con diplejía espástica y atetosis doble (véase abajo).

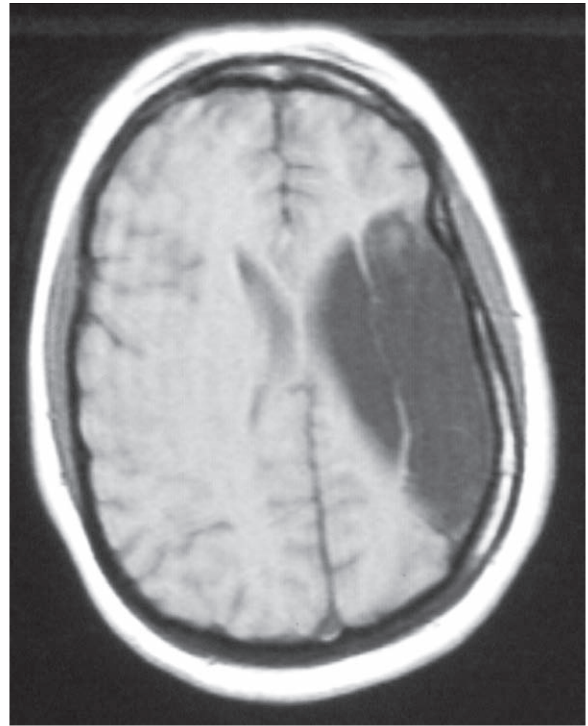


Figura 38-13. MRI de un adulto con hemiplejía congénita. Hay encefalomalacia grave principalmente en el territorio de la arteria cerebral media derecha.

El estado cuadripléjico difiere de las hemiplejías bilaterales en que a menudo, en éstas, la musculatura bulbar está afectada y el retraso mental es más grave. El trastorno es relativamente raro y se debe casi siempre a una lesión cerebral bilateral. Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de una lesión alta de la médula cervical. En el lactante ésta es efecto de la fractura y luxación de la columna cervical causadas durante el parto en presentación pélvica. De manera semejante, en la paraplejía, con debilidad o parálisis limitadas a las piernas, la lesión puede ser cerebral o raquídea. Los trastornos esfinterianos y la pérdida de la sensibilidad somática por debajo de cierto nivel del tronco señalan siempre localización espinal. Los quistes congénitos, tumores y diastematomielia son con más frecuencia causas de paraplejía que de cuadriplejía. Otra causa reconocida de paraplejía infantil es el infarto de médula espinal por complicaciones trombóticas del cateterismo de la arteria umbilical.

Síndromes extrapiramidales Las diplejías cerebrales espásticas descritas se intercalan gradualmente de manera casi imperceptible con los síndromes extrapiramidales congénitos. En todas las clínicas de parálisis cerebral se atiende a pacientes con estos últimos síndromes y, en último caso, llegan también a las clínicas de neurología de los adultos. Pueden faltar los signos de las vías corticoespinales y el estudiante, familiarizado sólo con el síndrome de diplejía espástica pura, está siempre ante el enigma de su clasificación. Algunos casos de tipo extrapiramidal se pueden atribuir sin duda alguna a la hipoxia perinatal grave y otros a las enfermedades

como eritroblastosis fetal con kernícterus. Con objeto de establecer la probable base patológica y la evolución futura de estas enfermedades, es conveniente distinguir los síndromes extrapiramidales de origen prenatal y natal (que suelen ponerse de manifiesto durante el primer año de la vida) de los síndromes posnatales adquiridos o hereditarios, como atetosis familiar, enfermedad de Wilson, distonía muscular deformante y ataxia cerebelosa hereditaria, que aparecen más tarde.

Atetosis doble Representa tal vez el más frecuente de los trastornos extrapiramidales congénitos. En el material clínico de los autores y en las series publicadas de casos sobresalen dos tipos: uno es secundario a hiperbilirrubinemia o incompatibilidad Rh (kernícterus, véase más adelante) y el otro a una encefalopatía hipóxica e isquémica. Con el control de la hiperbilirrubinemia neonatal (mediante inmunoglobulina anti-Rh, transfusiones de recambio y fototerapia), el kernícterus desapareció casi por completo, en tanto que la otra forma hipóxica e isquémica más grave ocurre aún con regularidad. Rara vez producen el mismo síndrome la ictericia congénita no hemolítica o la deficiencia de deshidrogenasa de glucosa 6-fosfato.

Al igual que los estados espásticos, la atetosis doble puede pasar inadvertida al nacer y se desarrolla sólo después de varios meses o un año. En algunos casos la aparición de la coreoatetosis se retrasa durante varios años y puede dar la apariencia de que progresa durante la adolescencia e incluso el principio de la edad adulta. En estos casos debe distinguirse de algunas de las enfermedades extrapiramidales metabólicas y degenerativas hereditarias. Dominan el cuadro clínico corea y atetosis, pero pueden encontrarse en un solo caso combinaciones complejas de movimientos involuntarios, que incluyen distonía, temblor atáxico, mioclono e incluso hemibalismo. En ocasiones, los autores no han podido clasificar el trastorno de los movimientos a causa de su complejidad. Debe señalarse que, prácticamente en todos los casos de atetosis doble, también se relacionan con un defecto primario de los movimientos voluntarios.

Es muy variable la gravedad de la coreoatetosis en lactantes y niños. En algunos, los movimientos anormales son tan discretos que se interpretan de modo equívoco como inquietud o "agitación"; en otros, todo acto voluntario intentado provoca movimientos involuntarios violentos que dejan al paciente casi inerme. En el capítulo 4 se discute el aspecto clínico de la coreoatetosis y otros movimientos involuntarios.

La regla en estos casos es la hipotonía temprana seguida por retraso del desarrollo motor. Pueden retrasarse la adopción de la postura erguida y la marcha hasta los tres a cinco años de edad y quizá nunca se logren en algunos sujetos. Tienden a persistir reflejos tónicos del cuello o fragmentos de éstos bastante más allá de su tiempo ordinario de desaparición. Los reflejos plantares suelen ser flexores, aunque puede ser difícil interpretarlos a causa de la flexión y la extensión continuas de los dedos de los pies. No se observan anomalías sensitivas. A causa del trastorno motor y del habla, los individuos se consideran de manera errónea casos de deficiencia mental. En algunos esta conclusión es, sin duda, correcta, pero en otros la función intelectual es adecuada y unos cuantos se pueden educar hasta un nivel superior.

Se han intentado diversas medidas de rehabilitación: fisioterapia, intervención quirúrgica, terapéutica sensorial integradora, movimientos con patrones progresivos y facilitación neuromuscular. Los autores concuerdan con Hur, quien revisó de manera crítica este tema, en que los estudios controlados de forma apropiada no suministran ninguna prueba de buenos resultados con ninguna de estas medidas. Desde luego, con el crecimiento y el desarrollo se adquieren posturas y capacidades motoras nuevas. Los pacientes afectados con gravedad menor pueden incluso lograr adaptaciones ocupacionales de buena clase. Los más afectados rara vez logran un grado de control motor que les permita vivir de manera independiente. Se observa cómo algunas de estas desafortunadas personas cabecean y se contornean con gran laboriosidad conforme se abren camino en los sitios públicos.

Rara vez encierran valor diagnóstico los estudios de imagenología. En algunos casos se desarrolla atrofia cerebral leve y pérdida del volumen de los núcleos basales y hay lesiones cavitarias en algunas de las encefalopatías anóxicas graves. El EEG tiene rara vez utilidad, a menos que existan convulsiones.

El dato patológico más frecuente en el encéfalo es un aspecto blanquecino y marmóreo del putamen, tálamo y zonas limítrofes de la corteza cerebral. Estas bandas blanquecinas representan focos de pérdida de células nerviosas y gliosis con condensación de las fibras mielínicas transversales adyacentes, y por ello se designa al cuadro *estado marmóreo*. El cuadro no se desarrolla si la lesión acontece después de la lactancia, es decir, una vez que la mielinización glial concluye su ciclo de desarrollo.

Kernícterus Este trastorno es en la actualidad una causa rara de trastorno motor extrapiramidal en niños y adultos. Estos casos plantean la interrogante más amplia de las secuelas neurológicas de la eritroblastosis fetal secundaria a incompatibilidades sanguíneas Rh y ABO o a deficiencia de la enzima hepática glucuroniltransferasa. Los síntomas del kernícterus aparecen en el recién nacido ictérico en el segundo o tercer día de la vida posnatal. El lactante no se encuentra atento, su succión es deficiente, desarrolla dificultades respiratorias así como opistótonos (retracción de la cabeza) y se vuelve estuporoso a medida que se intensifica la ictericia. La bilirrubina sérica suele rebasar los 25 mg/100 ml. En los lactantes acidóticos e hipóxicos (p. ej., los que tienen peso bajo al nacer y enfermedad de membrana hialina), las lesiones kernictéricas se desarrollan con concentraciones séricas mucho más bajas de bilirrubina.

La mayoría de los lactantes con esta enfermedad muere durante la primera o segunda semanas de la vida. Muchos de los que sobreviven quedan retrasados mentales, sordos, hipotónicos, incapaces de sentarse, erguirse o andar y pasan sus vidas recluidos en instituciones especiales. No obstante, existen pacientes excepcionales, y desde luego menos lesionados, que son normales desde el punto de vista mental o, en el peor de los casos, padecen sólo un retraso ligero. Éstos son los que desarrollan diversas secuelas neurológicas persistentes, como coreoatetosis, distonía y rigidez de las extremidades, cuadro que no es muy diferente del que se observa en caso de diplejía cerebral espástica con movimientos involuntarios. Debe sospecharse siempre kernícterus si se comprueba un síndrome extrapiramidal que se acompaña de sordera bilateral y parálisis de la mirada hacia arriba. Más tarde puede aparecer una pigmentación verdosa del esmalte dental.

Los recién nacidos que fallecen durante la etapa aguda del kernícterus poseen una coloración amarilla única (ictericia) de masas nucleares ("núcleos de Kern") en los núcleos basales, tallo cerebral y cerebelo. En los individuos que sobreviven, los cambios patológicos consisten en pérdida de células nerviosas distribuida de manera simétrica y gliosis en el núcleo subtalámico de Luys, globo pálido, tálamo y núcleos oculomotores y cocleares; estas lesiones son consecuencia de hiperbilirrubinemia. En más de 30 casos examinados por R. D. Adams, no estaba afectada la corteza cerebral inmadura, incluido el hipocampo. En el neonato, la bilirrubina no conjugada puede pasar por la barrera hematocerebral desarrollada aún de manera deficiente hasta llegar a estos núcleos, para los que resulta tóxica. La acidosis y la hipoxia exacerban el efecto. Además, en el recién nacido el desarrollo de hiperbilirrubinemia se intensifica a causa de la deficiencia transitoria de la enzima glucuroniltransferasa, esencial para la conjugación de la bilirrubina. La *hiperbilirrubinemia hereditaria*, causada por falta de esta enzima (*síndrome de Crigler-Najjar*), puede tener el mismo efecto sobre el sistema nervioso durante un periodo ulterior de la lactancia o durante la infancia, como hiperbilirrubinemia ocasionada por incompatibilidad del factor Rh.

Se ha demostrado que protegen el sistema nervioso la inmunización, fototerapia y transfusiones de recambio con sangre femenina, cuya finalidad es prevenir las concentraciones elevadas de bilirrubina no conjugada en suero. Si la concentración en sangre

de bilirrubina se puede conservar por debajo de 20 mg/100 ml (10 mg/100 ml en los prematuros), el sistema nervioso puede escapar a la lesión. El empleo eficaz de estas medidas ha erradicado prácticamente esta terrible enfermedad.

El kernícterus y el estado marmóreo isquémico deben distinguirse desde el punto de vista clínico de las coreoatetosis hereditarias, el síndrome de Lesch-Nyhan y, más adelante, la ataxia y telangiectasia y la ataxia de Friedreich.

Ataxias congénitas y neonatales En estos enfermos las dificultades para adoptar la bipedación y caminar no pueden atribuirse a espasticidad o parálisis. También en estos casos las anomalías motoras iniciales son hipotonía y movimientos deficientes; el déficit cerebeloso se vuelve manifiesto en fecha ulterior, cuando el sujeto empieza a sentarse, erguirse y caminar. Puede haber o no retraso de los "aspectos básicos del desarrollo motor". Los intentos para lograr el equilibrio en posición sedente revelan, en primer lugar, inestabilidad que no se supera con prontitud, incluso con la práctica. Alcanzar un juguete predilecto se caracteriza por movimientos incoordinados o trémulos. Los primeros pasos son inestables con muchas caídas, como cabría esperar en cualquier lactante, pero la marcha es torpe. La inestabilidad del tronco se puede acompañar de movimientos similares más o menos rítmicos de la cabeza, lo que se conoce como titubeo. A pesar de la gravedad de la ataxia, los músculos son de tamaño normal y los movimientos voluntarios son posibles con las cuatro extremidades, aunque débiles en algunos pacientes. Existen reflejos tendinosos y los plantares son flexores o extensores. En algunos casos, la ataxia se acompaña de espasticidad más que de hipotonía (diplejía espástica atáxica). Es posible la mejoría relativa en los años posteriores. En el niño de mayor edad, la marcha cerebelosa, ataxia de los movimientos de las extremidades, nistagmo y articulación desigual de las palabras casi siempre es posible distinguirlos del mioclono, corea, atetosis, distonía y temblor. En adultos, los autores han observado casos de un temblor parecido al cerebeloso que atribuyeron a lesión neonatal; la MRI no mostró atrofia del cerebelo.

Los cambios patológicos se han estudiado sólo en unos cuantos casos. Se observa aplasia o hipoplasia del cerebelo, pero las lesiones escleróticas de este último son más frecuentes. Los estudios de CT o MRI verifican la atrofia cerebelosa. Puede coexistir una lesión cerebral con una cerebelosa en individuos que experimentan ataxia congénita, lo que originó el término *diplejía cerebrocerebelosa*.

Se identificaron varios factores de riesgo en la ataxia congénita. Un hecho muy importante es que la ataxia cerebelosa puede ser el efecto más notable o el único de isquemia-hipoxia neonatales. En algunos casos actúa un factor genético (Hagberg y Hagberg). Se dice que la radiación del abdomen materno durante el primer trimestre del embarazo da por resultado hipoplasia del cerebelo. Otra causa de ataxia congénita es el envenenamiento por mercurio *in utero*. En la experiencia de los autores muchos casos no se explican.

Hipoplasias pontocerebelosas Además de la ataxia congénita descrita, existen varias formas familiares raras en las cuales la deficiencia del desarrollo cerebeloso se acompaña de retraso mental. Joubert informó el caso de una familia en la que había disgenesia del vermis del cerebelo, retraso mental, crisis de hiperpnea, movimientos oculares irregulares o sacudidas y marcha inestable. El síndrome apareció en cuatro de seis hermanos. En otros informes se mencionan colobomas coroidorretinianos, polidactilia, criptorquidia y prognatismo. Es necesario el examen detallado de los cerebros en estos casos. En el *síndrome de Gillespie*, el aspecto predominante es una combinación de aniridia, ataxia cerebelosa y retraso mental. En el *síndrome de Paine*, trastorno familiar con retraso del desarrollo y mental, se encuentran microcefalia, espasticidad, hipoplasia óptica y ataxia mioclónica, esta última relacionada tal vez con la hipoplasia cerebelosa. Estas disgenesias y el síndrome de desequilibrio informado en Suecia se vinculan por la ataxia cerebelosa; antes se habían incluido en el grupo de las parálisis cerebrales atáxicas. Los estudios de imagenología revelan la anormalidad cerebelocerebral. En algunos casos están presentes factores genéticos, pero los asuntos relacionados con las causas aún son imprecisos (véanse los detalles en Harding). Se ha rastreado una hipoplasia cerebelosa congénita pura hasta un *locus* del gen en el cromosoma Xq. La ataxia se había heredado como rasgo recesivo ligado a X y no progresó más allá del principio de la infancia.

Diagnóstico diferencial de las ataxias congénitas Las ataxias congénitas deben distinguirse de las hereditarias progresivas; éstas tienden a iniciarse a una edad más tardía que aquéllas. Algunas ataxias hereditarias son intermitentes o episódicas y, como se comenta en la página 827, una de ellas responde a la acetazolamida. Diversas formas de ataxia de la infancia no son congénitas ni hereditarias; tienen un inicio agudo y pueden persistir durante la infancia, adolescencia y edad adulta.

Asimismo, se debe distinguir de las ataxias de origen congénito y neonatal una *ataxia cerebelosa aguda de la infancia*, que las más de las veces se debe a una infección vírica o una encefalitis posinfecciosa, en particular después de la varicela. El *síndrome de opsoclono-mioclono ("ojos danzantes")* de Kinsbourne es otra enfermedad posinfecciosa peculiar de la infancia (págs. 239 y 641). En esta afección el polimioclono puede enmascarar la ataxia cerebelosa, que marca cada intento de movimiento. Con la mejoría, bajo la influencia de los corticoesteroides, resulta evidente un trastorno cerebeloso del habla y el movimiento. Se ha reconocido que en una mayoría de los casos en los cuales la enfermedad se torna crónica (16 de 26 casos seguidos por Marshall y col.) después se desarrolló regresión mental. La causa del padecimiento no se conoce. Algunas veces se descubre un neuroblastoma u otro tumor ocultos.

En el diagnóstico diferencial de estas formas agudas de ataxia cerebelosa no debe pasar inadvertida la intoxicación con fenitoína, barbitúricos o fármacos similares.

Páralisis flácida y "lactante suelto" (cuadro 38-5; véanse asimismo las págs. 946 y 1198) Ya se mencionó la forma cerebral rara de flacidez generalizada, descrita por primera vez por Foerster y denominada *diplejía atónica cerebral*. Suele diferenciarse de las parálisis que dependen de nervios raquídeos y periféricos y de la distrofia muscular congénita por la conservación de reflejos posturales

Cuadro 38-5
Causas de hipotonía congénita (síndrome del lactante suelto) (véase asimismo cap. 52)

I. Cerebrales
   A. Diplejía atónica cerebral (Foerster)
   B. Síndrome de Prader-Willi
   C. Flojedad idiopática
II. Espinales
   A. Atrofia muscular espinal de Werdnig-Hoffman
   B. Lesión natal de la médula espinal
III. Miopáticas
   A. Polimiopatías: núcleo central, nemalina, cuerpo rojo, miotubular, desproporción tipo fibra
   B. Distrofia muscular infantil
   C. Distrofia miotónica
   D. Polimiositis
IV. Neuropáticas
   A. Neuropatía inflamatoria desmielinizante

(flexión de las piernas en las rodillas y las caderas cuando se levanta al lactante por las axilas), preservación de reflejos tendinosos e insuficiencia concurrente del desarrollo mental. El síndrome de Prader-Willi, que se comentó al comienzo del capítulo, también se presenta al inicio como una hipotonía generalizada.

El síndrome de *atrofia muscular espinal infantil (enfermedad de Werdnig-Hoffmann)* es el principal ejemplo de las parálisis flácidas del tipo de la motoneurona inferior. Las madres perceptivas pueden percatarse de la escasez de movimientos fetales dentro del útero y, en la mayor parte de los casos, el defecto motor se evidencia poco después del nacimiento o el paciente nace con deformidades artrogripósicas. Hay otros tipos de atrofia muscular progresiva familiar descritos en los que el inicio tiene lugar en las etapas temprana o tardía de la infancia, adolescencia o principio de la vida adulta. Los aspectos principales, que se detallan en el capítulo 39, son debilidad, atrofia y pérdida de los reflejos sin cambios sensitivos. En algunos individuos en los que se sospecha atrofia muscular de la lactancia o la infancia suele ocurrir, con el paso del tiempo, que se trata tan sólo de niños "holgazanes" inactivos, cuyo desarrollo motor sigue un ritmo más lento del normal. Otros pueden conservarse débiles durante toda la vida, con musculatura delgada. En el capítulo 52 se describen éstas y otras diversas miopatías congénitas, *centrales*, *de cuerpo en bastón*, *nemalina*, *mitocondriásica*, *miotubulares y de desproporción y predominio del tipo de fibras*. A diferencia de la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, los efectos de muchas de ellas tienden a mejorar a medida que prosigue el crecimiento natural de los músculos. Rara vez se manifiestan la polimiositis y polineuritis idiopática aguda como síndrome de hipotonía congénita.

Pueden producir también un cuadro clínico de atrofia y debilidad progresivas de los músculos la *distrofia muscular infantil y las enfermedades del almacenamiento de lípidos y glucógeno*. El diagnóstico de *enfermedad del almacenamiento del glucógeno* (por lo general la forma de Pompe) se sospecha cuando la atrofia muscular progresiva se acompaña de aumento de tamaño de lengua, corazón, hígado o bazo. En estos casos el trastorno motor puede relacionarse de alguna manera con los depósitos anormales de glucógeno en los músculos esqueléticos, aunque lo más plausible es que se deba a degeneración de las células del asta anterior, que se encuentran también distendidas con glucógeno y otras sustancias. Ciertas formas de *distrofia muscular* (distrofia miotónica y varios tipos de distrofia congénita) también son evidentes al nacimiento o poco después. Esto último puede causar artrogriposis y pie zambo (pág. 1244). Dichos trastornos se describen con detalle en los capítulos referentes a enfermedades musculares.

Las *parálisis del plexo braquial*, complicaciones conocidas de la distocia, suelen ser resultado de extracción forzada del feto con fórceps por tracción sobre el hombro en la presentación podálica o pélvica, o por tracción y orientación de la cabeza en la presentación de hombro. Los efectos de estas lesiones duran en ocasiones toda la vida. Su inicio neonatal se pone de manifiesto más tarde por el tamaño pequeño y el desarrollo óseo insuficiente de la extremidad afectada. Sufre los estragos de la lesión la parte alta del plexo braquial (quinta y sexta raíces cervicales) o bien la parte baja de este plexo (séptima y octava raíces cervicales y primera torácica). Las lesiones de la parte alta del plexo braquial (Erb) son cerca de 20 veces más frecuentes que las de la parte baja (Klumpke). Algunas veces se afecta todo el plexo (pág. 1164).

La *parálisis facial*, causada por lesión de fórceps al nervio facial inmediatamente distal en relación con su salida por el agujero estilomastoideo, es otra afección nerviosa periférica frecuente (por lo general unilateral) en el recién nacido. El trastorno se reconoce con facilidad por la falta de cierre de un ojo y la dificultad para la succión. Debe diferenciarse de la diplejía facial congénita que se acompaña a menudo de parálisis del nervio abductor, es decir, el síndrome de Möbius, comentado con anterioridad en este capítulo. En la mayor parte de los casos de parálisis facial por traumatismo físico, la función se recupera después de unas cuantas semanas; en algunos casos la parálisis es permanente y puede explicar la asimetría facial de toda la vida.

Tratamiento Son útiles los dispositivos de ayuda, la terapia de estiramiento y las medidas ortopédicas convencionales para estabilizar las articulaciones y aliviar la espasticidad. La inyección de toxina botulínica a fin de aliviar la espasticidad ha adquirido un sitio amplio y en la actualidad se utiliza temprano en la vida de los niños para prevenir deformaciones. No obstante, casi todos los estudios clínicos publicados son todavía muy exiguos para poder sacar conclusiones firmes sobre la duración de esta terapéutica. Para finalizar, el tratamiento de niños con parálisis cerebral mediante oxígeno hiperbárico no fue eficaz en un estudio clínico aleatorizado conducido por Collet y colegas, a pesar de afirmaciones periódicas en sentido contrario.

En resumen, cabe comentar que todas estas formas de anormalidades motoras incapacitantes ocupan un sitio alto como problemas importantes en neuropediatría. En los intentos preventivos, casi todos los hospitales toman medidas para identificar y eliminar los factores de riesgo. Asimismo, la mejoría del cuidado prenatal, la reducción de los nacimientos prematuros y el control de los problemas respiratorios en los pabellones de cuidados intensivos han disminuido su incidencia y prevalencia. Las medidas terapéuticas físicas y mentales parecen ser de utilidad, pero muchos de los métodos son difíciles de evaluar en un sistema nervioso en proceso de maduración y desarrollo. El neurólogo puede contribuir mediante la separación de grupos de casos de patrón y causa idénticos y con la diferenciación de grupos congénitos de expresión tardía de las enfermedades adquiridas tratables de este periodo de edad. Es deplorable la carencia de estudios neuropatológicos relevantes.

INFECCIONES INTRAUTERINAS Y NEONATALES

Durante todo el periodo intrauterino, el embrión y el feto están sujetos a tipos particulares de infecciones. Como el agente infeccioso debe alcanzar al feto a través de la placenta, es manifiesto que son aspectos determinantes la permeabilidad de esta última durante las diferentes etapas de la gestación y el estado inmunológico del organismo materno. Se incluye una revisión de las infecciones intrauterinas debido a que algunas de ellas causan malformaciones del encéfalo y más adelante en la vida, que deben distinguirse de las anormalidades del desarrollo.

No pueden invadir al embrión, aunque la madre albergue el proceso infeccioso, los grandes microorganismos como bacterias, espiroquetas, protozoarios y hongos, hasta que la gestación llega al tercero o cuarto mes. Sin embargo, los virus pueden hacerlo, de manera específica el de la rubeola, citomegalovirus (CMV), virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y quizá otros. El virus de la rubeola entra en los tejidos embrionarios durante el primer trimestre, el *Treponema pallidum* lo hace entre el cuarto y el quinto mes después de la concepción y el *Toxoplasma* después de ese periodo. La meningitis bacteriana (salvo la causada por *Listeria monocytogenes*, descrita más adelante) es en esencia una infección paranatal contraída durante el parto o inmediatamente después de éste. También suele adquirirse la encefalitis neonatal por virus del herpes simple debida al virus tipo 2 (genital) por paso a través del conducto del parto infectado. Algunos casos de infección por HIV pueden adquirirse durante el parto, pero en su mayor parte se deben a transmisión transplacentaria.

Las principales infecciones neonatales —toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus y herpes— se designan habitualmente con el acrónimo TORCH. Con la persistencia de la *Listeria*, el aumento de las infecciones por sida y una marcada reducción de las de rubeola, la nemotecnia LATCH, la cual incluye *Listeria* y sida, es más apropiada. Los lactantes con cualquiera de todas estas infecciones comparten ciertas características comunes, como bajo peso al nacimiento, premadurez, enfermedad cardiaca congénita, púrpura, ictericia, anemia, microcefalia o hidrocefalia, calcificaciones

cerebrales, coriorretinitis, cataratas, microftalmía y neumonitis; como corolario, si aparece cualquier combinación de estas características, se debe sospechar uno de estos agentes infecciosos y tomar las medidas para identificarlo. Empero, en ninguno de estos tipos de infecciones es probable que se presenten todas estas manifestaciones clínicas y, en los casos de rubeola y citomegalovirus, sólo un pequeño porcentaje de lactantes infectados presenta los signos o síntomas sistémicos principales. No obstante, si se considera sólo el aspecto clínico, algunas de estas infecciones se pueden identificar y otras excluir. Por ejemplo, las calcificaciones cerebrales se presentan sobre todo en la toxoplasmosis y encefalopatía por CMV y son raras en la rubeola y nulas en la encefalitis por HSV; las calcificaciones están muy dispersas en la toxoplasmosis y observan una distribución periventricular en la infección por CMV. Las lesiones cardiacas se presentan sólo con la rubeola y la sordera ocurre sólo con el CMV y rubeola. De esta manera, existen indicadores que guían al clínico en la selección de las pruebas diagnósticas apropiadas. Y, lo que es muy importante, en la consideración de infecciones neonatales, deben buscarse otras infecciones distintas de las LATCH (véanse los caps. 32 y 33).

Se agrega otra dificultad al diagnóstico de las infecciones embrionarias y fetales cuando la madre es del todo asintomática. Es posible el aislamiento del microorganismo de los tejidos fetales y neonatales, pero casi siempre son inaccesibles y es imposible demostrar anticuerpos u otras reacciones inmunitarias debido a la etapa temprana de la infección o a las limitaciones de la respuesta inmunitaria del lactante.

Rubeola

Fue Gregg, en 1941, quien informó por primera vez la relación entre la rubeola materna y las cataratas congénitas en el recién nacido. Sus observaciones se verificaron con prontitud y en poco tiempo ya se sabía en todas partes que cataratas, sordera, cardiopatía congénita y retraso mental constituían una clase de tétrada diagnóstica de esta afección. Fue un concepto novedoso que un virus pudiera afectar tantos tejidos y producir, en esencia, un trastorno extrainflamatorio del desarrollo de múltiples órganos y planteó la posibilidad interesante de que otros virus pudieran tener efectos semejantes. Empero, es sorprendente que sólo se haya atribuido la neuropatología embrionaria al CMV y quizá a los virus del herpes simple (HSV). También se atribuye la teratogénesis humana a gran número de otros virus (p. ej., influenza, Epstein-Barr, hepatitis), pero no se ha establecido la relación en ningún caso de manera terminante.

En la actualidad está claramente establecido que la mayor parte de los casos de rubeola congénita se produce durante las 10 primeras semanas de la gestación y que cuanto más temprana sea la ocurrencia de la infección mayor será el riesgo para el feto. Sin embargo, existe un riesgo considerable más allá del primer trimestre hasta llegar a la vigésima cuarta semana (Hardy).

Después de la epidemia masiva de rubeola de 1964 y 1965 se amplió el síndrome de rubeola congénita para incluir peso bajo al nacer, sordera neurosensitiva a veces unilateral (complicación más frecuente), microftalmía, degeneración pigmentaria de la retina (coriorretinitis en sal y pimienta), glaucoma, córneas empañadas y cataratas del tipo especial (las dos últimas anomalías son las causas ordinarias de los trastornos visuales), hepatoesplenomegalia, ictericia y púrpura trombocitopénica y persistencia del conducto arterioso o defecto del tabique interventricular. Pueden ocurrir en diversas combinaciones una, algunas o muchas de estas anomalías. El retraso mental es grave y se puede acompañar de convulsiones y defectos motores como hemiplejía o diplejía espástica, y rara vez por convulsiones. No son raros los síntomas psiquiátricos, algunos parecidos al autismo.

La infección del feto después del primer trimestre da por resultado un síndrome neonatal menos impresionante. El lactante puede parecer letárgico y con desmedro. El cráneo es anormalmente pequeño. Sólo un defecto cardiaco, la sordera o la coriorretinitis suministran indicios diagnósticos. En el CSF se encuentran aumentadas las células mononucleares al igual que las proteínas. La infección puede persistir durante un año o más. Son raros los focos de calcificación y la tomografía computadorizada y la MRI muestran poca utilidad para el diagnóstico. La infección materna puede ser tan leve que podría considerarse como un fenómeno de menor importancia; pero aun cuando ésta es evidente, el feto queda indemne en cerca de 50% de los casos. El diagnóstico se puede verificar en el recién nacido al demostrar anticuerpos IgM contra el virus o al aislar el virus de la garganta, orina, excremento o líquido cerebroespinal. Además, se ha obtenido el virus de células del líquido amniótico. En la experiencia de los autores, el feto resultó normal en embarazos subsecuentes.

La *neuropatología* es de gran interés. En el sistema nervioso de los productos abortados (aborto practicado a causa de rubeola materna comprobada durante el primer trimestre), R. D. Adams no encontró lesiones visibles con la microscopia de luz, aunque Enders había aislado el virus a partir del encéfalo. Durante este periodo del desarrollo no se produce reacción inflamatoria porque no hay leucocitos polimorfonucleares, linfocitos ni otras células mononucleares en el feto. Al nacimiento, el encéfalo suele ser de tamaño normal y quizá no se reconozcan lesiones discernibles. En unos cuantos casos se observan infiltración meníngea leve de linfocitos, lo mismo que unas cuantas zonas de necrosis y vasculitis con calcificación ulterior de los vasos, así como hemorragias pequeñas relacionadas, tal vez con trombocitopenia. Se han observado pequeñez del encéfalo y retraso de la mielinización en niños que mueren entre el primero y segundo años de edad. Ninguno de los encéfalos de la serie de los autores se hallaba malformado. El virus de la rubeola se recupera del CSF durante por lo menos 18 meses después del nacimiento. Se conoce asimismo una encefalitis progresiva por rubeola, tardía, en la niñez y se describe en la página 651. Los colegas de los autores tuvieron dos casos, estudiados en cortes seriados por Yakovlev, que sobrevivieron cinco a seis años.

Como no se dispone de tratamiento para la infección activa, el criterio manifiesto ante el problema de la infección por rubeola congénita consiste en asegurarse que todas las mujeres recibieron vacuna contra la rubeola o que sufrieron esta infección antes del embarazo. El empleo generalizado de la vacuna de la rubeola redujo las posibilidades de brotes de epidemias mayores, pero todavía se observan infecciones esporádicas y se registran brotes de proporciones epidémicas en los países en desarrollo.

Infección congénita por citomegalovirus

Durante muchos años se supo que, en los tejidos de algunos lactantes que morían durante las primeras semanas o meses de la vida, se encontraban células tumefactas que contenían inclusiones intranucleares y citoplásmicas. Al parecer, este cambio citológico se relacionaba con las defunciones. En 1956 y 1957 tres laboratorios diferentes aislaron lo que se ha denominado *citomegalovirus humano*, o CMV (véase Weller). Se demostró que es la infección vírica intrauterina más frecuente, cuyo único rival en la era actual es la causada por HIV.

La enfermedad por citomegalovirus se debe a un virus de DNA, miembro del grupo del herpes, que se disemina en la población general. Aunque la cervicitis es frecuente, quizá el virus se transmite hacia el feto por vía transplacentaria. La infección del feto tiene lugar casi siempre durante el primer trimestre del embarazo, y en ocasiones más tarde, tras una viremia materna no manifiesta e infección activa de la placenta. El recién nacido puede infectarse también durante el parto o después, a partir de la leche de la madre o transfusiones de sangre; sin embargo, sólo una pequeña proporción de las mujeres que albergan el virus tiene lactantes con infección activa. La probabilidad de que el feto se infecte es mucho mayor si la madre seronegativa se infecta por primera vez durante el embarazo. Cerca

de 18% de los lactantes nacidos de estas madres estaba sintomático al nacer y en 25% sobrevino la ceguera, sordera o debilidad mental en plazo de unos cuantos años (Fowler y col.). En las madres con infección recurrente por CMV, los lactantes estaban asintomáticos al nacer y sólo unos cuantos desarrollaron secuelas graves. Es evidente que la presencia de anticuerpos maternos antes de la concepción protege al producto contra la infección congénita por citomegalovirus.

La infección temprana del feto puede ocasionar malformación del encéfalo; más tarde ocurre sólo necrosis inflamatoria en partes del encéfalo formado con normalidad. En el lactante de peso bajo al nacer o nacido a término, el cuadro clínico consiste en ictericia, petequias, hematemesis, melena, hiperbilirrubinemia directa, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, microcefalia, defecto mental y convulsiones. Las células en la orina pueden revelar cambios citomegálicos. Hay pleocitosis y aumento de las proteínas en el líquido cerebroespinal. Se identifican focos inflamatorios diseminados que afectan el cerebro, tallo cerebral y retinas. En estos sitios hubo agregados de linfocitos y células mononucleares y plasmáticas. Los histiocitos mononucleares (microgliales) contenían cuerpos de inclusión; algunos astrocitos están afectados en forma similar. Posteriormente se calcifican los granulomas, en particular en las regiones periventriculares. Con frecuencia hay hidrocefalia.

Las infecciones congénitas por CMV representan un problema mucho más grave que la rubeola. No hay manera de identificar al feto infectado antes del nacimiento o prevenir las infecciones no manifiestas en la mujer embarazada. Como se indicó con anterioridad, si la mujer embarazada posee títulos de anticuerpos contra el CMV que se pueden medir en el momento de la concepción, el lactante está relativamente protegido. Más aún, algunos lactantes infectados (con viruria) pueden verse normales al nacer pero desarrollar sordera neural y retraso mental varios años más tarde. La replicación del virus en los órganos infectados prosigue después del primer año de la vida y los trabajadores de la salud se encuentran en riesgo de contraer el virus. Puede infectarse un segundo hijo.

No se conoce tratamiento para estos problemas. Las dificultades del diagnóstico prenatal de la infección materna impiden el aborto planeado. Deben efectuarse pruebas serológicas sistemáticas en toda mujer joven en edad de reproducirse. En caso de que una pareja sexual esté infectada, se debe evitar el embarazo hasta que se disponga de una vacuna efectiva.

Infección congénita por virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida

En Estados Unidos, cerca del 10% de los casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se produce en mujeres, casi todas ellas en edad de reproducción, y la tasa de nuevos casos aumenta a un ritmo más rápido entre ellas respecto de los varones. Las cifras son más altas en muchos países en desarrollo y en particular en partes de África. En niños, prácticamente todos los casos de sida proceden de una madre infectada con HIV ("transmisión vertical"). La infección se puede adquirir en útero, durante el parto o por la alimentación materna. La importancia relativa de cada uno de estos modos de transmisión todavía no se establece.

Se estima que tiene lugar la infección por HIV y sida en 15 a 30% de los lactantes nacidos de madres seropositivas a este virus (véase Prober y Gerson). Los lactantes infectados representan dificultades especiales para el diagnóstico y la infección sigue en ellos una evolución más acelerada que en los adultos. Durante el periodo perinatal sólo rara vez se pueden distinguir, desde el punto de vista crítico, los lactantes infectados de los no infectados, y el diagnóstico de laboratorio se dificulta por la presencia del anticuerpo contra el HIV derivado de la madre. Los signos clínicos iniciales suelen aparecer en un lapso de unos cuantos meses tras el nacimiento; casi en su totalidad, los lactantes infectados se enferman antes del primer año y muy pocos se encuentran asintomáticos después de los tres años de edad. Los signos incipientes consisten en linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia, desmedro, candidiasis bucal y parotiditis. En el *European Collaborative Study*, constituido por 600 niños nacidos de madres infectadas por el HIV, 83% de los que estaban infectados había tenido pruebas de laboratorio o clínicas de infección por el HIV hacia los seis meses de edad. A los 12 meses, 26% experimentó sida y 17% había muerto por enfermedades relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana. Una vez que se establece el sida en niños, no difiere del síndrome en los adultos (cap. 33).

A menudo hay un retraso del desarrollo psicomotor. En otros casos, después de un periodo de desarrollo normal, se inicia la declinación psicomotora, con signos corticoespinales o de nervios periféricos, muchas veces con pleocitosis en el CSF. Se distinguen con facilidad la encefalitis, neuritis y mielitis del sida típicas de células gigantes de la encefalitis por CMV y la toxoplasmosis.

Los niños infectados son susceptibles también a diversas infecciones por microorganismos oportunistas, entre ellos los de la meningitis bacteriana, toxoplasmosis, encefalitis por CMV, infecciones micóticas (criptococosis, aspergilosis, candidiasis, herpes simple y zoster y meningitis micobacteriana). Puede haber también lesiones vasculares, con infarto o hemorragia y neoplasia linfoide. En los capítulos 32 y 33 se analizan estas enfermedades. A la fecha es poco lo que puede hacerse por tales niños, pero esto puede cambiar con el empleo actual de la terapia antirretrovírica de tres fármacos que se describe en el capítulo 33.

Toxoplasmosis congénita

El minúsculo protozoario *Toxoplasma gondii*, que se encuentra libre o en forma de seudoquiste, es causa frecuente de meningoencefalitis intrauterina o durante el periodo perinatal de la vida. La enfermedad existe en todas partes de Estados Unidos, pero es más común en los países europeos occidentales, sobre todo en los de climas cálidos y húmedos. La madre se infecta con mayor frecuencia al exponerse al excremento de gato, manipular carne infectada cruda de carnero o de otros animales o comer carne semicocida, pero casi siempre parece asintomática o tiene sólo fiebre leve y linfadenopatía cervical.

No se conocen los momentos precisos de la invasión placentaria y fetal, pero tal vez suceden de manera tardía durante el periodo gestacional. Por lo regular, el síndrome clínico aparece durante los primeros días y semanas de la vida, época en la cual sobrevienen convulsiones, trastorno del estado de alerta, hipotonía, debilidad de las extremidades, hidrocefalia progresiva y coriorretinitis. Las lesiones retinianas consisten en grandes zonas pálidas rodeadas por depósitos de pigmento. Si la infección es grave se destruyen las máculas; sobrevienen a continuación atrofia óptica y microftalmía. Los autores han observado en lactantes mayores varios casos de hemiplejía, primero en un lado y luego en el otro, tras lo cual apareció hidrocefalia. Esta última se encuentra en cerca de una tercera parte de los casos. El CSF contiene un número moderado de leucocitos, sobre todo linfocitos y células mononucleares, y el contenido de proteínas se halla en los límites de 100 a 400 mg/100 ml (es decir, un contenido de proteínas más elevado que el de todas las infecciones neonatales, con excepción de la meningitis bacteriana). Los valores de glucosa son normales. Se recupera menos de 10% de los niños infectados; los otros sufren retraso mental, convulsiones y parálisis. En los que no tienen síntomas de infección al nacer el pronóstico es mucho mejor.

Se identifican tumoraciones granulomatosas y zonas de necrosis inflamatoria contiguas a los epéndimos y las meninges. Los microorganismos, que miden 6 a 7 mm de longitud por 2 a 4 mm de ancho, son visibles en las lesiones y cerca de ellas. Pueden reconocerse también microquistes, que se encuentran libres en los tejidos sin reacción inflamatoria circundante. Las lesiones necróticas se calcifican con rapidez y, después de varias semanas o meses, se ven con facilidad en las radiografías simples de cráneo. Aparecen en las regiones periventriculares y otras partes del encéfalo como densidades nodulares múltiples.

En los adultos, en especial en los que tienen síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la enfermedad adopta la forma de una meningitis de evolución rápida y una encefalitis multifocal en conjunto con miocarditis, hepatitis y polimiositis. Este síndrome se describe en la página 623, al igual que las pruebas diagnósticas y el tratamiento. En el lactante deben considerarse en el diagnóstico diferencial las infecciones como rubeola, sífilis, enfermedad por CMV y herpes simple. El medio más confiable para el diagnóstico es la prueba de anticuerpo fluorescente indirecto de la IgM, que se efectúa con sangre del cordón umbilical. Hay transferencia pasiva de anticuerpo IgG de la madre al feto, pero su presencia en este último no es prueba de infección activa.

En las mujeres que desarrollan anticuerpos durante los dos o tres primeros meses del embarazo, la infección fetal se previene mediante tratamiento con espiramicina. Una vez infectado el feto, deben suministrarse pirimetamina y sulfadiacina. No se afecta un embarazo posterior.

Neurosífilis congénita

Los síndromes clínicos y las reacciones patológicas de la neurosífilis congénita del recién nacido son semejantes a los observados en el adulto, como se describió en las páginas 614 a 618. Las diferencias dependen sobre todo de la inmadurez del sistema nervioso en el momento de la invasión de las espiroquetas.

La infección sifilítica se puede transmitir al feto en cualquier momento entre el cuarto y séptimo mes de la gestación. El feto puede morir, con el aborto si no era viable o nacer el producto muerto si lo era, o sobrevivir sólo para nacer con manifestaciones floridas de la sífilis secundaria. La diseminación de las espiroquetas por el cuerpo, tiempo de aparición de las manifestaciones secundarias y tiempo de formación de anticuerpos antisifilíticos (reagina) en la sangre dependen de los mismos principios biológicos aplicados a la sífilis del adulto.

Al nacer es posible que la espiroquetemia no provoque aún reagina sifilítica o que aparezcan anticuerpos contra la sífilis; de allí que la reacción negativa de la prueba *Venereal Disease Research Laboratories* (VDRL) en el cordón umbilical no excluya la presencia de sífilis. En los grupos no seleccionados de madres sifilíticas están infectados 25 a 80% de los fetos y en 20 a 40% de los infectados está invadido el CNS, a juzgar por los datos del CSF anormales. Los tipos de neurosífilis congénita (meningitis asintomática y sintomática, enfermedad meningovascular, hidrocefalia, parálisis general y tabes dorsal) son los mismos que en los adultos, salvo por la gran rareza de la tabes dorsal. Se observa con poca frecuencia en forma completa la tríada de Hutchinson (deformidades dentales, queratitis intersticial y sordera bilateral). La secuencia de síndromes neurológicos es la misma que en el adulto, con base en una meningitis espiroquetósica crónica. La infección puede causar síntomas en las primeras semanas y meses después del nacimiento, aunque la frecuencia máxima de lesiones meningovasculares y de hidrocefalia tiene lugar durante el periodo de nueve meses a seis años. Puede ocurrir una forma temprana de meningoencefalitis sifilítica en los dos primeros años y dar por resultado retraso mental grave. Con mayor frecuencia, suelen presentarse una paresia congénita y tabes entre los 9 y 15 años de edad. En la página 614 se comentan las bases anatomopatológicas de los síndromes neurosifilíticos.

Todos los neurólogos observan cada vez menos casos de neurosífilis a medida que transcurren los años, pero es posible que haya una recrudescencia de la enfermedad en pacientes infectados con HIV. Si la madre sifilítica se trata antes del cuarto mes del embarazo, el feto no se infecta. El lactante puede ser normal al nacer o manifestar sólo lesiones mucocutáneas, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y anemia. En el periodo neonatal no se reconocen signos de invasión meníngea o puede haber sólo meningitis asintomática. Si esta última se trata de manera activa, hasta que se normaliza el CSF, no se desarrollan las lesiones vasculares del encéfalo y la médula espinal, hidrocefalia, parálisis general y tabes dorsal. Si los casos de sífilis meningovascular, parálisis general y tabes dorsal se tratan durante tres a cuatro semanas con penicilina, hasta que el CSF se vuelve acelular, y se normaliza su contenido proteínico, el trastorno neurológico se detiene y a menudo se observa mejoría funcional.

La sífilis congénita debe considerarse una causa potencial, aunque rara, de epilepsia y retraso mental. Una vez que se trata la infección sifilítica al principio de la vida y se inactiva (CSF acelular, proteínas normales), puede comprobarse la ocurrencia de infección luética congénita sólo mediante historial clínico preciso, identificación de los estigmas de la sífilis en ojos, dientes y oídos o la reacción serológica positiva del líquido cerebroespinal.

El tratamiento de la sífilis en el niño se adecua a las mismas líneas terapéuticas del adulto sifilítico (pág. 618), con ajuste apropiado de la dosis según sea el peso del niño.

Otras infecciones víricas y bacterianas

Sólo se mencionan aquí otras infecciones de la etapa tardía de la vida fetal o el periodo neonatal, puesto que describirlas por completo sería tedioso y no aclararía nuevos principios neurológicos. La meningitis causada por el bastoncillo grampositivo pequeño *Listeria monocytogenes* se puede adquirir de la manera ordinaria, en el momento del paso del feto a través del conducto del parto infectado, o durante la vida intrauterina, como complicación de septicemia materna y fetal ocasionada por este microorganismo. En el último caso produce aborto o parto prematuro. La meningitis neonatal tiene efectos en particular devastadores y es con frecuencia un tipo mortal de infección bacteriana, que no se diagnostica con facilidad a menos que el pediatra esté al tanto de la posibilidad de meningitis silenciosa en todo caso de infección neonatal (pág. 596).

La encefalitis por virus del herpes simple (HSV) puede destruir grandes partes del encéfalo, sobre todo de los lóbulos temporales, y puede ser mortal. El virus coxsackie B, poliovirus, otros enterovirus y arbovirus (de la encefalitis equina occidental) parecen capaces de cruzar la barrera placentaria durante la parte tardía del embarazo y causar en el feto a término encefalitis o encefalomielitis, que son indistinguibles de la enfermedad en el lactante muy pequeño.

Puede desarrollarse herpes zoster durante la vida intrauterina y dejar cicatrices cutáneas y retraso del desarrollo. O bien, el zoster aparece poco después del nacimiento y en tal caso el lactante contrae la infección de su madre. Sólo más tarde durante la infancia la varicela induce desmielinización perivenosa autoinmunitaria y tal vez una infección directa, que afecta de manera predominante el cerebelo (págs. 641 y 790) o incluso al hoy en día raro síndrome de Reye.

El virus de Epstein-Barr es otra causa nada infrecuente de meningoencefalitis. En algunos casos se puede encontrar como meningitis aséptica o como tipo de Guillain-Barré de la polineuritis aguda. Esta infección tiende más a la afección del sistema nervioso de los niños que de los adultos, pero existen excepciones. Se estima que cerca de 2% de los niños y los adolescentes con esta enfermedad tiene algún tipo de disfunción neurológica; es raro que ésta sea la única manifestación de la afección. El estupor, corea y meningitis aséptica fueron los datos neurológicos principales en el caso informado por Friedland y Yahr y lo fueron la ataxia cerebelosa aguda y sordera en el caso de Erzurum y colaboradores (véanse también caps. 32 y 33).

EPILEPSIAS DE LA LACTANCIA Y LA INFANCIA

En el capítulo 16 se habló con ciertos detalles de los tipos principales de trastornos convulsivos. Al reconsiderarlos aquí, llama la atención el hecho de que la epilepsia es principalmente una enfer-

medad de la lactancia y la infancia. Cerca del 75% de los sujetos epilépticos se identifica en estos periodos de edad y algunos de los tipos de convulsiones más interesantes y únicos son peculiares de estas épocas de la vida. Las epilepsias que son exclusivas de lactantes y niños son convulsiones neonatales benignas, epilepsia mioclónica benigna de la lactancia, convulsiones febriles (genéticas y adquiridas), espasmos infantiles de West, crisis de ausencia, síndrome de Lennox-Gastaut y paroxismos rolándicos y occipitales, así como otras epilepsias focales benignas, y epilepsias mioclónicas juveniles.

Un principio que surge de inmediato consiste en que la forma tomada por las convulsiones al principio de la vida se relaciona en parte con la edad. Las convulsiones neonatales son de predominio parcial o focal; las convulsiones de la lactancia adoptan la forma de espasmos flexores mioclónicos (en ocasiones extensores); por último, las diversas formas de pequeño mal son en esencia enfermedades de la infancia (cuatro a 13 años de edad). Los fenómenos motores de la epilepsia en niños pequeños se llaman a menudo *mioclónicos*, pero no se deben confundir con otros, que ocurren en epilepsias de aparición tardía, y que se designan con el mismo nombre. Más aún, ciertos estados epilépticos tienden a producirse durante determinadas épocas de la vida, desde los seis meses hasta los seis años (un tipo de convulsiones febriles), entre los seis y 16 años (actividad de espigas y ondas generalizadas o temporales con convulsiones motoras benignas y parciales complejas) y en los años de la adolescencia media y tardía (epilepsias mioclónicas juveniles). En general, la epilepsia idiopática, llamada así porque no puede determinarse su causa, es de manera predominante un problema neurológico pediátrico. Esto no significa que no ocurran convulsiones de origen no identificado por primera vez en la vida adulta, sino más bien que el inicio de estas convulsiones es mucho más frecuente durante la infancia y tiende a disminuir al llegar a la edad adulta.

Las características clínicas de las crisis epilépticas de la lactancia e infancia se describen por completo en el capítulo 16.

FORMAS GRAVES DE RETRASO MENTAL

El tema del retraso mental se introdujo en el capítulo 28, donde se señaló que estaban definidas dos principales categorías de este trastorno. En una, la cual es por mucho la más común, el retraso mental es relativamente ligero, lo que le permite al individuo obtener los beneficios del adiestramiento y educación; a menudo es familiar (llamado subcultural) y se caracteriza por una falta de anormalidades neurológicas específicas (excepto quizá por una ligera mayor incidencia de crisis epilépticas) y la ausencia de cambios neuropatológicos. Una gran parte de este grupo se sitúa entre las desviaciones estándar dos y tres del IQ medio normal; es probable que se encuentre en el extremo inferior de la curva gaussiana de la inteligencia, lo contrario de lo que es un genio. Sin embargo, este grupo está contaminado con un número pequeño de enfermedades definidas del sistema nervioso que ocurren en una forma menos grave, como se comenta en la página 513. En un segundo grupo, suele ser más grave el grado de retraso mental (IQ de 50 a 70), y más todavía en el tercer grupo (IQ menor de 50). Casi todos los casos en los grupos segundo y tercero no son familiares y muestran una variedad amplia de alteraciones neuropatológicas. Las subdivisiones no son absolutas, ya que hay unas cuantas enfermedades metabólicas y del desarrollo en las que es profundo el retraso mental y no obstante sin anormalidades somáticas o neurológicas y, más importante, carecen de alteraciones neuropatológicas bien definidas. En este inciso los autores se refieren a padecimientos como síndrome de Rett, autismo y los síndromes de retraso mental ligados a X (los tipos Renpenning y de X frágil). En este capítulo, sólo se describen estos tipos mayores de *retraso mental grave*.

No se puede establecer con precisión la frecuencia general del retraso mental grave. Cálculos aproximados pueden determinar una relación de 0.2 a 0.4% de la población general y hasta cerca del 10% del segmento de la sociedad marginada. Es importante enfatizar que el retraso mental grave, en una gran proporción de individuos, no se puede atribuir en la actualidad a anomalías congénitas particulares del desarrollo o cualesquiera de los trastornos revisados en las páginas precedentes. Dicho con mayor precisión, cuando se estudian clínicamente grupos de estos pacientes con retraso grave, sólo en poco menos de la mitad es posible determinar la causa de la enfermedad cerebral subyacente con una exactitud razonable. Según Penrose, las anormalidades cromosómicas explican el 15%, los trastornos de gen único el 7% y agentes ambientales el 20%. En estudios recientes de las partes subteloméricas de los cromosomas se encontraron de manera constante anormalidades en otro 7% de niños con retraso mental grave (Knight y col.). En los casos restantes no se encontró la causa. Los varones sobrepasaron en número a las mujeres en una relación 3:1. Con fines comparativos, en el cuadro 38-6 se presentan las cifras de los autores, obtenidas de un estudio de 1 372 pacientes en la Walter E. Fernald School, en la década de 1970.

Desde el punto de vista neuropatológico, *el examen de los encéfalos de retrasados graves mediante métodos histopatológicos convencionales muestra lesiones aproximadamente en 90% de ellos, y en tres cuartas partes es posible determinar o asignar tentativamente un diagnóstico causal*. Muchos de los sujetos de la proporción restante del 10% de "retrasados desde el punto de vista patológico" carecen en realidad de cambios patológicos, pero sus encéfalos pesan 10 a 15% menos que los encéfalos normales de los sujetos de edad equivalente. Tiene interés que la proporción de lesiones vasculares, hipóxicas e isquémicas, metabólicas y genéticas de este grupo de individuos gravemente retrasados se asemeje bastante a la identificada en el grupo seleccionado con base en la "parálisis cerebral".

Lo importante aquí es repetir un aspecto señalado con anterioridad, y en el capítulo 28, según el cual unos cuantos de los pacientes gravemente retrasados y una gran mayoría de los que experimentan retraso leve no tienen una afección cerebral reconocible ni evidencian signos familiares y ordinarios de enfermedad cerebral. Aunque las formas más leves de retraso mental tienden a ser familiares, esto no diferencia a los individuos de este grupo de los que

Cuadro 38-6
Causas de retraso mental grave y leve en 1 372 pacientes de la W. E. Fernald State School

CATEGORÍA DE LA ENFERMEDAD	NÚMERO DE PACIENTES IQ <50	NÚMERO DE PACIENTES IQ >50	PORCENTAJE DE TODOS LOS PACIENTES
Lesiones destructivas adquiridas	278	79	26.0
Anomalías cromosómicas	247	10	18.7
Anomalías congénitas múltiples	64	16	5.8
Anomalías del desarrollo del encéfalo	49	16	4.7
Enfermedades metabólicas y endocrinas	38	5	3.1
Enfermedades degenerativas progresivas	5	7	0.9
Enfermedades neurocutáneas	4	0	0.3
Psicosis	7	6	1.0
Retraso mental (causa no identificada)	385	156	39.5

padecen formas graves de retraso mental. Son varios los tipos de retraso mental hereditario, y éste puede ser grave, y en algunos de ellos puede haber maldesarrollo de la corteza cerebral. Estos casos se analizan a continuación.

Características clínicas del retraso grave

Los pacientes con retraso grave pueden dividirse de manera general en cuatro grupos; en uno grande, designado *retraso dismórfico,* suele haber diversas deformaciones físicas, incluida la microcefalia. En un segundo grupo, con *retraso de múltiples sistemas,* el retraso se vincula con anormalidades no esqueléticas (p. ej., hepatoesplenomegalia, trastornos hematológicos y cutáneos), que proporcionan indicios seguros sobre la enfermedad somática subyacente. En el tercer grupo, *retraso neurológico,* no hay anormalidades somáticas, pero una configuración de signos neurológicos conduce al diagnóstico. En el cuarto grupo, el más difícil de aclarar, que comprende *retraso no complicado,* no se reconocen anormalidades (o son mínimas) somáticas, viscerales o neurológicas. El clínico se ve forzado a buscar características especiales del retraso mental en sí mismo a fin de identificar la afección subyacente. En el cuadro 38-7 se detalla la clasificación de los autores de los tipos de retraso mental.

El lactante con un profundo retraso y un IQ casi imposible de someter a prueba (nivel de idiocia en las clasificaciones antiguas) se identifica en una etapa temprana porque no se sienta, no se incorpora ni camina. Si se adquiere cualquiera de estas actividades motoras, parece ser tardía y es imperfecta. Nunca desarrolla el lenguaje; en el mejor de los casos, el individuo comprende unas cuantas palabras o frases habladas, y pronuncia muchas menos, o sólo vocaliza sonidos que carecen de significado. La persona de esta clase puede no llegar a señalar incluso sus necesidades corporales de comida, líquidos, excreción, etc. Por lo general, el paciente está inactivo de manera continua e interactúa muy poco con las personas y los objetos que lo rodean. Sólo manifiesta las reacciones emocionales más primitivas, a menudo sin relación con un estímulo apropiado. El crecimiento físico casi siempre es tardío, la nutrición puede ser de mala clase y está acentuada su propensión a las infecciones. Quizá nunca logre el control de esfínteres y, si lo logra, éste es precario.

Si el defecto mental es menos notorio que el descrito antes, en los límites de IQ de 20 a 45, o de 45 a 70, puede haber aún anomalías somáticas neurológicas; si no coexisten defectos motores específicos, el paciente logra sentarse, ponerse de pie y caminar, pero no en los tiempos esperados. La existencia de un

Cuadro 38-7
Tipos de retraso mental grave

I. Defecto dismórfico con anomalías del desarrollo somático en estructuras que no son nerviosas
   A. Afectan las estructuras craneoesqueléticas
      1. Microcefalia
      2. Macrocefalia
      3. Hidrocefalia (con inclusión de mielomeningocele con malformación de Chiari y anomalías cerebrales acompañantes)
      4. Síndrome de Down
      5. Cretinismo (hipotiroidismo congénito)
      6. Mucopolisacaridosis (de los tipos de Hurler, Hunter y Sanfilippo)
      7. Acrocefalosindactilia (craneoestenosis) y otras anomalías craneosomáticas
      8. Artrogriposis múltiple congénita (en ciertos casos)
      9. Síndromes específicos raros: De Lange
      10. Enanismo, estatura corta: enano de Russel-Silver, enano de Seckel con cabeza de ave, enano de Rubinstein-Taybi, enano de Cockayne-Neel, etc.
      11. Hipertelorismo, síndromes de surcos medianos faciales, agenesia del cuerpo calloso
   B. Afectan las estructuras que no son esqueléticas
      1. Síndromes neurocutáneos: esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, neurofibromatosis
      2. Síndrome de rubeola congénita (sordera, ceguera, cardiopatía congénita, estatura corta)
      3. Trastornos cromosómicos: síndrome de Down, algunos casos de síndrome de Klinefelter (XXY), síndrome XYY, síndrome de Turner (XO) (ocasional) y otros
      4. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl (retinitis pigmentosa, obesidad y polidactilia)
      5. Trastornos oculares: toxoplasmosis (coriorretinitis), galactosemia (cataratas), rubeola congénita
      6. Síndrome de Prader-Willi (obesidad, hipogenitalismo)
II. Defecto mental no dismórfico sin anomalías somáticas pero con anomalías cerebrales y neurológicas de otros tipos
   A. Diplejía espástica cerebral
   B. Hemiplejía cerebral, unilateral o bilateral
   C. Coreoatetosis o ataxia congénitas
      1. Kernícterus
      2. Estado marmóreo
   D. Ataxia congénita
   E. Diplejía atónica congénita
   F. Síndromes resultantes de hipoglucemia, traumatismos, meningitis y encefalitis
   G. Trastornos acompañantes de otras anomalías neuromusculares (distrofia muscular, ataxia cerebelosa, etc.)
   H. Enfermedades degenerativas cerebrales (lipidosis)
   I. Trastornos acompañados de errores innatos del metabolismo (fenilcetonuria, otras aminoacidurias, acidurias orgánicas, síndrome de Lesch-Nyhan)
   J. Infecciones congénitas (algunos casos de sífilis congénita, enfermedad de inclusión citomegálica)
III. Defecto mental genético de tipo no identificado, sin signos de anormalidad somática o trastorno neurológico
   A. Autismo infantil, síndromes de Renpenning, Williams, X frágil, Partington y Rett

defecto mental resulta más evidente por el retraso psicomotor y la incapacidad para hablar hacia el segundo o tercer años de la vida. La persona no aprende las actividades ordinarias del hogar y el juego tan bien como los otros niños. Pese a ello, el retraso de la aparición del habla no debe tomarse, por sí mismo, como indicio de retraso mental, puesto que en algunos niños puede representar una anomalía aislada el retraso único del habla (véase cap. 28) con desarrollo normal subsecuente del habla y la capacidad mental. Puede ser difícil lograr la capacitación de esfínteres en el niño retrasado, pero no debe olvidarse, del mismo modo que la enuresis puede constituir un problema en otros niños por lo demás normales. Además, el niño sordo tiende a considerarse aislado; el problema se torna manifiesto por la indiferencia al ruido y vocalización reducida (estereotipia del balbuceo).

O'Connor y Hermelin, Pulsifer y otros han realizado análisis más inquisitivos sobre las funciones cognitivas del niño con retraso moderado. Dichos autores intentaron medir la eficiencia de la percepción visual y auditiva, suficiencia de la comunicación, relaciones entre el desarrollo del lenguaje y el del pensamiento, codificación sensitiva modal cruzada, estado de alerta, atención y memoria. Se concluyó que no estaba trastornada de manera específica ninguna de estas funciones. Más bien, el niño retrasado podría no codificar apropiadamente la nueva información porque los sistemas de la memoria y las reservas de los conocimientos asimilados son insuficientes para brindar una estructura a los aspectos y las categorías con las cuales tendría que integrarse la nueva información. Algunos parecen además incapaces, como consecuencia de lo anterior, de extraer aspectos selectivos del material percibido que pudieran interpretarse. Más aún, fueron incapaces de afrontar diversas experiencias sensoriales como lo hacen los niños normales. Piaget se refirió a la complejidad de estas operaciones, que los autores reducirían a la falla de los procesos normales de apercepción e integración, como falla de la asimilación y adaptación. Este tipo de insuficiencia es común a muchas enfermedades diferentes, pero en cada una de ellas existen otras diferencias sutiles que los neuropsicólogos todavía no analizan por completo.

Dentro del espectro del retraso mental hay, además de los trastornos cognitivos, diferencias de la conducta y la personalidad, incluso en los individuos que presentan un IQ muy similar. Ciertos pacientes con retraso grave moderado son placenteros y amigables y logran una adaptación social bastante satisfactoria. Esto es notable en particular en los individuos con síndromes de Down y Williams. En el extremo opuesto de la escala de la conducta se encuentra el síndrome de autismo, en el cual el sujeto no manifiesta contacto social interpersonal normal e incluso lenguaje comunicativo. Por lo regular, el sujeto con retraso fenilcetonúrico es irritable, carente de afecto e implacable, y lo mismo se dice de otros retardados, como los que presentan síndrome de DeLange, revisado antes en la sección de retraso con enanismo.

En cuanto a los grados de actividad, muchos individuos retrasados son lentos, torpes y relativamente acinéticos. Otros, casi hasta la mitad de ellos, expresan hiperactividad incesante caracterizada por búsqueda inquisitiva en el ambiente al parecer interminable. Cuando se los limita tienen muy poca tolerancia a la frustración. Pueden ser destructivos y temerariamente audaces sin importarles el riesgo de lesión. Algunos manifiestan una anhedonía peculiar que los vuelve indiferentes tanto a los castigos como a las recompensas. Son frecuentes también otros tipos aberrantes de conducta, como la agresividad violenta y la automutilación.

En la mayoría de los retrasados graves se observan balanceos rítmicos, golpeteo constante de la cabeza y movimientos incesantes de los brazos, las denominadas *ritmias* o *estereotipias de los movimientos*. Se conservan activos hora tras hora sin fatigarse y su actividad se puede acompañar de ruidos respiratorios, chillidos y otras exclamaciones. Varias de ellas tienden a ser particularmente comunes en ciertas formas de retraso: aleteo de las manos en el autismo, retorcimiento manual en el síndrome de Rett y ondulación de las manos en el síndrome de Down y otros trastornos. La autoestimulación, incluida la dañina, como golpearse la frente o las orejas o morderse los dedos y los antebrazos, parece compulsiva o quizá les brinde satisfacción. No es que estas ritmias sean por sí mismas anormales, puesto que algunas de ellas ocurren durante periodos breves en lactantes normales; el problema es que persistan. No obstante, muchas personas con retraso moderado, cuando se les asigna una tarea simple como colocar sobres dentro de una caja, pueden proseguir con esta actividad bajo supervisión durante muchas horas.

En los tipos de retraso menos grave se encuentran intactas todas las actividades mentales pero son subnormales. El hecho fundamental es que están afectados todos los aspectos de la vida intelectual, la personalidad y el comportamiento en grados ligeros pero diferentes y estos efectos tienen una base neurológica. Es más que un indicio que, en ciertas enfermedades, se alteran de manera especial a causa de su anatomía la experiencia cognitiva, vida afectiva y conducta.

La población de sujetos con retraso moderado, al igual que la de los retrasados de manera grave, se puede dividir en grupos con anomalías somáticas generales y neurológicas, aunque las proporciones no son las mismas. Son menos los que padecen el tipo dismórfico y más los que constituyen el grupo no neurológico y no dismórfico.

Etiología del retraso mental grave Es evidente, si se consulta el cuadro 38-1, que muchas afecciones pueden detener el desarrollo y la maduración de encéfalo y dejarlo en estado estacionario. Algunas se adquieren y otras son congénitas y hereditarias. Otras afectan todas las partes del organismo y causan anomalías dérmicas, esqueléticas y viscerales acompañantes, en tanto que otras sólo lo hacen con el sistema nervioso en patrones particulares. Con respecto a los *grados más leves de retraso mental*, en todas las poblaciones estudiadas hasta ahora es más probable que los lactantes de peso muy bajo al nacer tengan incapacidades, anomalías encefálicas y desarrollo más pobre del lenguaje y menores logros escolares. El retraso mental leve también tiende a correlacionarse con un estado social más bajo, que debe vincularse de cierta manera con factores biológicos, como se señala en el *Scottish Low-Birth-Weight Study*. Causas frecuentes son las infecciones víricas y espiroquetósicas y los accidentes del parto, que actúan de manera aguda y en teoría se pueden prevenir.

Se ha prestado atención considerable al factor de la desnutrición durante el periodo fetal o de la lactancia como causa de retraso mental grave porque es mundial. Los experimentos en animales (Winick y otros investigadores) demuestran que la hiponutrición grave al principio de la vida produce anomalías de la conducta y cambios bioquímicos y morfológicos en el encéfalo que pueden ser permanentes (cap. 41). Galler estudió a un grupo de lactantes en Barbados que había sufrido desnutrición durante el primer año de vida y que a continuación recibió una dieta suficiente. Estos niños se vigilaron hasta la edad adulta y se compararon con sus hermanos nutridos de manera normal. Galler no observó ningún efecto sobre el crecimiento físico, pero encontró un déficit de la atención persistente en 60% de los sujetos del grupo de hiponutrición y sólo en 15% de los testigos. Las puntuaciones de IQ de los primeros fueron también bajas. Para mala fortuna, no pudieron controlarse por completo los factores genéticos. En general, cabe decir que distan de ser convincentes, aunque sí son sugerentes, los datos enarbolados en favor de que el retraso mental se debe a la desnutrición.

Al parecer, la desnutrición grave de proteínas y calorías durante los ocho primeros meses de la vida, que induce *kwashiorkor*,

retrasa el desarrollo mental; empero, se afirma que estos pacientes recuperan la función mental cuando se alimentan. Los autores han quedado impresionados por la capacidad del sistema nervioso para soportar los efectos de la deficiencia nutricional, quizá mejor que cualquier otro órgano.

Otro factor que debe considerarse es la acción de las toxinas exógenas durante el embarazo. El alcoholismo materno grave se vincula con un síndrome dismórfico y retraso mental, pero los hallazgos de varios estudios no han sido consistentes (véase cap. 42); un problema similar se atribuye a la exposición materna a medicamentos anticonvulsivos (véase cap. 16). Como hecho sorprendente, la adicción materna a opiáceos, si bien causa abstinencia de los mismos en los recién nacidos durante semanas o incluso meses (Wilson y col.), al parecer no produce una lesión permanente del sistema nervioso. También se mantienen controversias sobre la importancia de la exposición a cantidades extremadamente pequeñas de plomo ambiental.

El efecto de la falta de estímulo psicológico en el desarrollo cognitivo es también de interés. Después de observar que el aislamiento completo de monas hembra jóvenes tuvo un efecto devastador en sus conductas sexual y nutricional tardías, se difundió la idea de que la privación sensorial puede ocasionar un defecto en el desarrollo mental de los seres humanos. Se observó que los lactantes huérfanos y descuidados eran inactivos, apáticos y retrasados en comparación con los estimulados de manera constante por sus cuidadosas madres. Empero, no deja de sorprender que, cuando se criaron apropiadamente en un tiempo ulterior, estos lactantes alcanzaron pronto a los normales de su misma edad. Esta idea general de la privación psicológica fue la base de muchos programas interesantes dedicados a los niños pobres y desatendidos. No obstante, hasta el momento no se ha comprobado que las privaciones sensitivas, emocionales y psicológicas sean causas de retraso mental grave o fracasos escolares repetidos. Aun así, el problema es complejo y Haywood y Wachs han establecido cuidadosamente los argumentos en favor y en contra. Con anterioridad se habló, en este mismo capítulo, de las controversias en cuanto a los efectos de premadurez, hipertensión materna y eclampsia, que a menudo se acompañan de desarrollo psicomotor retrasado.

Ya se comentaron en secciones previas los tipos genéticos de retraso mental grave (síndrome de Down, X frágil, Prader-Willi, etc.), así como el tipo nuevo asociado con anormalidades subteloméricas.

Diferenciación de los tipos de retraso: criterio clínico

Se propone el criterio clínico que se describe a continuación como guía para el pediatra y el neurólogo que deben asumir la responsabilidad del diagnóstico y el tratamiento de los niños retrasados afectados por gran variedad de enfermedades y deficiencias del desarrollo del sistema nervioso. En primer lugar, como se mencionó con anterioridad, hay una desventaja en aislar como un gran grupo a los individuos que sólo están levemente retrasados en relación con los que han experimentado un desarrollo psicomotor muy retrasado desde el principio de la vida. Con respecto al primer grupo, que carece de signos neurológicos o estigmas físicos obvios, debe iniciarse no obstante una investigación para las enfermedades metabólicas, cromosómicas e infecciosas comunes. En este gran grupo se debe estar seguro de que el déficit es de tipo general, y no de la audición, vista pobre o déficit especiales del lenguaje o la atención descritos en los capítulos 23 y 28.

En el caso de los pacientes con déficit de gravedad moderada y muy graves se empieza siempre con una exploración física cuidadosa en busca de estigmas somáticos y signos neurológicos. Tienen importancia particular las anormalidades de ojos, nariz, labios, oídos, dedos de las manos y los pies, y sucede lo mismo con diversas anomalías neurológicas, como se señala en el cuadro 38-7. Los datos obtenidos hacen posible clasificar el caso en una de las tres categorías siguientes.

1. En aquellos con *anomalías somáticas* (con signos neurológicos obvios o sin ellos), se asume la presencia de maldesarrollo del encéfalo a causa, tal vez, de una anomalía cromosómica. El retraso psicomotor casi siempre es grave, a menudo de origen no genético y, como regla, supone una neuropatología bien definida. El diagnóstico se establece de acuerdo con la estructura (gestalt) de los signos físicos. Los posibles maldesarrollos son numerosos y diversos y se resumen en los cuadros 38-1 y 38-7; algunos de los principales se describieron antes en este capítulo. Es inevitable consultar los diversos atlas para denominar los síndromes (Holmes y col.; Jones).
2. En el grupo en cuyos miembros *las anomalías están confinadas al sistema nervioso*, la atención se centra sobre un número mayor de enfermedades, muchas causadas por factores exógenos, como hipoxia e isquemia perinatales, infecciones prenatales o posnatales, traumatismos, etc. Por lo regular se observan signos neurológicos conspicuos. El grado de retraso mental es variable, según sean la localización y la extensión de la neuropatología demostrable. Las más de las veces los antecedentes familiares son negativos, pero el interrogatorio cuidadoso de los padres respecto del embarazo, parto y periodo posnatal temprano y el examen de los expedientes anteriores de otro u otros hospitales pueden descubrir la naturaleza de la lesión neurológica.
3. Los retrasados que constituyen la tercera categoría no padecen *anomalías somáticas ni muestran signos neurológicos focales* o éstos son mínimos. Los más gravemente retrasados de este tercer grupo están representados por los siguientes estados patológicos: autismo (síndrome de Asperger-Kanner) y los síndromes de Rett, Williams, X frágil y Renpenning. Como se comentó al inicio del capítulo, con excepción del autismo, en la actualidad se sabe que todos ellos tienen una base genética y se describen juntos más adelante.

La importancia práctica de este criterio clínico radica en que dirige el empleo inteligente de los procedimientos de laboratorio para confirmar el diagnóstico. Son de utilidad los estudios de CT y MRI para aclarar las enfermedades del maldesarrollo y neurológicas, pero rara vez sirven en el tercer grupo. La electroencefalografía confirma las descargas convulsivas cuando hay incertidumbre acerca de la naturaleza de la crisis de disfunción nerviosa. Tienen utilidad la determinación del cariotipo y los estudios genéticos en los pacientes del grupo 1, pero casi nunca en los pacientes del grupo 2.

El error principal que debe evitarse en este criterio clínico es confundir una enfermedad metabólica hereditaria con una del desarrollo. En estos casos favorece el diagnóstico la ausencia de manifestaciones de las enfermedades metabólicas en general durante los primeros días y semanas de la vida; aparecen más tarde y son progresivas y a menudo acompañadas de anormalidades viscerales. Sin embargo, algunas afecciones metabólicas son de un progreso tan lento que parecen estables, sobre todo las de inicio tardío, como sucede con un tipo de leucodistrofia metacromática, leucodistrofia de Krabbe de inicio tardío, adrenoleucodistrofia del adulto y deficiencia de hexosaminidasa del adulto (véase cap. 37).

Retrasos mentales hereditarios

Síndrome de X frágil (pág. 864) En la actualidad se concede gran interés a este síndrome, que algunos genetistas consideran causante, al menos en parte, de la preponderancia de varones entre los individuos retrasados internados en instituciones. Martin y Bell notificaron por primera vez en 1943 una gran genealogía en la que

el retraso mental se heredaba como patrón ligado a X. Fue en esta familia, con retraso mental ligado a X, en la que Lubs descubrió, en 1969, un sitio frágil en el extremo distal del brazo largo del cromosoma X; más adelante se estableció que en este sitio existe una secuencia de repetición CGG inestable hereditaria, como ya se revisó. Al inicio, se supuso que el síndrome de X frágil sólo era un ejemplo del síndrome de Renpenning (un retraso mental hereditario ligado a X en varones —véase más adelante—), hasta que se señaló que en este último trastorno estaba reducida la estatura, igual que el perímetro craneal, y además que el cromosoma X de los pacientes con Renpenning era normal. En la página 864 se comenta la naturaleza de la rotura cromosómica.

En algunas series, el 10% de varones con retraso mental exhibe esta anormalidad cromosómica de X frágil, aunque según otros es más preciso 2 a 4%. Algunas veces las mujeres se afectan, pero sólo se reduce ligeramente su función mental. Los varones dañados tienen solamente aspectos dismórficos leves (grandes orejas, frente amplia, cara alargada y testículos de mayor tamaño) que podrían no ser obvios sino hasta la pubertad. Otros no presentan alteraciones somáticas. Los problemas conductuales de un tipo u otro son casi universales. Es recomendable la revisión de Pulsifer de los aspectos neuropsicológicos del retraso mental, que enlista conductas autolesivas, hiperactivas e impulsivas como las más comunes. También se puede ver el aleteo de la mano, característico del autismo.

Síndrome de Rett (véase pág. 965) Representa otra forma hereditaria de retraso mental, pero que afecta niñas. Ninguno de los casos en los estudios extensos de Hagberg y colaboradores era varón. Se demostró que la mutación espontánea que lo causa se relaciona con un defecto en el sitio cromosómico Xq28, lo que lo convierte en uno de los retrasos mentales ligados a X. Un resultado final mortal en niños debido a una encefalopatía neonatal grave explica la expresión de la enfermedad sólo en niñas, que son mosaicos para la mutación. El gen relacionado, MECP2, origina la supresión de varios otros genes en etapas críticas del desarrollo (véase Dunn y MacLeod). Este efecto lo lleva a cabo por su unión a DNA metilado. La función defectuosa del gen conduce a una alteración en la sinaptogénesis y conectividad neural (Neul y Zoghbi). La inactivación grave de la expresión génica causa el síndrome de Rett clásico, pero se ha observado que la expresión incompleta y el mosaicismo conducen a varios síndromes parciales, incluyendo retraso mental inespecífico, temblor, alteraciones psiquiátricas y presentaciones parecidas a autismo.

Estudios suecos de prevalencia indican una ocurrencia de una por 10 000 niñas; en consecuencia, es más común el síndrome de Rett que la fenilcetonuria. Si bien, al parecer casi todos los casos son esporádicos, hay una incidencia familiar alta y cierto grado de concordancia en gemelos (aún es incierta esta última).

El síndrome se caracteriza clínicamente por conducta de retirada que simula autismo, demencia, ataxia, pérdida de movimientos intencionales de la mano e irregularidades respiratorias. Un hecho muy característico de este síndrome es un periodo de 6 a 18 meses de desarrollo normal seguido de la aparición y progresión rápidas de todos estos signos y a continuación una estabilidad relativa durante décadas. En las etapas tardías del trastorno son evidentes espasticidad, atrofia muscular, escoliosis y deformidades de las extremidades inferiores. Son muy características las ondulaciones y torsiones de la mano y estereotipos similares (y son un poco diferentes de los aleteos de la mano de los niños autistas).

Armstrong y Naidu, que revisaron la neuropatología del síndrome de Rett, llamaron la atención sobre varias anormalidades corticales sutiles, casi todas ellas compatibles con una alteración de la fase integrativa posnatal de desarrollo cerebral; sin embargo, no todos los casos mostraron estas anormalidades. Suele estar disminuido el tamaño del encéfalo, sobre todo en la región frontal. La ramificación dendrítica está reducida en varias áreas. El estudio de MRI es ostensiblemente normal, pero algunos pacientes muestran atrofia frontal o cerebelosa en sus años de adolescentes.

Síndrome de Partington Es otro tipo más de retraso mental ligado a X, que en su forma plena de expresión se acompaña de distonía notable de las manos y en ocasiones ataxia. Igual que el síndrome de Rett, antes comentado, se encuentra que las variaciones en la expresión génica causan otros síndromes que incluyen epilepsia mioclónica, síndrome de West, retraso inespecífico y asimismo lisencefalia. El gen mutado, que se denomina homeobox relacionado con Aristaless (ARX), participa en la regulación de interacciones entre proteínas y DNA. Sherr revisó el tema.

Síndrome de Renpenning Este autor describió un tipo similar de retraso mental hereditario ligado al sexo masculino (véase pág. 515). La familia de la descripción original incluyó 21 varones en dos generaciones de menonitas del occidente de Canadá cuyos IQ variaron de 30 a 40. Igual que en el síndrome de X frágil, las hermanas pueden presentar grados ligeros de retraso. Los miembros afectados eran de estatura pequeña y ligeramente microcefálicos, pero por otra parte no tenían anormalidades somáticas ni neurológicas.

Síndrome de Williams Esta forma hereditaria de retraso mental, que se manifiesta en ambos sexos, también se mencionó con anterioridad, en la página 864, en relación con las anormalidades cromosómicas. Se caracteriza sólo por un ligero retraso mental pero con una impactante retención e incluso precocidad de la aptitud musical, amabilidad social y, en algunos casos, una sostenida facilidad para la escritura, lo que hace posible la producción de largas descripciones escritas; al mismo tiempo, estas personas son prácticamente incapaces de dibujar objetos simples. El niño es, desde el punto de vista físico, retrasado y presenta cambios somáticos menores, pero significativos (boca amplia, ojos en forma de almendra, nariz vuelta hacia arriba, orejas pequeñas y puntiagudas), que en conjunto parecen describir a un "duende". El niño es habitualmente sensible a los estímulos auditivos. A continuación sobrevienen retraso de la adquisición del habla comunicativa y defectos de las capacidades visuales, espaciales y motoras, lo que hace que estos niños parezcan estar más retrasados de lo que están en realidad. Los distinguen de manera particular su gran sociabilidad y su afecto por los demás; son virtualmente lo contrario del autismo a este respecto. Puede ser prodigiosa su memoria para los registros musicales, como memorizar una sinfonía completa después de una audición. Se ha rastreado el origen de esta enfermedad mediante citogenética de alta resolución en 90% de los casos hasta una microdeleción del cromosoma 7 en la región del gen que controla la producción de elastina (Nickerson y col.). Lo anterior resulta de interés porque un aspecto índice de esos casos es una estenosis aórtica supravalvular. No se sabe si hay una afección encefálica característica, pero un caso reciente de Golden y colaboradores, que se examinó a los 35 años de edad, no puso de manifiesto anomalías cerebrales salvo cambios de Alzheimer, en particular depósito de placa en la corteza entorrinal y la amígdala.

Mutaciones doblecortín Entre los trastornos de migración neuronal, la lisencefalia y la afección relacionada de heterotopia subcortical en banda suelen acompañarse de defectos graves en el desarrollo mental. Sin embargo, en mujeres portadoras, otras mutaciones en el gen doblecortín (DCX) en el cromosoma X dan lugar a retraso mental no dismórfico leve y epilepsia criptógena (véase Guerrini y col.). En consecuencia, este trastorno se integra al grupo de retrasos mentales ligados a X con características dismórficas

mínimas y tiene implicaciones para comprender la inactivación del cromosoma X en mujeres portadoras.

Autismo (síndrome de Kanner-Asperger; trastornos del espectro autista)

Kanner en Baltimore (1943) y Asperger en Viena (1944) describieron este trastorno casi de manera simultánea. Entre el gran grupo de niños retrasados mentales, Kanner observó pacientes excepcionales que parecían *ser antisociales*, *carecer de habilidades comunicativas verbales y no verbales y ejecutar conductas ritualísticas repetitivas*. Al mismo tiempo, se mantienen o desarrollan intensamente ciertas capacidades intelectuales, como la retención de la memoria, aptitudes sensitivas y motoras diestras y capacidad para la percepción visual espacial. En otras palabras, el trastorno no se extiende a todos los aspectos del desarrollo mental. Es la configuración de las actitudes negativas y positivas lo que diferencia a este síndrome de otros tipos de retraso mental. Kanner atribuyó de manera incorrecta la alteración a factores psicosociales, como un padre frío y distante y la consideraba una psicopatía autista. La implicación de que estos niños son literalmente "autistas" —es decir, poseen una rica vida psíquica interna o un mundo de sueños sin relación con la realidad— es una suposición sin ningún fundamento. Asperger, cuyas observaciones incluyeron niños un poco mayores, con incapacidad menos avanzada, atribuyó más tarde el retraso (también de manera incorrecta) a una enfermedad metabólica especial, quizá relacionada con hiperamonemia. Variaron las piniones en cuanto a la relación entre el síndrome de Kanner grave y el de Asperger menos grave. Los autores consideran que estas formas de autismo representan sólo un síndrome de gravedad variable, con bases patológicas similares y posiblemente múltiples etiologías, entre ellas las genéticas. Alrededor de 1% tiene inteligencia normal o superior.

Por las razones antes mencionadas, el término *autismo*, desde el punto de vista de la psiquiatría, es inapropiado pero con un muy fuerte arraigo en el léxico médico. Pese a los diversos comentarios opuestos, no existen evidencias absolutas de una psicogénesis. No obstante, como señala Rapin, la modificación conductual y educación especial son benéficas para los que padecen variantes de la enfermedad menos intensas. Durante un tiempo, el trastorno se refirió como una esquizofrenia infantil, pero los individuos afectados no parecen esquizofrénicos, incluso cuando llegan a la vida adulta. La aparición muy temprana (preescolar) del autismo, la carencia de un pensamiento delirante y los patrones de herencia diferentes son otros puntos en contra de que se trata de un tipo de esquizofrenia infantil. Además, las manifestaciones del autismo cambian hasta cierto grado en el curso del desarrollo —una característica que se llama, a falta de un mejor término, trastorno del neurodesarrollo.

La prevalencia general del estado autista se calcula en 4.5 a 20 por 10 000. Aunque se afirma que no existe una tendencia familiar al autismo, ello supone un craso error; los autores han observado la enfermedad tanto en gemelos idénticos como en hermanos comunes y además se sabe que existen pequeños subgrupos familiares. Los rasgos autistas, sin el síndrome completo, se encuentran con una frecuencia creciente entre hermanos y otros miembros de la familia, lo que sugiere una herencia poligénica. DeMyer encontró que cuatro de 11 gemelos monocigóticos concordaban con autismo y que los hermanos tuvieron 50 veces más riesgo de desarrollar el trastorno. Bailey y también LeCouteur y colegas informaron una tasa de concordancia en gemelos monocigóticos de 71% para el trastorno de espectro autista y 92% para un fenotipo un poco más amplio de la alteración de la comunicación social y conductas estereotípicas u obsesivas. DeLong encontró una sorprendente incidencia elevada de enfermedad maniaco-depresiva en las familias de un grupo de niños autistas.

Características clínicas El niño autista es ostensiblemente normal al nacimiento y puede continuar así mientras desarrolla las secuencias conductuales tempranas hasta los 18 a 24 meses de edad. Entonces tiene lugar una regresión alarmante. Empero, en algunos casos, la anormalidad aparece incluso antes del primer año de edad y la madre lo identifica como diferente de lo normal; o bien, si ya hubo un niño autista antes, reconoce las características conductuales tempranas. El grado de actividad se reduce o incrementa. Se puede identificar menos llanto y una aparente indiferencia a los alrededores. Se ignoran los juguetes o se sujetan en forma tenaz. Se puede resistir a las caricias. Por otro lado, el desarrollo motor continúa de manera normal e incluso es precoz. Más adelante se puede presentar una sensibilidad poco habitual a todas las formas de estimulación sensorial. En ocasiones, la presentación parece tener una relación con una lesión o una experiencia desconcertante.

A pesar del momento y la rapidez de la aparición, el niño autista muestra indiferencia hacia otras personas; esto es muy impresionante en los casos típicos, pero en los más ligeros es un poco menos aparente. No existe contacto visual o es muy escaso y el niño no expresa más interés en una persona que en un artículo o mueble. Los juguetes ofrecidos se manipulan con inteligencia, se colocan en varias filas o se rechazan. El empeño en conservar inalterado el ambiente puede alcanzar el punto en el que el paciente se angustia incluso si una sola de sus posesiones se mueve de su sitio original y se mantiene consternado hasta que se lo vuelve a reubicar en el sitio original. Si existe desarrollo del habla, ésta es muy automática (ecolálica) y no se usa con eficiencia para comunicarse. Un repertorio de movimientos estereotípicos elaborados, como los giros corporales, la manipulación de un objeto, deambulación sobre los dedos y en particular el aleteo de la mano, son característicos. Los juguetes que giran o la corriente del agua pueden ejercer una extraña fascinación en estos niños.

Sin embargo, es importante establecer que en cualquier grupo considerable de niños autistas *existe un amplio espectro de déficit en la sociabilidad*, *dinamismo*, *afecto y capacidad de comunicación (verbal y mímica)*, desde la negación averbal y el estado de aislamiento completo hasta uno que muestra una considerable habilidad del lenguaje y cierta capacidad para vincularse con algunas personas y conseguir logros escolares. En este grupo de funcionamiento superior, que tipifica el síndrome de Asperger, los niños pueden ser de manera poco común adeptos a la lectura, cálculo, dibujo o memorización ("sabio idiota"), en tanto que aún padecen dificultades para ajustarse de manera social y emocional a otros. Muchos son torpes e ineptos en las actividades atléticas.

El IQ de la mayoría es menor de 70 y en 20% inferior a 35; aunque, como ya se comentó, el 1% tiene inteligencia normal o superior. En el menor grado deficitario se consigue éxito en el campo profesional, pero con incapacidad en la esfera social. Se puede resaltar el énfasis actual en el término *trastornos del espectro autista* para reflejar la idea de que cada uno de los elementos centrales del autismo (en los dominios social, lingüístico, cognitivo y conductual) puede ocurrir en amplios grados de intensidad. Este enfoque posibilita un diagnóstico sindromático de autismo en pacientes con elementos coexistentes de otros trastornos, por ejemplo los del déficit de la atención y los de tipo maniaco-depresivo u obsesivocompulsivo y extiende el diagnóstico a muchos niños que poseen una alta capacidad funcional, excepto por la aversión de la mirada y otros "signos suaves" llamado "trastorno de desarrollo penetrante" (Filipek). La única preocupación de los autores es que el valor clínico del término *autismo* puede suponer demasiado sobre la causa.

Rapin, quien tiene una gran experiencia clínica con el autismo, ha comprobado con cuidado los aspectos lingüísticos, cognitivos y conductuales de estos pacientes. Emplea el término *trastorno se-*

mántico-pragmático para referirse a la afección característica del lenguaje y la conducta y para distinguirlo de las otras formas de trastornos del desarrollo y retrasos mentales. Hay una capacidad notable para entender hechos aislados pero no para comprender conceptos o agrupamientos conceptuales; en consecuencia, al parecer estos niños y adultos tienen dificultades para generalizar a partir de una idea. Temple Grandin, una paciente con un tipo Asperger de autismo altamente funcional (que escribió sus experiencias y las describió Sacks), indica que piensa en fotografías en lugar de un lenguaje semántico. Ella comenta un consuelo curioso al sentirse envuelta en forma apretada y manifiesta una sensibilidad emocional muy desarrollada con las experiencias en ganado vacuno, que le permitió su éxito en el replanteo y rediseño de mataderos.

Pueden aparecer en otras enfermedades que interfieren con el desarrollo del encéfalo elementos del autismo, pero no el síndrome completo con sus atributos positivos y negativos, en especial los síndromes de X frágil y de Rett; similitudes fragmentarias se encuentran en pocos niños con fenilcetonuria, esclerosis tuberosa, síndrome de Angelman y, rara vez, el síndrome de Down, si bien estos pacientes se distinguen con facilidad de los que padecen el tipo más común de autismo. Bolton y Griffiths hicieron la observación intrigante de que los rasgos autistas en personas con esclerosis tuberosa corresponden al hallazgo de tubérculos en el lóbulo temporal y DeLong y Heinz señalaron que los individuos con crisis epilépticas por esclerosis hipocámpica bilateral (pero no unilateral) pueden tener una deficiencia para desarrollar (o perder) la capacidad de lenguaje, así como para adquirir habilidades sociales después de un periodo de desarrollo normal, en forma similar al autismo idiopático.

Etiología y patología del autismo Las bases del autismo de la infancia son tan misteriosas en la actualidad como lo eran cuando las describieron Kanner y Asperger. Casi todos estos niños son de aspecto físico normal, excepto porque presentan una cabeza más grande que el promedio normal, aunque no experimentan ninguna otra anomalía somática. A pesar de algunos casos en los que el inicio de la regresión mental y conductual parece muy repentino, no hay una relación convincente entre factores ambientales y autismo, lo que incluye la vacunación contra sarampión-paperas-rubeola (MMR) que se menciona con frecuencia, exposición a mercurio y alergias alimentarias.

El EEG es normal, lo mismo que los resultados de los estudios de CT o MRI. Aún no ha podido interpretarse el significado de los cambios del vermis cerebeloso que en un principio informaron Courchesne y colaboradores (Filipek). En los pocos encéfalos examinados durante la necropsia no se hallaron lesiones de ninguno de los tipos ordinarios. En cinco encéfalos estudiados en cortes seriados por Bauman y Kemper se observaron pequeñez de las neuronas y aumento de la densidad de éstas en las regiones temporales mediales (hipocampo, subículo y corteza entorrinal), lo mismo que en la amígdala y los núcleos septales y los cuerpos mamilares. En una revisión subsecuente de la neuropatología, Kemper y Bauman concluyeron que tres cambios sobresalen: restricción del desarrollo normal de neuronas en el sistema límbico; una reducción del número de células de Purkinje que parece ser congénito y, en contraste con esto, cambios relacionados con la edad en el tamaño y número de neuronas en la banda diagonal de Broca (localizada en la región basal frontal septal), así como en los núcleos cerebelosos y oliva inferior. Los cambios relacionados con la edad se infirieron del estudio de cerebros de niños autistas que murieron a diferentes edades y dieron la apariencia de una afección progresiva o en curso que continúa hacia la vida adulta. Estos hallazgos concuerdan con el concepto de que el autismo es un trastorno del neurodesarrollo, pero permite sólo la especulación respecto de las características clínicas de la enfermedad. En muchos de los pacientes se detecta una concentración mayor de serotonina plaquetaria y sérica baja; asimismo, está reducida la oxitocina en suero. Aún no se aclara la importancia biológica de estos hallazgos. Varios grupos encontraron un gen en el cromosoma 7q y se piensa que confiere susceptibilidad a autismo. Se han implicado varios otros locus genéticos, sugestivos de que esta enfermedad refleja una acción recíproca entre polimorfismos en múltiples genes, tal vez influenciada por factores ambientales (Muhle y col.).

Curso, tratamiento y pronóstico La afección no es en esencia progresiva, aunque algunos sujetos comienzan a manifestar defectos adicionales en la percepción visual o auditiva a medida que crecen. En el caso típico o clásico, el pronóstico es poco alentador, aunque un grupo de niños menos afectados puede mostrar mejoría en las relaciones sociales y desempeño escolar con el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina, algunas veces en dosis muy pequeñas (DeLong; Filipek, comunicación personal). El péptido secretina ha suministrado diferentes resultados anecdóticos, pero éstos no se pudieron reproducir en un estudio controlado (Sandler y col.).

En fecha más reciente, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., fluoxetina y citalopram) mostraron cierto beneficio en el tratamiento de conductas repetitivas y cambios del ánimo. Se están prescribiendo ampliamente medicamentos de esta clase a niños autistas. Además, se han tratado con fármacos como la risperidona cambios conductuales importantes como actividades autolesivas, agresión y berrinches intensos. Casi representan un adelanto terapéutico cierto; empero, como lo señalaron Hollander y colegas en su revisión del tratamiento farmacológico del autismo, los pacientes estudiados se seleccionaron por la gravedad y tipo de sus síntomas; por esta razón, no cabe esperar que estos medicamentos ayuden a todos los individuos autistas.

Según Eisenberg, quien revisó muchos de los casos originales de Kanner y vigiló a otros muchos hasta la vida adulta, una tercera parte nunca habló y se mantuvo aislada desde el punto de vista social; otra tercera parte adquirió un lenguaje rudimentario desprovisto de valor comunicativo y los restantes fueron funcionales en diversos grados con un habla afectada, ampulosa y carente de colorido. Es en este último grupo, que representa los grados más leves del autismo, en el que se encuentran personalidades excéntricas, melancólicas, planas e incapaces de adaptarse desde el punto de vista social y habituados a evitar el contacto visual, pero que en ocasiones poseen ciertas aptitudes extraordinarias para la memoria, matemáticas, conocimientos prácticos, historia y ciencias. Rutter, que ha escrito con amplitud sobre este tema, señala que los factores pronósticos son el grado de trastorno del lenguaje y la inteligencia disminuida; los niños que no hablan hacia los cinco años de edad nunca aprenden a hacerlo bien.

Tratamiento del retraso mental

Como hay muy pocas posibilidades o ninguna de tratar la mayor parte de las enfermedades que tienen subyacente el retraso mental, y no hay manera de restaurar la función de un sistema nervioso que es subnormal desde el punto de vista del desarrollo, la finalidad es brindar asistencia a la planeación de los cuidados del paciente, su capacitación, educación y adaptación social. Los padres deben recibir orientación para establecer actitudes y esperanzas realistas. El consejo psiquiátrico y social puede ayudar a los familiares a conservar un apoyo gentil pero firme de modo que el paciente pueda adquirir, a la mayor medida posible, buenos hábitos de trabajo y personalidad adaptada.

La mayoría de los individuos que tienen un IQ mayor de 60 y ninguna otra anomalía se puede capacitar para que lleve una vida independiente: la educación escolar especial puede permitirles aprender destrezas útiles en una vocación. Deben buscarse y eliminarse en todo lo posible los factores sociales que contribuyen a los fracasos.

Si el IQ está por debajo de 20, es casi inevitable internar a estos pacientes en instituciones, ya que muy pocas familias pueden ofrecer los cuidados prolongados que requieren. Las instituciones avanzadas en esta asistencia suelen ser mejores que los hogares co-

munitarios, dado que ofrecen muchos más servicios (médicos, educacionales, recreativos). A menudo se requieren cuidados institucionales en los sujetos que exhiben coeficientes intelectuales de 20 a 50. Los pacientes de este grupo, si manifiestan un temperamento estable y se encuentran relativamente bien adaptados a la sociedad, pueden trabajar bajo supervisión, pero rara vez se vuelven independientes desde el punto de vista vocacional. En quienes es más acentuado el retraso, lo más que puede esperarse es la capacitación especial en la higiene y los cuidados propios.

Debe tenerse mucho cuidado cuando se recomiende el internamiento en una institución. Aunque es obvia la necesidad en los enfermos con retraso grave durante el primero o segundo años de la vida, los afectados con menor gravedad son difíciles de valorar a edad temprana. Como se señaló con anterioridad, las pruebas psicológicas no son dignas de confianza por sí solas. Es mejor observar a la persona durante cierto tiempo. Como se comenta en el capítulo 28, el método de valoración sugerido hace mucho tiempo por Fernald muestra una gran solidez, aunque en términos muy anticuados. Debe incluir obervaciones de: 1) los hallazgos físicos, médicos y neurológicos; 2) base familar; 3) historia del desarrollo; 4) progreso escolar o falta del mismo; 5) pruebas del desempeño; 6) conducta social; 7) eficiencia industrial; 8) desinhibición conductual, que en tiempos de Fernald se denominó “conducta moral”; y 9) inteligencia medida con pruebas psicológicas.

BIBLIOGRAFÍA

AICARDI J: *Epilepsy in Children*. New York, Raven Press, 1986.

AICARDI J, LEFEBVRE J, LERIQUE-KOECHLIN A: A new syndrome: Spasm in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 19:609, 1965.

ARMSTRONG DD: Review of Rett syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:843, 1997.

ASPERGER H: Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter. *Arch Psychiatr Nervenkrankh* 117:76, 1944.

BADAWI N, KURINEZUK J, KEOGH J, et al: Antepartum risk factors for new born encephalopathy. *Br Med J* 317:1549, 1988.

BAILEY A, LECOUTEUR A, GOTTESMAN A, et al: Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychol Med* 25:63, 1995.

BAKER RS, ROSS PA, BAUMAN RJ: Neurologic complications of the epidermal nevus syndrome. *Arch Neurol* 44:227, 1987.

BANKER BQ: Cerebral vascular disease in infancy and childhood: 1. Occlusive vascular disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 20:127, 1961.

BANKER BQ, BRUCE-GREGORIOS J: A neuropathologic study of diseases of the nervous system in the first year of life, in Thompson GH, Rubin IL, Bilenker RM (eds): *Comprehensive Management of Cerebral Palsy*. New York, Grune & Stratton, 1982, pp 25–31.

BANKER BQ, LARROCHE J-C: Periventricular leukomalacia of infancy. *Arch Neurol* 7:386, 1962.

BARKER E, WRIGHT K, NGUYEN K, et al: Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 236:1100, 1987.

BARLOW CF: *Mental Retardation and Related Disorders*. Philadelphia, Davis, 1978.

BAUMAN M, KEMPER TL: Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 35:866, 1985.

BENSON JWI, HAYWARD C, OSBORNE J, et al: Multicentre trial of ethamsylate for prevention of periventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Lancet* 2:1297, 1986.

BERG BO (ed): *Principles of Child Neurology*. New York, McGraw-Hill, 1996.

BEUREN AJ, APITZ J, HARMJANZ D: Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 26:1235, 1962.

BIELSCHOWSKY M: Über tuberose Sklerose and ihre Beziehungen zur Recklinghausenschen Krankheit. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 26:133, 1914.

BOLTON PF, GRIFFITHS PD: Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 349:392, 1997.

BOTTO LD, MOORE CA, KHOURY MJ, ERICKSON JD: Neural-tube defects. *N Engl J Med* 341:1509, 1999.

BRADLEY WG, RICHARDSON J, FREW IJC: The familial association of neurofibromatosis, peroneal muscular atrophy, congenital deafness, partial albinism and Axenfeld’s defect. *Brain* 97:521, 1974.

BRETT EM (ed): *Paediatric Neurology*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1997.

CHAPLIN ER, GOLDSTEIN GW, MYERBERG DZ, et al: Posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant. *Pediatrics* 65:901, 1980.

CHAPMAN PH: Congenital intraspinal lipomas: Anatomic considerations and surgical treatment. *Childs Brain* 9:37, 1982.

CHAPMAN PH, DAVIS KR: Surgical treatment of spinal lipomas in childhood, in Raimondi AJ (ed): *Concepts in Pediatric Neurosurgery*. Munich, Karger, 1983.

CICERO S, CURCIO P, PAPAGEORGIOU A, et al: Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: An observational study. *Lancet* 358:1665, 2001.

COBB S: Haemangioma of the spinal cord associated with skin naevi of the same metamere. *Ann Surg* 62:641, 1915.

COGAN DC: A type of congenital ocular motor apraxia presenting jerky head movements. *Trans Am Acad Ophthalmol* 56:853, 1952.

COLLET JP, VANASSE M, MARIOS P, et al: Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: A randomised multicentre trial. *Lancet* 357:582, 2001.

COURCHESNE E, YEUNG-COURCHESNE R, PRESS GA, et al: Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 318: 1349, 1988.

COWAN F, RUTHERFORD M, GROENENDAAL F, et al: Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 361:736, 2003.

CRÉANGE A, ZELLER J, ROSTAING-RIGATTIEREI S, et al: Neurologic complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain* 122:473, 1999.

CRINO P: Bourneville and Taylor: A developing story. *Ann Neurol* 52:6, 2002.

CROWE FW: Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis. *Ann Intern Med* 61:1142, 1964.

CROWE FW, SCHULL WJ, NEEL JV: *A Clinical, Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1956.

DELONG GR: Autism: New data suggest a new hypothesis. *Neurology* 52: 911, 1999.

DELONG GR, HEINZ ER: The clinical syndrome of early-life bilateral hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 42:11, 1997.

DEMYER MK: Infantile autism: Patients and families. *Curr Probl Pediatr* 12:1, 1982.

DENNIS J: Neonatal convulsions: Aetiology, late neonatal status and long-term outcome. *Dev Med Child Neurol* 20:143, 1978.

DUFFNER PK, COHEN ME, SEIDEL G, SHUCARD DW: The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology* 39: 373, 1989.

DUNN HG, MACLEOD PM: Rett syndrome: Review of biological abnormalities. *Can J Neurol Sci* 28:16, 2001.

DYKEN P, KRAWIECKI N: Neurodegenerative diseases of infancy and childhood. *Ann Neurol* 13:351, 1983.

EISENBERG L: The autistic child in adolescence. *Am J Psychiatry* 112:607, 1965.

ELDRIDGE R: Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma, in Riccardi VM, Mulvihill JJ (eds): *Advances in Neurology*. Vol 29: *Neurofibromatosis (Von Recklinghausen Disease)*. New York, Raven Press, 1981, pp 57–65.

ERZURUM S, KALAVSKY SM, WATANAKUNAKORN C: Acute cerebellar ataxia and hearing loss as initial symptoms of infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 40:760, 1983.

EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY: Children born to women with HIV-1 infection: Natural history and risk of transmission. *Lancet* 337:253, 1991.

EVRARD PH, DE SAINT-GEORGES P, KADHIM H, et al: Pathology of prenatal encephalopathies, in French JH, Harel S, Casaer P (eds): *Child Neurology and Developmental Disabilities*. Baltimore, Brookes, 1989.

FENICHEL GM: Hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn. *Arch Neurol* 40:261, 1983.

FENICHEL GM: *Neonatal Neurology*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990.

FILIPEK PA: Quantitative magnetic resonance imaging in autism: The cerebellar vermis. *Curr Opin Neurol* 8:134, 1995.

FITZPATRICK TB, SZABO G, HORI Y, et al: White leaf-shaped macules, earliest visible sign of tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 98:1, 1968.

FORD FR: *Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence*, 6th ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1973.

FOWLER KB, STAGNO S, PASS RF, et al: The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 326:663, 1992.

FREUD S: *Infantile Cerebral Paralysis*. Russin LA (trans). Coral Gables, FL, University of Miami Press, 1968.

FRIEDLAND R, YAHR MD: Meningoencephalopathy secondary to infectious mononucleosis: Unusual presentation with stupor and chorea. *Arch Neurol* 34:186, 1977.

FRITH U(ed): *Autism and Asperger Syndrome*. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1991.

GALLER JR: Malnutrition: A neglected cause of learning failure. *Postgrad Med* 80:225, 1986.

GARCIA CA, DUNN D, TREVOR R: The lissencephaly (agyria) syndrome in siblings. *Arch Neurol* 35:608, 1978.

GASTAUT H, POIRIER F, PAYAN H, et al: HHE syndrome: Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy. *Epilepsia* 1:418, 1960.

GELLIS SB, FEINGOLD M, RUTMAN JY: *Mental Retardation Syndromes*. Washington, DC, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1968.

GILLBERG C: Asperger syndrome in 23 Swedish children. *Dev Med Child Neurol* 31:520, 1989.

GOLD AP, FREEMAN JM: Depigmented nevi, the earliest sign of tuberous sclerosis. *Pediatrics* 35:1003, 1965.

GOLDEN JA, NIELSEN GP, POBER BR, et al: The neuropathology of Williams syndrome: Report of a 35-year-old man with presenile beta/A4 amyloid plaques and neurofibrillary tangles. *Arch Neurol* 52:209, 1995.

GOMEZ MR: *Tuberous Sclerosis*. New York, Raven Press, 1979.

GOMEZ MR: *Neurocutaneous Disease (A Practical Approach)*. Boston, Butterworth, 1987.

GOMEZ MR, KUNTZ NL, WESTMORELAND BF: Tuberous sclerosis, early onset of seizures, and mental subnormality: Study of discordant homozygous twins. *Neurology* 32:604, 1982.

GORLIN RS, PINDBORG JJ, COHEN MM JR: *Syndromes of the Head and Neck*. New York, McGraw-Hill, 1976.

GREGG NM: Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Austr* 3:35, 1941.

GUERRINI R, MORO F, ANDERMANN E, et al: Nonsyndromic mental retardation and cryptogenic epilepsy in women with *doublecortin* gene mutations. *Ann Neurol* 54:30, 2004.

HACK M, TAYLOR G, KLEIN N, et al: School-age outcomes in children with birth weight under 750 g. *N Engl J Med* 331:753, 1994.

HADDOW JE, PALOMAKI GE, KNIGHT GJ, et al: Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med* 327:588, 1992.

HAGBERG B: Rett syndrome: Clinical and biological mysteries. *Acta Paediatr* 84:971, 1995.

HAGBERG B, AICARDI J, DIAS K, et al: A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand movements in girls: Rett's syndrome. *Ann Neurol* 14:471, 1983.

HAGBERG B, HAGBERG G: Prenatal and perinatal risk factors in a survey of 681 Swedish cases, in Stanley FJ, Alberman ED (eds): *The Epidemiology of the Cerebral Palsies*. Vol 10. London, Spastics International, 1984.

HAGBERG B, HAGBERG G, OLOW I: The changing panorama of cerebral palsy in Sweden, 1954–1976: II. Analysis of the various syndromes. *Acta Paediatr Scand* 64:193, 1975.

HALPERIN JJ, WILLIAMS RS, KOLODNY EH: Microcephaly vera, progressive motor neuron disease and nigral degeneration. *Neurology* 32:317, 1982.

HARDING AE: *The Hereditary Ataxias and Related Disorders*. New York, Churchill Livingstone, 1984.

HARDY JB: Clinical and developmental aspects of congenital rubella. *Arch Otolaryngol* 98:230, 1973.

HARPER JR: True myoclonic epilepsy in childhood. *Arch Dis Child* 43:28, 1968.

HARRIËTTE TF, VAN DER ZWAAG B, CRUYSBERG J, et al: Möbius syn-drome redefined. A syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology* 61:327, 2003.

HAYWARD JC, TITELBAUM DS, CLANCY RC, et al: Lissencephalypachygyria associated with congenital cytomegalovirus infection. *J Child Neurol* 6:109, 1991.

HAYWOOD HC, WACHS TD: Intelligence, cognition, and individual differences, in Begal MJ, Haywood HC, Garber HL (eds): *Psychosocial Influences in Retarded Performance*. Vol I. Baltimore, University Park Press, 1981.

HENDERSON JL: The congenital facial diplegia syndrome: Clinical features, pathology and etiology. *Brain* 62:381, 1939.

HERSKOWITZ J, ROSMAN P, WHELLER CB: Colpocephaly: Clinical, radiologic and pathogenetic aspects. *Neurology* 35:1594, 1985.

HOEFNAGEL D, PENRY JK: Partial facial paralysis in young children. *N Engl J Med* 262:1126, 1960.

HOLLANDER E, PHILLIPS AT, YEH C: Targeted treatment for symptom domains in child and adolescent autism. *Lancet* 362:732, 2003.

HOLMES LB, MOSER HW, HALLDRÓSSON S, et al: *Mental Retardation: An Atlas of Diseases with Associated Physical Abnormalities*. New York, Macmillan, 1972.

HUR JJ: Review of research on therapeutic interventions for children with cerebral palsy. *Acta Neurol Scand* 91:427, 1995.

HUTTENLOCHER PR, HAPKE RJ: A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 28:699, 1990.

HUTTO C, PARKS WP, LAI S, et al: A hospital-based prospective study of perinatal infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 118:347, 1991.

INTERNATIONAL PHVD DRUG TRIAL GROUP: International randomized controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthemorrhagic ventricular dilatation in infancy. *Lancet* 352:433, 1998.

JABLONSKI S: *Dictionary of Syndromes and Eponymic Diseases*, 2nd ed. Malabar, FL, Krieger, 1991.

JANZ D, DAM M, RICHENS A, et al (eds): *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York, Raven Press, 1982.

JOHNSON KP: Viral infections of the developing nervous system, in Thompson RA, Green JR (eds): *Advances in Neurology*. Vol 6. New York, Raven Press, 1974, pp 53–67.

JONES KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1988.

KALTER H, WARKANY J: Congenital malformations: Etiologic factors and their role in prevention. *N Engl J Med* 308:424, 1983.

KANDA T, ODA M, YONEZAWA M, et al: Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum. *Brain* 113:1025, 1990.

KANNER L: Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2:217, 1943.

KATO M, DOBYN WB: Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet* 12(Suppl 1):89, 2003.

KEMPER TL, BAUMAN M: Neuropathology of autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 57:645, 1998.
KINSBOURNE M: Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 25:271, 1962.
KLINE MW, SHEARER WT: Impact of human immunodeficiency virus infection on women and infants. *Infect Dis Clin North Am* 6:1, 1992.
KNIGHT SJ, REGAN R, NICOD A, et al: Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 354:1676, 1999.
KRISHNAMOORTHY KS, KUEHNLE KJ, TODRES ID, DELONG GR: Neurodevelopmental outcome of survivors with posthemorrhagic hydrocephalus following grade II neonatal intraventricular hemorrhage. *Ann Neurol* 15:201, 1984.
LANDRIEU P: Approches de la pathologic cerebelleuse chronique chez l'enfant. *Rev Neurol (Paris)* 149:776, 1993.
LECOUTEUR A, BAILEY A, GOODE S, et al: A broader phenotype of autism: The clinical spectrum in twins. *J Child Psychol Psychiatry* 37:785, 1996.
LEMIEUX BG: Chromosome-linked disorders, in Swaiman K (ed): *Pediatric Neurology: Principles and Practice*, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1994, pp 357–419.
LEVENE MI, GRINDULIS H, SANDS C, MOORE JR: Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1:67, 1986.
LEVINE DN, FISHER MA, CAVINESS VS JR: Porencephaly with microgyria: A pathologic study. *Acta Neuropathol (Berl)* 29:99, 1974.
LEWIS EO: Types of mental deficiency and their social significance. *J Ment Sci* 79:298, 1933.
LICHTENSTEIN BW: Neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease of the nervous system). *Arch Neurol Psychiatry* 62:822, 1949.
LORBER J: Spina bifida cystica: Results of treatment of 270 cases with criteria for selection in the future. *Arch Dis Child* 47:854, 1972.
LORBER J, PRIESTLEY BL: Children with large heads: A practical approach to diagnosis in 557 children with special reference to 109 children with megalencephaly. *Dev Med Child Neurol* 23:494, 1981.
LOSNER RR, GLENN GM, WALTHER M, et al: von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361:2059, 2003.
LUBS HA: A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 21:231, 1969.
LYNN RB, BUCHANAN DC, FENICHEL GM, FREEMAN FR: Agenesis of the corpus callosum. *Arch Neurol* 37:444, 1980.
LYON G, EVRARD PH: *Neuropediatrie*. Paris, Masson, 1987.
MARSHALL PC, BRETT EM, WILSON J: Myoclonic encephalopathy of childhood (the dancing eye syndrome): A long-term follow-up study. *Neurology* 28:348, 1978.
MARTIN JP, BELL JA: A pedigree of mental defect showing sex linkage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 6:154, 1943.
MARTUZA RL, ELDRIDGE R: Neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). *N Engl J Med* 318:684, 1988.
MEDICAL TASK FORCE ON ANENCEPHALY: The infant with anencephaly. *N Engl J Med* 322:669, 1990.
MILUNSKY A: Prenatal detection of neural tube defects: VI. Experience with 20,000 pregnancies. *JAMA* 244:2731, 1980.
MOCHIDA GH, WALSH CA: Genetic basis of developmental malformations of the cerebral cortex. *Arch Neurol* 61:637, 2004.
MOLONEY DM, WALL SA, ASHWORTH GJ, et al: Prevalence of Pro250Arg mutation of fibroblast growth factor receptor in coronal craniosynostosis. *Lancet* 349:1059, 1997.
MUHLE R, TRENTACOSTE SV, RAPIN I: The genetics of autism. *Pediatrics* 113:472, 2004.
MYERS RE: Experimental models of perinatal brain damage: Relevance to human pathology, in Glueck L (ed): *Intrauterine Asphyxia and the Developing Fetal Brain*. Bethesda, MD, Year Book, 1977, pp 37–97.
NAIDU S: Rett syndrome: A disorder affecting early brain growth. *Ann Neurol* 42:3, 1997.
NELLHAUS G: Head circumference from birth to 18 years. *Pediatrics* 41: 106, 1968.
NELSON KB, ELLENBERG JH: Antecedents of cerebral palsy. *N Engl J Med* 315:81, 1986.
NEUL JL, ZOGHBI HY: Rett syndrome: A prototypical neurodevelopmental disorder. *Neuroscientist* 10:118, 2004.
NICKERSON E, GREENBERG F, KEATING MT, et al: Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90% of patients with Williams syndrome. *Am J Hum Genet* 56:1156, 1995.
NISHIKAWA M, SAKAMOTO H, HAKURA A, et al: Pathogenesis of Chiari malformation: A morphometric study of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg* 86:40, 1997.
NISSENKORN A, MICHELSON M, BEN-ZEEV B, LERMAN-SAGIE T: Inborn errors of metabolism. A cause of abnormal brain development. *Neurology* 56:1265, 2001.
NOKELAINEN P, FLINT J: Genetic effects on human cognition: Lessons from the study of mental retardation syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:287, 2001.
O'CONNOR N, HERMELIN B: Cognitive defects in children. *Br Med Bull* 27:227, 1971.
OHTAHARA S: Seizure disorders in infancy and childhood. *Brain Dev* 6: 509, 1984.
OUNSTED C, LINDSAY J, RICHARDS P (eds): *Temporal Lobe Epilepsy, 1948–1986: A Biological Study*. London, Keith Press, 1987.
PANG D, WILBERGER JE: Tethered cord syndrome in adults. *J Neurosurg* 57:32, 1982.
PENROSE LS: *The Biology of Mental Defect*. New York, Grune & Stratton, 1949.
PIAGET J: *The Origins of Intelligence in Children*. New York, International Universities Press, 1952.
PROBER CG, GERSON AA: Medical management of newborns and infants born to human immunodeficiency virus-seropositive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 10:684, 1991.
PULSIFER MB: The neuropsychology of mental retardation. *J Int Neuropsychol Soc* 2:159, 1996.
PURPURA DP: Normal and aberrant neuronal development in the cerebral cortex of human fetus and young infant, in Buchwald NA, Brazier MA (eds): *Brain Mechanisms in Mental Retardation*. New York, Academic Press, 1975, pp 141–171.
RAPIN I: Autism. *N Engl J Med* 337:97, 1997.
RENPENNING H, GERARD JW, ZALESKI WA, et al: Familial sex-linked mental retardation. *Can Med Assoc J* 87:954, 1962.
RICCARDI VM: Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 305: 1617, 1981.
RICCARDI VM, MULVIHILL JJ (eds): *Advances in Neurology*. Vol 29: *Neurofibromatosis (Von Recklinghausen Disease)*. New York, Raven Press, 1981.
ROACH ES, WILLIAMS OP, LASTER DW: Magnetic resonance imaging in tuberous sclerosis. *Arch Neurol* 44:301, 1987.
ROSMAN NP, PEARCE J: The brain in neurofibromatosis. *Brain* 90:829, 1967.
ROSS ME, WALSH CA: Human brain malformations and their lessons for neuronal migration. *Ann Rev Neurosci* 24:1041, 2001.
ROTZEN HJ, PATTERSON D: Down's syndrome. *Lancet* 361:1281, 2003.
ROUSSEAU F, HEITZ D, BIANCALANA V, et al: Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *N Engl J Med* 325:1674, 1991.
RUTTER M: Infantile autism and other pervasive developmental disorders, in Rutter M, Taylor EA, Hersov LA (eds): *Child and Adolescent Psychiatry: Modern Approaches*, 3rd ed. Oxford, England, Blackwell, 1994.
SANDLER AD, SUTTON KA, DEWEESE J, et al: Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Engl J Med* 341:1801, 1999.
SARNAT HB, SARNAT MS: Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 33:696, 1976.
SCHREIER H, RAPIN I, DAVIS J: Familial megalencephaly or hydrocephalus? *Neurology* 24:232, 1974.
SCOTTISH LOW BIRTHWEIGHT STUDY: II. Language attainment, cognitive status and behavioral problems. *Arch Dis Child* 67:682, 1992.
SHAPIRO LR: The fragile X syndrome: A peculiar pattern of inheritance. *N Engl J Med* 325:1736, 1991.

SHERR EH: The ARX story (epilepsy, mental retardation, autsim, and cerebral malformations): One gene leads to many phenotypes. *Curr Opin Pediatr* 15:567, 2003.

SHILLITO J JR, MATSON DD: Craniosynostosis: A review of 519 surgical patients. *Pediatrics* 41:829, 1968.

SHORT MP, ADAMS RD: Neurocutaneous diseases, in Fitzpatrick TB et al (eds): *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1993, pp 2249–2290.

SHUMAN RM, SELEDNIK LJ: Periventricular leukomalacia. *Arch Neurol* 37:231, 1980.

SINHA S, DAVIES J, TONER N, et al: Vitamin E supplementation reduces frequency of periventricular hemorrhage in very premature babies. *Lancet* 1:466, 1987.

SMITH DW: Recognizable patterns of human malformation: Genetic, embryologic, and clinical aspects. *Major Probl Clin Pediatr* 7:1, 1970.

SOLOMON LM, ESTERLEY NB: Epidermal and other congenital organoid nevi. *Curr Probl Pediatr* 6:1, 1975.

TAYLOR M, DAVID AS: Agenesis of the corpus callosum: A United Kingdom series of 56 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:131, 1998.

THOMAS GH: High male:female ratio of germ line mutations: An alternative explanation for postulated gestational lethality in males with Xlinked dominant disorders. *Am J Hum Genet* 58:1364, 1996.

VAN DER HOEVE J: Eye symptoms of tuberous sclerosis of the brain. *Trans Ophthalmol Soc UK* 40:329, 1920.

VOLKMAR FR, COHEN DJ: Neurobiologic aspects of autism. *N Engl J Med* 318:1390, 1988.

VOLPE JJ: *Neurology of the Newborn*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1995.

VOLPE JJ: Intraventricular hemorrhage in the premature infant: Current concepts, parts I and II. *Ann Neurol* 25:3, 109, 1989.

WEBER F, PARKES R: Association of extensive haemangiomatous naevus of skin with cerebral (meningeal) haemangioma, especially cases of facial vascular naevus with contralateral hemiplegia. *Proc R Soc Med* 22:25, 1929.

WELLER TH: Cytomegaloviruses: The difficult years. *J Infect Dis* 122:532, 1970.

WELLER TH: The cytomegaloviruses: Ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *N Engl J Med* 285:267, 1971.

WILLIAMS JC, BARRATT-BOYES BG, LOWE JB: Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 24:1311, 1961.

WILSON GS, DESMOND MM, VERNIAND W: Early development of infants of heroin-addicted mothers. *Am J Dis Child* 126:457, 1973.

WINICK M: *Malnutrition and Brain Development*. New York, Oxford University Press, 1976.

WOHLWILL FJ, YAKOVLEV PI: Histopathology of meningofacial angiomatosis (Sturge-Weber's disease). *J Neuropathol Exp Neurol* 16:341, 1957.

WYBURN-MASON R: *Vascular Abnormalities and Tumors of the Spinal Cord and Its Membranes*. St Louis, Mosby, 1944.

YAKOVLEV PI, GUTHRIE RH: Congenital ectodermoses (neurocutaneous syndromes) in epileptic patients. *Arch Neurol Psychiatry* 26:1145, 1931.

YAKOVLEV PI, WADSWORTH RC: Schizencephalies: A study of the congenital clefts in the cerebral mantle. *J Neuropathol Exp Neurol* 5:116, 169, 1946.

ZUPAN V, GONZALEZ P, LACAZE-MASMONTEIL T, et al: Periventricular leukomalacia: Risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol* 38:1061, 1996.

CAPÍTULO 39

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL SISTEMA NERVIOSO

El adjetivo *degenerativo* no resulta muy atractivo para el neurólogo moderno. Por un lado tiene una connotación desagradable, extramédica, que se refiere a un estado moral tórpido o conducta desviada. Lo que es más importante, no es un término satisfactorio desde el punto de vista médico puesto que implica una declinación inexplicable desde un grado previo de normalidad hasta un nivel más bajo de la función, una concepción ambigua de la enfermedad que no satisface al teórico ni al científico.

Cada vez cobra más fuerza la evidencia de que muchas de las enfermedades que se incluyen en esta temática dependen de factores genéticos o que por lo menos aparecen en más de un miembro de la misma familia, en cuyo caso se designan con más propiedad como *trastornos heredodegenerativos*. Aún son más las enfermedades que no difieren de ninguna manera fundamental de las heredodegenerativas, que ocurren de manera esporádica, es decir, como casos aislados en familias determinadas. En 1902, Gowers sugirió el término *abiotrofia* para las enfermedades de este tipo, con lo que quiso significar "falta de rendimiento vital" de las neuronas afectadas que resulta en su muerte prematura. Este concepto abarca una hipótesis aún sin comprobación de que el envejecimiento y los cambios degenerativos de las células se basan en el mismo proceso. Es comprensible que los neuropatólogos contemporáneos se resistan a atribuir al simple envejecimiento los diversos procesos de las enfermedades celulares que se revelan de manera constante gracias a las técnicas ultraestructurales y genético-moleculares.

El lector puede sentirse perplejo ante el empleo inconsistente de los términos *atrofia* y *degeneración*, ambos aplicados a enfermedades de esta categoría. Spatz afirmó que son diferentes, con bases histopatológicas puras. La palabra *atrofia* especifica agotamiento gradual y pérdida de un sistema de neuronas que no deja en su camino productos de degradación sino sólo gliosis fibrosa con células escasas. El término *degeneración* se refiere a un proceso más rápido de desintegración neuronal, de la mielina o los tejidos, cuyos productos de degradación desencadenan una reacción más enérgica de fagocitosis y astrogliosis celular. Las diferencias se encuentran tanto en la rapidez como en el tipo de desintegración. Tiene cierto interés que algunas de las enfermedades que se caracterizan por degeneración, en el sentido que Spatz atribuyó al término, son, en realidad, como se demostró, de origen metabólico, en tanto que aún no es posible probar una base metabólica para muy pocas de las atróficas puras.

Existen también, dentro de la memoria reciente, varios ejemplos de enfermedades que antes se clasificaban como degenerativas pero que ahora se sabe tienen una base metabólica, tóxica o nutricional, o se deben a un "virus lento" o un agente no vírico transmisible. Parece razonable esperar que cada vez más enfermedades cuyas causas se desconocen en la actualidad encuentren su lugar en estas categorías conforme los conocimientos se incrementen.

Como se indica en el capítulo 29, en el envejecimiento, más de la mitad del ciclo de vida normal del organismo comprende un deterioro lento del funcionamiento orgánico. Estos cambios en el sistema nervioso se manifiestan en cada sistema sensorial y motor y en todas las funciones cerebrales. En teoría, la base de estas alteraciones del envejecimiento se encuentra en la neurona, pero no se conoce por completo. Un problema fundamental es diferenciar estos deterioros del envejecimiento de una enfermedad degenerativa. Cuando esta última hace su aparición en la vida adulta, debe asumirse que su manifestación se modifica en cierto grado por los fenómenos del ciclo de vida —la función del paciente es una estructura de ambos procesos. Su separación tiene una importancia fundamental en el diagnóstico y la terapéutica.

En los últimos años se acopió mucha información nueva y esencial sobre las alteraciones biológicas que conducen a la muerte y disfunción neuronal por medio de la investigación de las formas hereditarias de las enfermedades degenerativas. La aplicación de las técnicas de genética molecular al campo de las enfermedades neurodegenerativas ha proporcionado resultados sorprendentes. Incluso cuando las formas hereditarias de un padecimiento degenerativo son raras en comparación con los tipos esporádicos y no concuerdan por completo en sus bases clínicas con la enfermedad idiopática, los principios generales de la biología celular descubrieron mecanismos comunes tanto de las formas esporádicas como de las familiares del mismo trastorno. Este enfoque parece muy prometedor para tratar con eficacia lo que hasta ahora se consideran enfermedades progresivas e incurables. Por estas razones, y debido a que los neurólogos bien informados deben contar con ciertos conocimientos de este campo en evolución, en este capítulo se insiste más en las mutaciones que causan estados neurológicos degenerativos de lo que se insistió en ediciones previas del libro.

A partir de este énfasis, se propuso clasificar todas las enfermedades degenerativas según sus anormalidades genéticas y moleculares. Sin embargo, cuando se observa la diversidad de cambios patológicos que pueden acompañar a una anormalidad génica aparentemente unitaria o, a la recíproca, la diversidad de defectos genéticos que pueden sustentar un fenotipo, este tipo de clasificación, si bien es informativo, no resulta práctico para el clínico. En otras palabras, la costumbre de crear nuevas categorías de enfermedades a fin de incluir todas las alteraciones moleculares y anatomopatológicas que acompañan a un tipo particular de degeneración neuronal no ofrece grandes ventajas en la práctica clínica. Después de todo, el paciente no se queja de una enfermedad celular particular. Los autores consideran que el único enfoque válido para el clínico es el que prioriza las constelaciones de características clínicas. Para reafirmar lo dicho, en tanto no llegue el momento en que se conozca la causa de las enfermedades degenerativas neurológicas, se requiere contar con un nombre y un sitio disponibles para un grupo de enfermedades sin una causa conocida y que sólo se unifican por el atributo común de una desintegración gradual y progresiva de una parte o varias del sistema nervioso. En deferencia a la costumbre tradicional, estas enfermedades se reúnen aquí bajo el rubro de *enfermedades degenerativas*. No obstante, como se mencionó, el clínico erudito debe conocer las enfermedades que se atribuyen por completo a una mutación génica y asimismo los esfuerzos que se llevan a cabo para comprender los mecanismos celulares descubiertos como resultado del estudio de las formas genéticas de una enfermedad neurológica.

Características clínicas generales de las enfermedades degenerativas

Las enfermedades que se incluyen en la categoría degenerativa muestran dos características sobresalientes: *1) tienden a afectar partes específicas o sistemas funcionales del sistema nervioso y, 2) se inician de manera insidiosa, después de un periodo prolongado*

de funcionamiento normal del sistema nervioso, para seguir luego un curso progresivo y gradual que continúa durante muchos años, con frecuencia una década o más. En cuanto a su evolución temporal, estas enfermedades difieren de la mayor parte de los trastornos metabólicos y víricos lentos. Suele ser imposible asignar una fecha de inicio. En ocasiones, el paciente o sus familiares proporcionan un antecedente del comienzo repentino de incapacidad, en particular si coincidió con los síntomas iniciales cierta lesión, infección, procedimiento quirúrgico o algún otro acontecimiento memorable. Con frecuencia, un interrogatorio bien dirigido revela que el paciente o la familia reconocieron algún estado preexistente cuyos síntomas sutiles se presentaron durante un tiempo pero llamaron poco la atención. Una pregunta que no es posible responder con absoluta certeza es si un traumatismo u otra situación estresante pueden originar o agravar una enfermedad degenerativa. Cualquiera que lo afirme de otra manera debe proporcionar pruebas que en la actualidad forman parte de las anécdotas. En lugar de ello, por su naturaleza verdadera, estos procesos patológicos degenerativos al parecer se presentan como hechos nuevos, sin relación con acontecimientos precedentes conocidos, y sus expresiones sintomáticas son hechos tardíos en el proceso patológico que sólo ocurren cuando el grado de pérdida neuronal compromete al "factor de seguridad", o lo excede, en el funcionamiento de un sistema neuronal particular. Otra característica común de todos los estados neurodegenerativos es la irreversibilidad de las manifestaciones clínicas.

La *ocurrencia familiar* de una enfermedad encierra gran importancia, pero debe insistirse en que a menudo esta información es difícil de obtener en el primer contacto con el paciente. La familia podría ser pequeña o muy diseminada, de modo que el individuo desconoce el estado de salud de los miembros restantes. El paciente o sus parientes pueden avergonzarse de admitir que una enfermedad neurológica "mancilló" a la familia. Más aún, quizá no se perciba que la enfermedad es hereditaria si otros miembros de la familia padecen una forma mucho más grave o menos grave del trastorno que el paciente. En este último caso a veces sólo el examen cuidadoso de los otros miembros de la familia descubre la presencia de una enfermedad hereditaria. Empero, debe recordarse que la ocurrencia familiar de una enfermedad no siempre significa que se herede, puesto que más bien podría indicar que más de un miembro de la familia se expuso al mismo agente infeccioso o tóxico.

Como regla, las enfermedades degenerativas del sistema nervioso siguen una *evolución progresiva irrefrenable* y, con pocas excepciones, no se modifican por ninguna de las medidas médicas y quirúrgicas, de modo que afrontar el caso de un paciente con este tipo de enfermedad puede representar una experiencia angustiante para todos los que participen. No obstante, algunas de estas enfermedades se caracterizan por periodos prolongados de estabilidad; más aún, algunos síntomas (p. ej., los de la enfermedad de Parkinson) pueden aliviarse mediante el tratamiento hábil, y el interés y el consejo del médico pueden ser de gran utilidad en estos casos.

Aspectos patológicos y patogénicos generales

Numerosas enfermedades degenerativas se caracterizan por *afección selectiva de sistemas de neuronas relacionados desde los puntos de vista anatómico y fisiológico*. Este aspecto lo ejemplifican la esclerosis lateral amiotrófica, en la que el proceso patológico se limita a las motoneuronas de la corteza cerebral, el tallo cerebral y la médula espinal, y ciertas formas de ataxia progresiva, en las que sólo las células de Purkinje del cerebelo se afectan. Podrían citarse otros muchos ejemplos (como la ataxia de Friedreich y la enfermedad de Parkinson) en los que varios sistemas neuronales separados se desintegran y otros quedan indemnes. Por tanto estas enfermedades degenerativas se denominan *atrofias sistémicas* o *atrofias neuronales sistémicas*. A pesar de lo anterior, la vulnerabilidad selectiva de ciertos sistemas de neuronas no es una propiedad exclusiva de las enfermedades degenerativas: diversos procesos patológicos de causa identificada tienen efectos circunscritos semejantes sobre el sistema nervioso. Por ejemplo, la toxina de la difteria afecta de manera selectiva la mielina de los nervios periféricos cercanos a los ganglios espinales y el triortocresilfosfato afecta tanto los fascículos corticoespinales de la médula espinal como las motoneuronas espinales. Otros ejemplos son la vulnerabilidad especial de las células de Purkinje a la hipertermia, la de las células granulocerebelosas a los compuestos de metilmercurio, la de las neuronas de los núcleos basales al manganeso y la de las neuronas del hipocampo a la anoxia. Por otra parte, en la enfermedad de Alzheimer y algunas otras afecciones degenerativas, las alteraciones anatomopatológicas son un poco menos selectivas y más difusas, pero bastante restringidas a neuronas de la corteza cerebral. Incluso entonces, hay una propensión temprana a incluir ciertas neuronas, en particular las del hipocampo y estructuras relacionadas.

Como se podría esperar de cualquier proceso patológico que se basa en el agotamiento lento y la pérdida de las neuronas, no sólo los cuerpos celulares desaparecen sino también sus dendritas, axones y vainas de mielina, un fenómeno que no se acompaña de respuesta tisular o celular intensas debido a la lentitud del proceso. Por tanto el líquido cerebroespinal (CSF) muestra pocos cambios, si acaso un ligero incremento del contenido de proteínas. Más aún, como estas enfermedades siempre ocasionan pérdida tisular (más que neoformación tisular, como ocurre con las neoplasias y las inflamaciones), el *examen radiológico no revela ningún cambio o reducción volumétrica* (*atrofia*), con el aumento correspondiente del tamaño de los compartimientos del CSF. Estos hallazgos radiológicos ayudan a distinguir entre las atrofias neuronales y las otras grandes clases de enfermedad progresiva del sistema nervioso, como tumores, infecciones y otros procesos de tipo inflamatorio.

Los términos *atrofia* y *degeneración* describen fenómenos que se manifiestan en sistemas o subgrupos de neuronas y se aplican a toda la clase de enfermedades degenerativas del sistema nervioso, tanto a los tipos esporádicos como los genéticos. A nivel celular, la muerte de células individuales se caracteriza por varios procesos. Se tomó de la embriología el término *apoptosis* para explicar muchos de los diversos mecanismos que conducen a la degeneración neuronal. El significado original del término se refiere a la muerte celular que ocurre de manera natural durante el desarrollo e incluye la expresión de genes que causan una reducción del número de neuronas en un tiempo corto (es decir, muerte celular "programada"), que no deja huella de una reacción patológica. El proceso de degeneración neuronal patológica es muy diferente porque se refiere a una serie de cambios en neuronas maduras que ocurre durante un periodo prolongado, conduce a la muerte de la célula y suele dejar una cicatriz glial discreta. En muchos modelos, este proceso incluye la activación de genes de muerte celular programada, aunque el curso del tiempo y la morfología celular no son apoptósicos en el sentido original del término. Es probable que aparte de la muerte celular programada han de resultar fundamentales otros mecanismos para comprender las enfermedades degenerativas y cada vez es más obvio que las características clínicas de dichos estados se manifiestan incluso antes que ocurra la destrucción celular. Por ejemplo, son características de similar importancia la interferencia con el señalamiento sináptico y la disfunción de células gliales de apoyo.

Para concluir, en el comentario siguiente resultará obvio que un tema común en el estudio moderno de las enfermedades degenerativas es el de la agregación de proteínas celulares normales como amiloide, sinucleína, ubicuitina y huntingtina. En algunos casos la proteína se produce en exceso como resultado del simple hecho de la triplicación o actividad excesiva de su gen; en otros, la segmentación enzimática de una proteína pre-

cursora normal forma un producto con propiedades físicas que conducen a la agregación (como sucede con el amiloide en la enfermedad de Alzheimer) o, en varios más, pueden fallar los mecanismos normales que eliminan la proteína y dar por resultado la acumulación de una proteína celular normal. Por estas razones, asumieron una gran importancia las propiedades biológicas y fisicoquímicas de estas proteínas. Un área de la investigación moderna son los mecanismos por los que estas diversas proteínas interfieren con la función celular y terminan por causar la muerte de la célula.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Como no es posible agrupar las enfermedades degenerativas con respecto a su etiología (excepto que en muchas puede reconocerse un factor hereditario o genético), con fines prácticos los autores recurrieron a una división que se basa en los síndromes clínicos de presentación y su anatomía patológica. Aunque éste es el modo más elemental de clasificación de los fenómenos que ocurren de manera natural, constituye un preludio necesario para el diagnóstico y el estudio científico, y es preferible a la alternativa de confeccionar una lista al azar de las enfermedades por los nombres de los neurólogos o los neuropatólogos que las describieron por primera vez. Por las razones que se comentan en la introducción a este capítulo, también es preferible este enfoque a las clasificaciones genéticas cuando se analiza el problema que presenta un paciente individual.

I. Síndrome de demencia progresiva, sin otros signos neurológicos, o poco notables.
   A. Atrofia cerebral difusa.
      1. Enfermedad de Alzheimer.
      2. Atrofia cortical cerebral difusa diferente de la de Alzheimer.
      3. Algunos casos de demencia de cuerpo de Lewy.
   B. Atrofias cerebrales circunscritas.
      1. Enfermedad de Pick (esclerosis lobular).
      2. Demencia frontotemporal.
II. Síndrome de demencia progresiva combinada con otras anormalidades neurológicas.
   A. Corea de Huntington.
   B. Enfermedad de cuerpo de Lewy.
   C. Algunos casos de enfermedad de Parkinson.
   D. Degeneración ganglionar corticobasal.
   E. Degeneración cortical-estriatal-espinal (Jakob) y el complejo de demencia-Parkinson-esclerosis lateral amiotrófica (Guamanian y otros).
   F. Degeneración cerebrocerebelosa.
   G. Demencia familiar con paraparesia espástica, amiotrofia o mioclono.
   H. Enfermedad del cuerpo poliglucosano.
   I. Demencia frontotemporal con parkinsonismo o ALS.
   J. Afasia progresiva primaria.
III. Síndrome de postura y movimiento desordenados.
   A. Enfermedad de Parkinson.
   B. Degeneración estriotonígrica con insuficiencia autónoma o sin ella (síndrome de Shy-Drager) y atrofia olivopontocerebelosa (atrofia de múltiples sistemas).
   C. Parálisis supranuclear progresiva.
   D. Distonía muscular deformante (espasmo de torsión).
   E. Enfermedad de Hallervorden-Spatz.
   F. Corea de Huntington.
   G. Otras coreas hereditarias.
   H. Degeneración ganglionar corticobasal.
   I. Enfermedad de cuerpo de Lewy.
   J. Degeneración dentadorrubropalidoluisiana (DRPLA).
   K. Distonías restringidas, incluyendo tortícolis espasmódica y síndrome de Meige.
   L. Temblores familiares, temblor esencial.
   M. Enfermedad de múltiples tics (síndrome de Gilles de la Tourette).
   N. Corea acantocítica.
IV. Síndrome de ataxia progresiva.
   A. Ataxia espinocerebelosa (inicio temprano).
      1. Ataxia de Friedreich.
      2. Ataxia de inicio temprano no Friedreich (con conservación de reflejos, hipogonadismo, mioclono y otros trastornos).
   B. Ataxias cerebelosas corticales.
      1. Atrofia cerebelo-olivar pura familiar tipo Holmes.
      2. Atrofia cerebelosa de inicio tardío de Marie, Foix y Alajouanine.
   C. Ataxias cerebelosas complicadas (ataxia de inicio tardío con trastornos del tallo cerebral y otros neurológicos).
      1. Degeneraciones olivopontocerebelosas (OPCA).
         a. Clínicamente puras (tipo Déjerine-Thomas).
         b. Con degeneración extrapiramidal y autónoma (atrofia de múltiples sistemas).
         c. Asociada con degeneración espinocerebelosa (degeneración tipo Menzel).
      2. Degeneración dentadorrúbrica (tipo Ramsay Hunt).
      3. Atrofia dentadorrubropalidoluisiana (DRPLA).
      4. Enfermedad de Machado-Joseph-Azorean.
      5. Otras ataxias autosómicas dominantes complicadas de inicio tardío (incluyendo los tipos de Harding 1, 2 y 3) con retinopatía pigmentaria, oftalmoplejía, movimientos oculares lentos, polineuropatía, atrofia óptica, sordera, componente extrapiramidal y demencia.
V. Síndrome de debilidad y atrofia musculares de desarrollo lento.
   A. Trastornos motores con amiotrofia: enfermedad de sistema motor.
      1. Esclerosis lateral amiotrófica.
      2. Atrofia muscular espinal progresiva.
      3. Parálisis bulbar progresiva.
      4. Formas hereditarias de atrofia muscular progresiva y paraplejía espástica.
      5. Enfermedad de neurona motora con demencia frontotemporal.
   B. Paraplejía espástica sin amiotrofia.
      1. Esclerosis lateral primaria.
      2. Paraplejía espástica hereditaria (Strümpell-Lorrain).
VI. Trastornos sensoriales y sensorimotores (neuropatías) (véase cap. 46).
   A. Neuropatías sensorimotoras hereditarias —atrofia muscular peronea (Charcot-Marie-Tooth); polineuropatía intersticial hipertrófica (Déjerine-Sottas); y otras.
VII. Síndrome de ceguera u oftalmoplejía progresiva con otros trastornos neurológicos o sin ellos.
   A. Degeneración pigmentaria de la retina (retinitis pigmentosa).
   B. Enfermedad de Stargardt.
   C. Trastornos mitocondriásicos que se clasifican en ocasiones como degenerativos.

1. Oftalmoplejía externa progresiva con sordera u otras atrofias sistémicas o sin ellas (síndrome de Kearns-Sayre).
2. Neuropatía óptica hereditaria de Leber.

VIII. Síndromes caracterizados por sordera neurosensorial (véase cap. 15).
   A. Sordera neurosensorial pura.
   B. Pérdida hereditaria de la audición con enfermedad de la retina.
   C. Pérdida hereditaria de la audición con atrofias sistémicas del sistema nervioso.

ENFERMEDADES QUE SE CARACTERIZAN PRINCIPALMENTE POR DEMENCIA PROGRESIVA

Enfermedad de Alzheimer

Es la enfermedad degenerativa del encéfalo más frecuente e importante y de un impacto social inmenso. Algunos aspectos del deterioro intelectual que caracterizan esta enfermedad se describieron en el capítulo 21, bajo "Neurología de la demencia", y las relaciones de esta enfermedad con el proceso del envejecimiento se discutieron por completo en el capítulo 29. Se señaló que cierto grado de enjutamiento del tamaño y el peso del encéfalo, es decir, de "atrofia", es un acompañante inevitable del progreso de la edad, pero que cuando estos cambios sobrevienen solos tienen poca importancia clínica y su fundamento anatómico se desconoce (p. ej., reducción ligera del peso cerebral o simple agotamiento de las neuronas). En contraste, los grados intensos de atrofia cerebral difusa que evolucionan en unos cuantos años siempre se relacionan con demencia y más a menudo los cambios patológicos subyacentes en estos casos resultan ser los de la enfermedad de Alzheimer. Como se comenta asimismo en el capítulo 29, en las etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, el ritmo de atrofia cerebral, en particular del hipocampo y las partes mediales de los lóbulos temporales, es acelerado y estudios longitudinales mediante imágenes de resonancia magnética (MRI) permiten identificar a las personas que en forma subsecuente han de desarrollar la enfermedad (Rusinick). Estas observaciones son importantes en relación con el tratamiento futuro de la enfermedad de Alzheimer en una etapa en que es posible revertirla.

La costumbre ya anticuada de considerar a la enfermedad de Alzheimer y a la demencia senil como enfermedades distintas se atribuyó a la edad relativamente joven (51 años) del paciente que Alois Alzheimer estudió en forma original, en 1907. Esta decisión es ilógica ya que, excepto por la edad de inicio, los dos trastornos no se diferencian desde los puntos de vista clínico y anatomopatológico. De hecho, hay un incremento uniforme, exponencial, dependiente de la edad, de la incidencia después de los 40 años. La utilidad de clasificar de manera separada las diferentes formas heredofamiliares de enfermedad de Alzheimer es una pregunta abierta, pero ocurren con la rareza suficiente como para que resulte necesario diferenciarlas de la enfermedad natural para los propósitos del estudio clínico.

Epidemiología Aunque la enfermedad de Alzheimer se describe en todos los periodos de la vida adulta, casi todos los pacientes se encuentran en el sexto decenio o más allá; un número más o menos pequeño se halla al final del quinto decenio o antes. Es una de las enfermedades mentales más frecuentes: constituye cerca de 20% de todos los casos en los hospitales psiquiátricos y un porcentaje incluso más grande en las instituciones residenciales para ancianos. La incidencia promedio de la demencia moderada a grave se calculó en 4.8% en 17 series de Estados Unidos conformadas por 15 000 personas mayores de 60 años de edad (Wang). En Rochester, Minnesota, la tasa de incidencia de demencia en general es de 187 casos por 100 000 habitantes por año y la de la enfermedad de Alzheimer de 123 casos por 100 000 cada año (Schoenberg y col.).

Estas estadísticas abrumadoras pueden considerarse desde otro punto de vista. La tasa de incidencia de la enfermedad de Alzheimer que se diagnostica con bases clínicas es semejante en todo el mundo y se incrementa en forma comparable con la edad, lo que se aproxima a tres nuevos casos cada año por cada 100 000 personas menores de 60 años de edad y 125 nuevos casos por cada 100 000 mayores de 60. La prevalencia de la enfermedad por 100 000 habitantes se acerca a 300 en el grupo de 60 a 69 años; es de 3 200 en el de 70 a 79 años, y de 10 800 en los que tienen más de 80 años. Se estimó que en el año 2000 había 2 millones de personas con la enfermedad de Alzheimer en Estados Unidos. Las tasas de prevalencia, que dependen también de la mortalidad global, son tres veces más altas en mujeres, aunque al parecer la incidencia de los nuevos casos es sólo un poco desproporcionada en ellas. La sobrevivencia de pacientes con enfermedad de Alzheimer se reduce a la mitad de la tasa esperada, en especial por causas respiratorias y cardiovasculares y falta de atención, pero también por otras razones no del todo claras.

Diversos factores epidemiológicos de riesgo supuestos para la enfermedad de Alzheimer —como orden del nacimiento, edad de la madre al momento de nacer, antecedentes familiares de síndrome de Down o traumas craneoencefálicos— parecen marginales en el mejor de los casos y a veces podrían deberse a tendencias de la selección. Aún no se establece si una educación baja es un factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer o si, por el contrario, las ocupaciones cognitivamente exigentes protegen contra la demencia, pero en el capítulo 21 se presentan algunos datos estimulantes que indican la posibilidad de que sea así (Katzman; Cobb y col.).

La *ocurrencia familiar* de enfermedad de Alzheimer, que constituye menos de 1% de todos los casos, está bien documentada y la mayoría de las genealogías es compatible con un patrón de herencia autosómico dominante (Nee y col., Goudsmit y col.; véase más adelante, en la sección de patogénesis). Los informes de agregación familiar sustancial de la demencia sin un patrón específico de herencia sugieren también la participación de más de un factor genético. Diversos estudios comprobaron un incremento importante en el riesgo, al parecer esporádico, de enfermedad de Alzheimer entre los parientes en primer grado de los pacientes con este trastorno. Una vez más, este riesgo es desproporcionadamente mayor en las mujeres, lo que se añade a las evidencias de que en general éstas se encuentran en riesgo un poco mayor de sufrir la enfermedad (Silverman y col.). Li y colaboradores ofrecieron evidencias de que es más probable que los pacientes con edad de inicio más temprana de la enfermedad de Alzheimer (antes de los 70 años) tengan parientes con esta enfermedad que los individuos en quienes el padecimiento inicia más tarde. Los estudios genéticos son difíciles porque la enfermedad no aparece a la misma edad en un sujeto de estudio determinado. Incluso en gemelos idénticos puede desarrollarse a los 60 años en uno de los miembros de la pareja y a los 80 años en el otro. La muerte por otras enfermedades puede impedir su identificación.

Características clínicas (véase también cap. 21) El inicio de los cambios mentales suele ser tan insidioso que ni los familiares ni el paciente pueden recordar la fecha en que ocurrió. No obstante, en ocasiones llama la atención un inusual grado de confusión en relación con una enfermedad febril, una operación, un traumatismo craneoencefálico leve o la ingestión de un medicamento. Otros pacientes pueden presentarse con quejas de mareos, cefaleas no bien definidas u otros síntomas somáticos expresados en forma vaga y que pueden cambiarse.

El *síntoma principal es el desarrollo gradual de mente olvidadiza* (mala memoria). No se recuerdan los pequeños sucesos cotidianos. En particular escapan a la mente del paciente los nombres que se emplean raras veces. También tienden a perderse las palabras que se utilizaron poco durante un periodo anterior de la vida. Se olvidan las citas y el sujeto coloca sus objetos personales en sitios equivocados. Plantea preguntas una y otra vez, y olvida lo que se acaba de hablar. Se dice que los recuerdos remotos se

preservan y los recientes se pierden (ley de Ribot de la memoria), pero esto es cierto sólo en parte; es difícil verificar la precisión de las memorias antiguas. Albert y colaboradores, quienes sometieron a prueba la capacidad de reconocimiento de los pacientes respecto a las fechas de sucesos políticos y las imágenes de personas prominentes pasadas y presentes, encontraron cierto grado de pérdida de la memoria que se extendía a todos los decenios de la vida (las pruebas neuropsicológicas específicas se estudian más adelante).

Otras fallas de la función cerebral se hacen cada vez más evidentes una vez que el trastorno de la memoria es pronunciado. El habla del paciente es entrecortada porque no recuerda la palabra que necesita. La misma dificultad interrumpe su escritura. El vocabulario se restringe y el lenguaje expresivo es estereotipado e inflexible. Al parecer, la comprensión de las palabras habladas está conservada al principio, hasta que se observa que el paciente no efectúa una orden complicada; incluso en ese momento no está claro si la solicitud no se comprendió por desatención u olvido. Casi imperceptibles al principio, estos trastornos del lenguaje se vuelven más francos conforme la enfermedad progresa. La extensión del vocabulario y la precisión para deletrear se reducen. Por último, el individuo no puede hablar con oraciones completas; encontrar las palabras demanda una búsqueda continua y poco de lo que se dice o escribe se comprende por completo. Hay una tendencia a repetir una pregunta antes de contestarla y más tarde puede notarse una repetición numerosa de cada frase emitida (*ecolalia*). Para entonces, el deterioro de las capacidades verbales progresó más allá de un conjunto de nombres y sustantivos ordinarios hasta una afasia anómica manifiesta. Después se añaden otros elementos de la afasia receptora y ejecutiva, pero las afasias definidas de los tipos de Broca o de Wernicke no suelen presentarse. En general, hay una insuficiencia de lenguaje y una disminución mental cuantitativa.

La capacidad para las operaciones matemáticas sufre un deterioro similar. Errores en la ejecución de balances, en la anotación del precio de los objetos y para entregar el cambio correcto y otros problemas progresan hasta un punto en el que el paciente ya no puede efectuar incluso los cálculos más sencillos (*acalculia* o *discalculia*).

En algunos pacientes la orientación visuoespacial se vuelve defectuosa. El paciente no puede estacionar el automóvil; sus brazos no encuentran las mangas de la bata que tiene que ponerse, no puede orientar las esquinas del mantel con las esquinas de la mesa, se vuelve en la dirección equivocada en su camino hacia casa o incluso se pierde. Le resulta imposible describir el camino entre un sitio y otro, y no comprende las direcciones que se le indican. Conforme tal estado empeora, no puede copiar las formas y los patrones geométricos más sencillos.

Más adelante en la evolución de la enfermedad el paciente olvida cómo emplear los objetos y las herramientas comunes, al tiempo que retiene la fuerza y la coordinación motora necesarias para efectuar estas actividades. Ya no se aplica el rastrillo de afeitar de la manera correcta a la cara, no puede quitar el seguro a la puerta y los cubiertos para comer se utilizan con torpeza. Por último, sólo conserva las acciones más habituales y casi automáticas. No puede ejecutar o imitar las pruebas de acciones que se ordenan y demuestran. Los términos que se aplican a las formas avanzadas de esta incapacidad motora son *apraxia ideacional* y *apraxia ideomotora* (págs. 48 y 402).

Conforme muchos de estos déficit amnésicos, afásicos, agnósticos y apráxicos se declaran, el paciente se observa primero sin cambios en cuanto a motilidad global, conducta, temperamento y actividades. Conserva sus gracias sociales, no importa cuáles hayan sido, durante la etapa inicial de la enfermedad, pero las alteraciones en esta esfera aparecen en forma gradual. Puede llegarse a acuerdos de negocios imprudentes. Inquietud y agitación o sus opuestos —inercia y placidez— son evidentes. El individuo descuida su vestido, afeitarse y bañarse. Ansiedades y fobias —en particular miedo a quedarse solo— pueden sobrevenir. Un trastorno de los patrones del sueño normales del día y la noche es notable en algunos pacientes. Quizá se encuentre un estado delirante paranoide mal organizado, a veces con alucinaciones. El individuo puede sospechar que su esposa anciana tiene una relación ilícita o que sus hijos le roban sus pertenencias. Un matrimonio estable puede alterarse porque el paciente se "enreda" con una persona más joven o comete indiscreciones sexuales que llegan a producir gran malestar en la comunidad. El afecto del paciente se vuelve más áspero; es más egocéntrico e indiferente a los sentimientos y las reacciones de los demás. A veces desarrolla un apetito glotón, pero más a menudo no se preocupa por comer y pierde peso de manera gradual. Más tarde los reflejos de empuñadura y succión y otros signos de trastornos del lóbulo frontal se desencadenan con facilidad (Neary y col.), la continencia de esfínteres se pierde y el paciente se hunde en un estado de acinesia y mutismo relativos, como se describió en el capítulo 21.

A menudo sobreviene la dificultad para la locomoción, una clase de inestabilidad con pasos acortados pero sólo con debilidad motora y rigidez ligeras. En los pacientes con incapacidad motora avanzada se perciben elementos de acinesia y rigidez parkinsonianas y un temblor fino. Por último, el paciente pierde su capacidad para adoptar la bipedación y caminar, y se ve forzado a permanecer inerte en la cama y a que lo alimenten y bañen; en tal estado las piernas pueden incurvarse en una postura fija de paraplejía en flexión (estado vegetativo persistente; pág. 304).

La evolución sintomática de esta trágica enfermedad suele extenderse durante un periodo de cinco o más años pero, a juzgar por los estudios de los casos de síndrome de Down, el curso patológico tiene una duración asintomática mucho más prolongada. Este concepto encuentra apoyo en los estudios detallados de Linn y colaboradores, quienes observaron que el diagnóstico clínico era precedido por un periodo "preclínico" prolongado (de siete años o más) de disminución escalonada de las capacidades de memoria y atención. Resulta sorprendente que durante este periodo las funciones corticosensoriales, la agudeza visual, los movimientos oculares y los campos visuales se conserven hasta cierto punto intactos. Si se observa hemiplejía, hemianopsia homónima, etc., el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer es incorrecto o la enfermedad se complicó por un accidente vascular cerebral, un tumor o un hematoma subdural. Las excepciones a esta regla son raras. Los reflejos tendinosos se alteran poco y los plantares casi siempre se conservan flexores. No hay ataxia sensorial o cerebelosa verdadera. Las convulsiones son raras hasta la parte tardía de la enfermedad, cuando hasta 5% de los pacientes tiene convulsiones con poca frecuencia. En ocasiones se observan sacudidas mioclónicas diseminadas o movimientos coreoatetósicos leves durante esta etapa. En un número pequeño de pacientes ocurren crisis convulsivas de gran mal durante las etapas finales de la enfermedad. Por último, con el paciente recluido en cama, una infección intercurrente como neumonía por aspiración o alguna otra enfermedad termina piadosamente con su vida.

Es posible que la secuencia de las incapacidades neurológicas no siga el orden descrito y que uno u otro déficit predomine, tal vez porque el proceso patológico, tras manifestarse en la corteza de la memoria de los lóbulos temporales, puede afectar una porción particular de la corteza de asociación con mayor prontitud o gravedad en un paciente que en otro. Esto permite que un déficit más o menos restringido se convierta en el origen de una queja médica temprana, mucho antes que el síndrome completo de demencia se declare por sí mismo. Los autores han observado cuatro déficit limitados de este tipo:

1. *Estado amnésico de Korsakoff.* Las etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer pueden estar dominadas por una falla desproporcionada de la memoria de retención, con integridad de todas las demás capacidades cognitivas. Ésta puede ser la única dificultad durante años. En estos pacientes la memoria inmediata (en esencia una medida de la atención), que se somete a prueba según la capacidad para repetir una serie de números o palabras, está intacta; lo que falla es la memoria a

corto y a largo plazos (de retención). La memoria de retención puede trastornarse al punto en que el paciente no puede recordar nada de lo que aprendió 1 o 2 min antes. Aun así, como ejecutivo de negocios, por ejemplo, puede continuar tomando decisiones aceptables si para su trabajo se recurre a patrones de hábitos y prácticas establecidos mucho tiempo antes. En estos casos, las astas temporales de los ventrículos laterales tienden a estar más aumentadas de tamaño que el resto del sistema ventricular, lo que refleja la atrofia desproporcionada en los lóbulos temporales inferomediales.

2. *Disnomia*. El olvido de palabras, en especial los nombres propios, es lo primero que lleva al paciente con el neurólogo en muchas ocasiones. Más tarde la dificultad abarca los sustantivos comunes y progresa hasta el punto en que la fluidez del habla se trastorna con gravedad. Cada oración es interrumpida por una pausa para la búsqueda de la palabra deseada; si ésta no se encuentra, se sustituye con una circunlocución o se deja sin terminar. Cuando se ofrece al paciente un grupo de palabras para que elija, incluso la que no podía encontrar, puede fracasar en su reconocimiento. La repetición de las palabras pronunciadas por otros, al principio impecable, más tarde muestra un grado menor de la misma dificultad. Una prueba útil para identificar la incapacidad para encontrar nombres (*disnomia*), que tal vez sea la anomalía del lenguaje más frecuente en esta enfermedad, es la prueba de categoría-fluidez. La incapacidad para nombrar las cosas se evidencia con algunas pruebas sencillas, por ejemplo, al pedir al paciente que haga una lista de los animales que hay en una granja, una prueba que suele dar como resultado sólo tres o cuatro respuestas. Un examen más extenso consiste en pedir al paciente que nombre tantos artículos como sea posible en cada una de tres categorias en un minuto —vegetales, herramientas y vestimentas—. Los pacientes con Alzheimer tienen una calificación menor de 50 artículos. Otros componentes del lenguaje pueden estar más o menos intactos, pero poco después es notorio que el paciente no comprende todo lo que escucha o lee. En contraste, aún puede conservar la capacidad de memoria no verbal y la habilidad para calcular y efectuar juicios sencillos. En concordancia con la experiencia de los autores, Mesulam y Chawluk y sus colaboradores describieron a pacientes en quienes un trastorno afásico inició con anomia que por último afectó la lectura, la escritura y la comprensión, sin los trastornos intelectuales y de la conducta adicionales de la demencia. En la observación de los autores de tales pacientes, si se vigilan durante un periodo suficientemente largo, se desarrolla una demencia más generalizada, a veces hasta cinco años o más después del inicio de la afasia. Este síndrome de "afasia progresiva primaria" también representa un trastorno degenerativo focal (atrofia lobular de Pick o demencia frontotemporal), distinto de la enfermedad de Alzheimer (Lippa y col.; Kirshner y col.). Por lo general el electroencefalograma (EEG) es normal o muestra sólo un grado leve de enlentecimiento, pero las imágenes de resonancia magnética (MRI) pueden descubrir una atrofia focal de las áreas del lenguaje (Caselli y col.).

3. *Desorientación visuoespacial*. En ocasiones las funciones parietooccipitales se trastornan durante la evolución de la enfermedad de Alzheimer y pueden fallar en tanto otras funciones están relativamente preservadas. Ello se denomina "demencia cortical posterior" (véase Renner y col.). Como se mencionó en el capítulo 22, la prosopagnosia, la pérdida de una de las rutas a seguir en los alrededores familiares o la incapacidad para interpretar un mapa de caminos, distinguir entre derecha e izquierda, o estacionar o introducir un automóvil en la cochera, y la dificultad para poner la mesa o vestirse son manifestaciones de una falla especial para orientar el esquema del propio cuerpo con el del espacio que lo rodea. En casos excepcionales hay negación de los estímulos en un campo visual. Algunos de estos pacientes desarrollan el síndrome de Balint o síndrome de Gerstmann (Tang-Wai y col.).

4. *Paranoia y otros cambios de la personalidad*. A menudo, en algún momento durante el desarrollo de la demencia senil, el suceso más destacado es la ocurrencia de paranoia o conducta extraña. Ésta puede presentarse antes que se anuncien por sí mismos los defectos de la memoria o el lenguaje más obvios. El paciente está convencido de que sus parientes le roban sus pertenencias o que su anciana e incluso enferma esposa le es infiel. Puede esconder sus pertenencias, incluso las que casi carecen de valor, y ponerse a espiar a los miembros de la familia. Sobrevienen hostilidades y los deseos pueden alterarse de manera irracional. Muchos de estos pacientes están preocupados, tensos y agitados en forma constante. Desde luego, los delirios paranoides pueden ser parte de una psicosis depresiva y de otras demencias, pero los individuos seniles en los que el problema de presentación es la paranoia no parecen estar deprimidos y sus funciones cognitivas se mantienen hasta cierto punto bien durante algún tiempo. Es tentador pensar que un cambio senil muy temprano de las cortezas límbicas expuso un rasgo de desconfianza de toda la vida, pero esto es puramente hipotético. A veces algunas otras manifestaciones extrañas de conducta anuncian la demencia que se avecina. Las indiscreciones sociales, el rechazo de un viejo amigo, enfrascarse en una aventura financiera imprudente o entablar una relación amorosa ilegítima que está fuera de carácter son ejemplos de estos tipos de cambio de la conducta.

Algunos clínicos intentan subdividir el síndrome de demencia senil de Alzheimer en subtipos. El defecto amnésico sin anomalías semánticas y lexicológicas representa más de 50% de los casos. Chin y colaboradores observaron un trastorno del lenguaje más prevalente y grave, y un progreso más rápido en los casos familiares de inicio temprano. Otros señalan un defecto muy grave en las funciones prácticas y mayor tendencia a los hallazgos anormales del EEG en estos casos. Es dudoso que estas distinciones representen diferencias básicas en el proceso patológico.

Los autores consideran que cada uno de los trastornos cerebrales restringidos descritos sólo son *relativamente puros*. Las pruebas cuidadosas de la función mental —y esto tiene importancia diagnóstica— con frecuencia descubren anomalías sutiles en diversas esferas cognitivas. Al principio la mayoría de los pacientes tiene una afección desproporcionada de las cortezas temporoparietales, de aquí el trastorno más temprano de las partes de desempeño de la Escala de Inteligencia del Adulto de Wechsler. Los aspectos más generalizados del deterioro mental se manifiestan en varios meses o uno o dos años y las características afásicas, agnósticas y apráxicas del síndrome son cada vez más evidentes. Si uno de los déficit restringidos que se mencionaron se mantiene sin complicaciones, durante un periodo de años, se justifica sospechar alguna causa distinta a la enfermedad de Alzheimer, como enfermedad de Binswanger, hidrocefalia, demencia frontotemporal (véase más adelante), o infarto metabólico de una parte de los lóbulos temporal o parietal. Además, como se señaló antes, un defecto hemianópsico de campo visual, la pérdida cortical sensitiva o la hemiparesia rara vez se deben a enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, los trastornos más complejos de la percepción visual, que toman la forma de alteraciones en el reconocimiento de objetos (*agnosia de los objetos*) o rostros (*prosopagnosia*), la búsqueda visual, la identificación de los colores, la estereoagudeza, la separación de las figuras del fondo sobre el que se encuentran y la coordinación entre mano y ojo son frecuentes en las etapas más avanzadas (Mendez y col.). En raras ocasiones sobreviene síndrome de Balint parcial o completo.

Aunque en la mayoría de los pacientes con Alzheimer la marcha permanece normal hasta una etapa hasta cierto punto avanzada de su padecimiento, con poca frecuencia se observa marcha titubeante y desequilibrio que llaman la atención respecto a la enfermedad y empeoran con lentitud durante varios años antes que las

manifestaciones cognitivas aparezcan. En el capítulo 21 se comenta la decrepitud general del aspecto que en muchos pacientes acompaña a las etapas mediana y tardía de la enfermedad.

Con fines de investigación y para establecer ciertos criterios de inclusión y exclusión para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, un grupo de trabajo del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) y la *Alzheimer's Disease and Related Diseases Association* (ADRDA) propusieron los siguientes criterios diagnósticos: 1) definir la demencia mediante examen clínico, la *Mini Mental Scale* (pág. 382), la *Blessed Dementia Scale* o un examen similar del estado mental; 2) edad del paciente (más de 40 años); 3) déficit en dos o más áreas del conocimiento y empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas —como lenguaje, percepción y capacidades motoras (praxis)—; 4) ausencia de trastornos del conocimiento, y 5) exclusión de otras enfermedades cerebrales (McKhann y col.; Tierney y col.). El diagnóstico correcto se logra en más de 85% de los pacientes mediante estos criterios. Es factible identificar casi todos los casos sin recurrir a criterios restrictivos como éstos, en especial si se observa al paciente en forma seriada durante un periodo de meses o años.

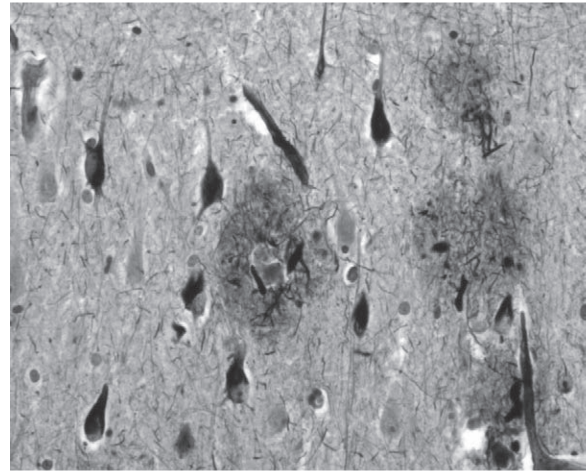


Figura 39-1. Fotomicrografía (B&W) de placa amiloide y maraña neurofibrilar de Alzheimer.

Patología En las etapas avanzadas de la enfermedad el encéfalo presenta un aspecto atrófico difuso y su peso suele reducirse 20% o más. Las circunvoluciones cerebrales se estrechan y las fisuras se amplían. El tercer ventrículo y los ventrículos laterales aumentan de tamaño de manera simétrica en grado variable. Por lo general el proceso atrófico comprende los lóbulos frontales, temporales y parietales, pero los casos son muy variables. En las circunstancias clínicas apropiadas, la atrofia extrema del hipocampo es diagnóstica —el hallazgo más notable, visible en una MRI (en especial en imágenes coronales). Al microscopio, se puede ver una pérdida extensa de células nerviosas, que al inicio de la enfermedad es más intensa en la capa II de la corteza entorrinal. Además de la pronunciada pérdida de neuronas en el hipocampo, las regiones adyacentes a la corteza temporal medial —sobre todo la corteza entorrinal, la circunvolución parahipocámpica y el subículo— están afectadas. El núcleo anterior del tálamo, el núcleo septal y la banda diagonal de Broca, la amígdala y algunas regiones del tallo cerebral del sistema monoaminérgico también se destruyen. Asimismo, el número de neuronas colinérgicas de los núcleos basales de Meynert (la sustancia innominada) y el locus ceruleus se reduce, un hallazgo que en algún momento despertó gran interés por su probable participación en la pérdida de memoria (véase más adelante). En la corteza cerebral la pérdida de células afecta tanto las grandes neuronas piramidales como las interneuronas más pequeñas. En las neuronas residuales se observa pérdida de volumen y ribonucleoproteínas, y sus dendritas están disminuidas y sobrepuestas a causa de la pérdida de sinapsis y neurópilos. Sobreviene proliferación astrocítica como proceso de compensación o reparación, que es más notable en las capas III y V.

Además, tres cambios microscópicos confieren a esta enfermedad su carácter distintivo (fig. 39-1): 1) la presencia dentro del citoplasma de la célula nerviosa de bandas gruesas a manera de fibras de material que se tiñe con coloración argéntica, a menudo en forma de asas, espirales o marañas (cambio neurofibrilar de Alzheimer, o *"tangles"*). Dichas estrías están compuestas por una forma hiperfosforilada de la proteína microtubular "tau" que aparece en filamentos helicoidales pareados cuando se estudia ultraestructuralmente; 2) depósitos esféricos que contienen material amorfo distribuidos sobre la corteza cerebral y que se observan con mayor facilidad mediante las técnicas de tinción por el ácido peryódico de Schiff (PAS) y argéntica; el centro de dichos depósitos contiene proteína amiloide rodeada de terminales nerviosas en degeneración (*placas seniles* o *neuríticas*). El amiloide también se distribuye con amplitud sobre la corteza cerebral en forma de nódulos "difusos", sin organización o formación central, que se aprecian mejor mediante técnicas inmunohistoquímicas, así como en las paredes de los vasos de pequeño calibre cercanos a las placas —lo que se conoce como angiopatía congófila—; 3) *degeneración granulovacuolar* de las neuronas, más evidente en la capa piramidal del hipocampo.

Se encuentran placas neuríticas y cambios neurofibrilares en todas las áreas de asociación de la corteza cerebral, pero son las marañas neurofibrilares y las alteraciones neuronales, no las placas, lo que se correlaciona con la gravedad de la demencia (Arriagada y col.). Si cualquier parte del encéfalo está afectada fuera de proporción, ésta es el hipocampo, en particular las zonas CA1 y CA2 (Lorente de Nó) y la corteza entorrinal, el subículo y la amígdala. Estas partes cuentan con conexiones abundantes con otras regiones de la corteza del lóbulo temporal y con el núcleo dentado del hipocampo, y sin duda explican el componente amnésico de la demencia. Los lóbulos parietales son otros sitios predilectos. Sólo se encuentran unas cuantas marañas y placas en hipotálamo, tálamo, región periacueductal, tegmento pontino y capa de células granulosas del cerebelo.

Los neuropatólogos experimentados reconocen una forma de enfermedad de Alzheimer, sobre todo en ancianos (>75 años de edad), en la que se constatan placas seniles pero pocas marañas neuronales o ninguna (20% de 150 casos informados por Joachim y col.). Otro problema para el neuropatólogo consiste en distinguir entre el encéfalo normal envejecido y el de la enfermedad de Alzheimer. No es raro observar diseminación de placas seniles en individuos que se consideraron normales desde el punto de vista mental durante su vida. Henderson y Hubbard estudiaron a 27 individuos dementes de 64 a 92 años de edad y a 20 testigos no dementes de las mismas edades. En los primeros, 3 a 38% de las neuronas del hipocampo contenía marañas neurofibrilares; salvo en dos de los testigos, en todos los demás la proporción de neuronas del hipocampo con marañas neurofibrilares era menor de 2.5%. Por tanto la diferencia entre las placas y las marañas en el encéfalo envejecido y en la enfermedad de Alzheimer es sobre todo cuantitativa.

También tiene interés la observación de Joachim y colaboradores de que 18% de sus casos de Alzheimer tenía pérdida neuronal y cuerpos de Lewy suficientes en las neuronas de la sustancia negra para justificar el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Leverenz y Sumi encontraron que 25% de sus pacientes con Alzheimer tenía cambios patológicos (y clínicos) de la enfermedad de Parkinson, una incidencia mucho más alta que la que podría atribuirse a la casualidad. Además, 10 de los 11 pacientes con parálisis supranuclear progresiva informados por Gearing y colaboradores eran dementes y cinco tenían enfermedad de Alzheimer. Los casos mixtos, incluso aquellos con enfermedad de Pick, presentan

problemas no sólo de clasificación, sino también para la comprensión de la neurobiología de estas enfermedades degenerativas. Estos aspectos se discuten en la sección referente a enfermedad de Parkinson.

Resulta de interés histórico que Alzheimer no fue el primero en describir las placas, una de las piedras angulares de este estado patológico. En 1892, Blocq y Marinesco observaron estas lesiones miliares (*"Herdchen"*) en encéfalos seniles, y Simchowicz las designó *placas seniles* en 1910. En 1907 Alzheimer describió el caso de una mujer de 51 años de edad que murió después de una enfermedad de cinco años de duración que se caracterizó por demencia progresiva. Encontró estas lesiones miliares por toda la corteza cerebral, pero también notó —gracias al empleo del método de impregnación argéntica de Bielschowsky— apiñamiento y distorsión de las fibrillas en el citoplasma neuronal, cambio neurofibrilar que en la actualidad lleva con propiedad el nombre de Alzheimer.

Patogénesis En los últimos años se efectuaron análisis cuidadosos de las placas seniles y los cambios fibrilares neuronales con la finalidad de aclarar el mecanismo de la enfermedad de Alzheimer. Varias técnicas histológicas ayudan en este esfuerzo, incluyendo los métodos refinados para impregnación argéntica que tiñen tanto amiloide como sus principales constituyentes (proteína amiloide beta, o Aβ); inmunotinción utilizando anticuerpos específicos contra proteínas como ubicuitina, proteína tau neuronal y proteína amiloide beta; observación de hojas de proteína beta plegadas empleando tioflavina S y rojo Congo con luz ultravioleta y polarizada. Tau es una proteína citoesquelética discreta que promueve el ensamble de microtúbulos, estabiliza su estructura y participa en la plasticidad sináptica en una forma no bien definida aún. En las circunstancias patológicas de la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal (véase más adelante), tau se hiperfosforila y agrupa dando por resultado una sobrecarga del pericarion y neuritas con filamentos helicoidales pareados que comprenden marañas neurofibrilares. En la electroforesis, tau se desplaza con las globulinas beta-2 y se piensa que funciona como una transferrina, es decir, puede medirse en CSF y suero, pero no se ha comprobado que ello sea útil como una prueba diagnóstica.

La proteína Aβ es una porción pequeña de una entidad más grande, el *precursor de proteína amiloide* (PPA), que normalmente está unido a membranas neuronales. Como se muestra en la figura 39-2, la proteína Aβ se segmenta de PPA por la acción de proteasas llamadas secretasas α, β y γ. Una hipótesis actual desarrollada por Selkoe y otros se dirige a la forma en que es segmentado el PPA por estas enzimas para dar lugar a residuos de Aβ de diferente longitud. Durante el metabolismo celular normal, secretasas α o β segmentan el PPA. A continuación los productos se dividen por la isoforma gamma (γ). La segmentación secuencial por α y después γ produce fragmentos muy pequeños que no son tóxicos para las neuronas. Sin embargo, la segmentación secuencial por β y a continuación γ da por resultado un producto de 40 aminoácidos, $Aβ_{40}$, y una forma más larga de 42 aminoácidos. La última forma, $Aβ_{42}$, es tóxica en varios modelos de enfermedad de Alzheimer y se ha propuesto que es crítica la relación de $Aβ_{42}$ con $Aβ_{40}$ para la toxicidad neuronal del amiloide.

Varias pruebas apoyan que el incremento de los valores de $Aβ_{42}$ conduce a la agregación de amiloide y a continuación toxicidad neuronal. Al parecer, el depósito difuso de $Aβ_{42}$ precede a la formación de neurofibrillas y placas mejor definidas. El hecho de que el gen que codifica PPA se localiza en el cromosoma 21, una de las regiones vinculadas con un tipo de enfermedad de Alzheimer familiar, y que este cromosoma está duplicado en el síndrome de Down, en el que casi inevitablemente ocurren las alteraciones de Alzheimer con el envejecimiento (véase más adelante), sugiere que la producción excesiva de amiloide y todos sus residuos Aβ

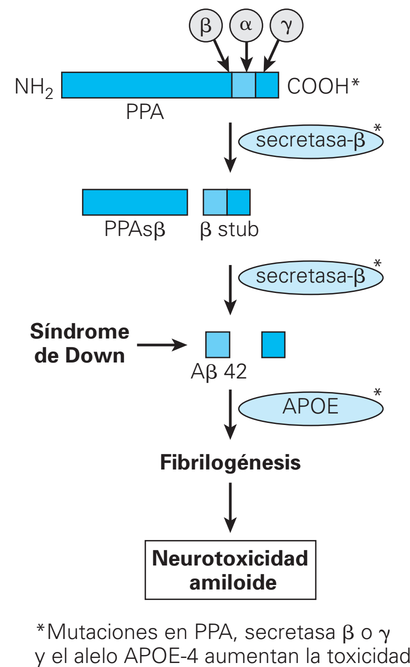


Figura 39-2. Diagrama de la proteólisis de la proteína precursora de amiloide (PPA). Cuando PPA se segmenta en orden secuencial por la secretasa β y a continuación la secretasa γ, la proteína amiloide resultante puede ser de 40 ($Aβ_{40}$) o 42 ($Aβ_{42}$) aminoácidos de largo. La última favorece la formación de proteína amiloide agrupada de manera fibrilar (fibrilogénesis) en lugar de la degradación de PPA normal. La forma fibrilar de amiloide es neurotóxica, un mecanismo que se apoya como causa del daño celular en la enfermedad de Alzheimer. Mutaciones en el gen PPA en sí mismo o en las presenilinas promueven la formación de $Aβ_{42}$. En el síndrome de Down, la producción excesiva de PPA y su producto $Aβ_{42}$ se debe a triplicación del brazo largo del cromosoma 21, en donde se localiza el gen PPA. El alelo ApoE4 se asocia con la depuración inadecuada de $Aβ_{42}$ y es otro mecanismo que promueve fibrilogénesis. (Modificada con autorización de Sisodia SS, St. George-Hyslop PH: γ-Secretase, notch, Aβ and Alzheimer's disease: Where do the presenilins fit in? *Nat Rev Neurosci* 3:281-290, 2002.)

son factores causales de la enfermedad. Más aún, en el síndrome de Down está aumentada la relación de $Aβ_{42}$ con $Aβ_{40}$. En ciertas formas familiares de enfermedad de Alzheimer, otra conexión sugestiva ha sido el hallazgo de defectos génicos en los genes que codifican PPA y en dos proteínas endosómicas llamadas *presenilinas 1* y *2*. Las presenilinas interactúan con la secretasa γ, o pueden ser un componente de la misma, que es la enzima que produce el fragmento $Aβ_{42}$. Las mutaciones de presenilina 1 y 2 también incrementan los valores relativos de $Aβ_{42}$. Cabe señalar que las mutaciones de los genes de PPA y presenilina explican menos del 0.1% de los casos de Alzheimer (Terry). Ratones transgénicos que expresan las mutaciones asociadas con la enfermedad de Alzheimer en seres humanos en los genes PPA o presenilina forman placas con $Aβ_{42}$ pero no marañas neurofibrilares. También hay una relación interesante entre ciertas proteínas circulantes, en particular amiloide beta, e isoformas seleccionadas de las lipoproteínas ApoE, como se comenta más adelante. En la figura 39-2 se resumen los conceptos actuales del metabolismo del amiloide y el sitio de $Aβ_{42}$. Muchas de las relaciones y mecanismos que se muestran en la figura derivan del conocimiento de formas genéticas de enfermedad de Alzheimer; se desconoce el grado al que se implicarán en la enfermedad idiopática. Sin embargo, es probable que en los casos esporádicos participe cierta forma de alteración de estos mecanismos.

Pese a ello, cabe resaltar que existe cierta incertidumbre sobre la relación del depósito de amiloide con la pérdida de neuronas y la atrofia cerebral. En su revisión, Hardy y Selkoe, investigadores reconocidos en este campo, señalaron que "si bien la hipótesis del amiloide ofrece un marco conceptual amplio para explicar la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA), en la actualidad carece de detalles y ciertas observaciones no se ajustan con facilidad a la versión más simple de la hipótesis". Asimismo, destacan que es posible que los agentes tóxicos sean los oligómeros del amiloide Aβ, en tanto que hasta ahora se ha insistido en los efectos de ensambles visibles de fibrillas amiloides insolubles. Otros autores también se oponen a la hipótesis del amiloide y señalan una relación imprecisa entre el depósito de este último y la pérdida neuronal, sugiriendo incluso que el amiloide es en cierta forma un mecanismo protector de las células.

El hallazgo de menor número y crecimiento de la sinapsis en la corteza afectada efectuado por DeKosky y Scheff y otros autores puede interpretarse como el primer signo de muerte neuronal o como resultado de la pérdida de células neuronales. El depósito de amiloide sería entonces un fenómeno secundario. También se ha puesto en duda la función primordial de las marañas neurofibrilares, y el modo en que el depósito de amiloide se relaciona con la formación de estas estructuras se desconoce. Asimismo carece de explicación la formación de placas seniles notorias en algunos casos y de marañas neurofibrilares en otros. Un concepto predominante es que las marañas son un fenómeno secundario; no obstante, en la actualidad, la hipótesis del amiloide es la más sólida. En los últimos años se han aclarado algunos de los mecanismos subcelulares que se alteran por la presencia de amiloide intracelular o extracelular. Son muy complejos e inciertos para comentarse en este inciso, pero unos de los hallazgos más prometedores en este campo de investigación. Los autores piensan que las alteraciones vasculares no ocupan un sitio importante en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, pero varios grupos sostienen una opinión diferente. Desde hace mucho tiempo se estableció que esta afección no se debe a ninguno de los tipos usuales de ateroesclerosis. Sin embargo, hay cambios en los vasos pequeños que explicarían el flujo sanguíneo cerebral reducido que se observa en muchos casos de esta enfermedad. Con toda probabilidad, esta alteración de los vasos pequeños es secundaria a la atrofia cerebral, ya que en personas de edad avanzada intactas mentalmente se encuentra una disminución del flujo sanguíneo del cerebro. Tal vez, el depósito de amiloide en vasos cerebrales también es un fenómeno secundario. Por otra parte, varios estudios indican que la presencia de infartos cerebrales, pequeños o grandes, puede acelerar el depósito de amiloide y el desarrollo de marañas fibrilares en el cerebro de pacientes con Alzheimer (véase más adelante, "Demencia vascular"). Como hecho nada sorprendente, la afección cerebrovascular también exagera el ritmo de progresión y el grado de demencia. Para los autores no resulta nada claro cómo se relaciona lo anterior con la entidad mal definida llamada demencia "ateroesclerótica", de "múltiples infartos" o "vascular" (véanse las págs. 373 y 707). Es incluso más tentativa una relación similar entre enfermedad de Alzheimer y lesiones previas de la cabeza, pero ha llevado a especular que varios tipos de lesión cerebral conducen al desarrollo de la alteración y al depósito de amiloide en la EA, como si fueran parte de una respuesta reparadora.

Hasta el momento no se encuentra alguna relación entre los rasgos de la personalidad previos a la aparición de la enfermedad o el grado de función cognitiva en una etapa temprana de la vida, pero un hallazgo intrigante que proviene de lo que se conoce como "estudio nun" sugiere una capacidad lingüística deficiente en etapa temprana de la vida en correspondencia con el posterior desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (D. A. Snowden y col.). En este estudio se compararon las autobiografías de 93 monjas, escritas cuando tenían 20 años, y se calificó el grado de complejidad lingüística e ideación. De las 14 hermanas que murieron en etapa tardía de la vida, el deterioro de la función cognitiva y los hallazgos neurohistopatológicos demostraron la presencia de Alzheimer en siete de ellas que exhibían "ideación baja" de acuerdo con sus escritos y ningún Alzheimer en las siete cuyos escritos se consideraron adecuados desde el punto de vista cognitivo. Como es obvio, este tipo de correlación requiere un estudio más amplio y está sujeto a varias interpretaciones. También existe el concepto general, confirmado por algunos estudios como el de Verghese y colaboradores, que señala que una vida mental activa puede reducir la gravedad de la declinación mental con el envejecimiento, pero con la información disponible no es posible establecer una conclusión directa sobre la enfermedad de Alzheimer.

Anomalías de los neurotransmisores A finales del decenio de 1970 despertó un interés considerable el descubrimiento de una reducción notable de la acetiltransferasa de colina (ChAT) y la acetilcolina en el hipocampo y la neocorteza de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Esta pérdida de la capacidad sintética colinérgica se atribuyó a la pérdida de células en los núcleos basales del prosencéfalo (en especial, el núcleo basal de Meynert), donde se origina la mayor parte de las terminales nerviosas colinérgicas de la neocorteza (Whitehouse y col.). Como es común en las ciencias médicas, el entusiasmo inicial por la hipótesis colinérgica disminuyó a la luz de los resultados de investigaciones posteriores. Una reducción de 50% en la actividad de ChAT se encuentra en regiones como el núcleo caudado, que no muestran placas ni marañas (véase la revisión de Selkoe). La especificidad de los cambios de núcleos basales-colinérgicos-corticales se cuestionó por razones adicionales. El encéfalo de Alzheimer también muestra pérdida de neuronas monoaminérgicas, además de las colinérgicas, y disminución de las funciones noradrenérgica, gabaérgica y serotoninérgica en la neocorteza afectada. Asimismo, se reduce la concentración de aminoácidos transmisores, en particular glutamato, en las áreas cortical y subcortical (Sasaki y col.). La corteza de Alzheimer muestra disminución de la concentración de diversos neuropéptidos transmisores —de manera notable sustancia P, somatostatina y colecistocinina—, pero aún no se determina si las anomalías bioquímicas mencionadas, incluso las colinérgicas, son primarias o secundarias a la pérdida neuronal heterogénea. Por último, la administración de agentes colinomiméticos —ya sean precursores de la acetilcolina (p. ej., colina o lecitina), inhibidores de la degradación (p. ej., fisostigmina) o agonistas muscarínicos que actúan directamente sobre los receptores postsinápticos— no mostró un efecto terapéutico consistente (véase más adelante en "Tratamiento").

Chase y colaboradores demostraron una reducción de 30% del metabolismo cerebral de la glucosa en la enfermedad de Alzheimer, de mayor magnitud en lóbulos parietales, pero de nuevo en este caso no puede decidirse si la causa es la pérdida o la hipofunción de las neuronas. Al parecer, es más probable que sea secundaria a pérdida de tejido en estas regiones. Nunca se validó la importancia del aluminio en la génesis de marañas neurofibrilares, como se propuso en alguna ocasión. En tiempo reciente, se sugirió que el uso de estrógeno por mujeres posmenopáusicas retrasa el inicio de la enfermedad y podría reducir su frecuencia, pero nunca se corroboró con estudios subsecuentes.

Aspectos genéticos de la enfermedad de Alzheimer (cuadro 39-1) En pacientes con una forma hereditaria de enfermedad de Alzheimer fue de mucho interés y posible importancia el descubrimiento mencionado de un gen defectuoso que codifica para una proteína precursora de amiloide (PPA) errante y que se localiza en una región del cromosoma 21, cerca del gen de amiloide beta (St. George-Hyslop y col.). Ello también explica las alteraciones de Alzheimer características del cerebro de casi todos los pacientes con el defecto de trisomía 21 (síndrome de Down) que sobreviven después de los 20 años de edad; producen en exceso amiloide como resultado de la triplicación del gen pero, como se comentó, los defectos génicos en el cromosoma 21 sólo causan una proporción pequeña de los casos familiares y un porcentaje minúsculo de la afección en total. Otras

Cuadro 39-1
Defectos genéticos asociados con enfermedad de Alzheimer

NOTACIÓN	CROMOSOMA	GEN	GENÉTICA	EDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
APP	21	Proteína precursora amiloide	AD	Temprana	Raro, pero simula genéticamente enfermedad de Alzheimer esporádica
PS1	14	Presenilina 1	AD	Temprana	Como arriba
PS2	1	Presenilina 2	AD	Temprana	Como arriba
ApoE	19	Apolipoproteína E		Tardía	Estas variantes modifican la susceptibilidad a enfermedad de Alzheimer típica
Trisomía 21	21	Proteína precursora amiloide		Adulto medio	La alteración de Alzheimer es casi universal en el síndrome de Down

AD = autosómica dominate.

genealogías con enfermedad de Alzheimer se han ligado con mutaciones raras de los genes presenilín en el cromosoma 14 (presenilina 1, Sherrington y col.) y en algunas series explican hasta 50% de los casos familiares, y en el cromosoma 1 (presenilina 2), que explicarían muchos de los restantes (Levy-Lahad y col.); se resumen en el cuadro 39-1. Igual que en los casos de Down, la edad de inicio de la enfermedad en estas formas familiares es más temprana que en las esporádicas. Un hecho notable es la ocurrencia común de mioclono asincrónico, epilepsia, afasia y paratonía en los casos familiares.

Desde hace algún tiempo se sabe con toda claridad que un exceso de amiloide aislado no explica por completo la enfermedad. Se encontró que la apolipoproteína E, un regulador del metabolismo de los lípidos con afinidad por la proteína amiloide beta en las placas de Alzheimer, es otro marcador genético que modifica de manera notable el riesgo de adquirir enfermedad de Alzheimer. De las diversas isoformas de la apolipoproteína E, la presencia de E4 (y su alelo génico correspondiente e4 sobre el cromosoma 19) se relaciona con triplicación del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer esporádica (Roses, Strittmatter y col., y Polvikosky y col.). (Se trata del mismo alelo que contribuye a elevar la fracción lipoproteínica de baja densidad en el suero.) La posesión de dos alelos e4 casi asegura el desarrollo de la enfermedad en quienes sobreviven al octavo decenio de la vida. El alelo e4 modifica también la edad de inicio de algunas de las formas familiares de la enfermedad. En contraste, el alelo e2 está representado de manera deficiente entre los pacientes de Alzheimer. Por estas razones se cree que la apolipoproteína E, al entrar en interacción con PAP o la proteína tau, modifica la formación de placas. En realidad, la posesión del alelo e4 se correlaciona con un aumento del depósito de *A*β en el cerebro (McNamara). Más aún, como lo señaló Hardy, al parecer, la ApoE actúa después que las diversas mutaciones genéticas influyeron en la disfunción celular que causa enfermedad de Alzheimer. Estas observaciones despertaron interés en el empleo del genotipo e4 como marcador del riesgo de enfermedad de Alzheimer, pero debe señalarse que éstas son relaciones estadísticas que no vinculan de manera invariable el alelo con la enfermedad en un individuo particular. En otras palabras, el alelo e4 no actúa como un carácter mendeliano sino un factor de susceptibilidad (riesgo). En consecuencia, muchos individuos sin el alelo también desarrollan enfermedad de Alzheimer. Más aún, numerosas personas con el alelo e4 viven hasta los setenta u ochenta años sin presentar esta afección. Por esta razón, es necesario interpretar con cautela los resultados de estas pruebas. Sólo es posible afirmar con certeza que, en promedio, la presencia del alelo e4 acelera el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer alrededor de cinco años.

Los estudios de genética molecular de la enfermedad de Alzheimer ofrecen nueva información a un ritmo tan asombroso que tal vez pronto se descarte mucho de lo que se ha dicho sobre la misma. Son revisiones básicas de utilidad para este tema las de Martin y Selkoe, que se listan en la bibliografía.

Estudios diagnósticos Las pruebas auxiliares más útiles, aunque no definitivas, son la CT y la MRI (fig. 39-3). El tamaño de los ventrículos laterales y tercero aumenta casi al doble de lo normal, y las cisuras cerebrales se amplían en los pacientes con enfermedad de Alzheimer avanzada. Como se mencionó antes, la MRI coronal de cortes finos de los lóbulos temporales mediales revela una atrofia desproporcionada de los hipocampos y un correspondiente aumento de tamaño de las astas temporales de los ventrículos laterales. Empero, al principio de la enfermedad, los cambios no exceden a los que se observan en muchos ancianos mentalmente intactos. Por este motivo no puede confiarse en los procedimientos de imágenes solos para el diagnóstico. CT y MRI tienen su valor máximo para excluir tumor cerebral, hematoma subdural, demencia por infartos múltiples e hidrocefalia obstructiva. El EEG experimenta enlentecimiento difuso, hasta los límites theta y delta, pero sólo en una etapa tardía del curso de la enfermedad. El CSF también es normal, aunque a veces muestra ligera elevación de las proteínas totales. El uso de la constelación de datos clínicos y los resultados de los estudios de CT y MRI —junto con la edad del paciente y la evolución de la enfermedad con el paso del tiempo— permiten establecer en forma correcta el diagnóstico de demencia senil del tipo de Alzheimer en 85 a 90% de los casos.

En la experiencia de los autores, tienen cierto valor los estudios del flujo sanguíneo (tomografía de emisión de fotón único, o SPECT) y el metabolismo cerebrales (tomografía de emisión de positrones, o PET), que muestran una disminución de la actividad en los lóbulos temporales mediales, en ocasiones al inicio de la enfermedad. No obstante, en casi todos los casos, cuando fueron obvias estas alteraciones, ya había sido claro el diagnóstico con bases clínicas únicamente. En la experiencia reciente de los autores, con mucha frecuencia se aplica en forma indiscriminada el patrón de las alteraciones de Alzheimer en estos estudios del flujo sanguíneo y metabólicos.

Las pruebas neuropsicológicas muestran deterioro de la memoria y las capacidades para el acceso verbal. Tienen utilidad particular cuando esta capacidad declina de manera seriada. El empleo de estas pruebas se describió en el capítulo 21. En fecha reciente Perry y Hodges revisaron ciertos aspectos de la atención y las funciones ejecutivas en la enfermedad de Alzheimer.

No se cuenta con un marcador biológico de la enfermedad de Alzheimer, con excepción de la relación imprecisa de la enfermedad con la modificación de los alelos de la apolipoproteína e4, como ya se mencionó. Se propuso la relación de Aβ con tau en líquido cerebroespinal (curiosamente baja en la enfermedad de Alzheimer) como una prueba útil, pero aún no se valida lo suficiente para uso rutinario (Maddalena y col.).

Diagnóstico diferencial (véase también cuadro 21-3, pág. 374) Antes, cuando casi ninguna de las formas de demencia presenil y senil podía tratarse, se ganaba poco, tanto en favor del paciente como de sus familiares, al verificar la causa de la enfermedad cerebral. Por costumbre se dejaba a estos individuos en su hogar

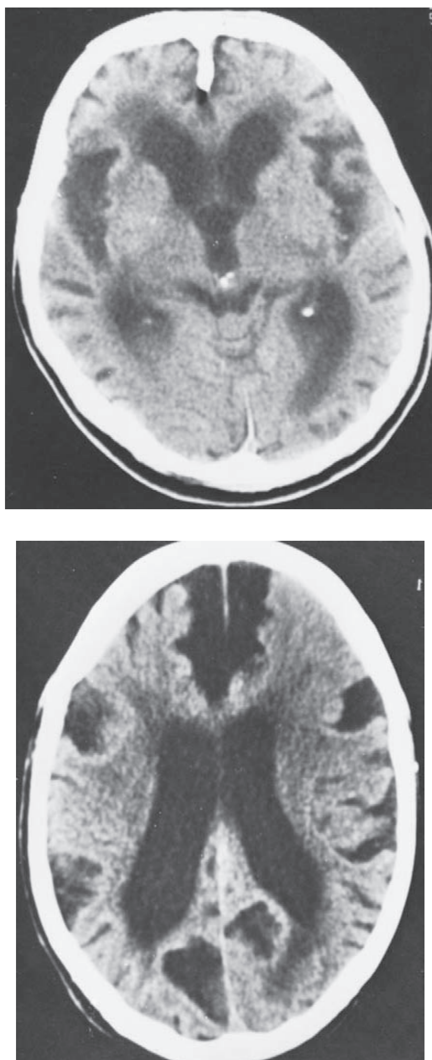


Figura 39-3. Arriba, enfermedad de Alzheimer. Corte axil de CT que demuestra atrofia cortical cerebral generalizada grave e incremento moderadamente grave del tamaño de los ventrículos. *Abajo,* enfermedad de Pick. Atrofia selectiva pronunciada de los lóbulos frontal y temporal. (Tomada de Lee SH, Rao KCVG y Zimmerman RA: *Cranial MRI and CT*. New York, McGraw-Hill, 1992, con autorización.)

o internados en una institución para el cuidado de los enfermos psiquiátricos o crónicos. Hoy encierra cierto valor establecer el diagnóstico correcto, porque en ocasiones la administración de anticolinérgicos y otros fármacos reduce el defecto de la memoria. Ahora que diversas enfermedades demenciales pueden tratarse, la recompensa es grande cuando se efectúa el diagnóstico correcto. El médico está obligado a proceder con cuidado en su identificación aunque éstas pueden ser hasta cierto punto infrecuentes.

Las formas de demencia susceptibles de tratamiento son las que se deben a neurosífilis (paresia generalizada) y otras meningitis crónicas, hidrocefalia con presión normal, hematoma subdural crónico, déficit nutricional (síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Marchiafava-Bignami, pelagra, déficit de vitamina B_{12} con degeneración subaguda de la médula espinal y el tejido cerebral), intoxicación crónica por fármacos (p. ej., alcohol, sedantes), ciertas enfermedades endocrinas-metabólicas (mixedema, encefalopatía por tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Cushing, encefalopatía hepática crónica), algunos tipos de tumor del lóbulo temporal y el frontal, vasculitis cerebral y, de entre todas, la seudodemencia de la depresión. La demencia que acompaña al sida y la encefalitis límbica paraneoplásica pueden responder en forma parcial al tratamiento. La exclusión de estas diversas enfermedades se logra con mayor facilidad mediante valoraciones sucesivas del paciente como externo o mediante el ingreso breve de éste en un hospital en el que puedan efectuarse exámenes de sangre y CSF, EEG, CT, MRI y pruebas neuropsicológicas.

En la experiencia de los autores, uno de los problemas en el diagnóstico diferencial ha sido distinguir entre una depresión de la vida tardía o demencia, en especial cuando hay cierto grado de ambas. La observación durante varias semanas o más tiempo y el comportamiento del paciente tornan obvia la diferencia. No es difícil separar la demencia por múltiples infartos de la debida a enfermedad de Alzheimer pero, como se comenta más adelante, es posible que los enfermos con la última afección hayan tenido uno o más infartos que clínicamente pasaron desapercibidos. También puede confundirse con enfermedad de Alzheimer la demencia de la hidrocefalia de presión normal (pág. 535). Como se comenta en la página 370, en la práctica se presenta con frecuencia el problema de diferenciar la enfermedad de Alzheimer de una forma más "benigna" de declinación de la memoria asociada con el envejecimiento. El diagnóstico diferencial de estas diversas alteraciones tratables se estudia en los capítulos 21, 30, 34 y 49. De cuando en cuando los autores confiaron con bases clínicas en que un paciente padecía enfermedad de Alzheimer sólo para descubrir durante la necropsia que su enfermedad se debía a una parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick u otra degeneración de los lóbulos frontales que no era del tipo de Alzheimer, o degeneración nuclear corticobasal, como se menciona más adelante. Todos estos trastornos se discuten más adelante en este mismo capítulo.

Tratamiento Hay pocas pruebas indicativas de que cualquiera de las formas de tratamiento propuestas para la enfermedad de Alzheimer —vasodilatadores cerebrales, estimulantes, L-dopa, dosis masivas de vitaminas B, C y E y muchas otras— ejerzan algún efecto saludable. Estudios clínicos de fisostigmina, colina y lecitina orales han proporcionado resultados negativos o no interpretables, y las pruebas que apoyan a los precursores y agonistas colinérgicos y a los inhibidores de acetilcolinesterasa, como tacrina y donepecilo, populares en la actualidad, sólo son modestas. Con respecto al último grupo de fármacos, casi todos los estudios clínicos grandes demostraron una prolongación ligera de la capacidad del paciente para llevar a cabo una vida independiente, pero esta prueba suele requerir el uso de los medicamentos durante 6 a 12 meses. Es difícil comprobar los efectos saludables en la memoria; no obstante, a pesar de algunos estudios clínicos que no han demostrado un beneficio (en conjunto, *AD 2000 Collaborative Group*), es posible que el equilibrio de las pruebas favorezca el uso de estos fármacos. Los efectos secundarios suelen incluir náuseas o diarrea en un número pequeño de pacientes. Los autores no han podido interpretar los pocos informes de familias o pacientes que comentan que el medicamento causó insomnio o aumentó la confusión. Vale la pena señalar que cuando se utiliza el antagonista del receptor de acetilcolina succinilcolina antes de una anestesia general, sus efectos pueden prolongarse en pacientes que toman los dos medicamentos. El empleo de trazodona, haloperidol, tioridacina, risperidona y fármacos relacionados puede suprimir parte de la conducta aberrante y las alucinaciones cuando éstas son problemáticas, y hacer más cómoda la vida tanto del paciente como de sus familiares. Las dosis pequeñas de diacepinas, como loracepam, son útiles cuando el sueño se observa muy trastornado.

Se han intentado asimismo los antagonistas glutaminérgicos *N*-metil-D-aspartato (NMDA), en específico memantina (20 mg diarios). En un estudio de este último por Reisberg y colegas en 252 pacientes (de los cuales terminaron el estudio 187), hubo mejores resultados en unas cuantas escalas que indican la conducta funcional en comparación con el placebo, pero no se observó algún cambio en tres medidas del desempeño cognitivo. Los efectos secundarios fueron menores y este medicamento se aprobó para

utilizarse en la etapa tardía de la enfermedad de Alzheimer. Como resultado, en la actualidad se está aplicando con más amplitud la memantina, en particular en las últimas etapas de la enfermedad y aunado a medicamentos colinérgicos.

Una serie estimulante de experimentos en animales que demostró la posibilidad de eliminar las placas mediante inmunización contra amiloide dio lugar a estudios en humanos con una vacunación similar. Se suspendió uno de los estudios clínicos por la ocurrencia de una encefalitis inmunitaria inducida por el tratamiento en unos cuantos pacientes, pero en el material de necropsia hubo datos que dejaron clara la posibilidad de que la terapéutica tuviera el efecto deseado. Se están formulando vacunas revisadas para estudios más amplios de este enfoque novedoso.

Tal vez más importante que el empleo de cualquier medicamento es el tratamiento general del paciente con demencia, que debe llevarse a cabo de acuerdo con los lineamientos que se indican en el capítulo 21, sin olvidar que la asesoría del clínico suele ser el principal recurso de la familia para las decisiones médicas y sociales.

Estados patológicos relacionados Como se indicó antes, los cambios histológicos de la enfermedad de Alzheimer tienen diversas relaciones interesantes. Los cambios son mucho más frecuentes en los encéfalos de pacientes con enfermedad de Parkinson que en los de los testigos de la misma edad (Hakim y Mathieson). Estos datos explican al menos en parte la incidencia elevada de demencia en los pacientes con enfermedad de Parkinson (véase más adelante, en las secciones referentes a demencia por enfermedad de Parkinson y por cuerpos de Lewy), pero aun así no más de 20 a 30% de los pacientes con enfermedad de Parkinson exhibe placas y marañas. Otra relación entre ambas enfermedades se manifiesta en el *complejo de Parkinson-demencia de Guam*, que también se describe más adelante. En esta entidad los síntomas de demencia y parkinsonismo se relacionan con cambios neurofibrilares en la corteza cerebral y la sustancia negra, respectivamente; las placas seniles y los cuerpos de Lewy son hallazgos inusuales.

En la actualidad se reconoce con amplitud la relación de la enfermedad de Alzheimer con el síndrome de Down, que Jervis notó e informó por primera vez. Las placas y las marañas neurofibrilares características aparecen durante el tercer decenio de la vida; se incrementan con el paso de la edad y se encuentran en casi todos los pacientes con síndrome de Down después de los 40 años de edad. Ya se comentó la base de la producción excesiva de amiloide en el síndrome de Down.

En casos raros, como los informados por Malamud y Lowenberg, y por Loken y Cyvin, la demencia inicia durante la parte tardía de la infancia y el examen de necropsia descubre las lesiones típicas de Alzheimer en la corteza cerebral y los núcleos basales. El cuadro clínico en estos casos juveniles y del principio de la edad adulta es más variado que en los individuos más ancianos. Algunos pacientes presentan habla escasa, mutismo, temblor, postura inclinada, reflejos de empuñadura y succión intensos, y signos piramidales y cerebelosos que producen incapacidad para ponerse de pie o caminar durante diversas etapas de la enfermedad.

La identificación de cambios neurofibrilares (y en menor grado de placas) en los boxeadores (*síndrome de "punch-drunk"* o "*demencia pugilística")* es otra ramificación interesante del proceso de la enfermedad de Alzheimer (pág. 863). También se presenta hidrocefalia, pero la información es insuficiente para saber si se trata de hidrocefalia a tensión normal por hemorragias subaracnoideas múltiples o hidrocefalia por vacío *(ex vacuo)* causada por atrofia cerebral.

De manera similar, algunos casos de lo que en la actualidad se denomina "afasia progresiva primaria" (véase pág. 908) presentan como principales alteraciones anatomopatológicas los cambios de la enfermedad de Alzheimer y el depósito de placa amiloide. Se demostró una vinculación estrecha entre las enfermedades de Pick, de Alzheimer y de Parkinson en una familia grande con casos de demencia disfásica (Morris y col.). Otras combinaciones aisladas, en las que la enfermedad de Alzheimer, el hipotiroidismo, el hipopituitarismo o la neurosífilis se conjuntan, tal vez sean fortuitas y no comprueban nada. De cuando en cuando afloran otras vinculaciones poco frecuentes, como demencia con enfermedad de motoneurona o los casos de demencia familiar con paraplejía espástica informados por Worster-Drought y por van Bogaert y colaboradores (véase más adelante en este mismo capítulo). En este caso, la característica más notable es la alteración neurofibrilar en tanto que no existen placas amiloides o son muy escasas.

Atrofia lobular (enfermedad de Pick)

En 1892, Arnold Pick, de Praga, describió por primera vez una forma especial de degeneración cerebral en que la atrofia está circunscrita (más a menudo en los lóbulos frontal, temporal o ambos) con afección de las sustancias tanto gris como blanca; de aquí el término esclerosis *lobular* en vez de *cortical*. En 1911, Alzheimer publicó el primer estudio cuidadoso de los cambios microscópicos. Los análisis más completos de los cambios patológicos son los de Spatz, van Mansvelt, Morris y colaboradores, y Tissot y colaboradores. Durante la última década se tornó considerablemente confusa la nosología de las atrofias lobulares. En la actualidad se sabe claramente que la alteración anatomopatológica vinculada con pérdida neuronal en esta categoría de enfermedad puede ser cualquiera de varios tipos: atrofia lobular con cuerpos de inclusión de Pick, con marañas neurofibrilares u otras inclusiones o sin cambios característicos. Más aún, se han relacionado gliosis y alteraciones espongiformes leves en las capas superficiales de la corteza, e incluso la patología típica de placas y marañas de Alzheimer, con síndromes y atrofia anatomopatológica notable de los lóbulos frontal, temporal, o ambos. Han surgido confusiones porque estas enfermedades suelen denominarse por el síndrome clínico que deriva de una región de atrofia particular o por la alteración anatomopatológica. Se han dado varios términos a diversas formas de atrofia lobular y el más común es *demencia frontotemporal (*véase más adelante). No obstante, entre ellos se reconocen los síndromes clinicopatológicos muy claros de enfermedad de Pick y demencia frontotemporal.

Como el reconocimiento de la enfermedad de Pick descansa más sobre criterios patológicos que clínicos, los patológicos se describen primero. En contraste con la enfermedad de Alzheimer, en que la atrofia es más o menos leve y difusa, el cambio patológico en la atrofia lobular es más circunscrito y a veces asimétrico. La atrofia puede extenderse hasta la ínsula de Reil y las estructuras amigdaloides y del hipocampo. Los lóbulos parietales se afectan con menos frecuencia que los frontales y los temporales. Las circunvoluciones afectadas se vuelven delgadas como el papel; estas partes del encéfalo recuerdan la cáscara de una nuez desecada. La superficie cortada revela no sólo la cinta cortical muy adelgazada, sino también aspecto grisáceo y reducción del volumen de la sustancia blanca. El cuerpo calloso y la comisura anterior comparten la atrofia. La piaaracnoides suprayacente se adelgaza y el tamaño de los ventrículos aumenta. Las circunvoluciones (giros) precentrales y poscentrales, temporales superiores y occipitales permanecen sin afección relativa y destacan en gran contraste con las partes dañadas. Pick insistió en que la enfermedad afecta en esencia las áreas de asociación de Flechsig, pero no siempre ocurre así. En algunos casos la atrofia de los núcleos caudados es pronunciada, casi al grado que se observa en la corea de Huntington. El tálamo, el núcleo subtalámico, la sustancia negra y el globo pálido pueden afectarse, pero sólo en grado ligero.

La característica histológica sobresaliente de la enfermedad de Pick es la pérdida de neuronas, más notable en las tres primeras capas corticales. Las neuronas que sobreviven suelen estar tumefactas y algunas contienen cuerpos argentófilos (de Pick) dentro del citoplasma. Desde el punto de vista estructural los cuerpos de Pick están constituidos por fibrillas rectas y por tanto difieren de los filamentos helicoidales en pares que caracterizan la enfermedad de Alzheimer. Estos cuerpos predominan en las porciones mediales

de los lóbulos temporales, sobre todo en los hipocampos atróficos. Se encuentra "abombamiento en globo" de las neuronas corticales en la corteza frontal; de acuerdo con Tissot y otros, la atrofia de los núcleos basales y la sustancia negra es en especial frecuente y grave en estos casos. Ocurre pérdida de las fibras mielínicas en la sustancia blanca por debajo de la corteza atrófica. Se observa gliosis astrocítica intensa tanto en la corteza como en la sustancia blanca subcortical. Casi todos los neuropatólogos consideran que la pérdida de fibras mielinizadas en la sustancia blanca, los ganglios basales y el tálamo es consecutiva a pérdida neuronal en la corteza. Como se comentó, en algunos casos se observan placas seniles y alteraciones neurofibrilares de Alzheimer en las zonas atróficas y hay degeneración granulovacuolar de neuronas en el hipocampo, pero no al grado que se observa en la enfermedad de Alzheimer.

La atrofia lobular y las alteraciones intensas en la sustancia blanca subyacente son las que proporcionan los elementos que unifican todas las atrofias lobulares. Estos cambios se aprecian con facilidad en estudios de CT y MRI en casos avanzados.

Características clínicas Es dudoso que el diagnóstico de la enfermedad de Pick pueda establecerse sobre bases clínicas puras. Las predicciones de los autores respecto a la existencia de los cambios patológicos y su diferenciación de los de la enfermedad de Alzheimer y la alteración definida en fecha reciente como "demencia frontotemporal" (descrita más adelante) han sido erráticas, pero deben mejorar con la experiencia y el empleo adecuado de CT y MRI (en particular MR coronal). En ocasiones, son tan notables en las imágenes las características de pérdida unilateral o en ambos lados de tejido lobular que casi obligan a diagnosticar atrofia lobular. En la experiencia de los autores el inicio gradual de la confusión con respecto a sitio y tiempo, la anomia, la lentitud de la comprensión, la incapacidad para afrontar problemas extraordinarios, la pérdida del tacto, el deterioro de los hábitos de trabajo, la negligencia ante la higiene y el cuidado personal, la apatía y las alteraciones de la personalidad y la conducta son aspectos destacados. Asimismo, los cambios de la personalidad, la incapacidad para efectuar tareas motoras consecutivas, la perseverancia motora, la apatía (indiferencia emocional), la falta de atención, la abulia, los trastornos de la marcha y la bipedación, y los reflejos de empuñadura y succión intensos son atribuibles a la afección predominante de los lóbulos frontales. La bulimia y los trastornos de la conducta sexual ocurren a un grado muy molesto en algunos pacientes (Tissot y col.).

Son aparentes las similitudes con la entidad clínica de demencia frontotemporal que se describe más adelante. En parte, por esta razón se ha sugerido el concepto de un "complejo de Pick", que incluye atrofia lobular con cuerpos de Pick, demencia frontotemporal y otras entidades en las que son notables depósitos de tau, como degeneración corticobasal, afasia progresiva primaria y parálisis supranuclear progresiva. En concordancia con el enfoque básico del libro, los autores prefieren aún separar estas entidades cuando muestran diferencias clínicas, e insisten únicamente en que pueden aplicarse varias patologías a cada uno de estos estados. El principal determinante de la presentación clínica es el sitio de la degeneración neuronal.

Wilson distinguió dos patrones de conducta anormal: en uno el paciente se muestra parlanchín, de cabeza ligera, alegre o ansioso, en movimiento constante, ocupado en tonterías y atento a todo incidente que ocurre; en el otro es taciturno, inerte, emocionalmente embotado y carente de iniciativa e impulso. Es probable que estos patrones representen el predominio de los tipos temporal y frontal, respectivamente. Según Tissot y colaboradores, los lóbulos frontales, temporales y parietales están afectados en 75% de los pacientes en el momento en que la enfermedad termina.

Se desconoce la causa de la enfermedad de Pick. Si bien casi todos los casos son esporádicos, Sjögren y asociados concluyeron, a partir de una encuesta genética de los casos en Estocolmo, que la enfermedad de Pick puede transmitirse con carácter autosómico dominante con modificación poligénica. Schenk describió a una familia holandesa con una penetrancia de casi 100% durante varias generaciones. Al parecer, las mujeres se afectan con mayor frecuencia que los varones. Aún no se identifica ningún factor químico, vascular, traumático o de otro tipo con posible importancia causal.

La evolución de la enfermedad suele ser de dos a cinco años, en ocasiones más, y no puede hacerse nada desde el punto de vista terapéutico salvo posponer el final mediante cuidados especiales.

Demencia frontotemporal

(Véase también pág. 372)

Los neurólogos y los neuropatólogos utilizan desde hace mucho tiempo este término descriptivo para referirse a cualquier tipo de demencia relacionado con degeneración de los lóbulos frontal y temporal. Muchos de tales casos son ejemplos de enfermedad de Alzheimer y, en menor número, de enfermedad de Pick, como se mencionó antes. También por muchos años los neuropatólogos identificaron casos de demencia cuyas manifestaciones clínicas y alteraciones macroscópicas (atrofia de circunvoluciones) son idénticas a la enfermedad de Alzheimer y a la de Pick, pero no muestran los cambios histopatológicos característicos de cualquiera de las dos enfermedades. Pese a ello, muestran material con tinción tau en las neuronas de las regiones afectadas. En algunos casos, es atribuible a mutaciones en el gen en el cromosoma 17 que codifica la proteína tau. Estas mutaciones alteran las proporciones de las diferentes formas de esta proteína y conducen tanto a la acumulación de tau como a su fosforilación. De hecho, muchos casos de demencia frontotemporal se asocian con mutaciones del gen tau (Basun y col.). Sin embargo, es importante señalar que se identifican agrupaciones anormales de tau prácticamente en todas las atrofias neurodegenerativas y, por supuesto, forman el principal constituyente de los filamentos helicoidales pareados (marañas neurofibrilares) de la enfermedad de Alzheimer y abundan, aunque de estructura ligeramente diferente, en la parálisis supranuclear progresiva. Con base en las observaciones de Brun y Neary y colaboradores puede suponerse que los casos de tau-reactiva puros en realidad exceden en número a los de enfermedad de Pick descritos sólo por las inclusiones de Pick, pero la distinción entre estos dos no siempre es clara en los textos referentes al tema.

Algunas de las características clínicas de la demencia frontotemporal se discuten en el capítulo 21, pero en términos generales los pacientes presentan las alteraciones de la personalidad y la conducta esperadas de disfunción de los lóbulos temporal anterior y frontal, a pesar de lo ya descrito de la enfermedad de Pick, como apatía, perseverancia, dificultad para emitir juicios y para la abstracción, alteraciones afectivas e indiferencia general. Casi siempre está alterado el discernimiento y algunos sujetos se tornan eufóricos o muestran conductas compulsivas repetitivas. El diagnóstico inicial de depresión es común en los servicios de los autores. Otros síntomas psiquiátricos —como conducta sociopática y desinhibida con aspectos de hiperoralidad e hiperfagia— pueden predominar. (Todos los comentarios de Wilson que se mencionaron en relación con la enfermedad de Pick también son pertinentes en esta sección.) De manera alternativa, el síndrome afásico o dificultad para articular palabras que corresponde a una degeneración del lóbulo temporal lateral puede ser la característica de presentación inicial y predominante, a veces por varios años, antes que otras manifestaciones de demencia sean evidentes. Una proporción de los pacientes tiene características parkinsonianas, pero ello siempre debe originar la duda de una degeneración nuclear corticobasal (véase más adelante). La enfermedad de neurona motora también se vincula con la demencia frontotemporal en un número pequeño de casos. Sucede en particular en la variedad gaumaniana (llamada actualmente *Pacífico occidental)* y en la atrofia frontotemporal heredofamiliar ligada a una mutación en el cromosoma 17.

En publicaciones recientes acerca de este tema el término *demencia frontotemporal* se utiliza en sentido muy restringido y se asigna de manera arbitraria a casos que sólo muestran material tau en las neuronas. La mayoría de estos casos es esporádica, pero se describe una variedad hereditaria relacionada con el cromosoma 17 en la que el parkinsonismo resulta notorio; es en estos casos en los que el depósito intraneuronal de tau es más marcado tanto en la corteza frontotemporal como en la sustancia negra.

También destaca la observación de una demencia idéntica a la de los casos de tau-reactiva que ocurre sin la presencia de esta sustancia en las neuronas. Asimismo, algunos casos de predominio frontal muestran sólo importante vacuolización (microcavidades) de la corteza afectada; los casos de este último tipo se describen en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (en los que suele encontrarse tinción tau en las células de las astas anteriores). En esos casos, las placas amiloides y las marañas neurofibrilares no son más abundantes de lo que cabría esperar para la edad del paciente.

En resumen, aún es incierta la relación entre enfermedad de Pick y demencia frontotemporal, y de ahí lo interesante del término *complejo de Pick*. Los hallazgos clínicos y anatomopatológicos macroscópicos —una atrofia frontotemporal regional del cerebro, bilateral o en un lado— son casi idénticos en los dos trastornos. La principal diferencia es la demostración o no de cuerpos de Pick o material con tinción tau en neuronas de las regiones afectadas y mayor afección de la sustancia blanca en la enfermedad de Pick. Si en el futuro se demuestra en realidad que las inclusiones de Pick y tau son tipos biológicos específicamente distintos, se consideraría que representan enfermedades separadas. Una estimación de la confusión entre los expertos en este campo se refleja en la monografía de Kertesz, en la que se votó sobre las diversas terminologías y la opinión se encontró muy dividida.

Afasia progresiva primaria

(Véase asimismo pág. 906)

En ciertos pacientes con atrofia lobular tipo Pick ocurren temprano y de manera sobresaliente alteraciones focales, en particular afasia y apraxia, que indican una lesión en los lóbulos frontal, temporal, o ambos, izquierdos. Considerado desde otra perspectiva, en dos tercios de todos los pacientes con atrofia del lóbulo temporal se ha descrito un trastorno del lenguaje. Al inicio, el enfermo habla menos y evidencia dificultad para encontrar palabras (anomia), pero se mantiene intacta la estructura del lenguaje (Mesulam); más adelante, puede olvidar y utilizar erróneamente palabras y en poco tiempo no comprende gran parte de lo que escucha o lee. El habla se torna una "mescolanza de palabras y frases sin relación" y al final se reduce a una jerga incomprensible. Más tarde, se tornan aparentes disartria y apraxia y, por último, el paciente queda mudo, dando la impresión de que carece de impulso para hablar, con una pérdida total de la capacidad para formar palabras (Snowden y col.). En una forma menos común, hay una dificultad temprana para comprender seguida de perseveración verbal, pero se conserva la fluencia. Las descripciones anteriores concuerdan asimismo con lo que hoy en día se denomina *afasia progresiva primaria* y es notable, según Mesulam, quien ha estudiado con amplitud el trastorno, que 60% de estos casos no muestra alteraciones anatomopatológicas características, el 20% tiene cuerpos de Pick y una proporción similar muestra los cambios típicos de la enfermedad de Alzheimer en la región cortical afectada. No se ha encontrado una tendencia familiar.

Demencia de cuerpo de Lewy

Después de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad difusa de cuerpo de Lewy, o demencia de cuerpo de Lewy, ha sido el diagnóstico anatomopatológico que se establece con mayor frecuencia en casi todas las series de pacientes con demencia. Los informes de este padecimiento aumentaron de manera constante desde la comunicación original por Okazaki y otros en 1961 (véase revisión por Kosaka). La enfermedad se distingue por características parkinsonianas, demencia y una tendencia frecuente a delirio episódico, como se describe más adelante. Es posible que el síndrome no se diferencie clínicamente de la enfermedad de Alzheimer, pero se define por la afección difusa de neuronas corticales con inclusiones de cuerpo de Lewy y ausencia o un número poco notable de marañas neurofibrilares y placas seniles. En cierto grado, el reconocimiento mayor de este trastorno se debe a los adelantos en técnicas histológicas, en particular la capacidad para detectar ubicuitina mediante inmunotinción y, más recientemente, tinciones similares para sinucleína que permiten observar cuerpos de Lewy en la corteza cerebral con más claridad de lo que había sido posible. Debido a que los cuerpos de Lewy en neuronas corticales no están rodeados por un halo preciso, como en la sustancia negra en casos de enfermedad de Parkinson, no se apreciaron con facilidad hasta que se desarrollaron estas tinciones de anticuerpo. De manera indudable, el hecho de que el principal componente del cuerpo de Lewy es sinucleína alfa agrupada, ha de resultar importante para comprender tanto la enfermedad de Parkinson como la demencia de cuerpo de Lewy.

Manifestaciones clínicas En un análisis de 34 casos de enfermedad difusa de cuerpos de Lewy, Burkhardt y colaboradores encontraron que el síndrome más característico era el de demencia progresiva en un paciente anciano con inicio tardío de signos parkinsonianos, en algunos casos. Por esta razón, la enfermedad pertenece con propiedad a la categoría de demencias que se acompañan de otras características neurológicas marcadas (pág. 897). Surgen dificultades en el diagnóstico porque el trastorno del movimiento puede ser leve o intenso y ocurrir como una manifestación temprana o tardía. En el resumen de Lennox de 75 casos publicados hasta 1990, una característica sobresaliente en 90% una vez que la enfermedad alcanzó su desarrollo pleno fue parkinsonismo y en particular rigidez de una extremidad y axil, y casi la mitad padecía temblor de tipo Parkinson.

Las características parkinsonianas suelen responder de manera favorable a la L-dopa, pero sólo por un tiempo limitado y, en ocasiones, a expensas de delirio y alucinaciones que no serían característicos de enfermedad de Parkinson idiopática temprana (Hely y col.); en otros, no es tan consistente la respuesta a la L-dopa. Algunos pacientes también presentan hipotensión ortostática congruente con la pérdida celular y los cuerpos de Lewy en la columna celular intermediolateral de la médula espinal o en los ganglios simpáticos, que simula así degeneración estriatonígrica o síndrome de Shy-Drager (véase más adelante).

Byrne y colaboradores notaron incremento de crisis de confusión, alucinaciones y delirio paranoide como característica de la demencia de cuerpos de Lewy; por lo general estas características psicóticas no son típicas de las demencias de Alzheimer y lobulares. En la revisión de Lennox, una tercera parte de los casos con demencia de cuerpos de Lewy presentó estas modificaciones en la conducta pero, conforme la enfermedad avanzó, la amnesia, discalculia, desorientación visuoespacial, afasia y la apraxia no difirieron de las que se observan en la enfermedad de Alzheimer. En los casos de Fearnley y colaboradores ocurrió una parálisis supranuclear de la mirada semejante a la parálisis supranuclear progresiva.

Según la experiencia de los autores con la enfermedad de cuerpos de Lewy, los síntomas de parkinsonismo son más evidentes que en la parálisis supranuclear progresiva; la característica más marcada que subyace a las alteraciones motoras es en realidad la conducta delirante o psicótica intermitente. Algunos otros investigadores señalan una gran sensibilidad a los medicamentos neurolépticos, incluso incremento del grado de confusión y empeoramiento del parkinsonismo o desarrollo del síndrome neuroléptico maligno.

En cuanto a las pruebas diagnósticas, sólo se ha encontrado como una característica relativamente consistente pero no invariable en los estudios de PET una actividad reducida en las regiones corticales parietales posteriores.

Otras demencias degenerativas

Atrofia cerebral difusa que no es del tipo de Alzheimer Otras formas de atrofia encefálica difusa progresiva que culminan en demencia no muestran ninguno de los aspectos patológicos de las enfermedades de Alzheimer o de Pick, o de cualquier otra enfermedad de las que a veces se relacionan con un trastorno demencial (p. ej. enfermedad frontotemporal, enfermedad de Parkinson o de cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, etc.).

En Suecia, por ejemplo, Sjögren encontró casos familiares de este tipo, lo mismo que Schaumburg y Susuki en Estados Unidos, y los autores han visto ejemplos esporádicos ocasionales. El cuadro clínico es indistinguible o varía muy poco en relación con la enfermedad de Alzheimer y la necropsia descubre atrofia cerebral generalizada, más pronunciada en los lóbulos frontales. Al microscopio estos casos se caracterizan por pérdida neuronal difusa, proliferación glial ligera y desmielinización secundaria de la sustancia blanca, como se observa en la atrofia del lóbulo frontal de la enfermedad de Pick. Otros casos de demencia presenil esporádica y familiar muestran gliosis subcortical o cambios celulares inespecíficos (atrofia de las células y los núcleos nerviosos, pérdida de sustancia de Nissl). En el pasado algunos ejemplos de este último tipo se describían bajo la rúbrica "enfermedad de Kraepelin" y en fecha más reciente como "demencia que carece de aspectos histológicos distintivos" (Knopman y col.). Es posible que algunos o todos estos casos resulten ser una variante de la forma "tau" de la demencia frontotemporal, como se explicó antes. Un hecho notable es la presencia de esta misma alteración anatomopatológica no descrita en algunos casos de atrofia lobular, en particular la afasia progresiva primaria.

Enfermedad de gránulos argirófilos Esta entidad oscura se relaciona con una demencia tardía en la vida en que las dificultades en la memoria van precedidas de alteraciones conductuales. Aún no es claro para los autores si el hallazgo de gránulos argirófilos en el lóbulo temporal medio, diferentes de las marañas neurofibrilares y las inclusiones gliales cargadas de tau (tal vez una característica que define la atrofia de múltiples sistemas), constituye una entidad específica. Probst y Tolnay advierten que estos gránulos argirófilos no se encuentran en personas sin demencia. No es probable que sea factible identificar el padecimiento durante la vida; si es una entidad genuina, debe ser rara.

Demencia talámica De tiempo en tiempo se describe una degeneración relativamente pura de neuronas talámicas en relación con una demencia progresiva, pero también debe ser rara (Stern; Schulman). Los pacientes publicados evolucionaron con celeridad (varios meses) y se acompañaron en algunos casos de coreoatetosis. Garcin y colaboradores describieron cinco de estos casos de demencia de desarrollo subagudo, que al inicio consideraron se trataban de ejemplos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En cada uno de ellos las alteraciones anatomopatológicas consistieron de manera central en pérdida neuronal y gliosis del tálamo. Little y colaboradores publicaron una gran genealogía caracterizada por demencia subaguda y mioclono heredada con carácter autosómico. En los miembros de esta familia la presentación clínica también fue muy similar a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; sin embargo, las alteraciones anatomopatológicas se limitaron a los tálamos, en particular a los núcleos talámicos mediodorsal y otro anterior y medial. No tuvo éxito la transmisión en primates. Los autores plantean la duda de que algunos de estos casos fueron ejemplos no reconocidos de trombosis cerebral venosa profunda, enfermedad de Leigh de inicio tardío (encefalopatía necrosante aguda), o inclusive padecimientos más raros como insomnio familiar fatal.

Neuroserpinopatía Recientemente, se publicaron casos de demencia de inicio en adultos, de herencia dominante, con una evolución fulminante que sugiere encefalopatía y la característica especial de convulsiones. Tan distintiva como esta combinación de demencia y convulsiones ha sido la presencia en la necropsia de grandes inclusiones intraneuronales eosinófilas, positivas a PAS, que contienen agregados de neuroserpina y de ahí la descripción inicial bajo "encefalopatía familiar con cuerpos de inclusión neuronales". Las serpinas son una familia de inhibidores de proteasa que incluyen neuroserpina, una proteína que se expresa exclusivamente en neuronas. Las inclusiones neuronales son más densas en las capas profundas de la corteza y en la sustancia negra. Se identifican como causa mutaciones en sentido erróneo en el gen que codifica neuroserpina. Lomas y Carrell revisaron esta enfermedad recién descrita.

Demencia vascular Finalmente, es necesario comentar un grupo de enfermedades llamadas en forma popular "demencia vascular" y que en muchas clasificaciones se incluyen entre las causas más comunes de deterioro mental crónico, después de la enfermedad de Alzheimer. Cabría recordar que en décadas pasadas gran parte de la demencia senil se atribuía incorrectamente a "ateroesclerosis cerebral". Como se comenta en el capítulo 34, sin duda, múltiples apoplejías cerebrales pueden causar déficit cada vez mayores que califican acumulativamente como demencia, pero es posible identificar cuando menos algunas de las lesiones focales que contribuyen al empeoramiento cognitivo en el síndrome clínico, con la declinación gradual correspondiente. Se acepta que puede ser más difícil reconocer este tipo de demencia vascular cuando varios de los infartos son de tipo lacunar relativamente silenciosos. A continuación, la capacidad mental de estos pacientes parece disminuir en una forma gradual y continua. En las etapas tempranas se observa una memoria conservada y, por lo general, la demencia se acompaña de un estado seudobulbar o de deterioro grave de la marcha. Como se comenta en las páginas 373 y 707, la alteración de la sustancia blanca subcortical en la enfermedad de Binswanger causa problemas diagnósticos similares. Además de estas enfermedades vasculares y de la afección familiar CADASIL (por sus siglas en inglés) (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, pág. 707), cuya causa es incierta, los autores abrigan dudas sobre toda la categoría de demencia vascular y por cierto sobre la frecuencia con que se asume que ocurre. Casi todos los casos resultan ser enfermedad de Alzheimer con uno o más infartos visibles.

Los autores se inclinan al punto de vista que se expresa en el capítulo 21 y se resume en el comentario por Jagust, específicamente, que si bien puede haber una interacción indefinida pero tal vez sinérgica entre apoplejías y declinación mental progresiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer, aún no se comprueba la relación. Con mayor frecuencia, el estado degenerativo de Alzheimer explica la demencia.

Demencia por enfermedades metabólicas (véase cap. 37) En el *diagnóstico* de esta categoría grande de demencias crónicas es necesario considerar varios trastornos no degenerativos en los que puede predominar la demencia y suelen ser mínimas las anormalidades neurológicas focales. Varias de las factibles de tratar se mencionaron al inicio del comentario anterior de enfermedad de Alzheimer y en el capítulo 21, mientras que en el cuadro 21-3 se revisa un grupo más grande. También deben considerarse, en particular entre las demencias que se inician a una edad temprana, las enfermedades metabólicas hereditarias que se comentan en el capítulo 37, entre las cuales las principales son las leucodistrofias

—metacromática, suprarrenal, de cuerpo globoide (enfermedad de Krabbe)— y las poliodistrofias —lipofuscinosis ceroide neuronal (enfermedad de Kufs), gangliosidosis GM_2 y enfermedad de Wilson (véase pág. 840). Cada una de éstas muestra características neurológicas distintivas que pueden presentarse en las etapas tempranas con una declinación de la función intelectual y un trastorno conductual general.

ENFERMEDADES EN QUE LA DEMENCIA ES UNA CARACTERÍSTICA CENTRAL, CON OTRAS ANOMALÍAS NEUROLÓGICAS

Corea de Huntington

Esta enfermedad, que se distingue por la tríada de herencia dominante, coreoatetosis y demencia, conmemora el nombre de George Huntington, un médico de Pomeroy, Ohio. En 1872, en un documento que leyó ante la *Meigs and Mason Academy of Medicine* y publicó después de un año en el *Medical and Surgical Reporter* de Philadelphia, Huntington ofreció una descripción sucinta y gráfica de la enfermedad con base en observaciones de los pacientes que su padre y su abuelo hicieron durante su ejercicio profesional en East Hampton, Long Island. Ya se conocían informes de esta enfermedad (véase de DeJong, en la bibliografía, para los antecedentes históricos), pero carecían de la precisión y la integridad de la descripción de Huntington. En 1932, Vessie pudo demostrar que casi todos los pacientes de la porción oriental de Estados Unidos que experimentaban esta enfermedad podían rastrearse hasta encontrar entre sus antecesores a cerca de seis individuos que emigraron en 1630 desde la minúscula aldea del este de Bures, en Suffolk, Inglaterra. Una familia notable se rastreó por cerca de 300 años a través de 12 generaciones, en cada una de las cuales esta enfermedad se expresó por sí misma.

Según Huntington, la regla consiste en que "Cuando uno o ambos padres muestran manifestaciones de la enfermedad … uno o más de sus descendientes la sufrirán invariablemente si viven hasta la vida adulta. Pero si por cualquier motivo estos niños pasan por la vida sin ella, el hilo se rompe y los nietos y los bisnietos de los pacientes originales pueden descansar tranquilos porque están libres de la enfermedad". Davenport, en una revisión de 962 pacientes con corea de Huntington, encontró sólo cinco que descendían de padres sin la afección. Es posible que en estos últimos pacientes uno de los padres tuviera el rasgo, pero en forma muy leve. O bien, cabe también la posibilidad de que uno o más de estos pacientes representara un caso esporádico raro de corea de Huntington, es decir, quizá fue un individuo en el que ocurrió una mutación espontánea.

Éste es uno de los tipos de enfermedad hereditaria del sistema nervioso que se observa con más frecuencia en los centros hospitalarios universitarios. Su frecuencia global se estima en 4 a 5 por millón y en 30 a 70 por millón entre los sujetos de raza blanca descendientes de europeos del norte. La edad usual de inicio es entre el cuarto y el quinto decenios de la vida, pero 3 a 5% de los casos se presenta antes de los 15 años de edad y algunos incluso en la infancia. En casi 30% los síntomas se manifiestan después de los 50 años de edad. El progreso de la enfermedad es más lento en los pacientes ancianos. Una vez iniciada, progresa de manera irrefrenable, hasta que sólo es posible la existencia restringida en un asilo para ancianos o en un hospital psiquiátrico y alguna otra enfermedad termina con la vida del paciente.

La documentación genealógica exhaustiva establece que la causa es un gen autosómico dominante con penetrancia completa (véase más adelante). Martin señaló que los pacientes jóvenes suelen heredar la enfermedad de sus padres y los ancianos de sus madres. Se observa en gemelos idénticos con inicio casi a la misma edad.

Hasta hace poco era imposible pronosticar cuáles de los hijos de un paciente se afectarían por esta enfermedad. El logro más importante con respecto a la identificación presintomática de la enfermedad de Huntington fue el descubrimiento, de Gusella y colaboradores, de un marcador relacionado con el gen de Huntington, localizado en el brazo corto del cromosoma 4. De manera subsecuente, estos investigadores y otros identificaron la anormalidad génica como una repetición excesivamente larga de trinucleótidos (CAG) dentro del gen Huntington, cuya longitud (número) no sólo determina la presencia de la enfermedad sino también la edad de inicio, y en este sentido que las longitudes de repeticiones más largas se acompañan de una aparición más temprana de signos clínicos. Este descubrimiento hizo posible el desarrollo de una prueba para detectar el gen defectuoso en personas asintomáticas. Debido a que la enfermedad carece de tratamiento, las pruebas originan ciertas consideraciones éticas que deben resolverse antes de utilizarse ampliamente.

Características clínicas El *trastorno mental* adopta varias formas sutiles mucho antes que el deterioro más obvio de las funciones cognitivas se evidencie. Las alteraciones ligeras y a menudo desconcertantes del carácter son las primeras en aparecer en cerca de la mitad de los casos. Los pacientes empiezan a encontrar que todo está mal, a quejarse de manera constante y a sermonear a los otros miembros de la familia; pueden ser desconfiados, irritables, impulsivos, excéntricos, desaseados o en extremo religiosos, o exhibir un sentido falso de superioridad. El descontrol de sí mismo puede reflejarse en explosiones de carácter, desaliento, alcoholismo o promiscuidad sexual. Los trastornos del humor, en particular la depresión, son frecuentes (cerca de la mitad de los pacientes en algunas series) y pueden constituir los síntomas más notables al principio del padecimiento. Es invariable que tarde o temprano el intelecto empiece a fallar. El paciente se vuelve menos comunicativo y más aislado desde el punto de vista social. En algunos casos estas alteraciones emocionales y cambios en la personalidad alcanzan tales proporciones que constituyen una psicosis virtual (con delirios de persecución o alucinaciones).

Disminución del rendimiento en el trabajo, incapacidad para afrontar las responsabilidades del hogar y trastornos del sueño pueden precipitar la búsqueda de consulta médica. Se observan dificultades para mantener la atención, la concentración y para asimilar material nuevo. La flexibilidad mental disminuye. Las habilidades manuales finas se pierden (véase más adelante). Las partes de desempeño de la Escala de la Inteligencia del Adulto de Wechsler muestran una pérdida mayor que las partes verbales. La memoria está hasta cierto punto indemne. Esta dilapidación gradual de la función intelectual se caracteriza como "demencia subcortical" (pág. 372), es decir, los elementos de afasia, agnosia y apraxia se observan sólo rara vez y la pérdida de la memoria no es pronunciada. A menudo el proceso es tan lento que cierto grado de capacidad funcional se preserva durante muchos años.

Al principio la *anormalidad de los movimientos* es ligera y más evidente en las manos y la cara; a menudo el paciente se considera sólo inquieto o "nervioso". Lentitud de los movimientos de los dedos y las manos, tasa reducida de golpeteo con los dedos y dificultades para efectuar una secuencia de movimientos manuales son signos motores tempranos. Estas anomalías se vuelven más pronunciadas poco a poco hasta que la corea afecta toda la musculatura. La frecuencia del parpadeo (lo contrario a lo que ocurre en el parkinsonismo) aumenta y la protrusión voluntaria de la lengua se interrumpe en forma constante por movimientos involuntarios. En la etapa avanzada de la enfermedad, el paciente rara vez permanece quieto por más de unos cuantos segundos. Los movimientos coreiformes son más lentos que las sacudidas bruscas y los lapsos posturales de la corea de Sydenham, y abarcan muchos más músculos. Tienden a recurrir en patrones estereotipados, pero no tanto como los tics. Adquieren una calidad atetoide o distónica en los casos más avanzados.

Por lo general, el tono muscular disminuye hasta la parte tardía de la enfermedad, en la que puede haber cierto grado de rigidez, temblor y bradicinesia, elementos sugerentes de enfermedad de Parkinson (variante de Westphal o "rígida", que es más común con inicio en la infancia). Los reflejos tendinosos se intensifican en una tercera parte de los pacientes, pero sólo unos cuantos presentan signo de Babinski. Los movimientos voluntarios se inician y ejecutan con más lentitud que en condiciones normales, pero no hay debilidad ni ataxia real, aunque el habla, que se vuelve disártrica y explosiva a causa de la incoordinación entre la lengua y el diafragma, puede simular un trastorno cerebeloso. El control de la lengua y el diafragma es deficiente. En los casos de inicio tardío puede haber un movimiento rápido casi constante de la lengua y la boca, que simula la discinesia tardía consecutiva al uso de medicamentos neurolépticos. Denny-Brown señaló que cuando se suspende a un paciente de Huntington, las extremidades superiores adoptan una postura en flexión y las piernas una en extensión, postura que él consideró una expresión del síndrome estriatal. En el capítulo 4 se describe con más amplitud el trastorno de los movimientos que caracteriza la corea de Huntington. La función oculomotora se afecta en la mayoría de los pacientes (Leigh y col., Lasker y col.). Son en particular característicos el inicio trastornado y la lentitud de los movimientos de persecución y sacádicos voluntarios así como la incapacidad para efectuar una sacudida voluntaria sin mover la cabeza. La distracción excesiva puede manifestarse durante el intento de fijación ocular. El paciente se siente impulsado a mirar los estímulos extraños incluso cuando se le pide que los ignore. Con frecuencia la mirada hacia arriba también está alterada.

Como señaló Wilson, la relación de los síntomas coreicos con los mentales "no se rige por una regla general". Más a menudo los síntomas mentales preceden a la corea, pero pueden acompañarla u ocurrir después de ella, a veces por muchos años de diferencia. En el material de los autores, con dos excepciones de inicio tardío con rigidez en lugar de corea, siempre se observó cierto grado, quizá ligero, de anormalidad cognitiva una vez que el trastorno de los movimientos se instaló por completo. Se informan casos excepcionales en los que el trastorno de los movimientos existió durante 10 a 30 años sin cambios mentales en los pacientes con la anomalía génica de la enfermedad de Huntington (Britton y col.). Después de 10 a 15 años la mayoría de los pacientes se deteriora hasta llegar a un estado vegetativo, incapaces de adoptar la bipedación y caminar, y comen poco; una amiotrofia leve puede aparecer en esta etapa final. Es notable la tasa elevada de suicidios en los sujetos que son víctimas de enfermedad de Huntington (Schoenfeld y col.), como lo señaló el mismo Huntington. Además, hay una incidencia elevada de traumas; el hematoma subdural crónico es un hallazgo frecuente en la necropsia.

Los primeros signos de la enfermedad pueden aparecer en la infancia, antes de la pubertad (incluso antes de los cuatro años), y se cuenta con las descripciones de varias series de estos casos (Farrer y Conneally; van Dijk y col.). El deterioro mental a esta edad temprana se acompaña más a menudo de ataxia cerebelosa, problemas de la conducta, convulsiones, bradicinesia, rigidez y distonía que de corea (Byers y col.). Sin embargo, se sabe que la forma rígida de la enfermedad (variante de Westphal) a veces también ocurre en adultos, como se mencionó antes. La declinación funcional es mucho más rápida en los niños que en los adultos (Young y col.).

En la enfermedad de Huntington, normalmente en el locus génico hay 11 a 34 (mediana 19) repeticiones consecutivas del triplete CAG, cada una de las cuales codifica para glutamina. Los individuos con 35 a 39 tripletes pueden manifestar finalmente la enfermedad, pero tiende a ser de inicio tardío y de grado leve o limitada a la corea senil que se menciona a continuación, y quienes tienen más de 42 tripletes en forma invariable adquieren los signos de la enfermedad si viven el tiempo suficiente.

El inicio más temprano en las generaciones sucesivas (*anticipación*) está bien definido en los primeros escritos referentes a este tema y ahora se sabe que es atribuible a incremento en la longitud de la secuencia de repetición CAG. Por lo general la demencia es más grave en los casos de inicio más temprano (15 a 40 años de edad) que en los que comienzan a edad más tardía (55 a 60 años). En pacientes adultos con inicio temprano, la alteración emocional tiende a ser más intensa al comienzo y precede en años a la corea y la pérdida intelectual; cuando se inicia a una edad mayor, los componentes iniciales suelen ser características coreiformes; en la edad madura, la demencia y la corea comienzan casi a la misma edad. En el otro extremo de edad, las primeras características pueden ser obvias a los ochenta años, con discinesias bucofaciales u otras que se atribuyen por error a una exposición a medicamentos neurolépticos.

Patología y patogénesis La atrofia franca de la cabeza del núcleo caudado y el putamen en ambos lados es la anomalía característica, y suele acompañarse de un grado moderado de atrofia de las circunvoluciones (giros) en las regiones frontales y temporales. La atrofia de los núcleos caudados altera la configuración de las astas frontales de los ventrículos laterales; los bordes inferolaterales no muestran el abombamiento ordinario formado por la cabeza del núcleo caudado; además, el tamaño de los ventrículos aumenta en forma difusa (fig. 39-4). En los estudios de CT la tasa bicaudada-craneal está incrementada en la mayoría de los pacientes. Este hallazgo corrobora el diagnóstico clínico en los casos moderadamente avanzados.

Los primeros artículos de Alzheimer y Dunlap, y el más reciente de Vonsattel y DiFiglia, contienen las descripciones más autorizadas de los cambios microscópicos. Estos últimos autores graduaron la enfermedad en las etapas temprana, moderadamente avanzada y muy avanzada. En cinco casos incipientes verificados por medios genéticos no se encontró lesión estriatal, lo que sugiere que las primeras manifestaciones clínicas se basan en un trastorno bioquímico sin manifestaciones estructurales visibles, al menos bajo el microscopio de luz. Este criterio encuentra apoyo en la observación de que los pacientes con enfermedad de Huntington estudiados mediante PET muestran una disminución característica del metabolismo de la glucosa, que aparece con prontitud al principio de la enfermedad y precede la pérdida tisular (Hayden y col.). La degeneración estriatal inicia en la porción medial del núcleo caudado y se extiende y tiende a dejar indemne el núcleo accumbens. De los seis tipos de células del cuerpo estriado (diferenciación basada en tamaño, arborizaciones dendríticas, espinas y trayectorias axónicas), las células más pequeñas se afectan antes que las de mayor tamaño. La pérdida de dendritas de las pequeñas neuronas espinosas es un hallazgo temprano. Las grandes células están más o menos preservadas y no muestran alteraciones especiales. Las células perdidas se sustituyen por astrocitos fibrosos. Las porciones anteriores del putamen y el núcleo caudado se afectan más que las posteriores. En los casos de los autores los cambios en el globo pálido, el núcleo subtalámico, el núcleo rojo o el cerebelo no fueron notables, pero otros investigadores observaron cambios ligeros en las estructuras mencionadas y en la parte reticulada de la sustancia negra. Se dice que en la corteza cerebral se observa ligera pérdida neuronal en las capas 3, 5 y 6, con gliosis de restitución. Se informan casos con lesiones estriatales típicas pero cortezas normales, en los que la corea sólo estuvo presente durante la parte tardía de la vida. En los casos tempranos a moderadamente avanzados de los autores incluso los análisis cuantitativos de la corteza no descubrieron pérdida importante de neuronas. Diversos neuropatólogos observaron pérdida celular y gliosis notables en los núcleos subtalámicos en niños y adultos jóvenes con corea y trastornos de la conducta.

Los defectos bioquímicos de la corea de Huntington apenas empiezan a comprenderse. En algunos estudios se observa trastorno del metabolismo de la glucosa en el núcleo caudado de manera precedente a la atrofia visible. Como el exceso de dopamina (en contraste con lo que ocurre en la enfermedad de Parkinson, en la que está disminuida) es por lo menos una explicación parcial de los movimientos involuntarios inducidos por la L-dopa, se postula que los movimientos anormales de la corea de Huntington representan un incremento de la sensibilidad de los receptores estriatales de do-

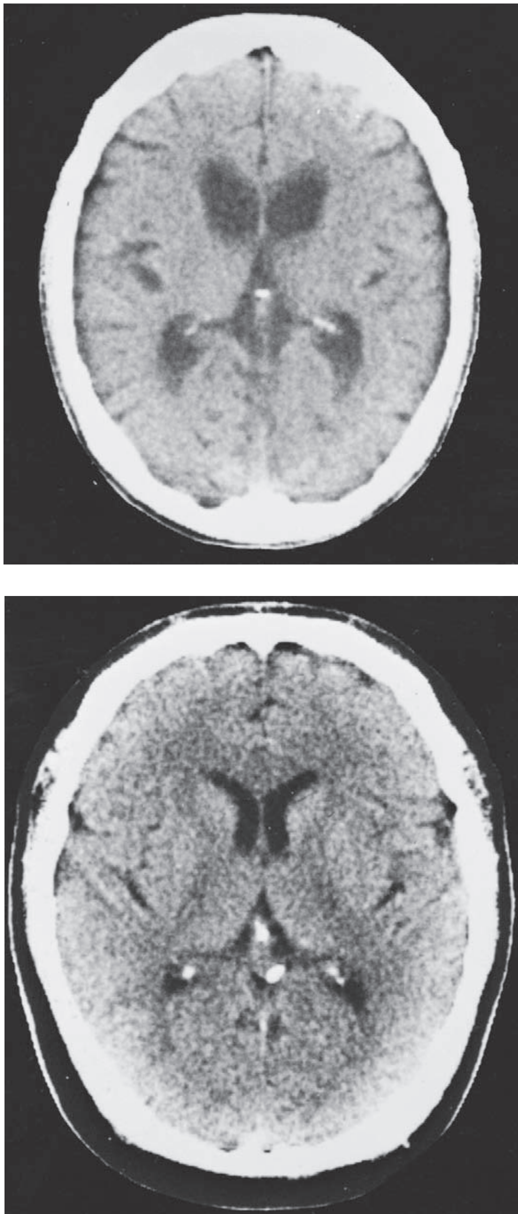


Figura 39-4. La imagen de CT superior es de una mujer de 54 años de edad con demencia leve y antecedentes de 10 años de corea de Huntington. El abombamiento del borde inferolateral del ventrículo lateral, en condiciones normales creado por la cabeza del núcleo caudado (imagen inferior de un paciente de la misma edad para comparación), desapareció. También se observa crecimiento difuso de los ventrículos laterales.

pamina. Se encuentran trastornos en el metabolismo de otros neurotransmisores (noradrenalina, descarboxilasa de ácido glutámico, acetiltransferasa de colina, GABA, acetilcolina y somatostatina), pero el significado de estos trastornos bioquímicos se desconoce.

Desde la perspectiva molecular, la patogénesis de la enfermedad es una consecuencia directa, pero aún mal comprendida, de la expansión mencionada de la región poliglutamínica de la *huntingtina* (el producto proteínico del gen Huntington). Se demostró que la expansión predispone a la proteína huntingtina mutante a agregarse en el núcleo de neuronas. Más aún, la proteína se acumula de preferencia en células del estriado y partes de la corteza afectadas en la enfermedad de Huntington. Las pruebas, en particular las proporcionadas por Wetz (citadas en la revisión por Bates), sugieren que estos agregados pueden ser tóxicos para las neuronas, sea de manera directa o en su forma prefibrilar (una situación similar a la sugerida para la toxicidad de la sinucleína en la enfermedad de Parkinson). Sin embargo, es probable que la situación sea más compleja, ya que la mayor parte del depósito de huntingtina se encuentra en neuronas corticales, en tanto que la pérdida neuronal predomina en el estriado. Una teoría, basada en datos experimentales, apoya el concepto de que la expansión de poliglutamina torna a ciertos tipos de células indebidamente sensibles a la excitotoxicidad mediada por glutamato; otro concepto es que origina una insuficiencia de influencias tróficas dirigidas al caudado desde la corteza; una teoría más relaciona la expansión de poliglutamina con la acetilación de histonas, que conduce a la muerte celular. Este hallazgo dio lugar a estudios de inhibidores de desacetilasas de histona y otras terapéuticas que modifican la expresión génica en modelos de ratones transgénicos de enfermedad de Huntington. Otras teorías implican disfunción mitocondriásica. Como hecho importante, ya que las expansiones de poliglutamina se relacionan con varias enfermedades neurodegenerativas (que se revisan más adelante), es posible que los tratamientos que bloquean su efecto en la función celular resulten de amplia eficacia en varias enfermedades degenerativas.

Problemas diagnósticos El reconocimiento de la enfermedad no requiere gran agudeza clínica una vez que se observa en su forma desarrollada por completo. La dificultad principal surge en los pacientes que carecen de antecedentes familiares pero que presentan corea progresiva, trastornos emocionales y demencia con inicio en la vida adulta. Dicha dificultad pudo superarse gracias a que la mutación que produce la enfermedad de Huntington está identificada por completo. En la actualidad es posible confirmar o descartar el diagnóstico mediante el análisis de DNA de una muestra de sangre; la presencia de un número mayor de 39 a 42 secuencias de repetición CAG en el locus de Huntington es esencial para confirmarlo y un menor número deja lugar a dudas. En ocasiones se percibe más tarde que los antecedentes familiares eran incompletos o estaban alterados, o que la enfermedad en un progenitor se interpretó mal.

Otro motivo de dificultades es la *corea que inicia durante la parte tardía de la vida*, sólo con trastorno intelectual leve o dudoso y sin antecedentes familiares de una enfermedad semejante; calificarla como “corea senil” no resuelve el problema; de hecho, la corea senil puede tener más de una causa. Los autores la han visto aparecer en casos de infecciones, farmacoterapia y tirotoxicosis, y desaparecer después de unas cuantas semanas. Algunas veces los autores afrontan el problema de un paciente de edad avanzada que presenta discinesias bucolinguales que son muy características de la exposición a medicamentos neurolépticos, pero en quienes no existía el antecedente de dichas exposiciones; los estudios revelaron enfermedad de Huntington.

La *corea al principio de la vida adulta* hace pensar siempre en una forma tardía de la corea de Sydenham o en lupus eritematoso con anticuerpos antifosfolípidos, pero la ocurrencia familiar y el deterioro mental no forman parte de estas enfermedades. Una “corea hereditaria benigna”, que se transmite con carácter autosómico dominante sin prolongación de una secuencia de tripletes, se rastreó hasta el cromosoma 14q. Se diferencia de la enfermedad de Huntington por su inicio antes de los cinco años de edad, poco progreso y ausencia de deterioro mental asociado (Breedveld y col.). Otros trastornos neurológicos progresivos que se heredan como rasgos autosómicos dominantes e inician en la adolescencia o la vida adulta (p. ej., polimioclono con ataxia o sin ella, acantocitosis con corea progresiva y en especial degeneración dentadorrubropalidoluisiana) pueden dar la impresión de ser corea de Huntington, como se describe más adelante, y a veces sólo el cuadro patológico aclara las cosas.

Hay varios otros trastornos degenerativos raros con corea, algunos de los cuales ya se mencionaron. Se publicó una corea progresiva de la edad madura sin demencia (después de más de

25 años de seguimiento) que no muestra el genotipo Huntington. Cuando menos en una familia en la que este cuadro clínico se hereda de manera dominante, el defecto fundamental es una mutación en el gen que codifica la cadena ligera (cadena L) de la ferritina (Curtis). Las personas afectadas presentan alteraciones axónicas en el pálido con agrupamientos tumefactos positivos a ubicuitina y tau; pueden estar deprimidos los valores séricos de ferritina. La implicación de esta mutación es que las alteraciones del metabolismo del hierro pueden ser tóxicas para las neuronas, una característica que también distingue a la enfermedad de Hallervorden-Spatz (pág. 832).

Warner y colaboradores describieron la *atrofia dentadorrubropalidoluisiana* (DRPLA, por sus siglas en inglés) en cuatro familias europeas, además de que con frecuencia se diagnostica clínicamente en forma errónea como corea de Huntington, y que se comenta más adelante en la sección sobre degeneraciones del cerebelo. Las manifestaciones extrapiramidales incluyen corea, mioclono y rigidez. Se han descrito corea y demencia de inicio en adultos con *acidemia propiónica*; el ácido propiónico se encuentra elevado en plasma, orina y líquido cerebroespinal (CSF). Este trastorno debe añadirse a las otras enfermedades metabólicas descritas en el capítulo 37 que causan corea y discinesia —como acidemia glutárica, sulfaturia queratínica, calcificación de núcleos basales, fenilcetonuria y enfermedad de Hallervorden-Spatz (Hagberg y col.).

Otros problemas en el diagnóstico incluyen degeneración talámica bilateral con demencia y corea, ya mencionada; coreoatetosis paroxística (pág. 68); enfermedad de Wilson (pág. 830); degeneración hepatocelular adquirida (pág. 975) y, con mayor frecuencia y en especial, discinesia tardía (pág. 94). Además de los efectos tóxicos de la L-dopa y los medicamentos antipsicóticos, muchos fármacos causan en ocasiones corea (anfetaminas, cocaína, antidepresores tricíclicos, litio, isoniacida).

Tratamiento Es probable que el agente más eficaz para suprimir el trastorno de los movimientos sea el antagonista de la dopamina haloperidol, a dosis diarias de 2 a 10 mg. Por el peligro de sobreposición de discinesia tardía sobre el trastorno crónico, la corea sólo se trata si es incapacitante desde el punto de vista funcional, con las dosis más pequeñas posibles. El haloperidol también puede ser útil para aliviar las anomalías de la conducta o la labilidad emocional, pero no altera el progreso de la enfermedad. A los autores no les impresiona la eficacia terapéutica de otros fármacos disponibles en la actualidad. La levodopa y otros agonistas de la dopamina empeoran la corea y, en la forma rígida de la enfermedad, la desencadenan. Los fármacos que reducen la dopamina o bloquean sus receptores —como la reserpina, la clozapina y la tetrabenacina— suprimen la corea en cierto grado, pero sus efectos adversos —somnolencia, acatisia y discinesia tardía— exceden en gran medida los efectos deseados. Es factible que la forma juvenil (rígida) de la enfermedad se trate mejor con fármacos antiparkinsonianos. Estudios preliminares del trasplante de tejido ganglionar fetal en el estriado proporcionaron resultados mixtos. Las consecuencias psicológicas y sociales de la enfermedad requieren terapéutica de apoyo y es esencial la asesoría genética. La enfermedad de Huntington sigue un curso progresivo constante y, como se mencionó, la muerte ocurre 15 a 20 años después del inicio, en ocasiones, mucho antes o después.

Acantocitosis con corea

Las revistas inglesas, estadounidenses y japonesas consignan unos cuantos informes de una corea familiar de progreso lento y demencia en relación con una anomalía de los eritrocitos. La enfermedad tiene las características siguientes: 1) inicio en la adolescencia o la vida adulta temprana de movimientos involuntarios generalizados (que se describen como corea pero incluyen distonías y tics), que suelen comenzar como una discinesia bucofacial y propagarse a otras partes del cuerpo y otros sistemas neurales; 2) deterioro mental leve a moderado con alteración conductual el algunos casos; 3) disminución o ausencia de reflejos tendinosos y pruebas de neuropatía axónica crónica y atrofia muscular por desnervación; 4) atrofia y gliosis de los núcleos caudados y putámenes pero sin pérdida neuronal en la corteza cerebral u otras partes del encéfalo; 5) el elemento que la define, acantocitosis (aspecto espinoso o erizado de eritrocitos) y, 6) un patrón de herencia autosómico recesivo. Según Sakai y colaboradores, la acantocitosis se debe a una composición anormal de ácidos grasos unidos de manera covalente (estrechamente) en proteínas de la membrana de los eritrocitos (aumento de ácidos palmítico y docosahexanoico y disminución de ácido esteárico). Aunque la herencia suele ser autosómica recesiva, se describió cuando menos una familia con el carácter transmitido de manera dominante. Cuando es leve, es posible que se pasen por alto los acantocitos pero pueden detectarse mediante microscopia electrónica. En la serie de 19 casos publicada por Hardie y colegas, las manifestaciones incluyeron distonía, tics, vocalizaciones, rigidez y mordedura de labios y lengua; más de la mitad tenía deterioro cognitivo o características psiquiátricas. La edad promedio de inicio fue de 32 años; siete de los 19 casos eran esporádicos. En casi todas las familias la enfermedad se ha ligado con el cromosoma 9q, en el que hay una mutación en el gen que codifica una proteína grande (3 100 aminoácidos), designada *coreína,* que se piensa participa en la selección y el tránsito de proteínas celulares (Rampoldi). Algunas de las familias con neuroacantocitosis de herencia dominante tienen mutaciones en el gen de coreína.

La enfermedad de McLeod, otro trastorno coreiforme con acantocitosis y desarrollo gradual de corea en la vida madura a tardía, se caracteriza por degeneración del caudado y el putamen y una miopatía (CPK sérica elevada). Estos pacientes tienen menos tics y características bucofaciales que quienes padecen neuroacantocitosis. El síndrome de McLeod surge de mutaciones en un gen en el cromosoma X que codifica la proteína KX, la cual se une a antígenos Kell de superficie en los glóbulos rojos. Además de las mutaciones génicas primarias KX, en estos enfermos está disminuida la expresión del antígeno Kell en la superficie de los eritrocitos.

Degeneraciones corticoestriatoespinales

Esta categoría comprende diversas enfermedades degenerativas en las que los síntomas de demencia, parkinsonismo y esclerosis lateral amiotrófica se presentan en diversas combinaciones. Algunas de las enfermedades que constituyen este grupo aún no se definen con precisión y son difíciles de separar entre sí (véase también pág. 928).

Continúan apareciendo variantes de esta categoría de enfermedad. Los autores vieron a varios pacientes en quienes la rigidez extrema, los signos corticoespinales y las evidencias de ELA se desarrollaron durante un periodo de varios años. En las últimas etapas de la enfermedad, el paciente, aunque alerta, se encuentra por completo inerme: incapaz de hablar, deglutir o mover las extremidades. Sólo conserva los movimientos oculares e incluso éstos se ven obstaculizados por parálisis supranucleares de la mirada en los casos avanzados. La función intelectual parece mejor preservada que los movimientos, pero es difícil de valorar. Otras funciones corporales permanecen intactas. La evolución progresa con lentitud y culmina con la muerte en 5 a 10 años. No hay antecedentes familiares de una enfermedad semejante, ni indicios respecto a la etiología. Gilbert y colaboradores describieron casos similares con signos de enfermedad de Parkinson, enfermedad de motoneurona y demencia; sus pacientes no presentaron placas seniles ni cuerpos de Lewy. La relación entre la enfermedad de motoneurona típica y

la de Parkinson es quizá producto del azar, pero Qureshi y colaboradores describieron a 13 individuos en quienes ambos procesos patológicos comenzaron poco tiempo después en relación el uno con el otro y los consideraron como parte de un mismo proceso. En la variante descrita por Tandan y colaboradores un síndrome autosómico dominante de polineuropatía de Charcot-Marie-Tooth se combinó con ptosis palpebral, síndrome de Parkinson y demencia, también sin cuerpos de Lewy ni placas seniles. Schmitt y colaboradores, y Mata y colaboradores, describieron otras variantes más. Hudson revisó 42 casos esporádicos en los que se combinaron ELA, parkinsonismo y demencia (véase la bibliografía).

En 1921, Jakob describió, bajo el título "seudoesclerosis espástica", una enfermedad crónica de las partes media a tardía de la vida adulta que se caracterizaba por anomalías de la conducta y el intelecto, debilidad, ataxia y espasticidad de las extremidades (en especial las piernas), síntomas extrapiramidales como rigidez, lentitud de los movimientos, temblores, posturas atetósicas y habla ansiosa y disártrica, así como CSF normal. Los cambios patológicos eran difusos y consistían sobre todo en pérdida de neuronas de las circunvoluciones frontales, temporales y motoras centrales, el cuerpo estriado, las porciones ventromediales de los tálamos y los núcleos motores bulbares. Uno de los casos de Jakob presentó además cambios notables en las astas anteriores y en los fascículos corticoespinales en la médula espinal similares a los de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Este último hallazgo originó el concepto de Wilson de la enfermedad como *degeneración corticoestriatoespinal*. Spielmeyer consideró que un caso de un trastorno degenerativo y quizá familiar descrito con anterioridad por Creutzfeldt tenía la suficiente semejanza con el de Jakob para justificar la designación de *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*.

Como se discutió en el capítulo 33, el trastorno descrito por Creutzfeldt y Jakob es origen de controversias interminables a causa de su carácter indeterminado. Por una parte se confunde con la demencia mioclónica de evolución subaguda, o "encefalopatía espongiforme subaguda", que ahora se sabe es una infección por un agente transmisible extraordinario (prión). Los autores creen que en el mejor de los casos esta última enfermedad, que se describe en la página 653, tiene sólo una semejanza superficial con la descrita por Creutzfeldt y Jakob, y que ambos trastornos deben separarse con claridad. Por desgracia, el empleo médico del epónimo está tan establecido que ha de resultar muy difícil eliminarlo. Por otra parte, los casos familiares y esporádicos que no son transmisibles y carecen de cambios espongiformes marcados se fusionan con un grupo bastante heterogéneo pero sobrepuesto de trastornos degenerativos, todos raros, incluso demencia progresiva y paraplejía espástica, demencia progresiva y ELA, complejo de Parkinson-demencia-ELA de Guam y degeneración corticopalidoespinal de Davison.

A menudo el médico se siente tentado a concluir que la seudoesclerosis espástica de Jakob no debe considerarse como un tipo de enfermedad y desde luego hay consenso general respecto a que el término *seudoesclerosis* (empleado también para la forma de Westphal-Strümpell de degeneración hepatolenticular) carece de significado.

El complejo *Parkinson-demencia-ELA de Guam* requiere comentarios especiales porque constituye un gran número de casos estudiados con cuidado con características clínicas y patológicas casi uniformes. La enfermedad ocurre en los indígenas chamorro de Guam y las Islas Marianas, y predomina en varones de 50 a 60 años de edad. El parkinsonismo progresivo y la demencia se combinan con enfermedad de motoneurona superior o inferior (también la ELA es frecuente entre los indígenas chamorro), y producen la muerte en cinco años. Los cambios patológicos, descritos por Hirano y otros, consisten en atrofia cortical grave con marañas neurofibrilares, pero destaca el hecho de que no se detectan placas, incluso con tinción neuroquímica sensible. Como en la enfermedad de Parkinson, la sustancia negra y en menor extensión los otros núcleos pigmentados están despoblados de células nerviosas, pero no contienen cuerpos de Lewy. Los casos con amiotrofia muestran una pérdida apropiada de neuronas del asta anterior. Se desconoce la causa de la degeneración multisistémica guamaniana, aunque varios estudios relacionaron una o más influencias ambientales adversas, incluyendo posibles neurotoxinas en los alimentos.

Demencia familiar con paraparesia espástica

De cuando en cuando los autores encuentran familias en las que varios de los miembros desarrollan paraparesia espástica y una falla gradual del intelecto durante los años de la madurez. El horizonte mental del paciente se estrecha poco a poco y su capacidad para el pensamiento de alto nivel disminuye; además la exploración revela reflejos tendinosos intensificados, clono y signos de Babinski. En una de esas familias la enfermedad ocurrió en dos generaciones; en otra, tres hermanos de una misma generación se afectaron. Skre describió dos tipos recesivos de paraplejía espástica hereditaria en Noruega, uno de ellos con inicio en la infancia y el otro, en la vida adulta. En contraste con la forma dominante (véase más adelante), los tipos recesivos mostraron evidencias de afección más generalizada del sistema nervioso, incluso demencia, ataxia cerebelosa y epilepsia. Asimismo, Cross y McKusick observaron un tipo recesivo de paraplejía acompañado de demencia que inició en la adolescencia. Lo llamaron *síndrome de Mast*, que era el apellido de la familia afligida.

Worster-Drought y otros informaron los hallazgos patológicos en dos casos de este tipo. Además de las placas seniles y los cambios neurofibrilares, había desmielinización de la sustancia blanca subcortical y el cuerpo calloso, y "tumefacción en manchas pero franca de las arteriolas", que fue positiva a las reacciones de tinción para el amiloide ("placas perivasculares de Scholz"). Van Bogaert y colaboradores publicaron una descripción de casos semejantes que presentaron los cambios patológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer.

Las formas del adulto de la leucoencefalopatía metacromática pueden presentar un cuadro clínico semejante (cap. 37). Casos muy raros del mismo síndrome con inicio en la vida adulta se debieron en realidad a fenilcetonuria u otras aminoacidopatías (véase cap. 37). Otra relación interesante de la paraplejía espástica familiar es con la ataxia cerebelosa progresiva. Una tercera parte de los casos de los autores con esta debilidad espástica se encontraba también atáxica y podría caer en la categoría de las degeneraciones espinocerebelosas. Una variante más de este grupo de enfermedades es la descrita por Farmer y colaboradores; en sus casos la herencia fue autosómica dominante y las características clínicas principales consistieron en sordera y mareos, ataxia, corea, convulsiones y demencia, que evolucionaron en ese orden. Los exámenes de necropsia de dos pacientes descubrieron calcificación del globo pálido, pérdida de neuronas en los núcleos dentados y destrucción de las fibras mielínicas en el centro semioval.

Enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto

Robitaille y colaboradores describieron bajo este título un tipo definido de enfermedad neurológica progresiva en adultos cuyas características clínicas son espasticidad, corea, demencia y polineuropatía con predominio sensitivo. Encontraron estructuras muy parecidas a los cuerpos de Lafora y los cuerpos amiláceos en grandes números de las proyecciones nerviosas tanto centrales como periféricas (sobre todo los axones) y también en los astrocitos. Estas estructuras basófilas positivas a la tinción por el ácido peryódico de Schiff (PAS), hasta de 40 μm de tamaño, estaban formadas por polímeros de glucosa (poliglucosanos) y se identificaron con facilidad en biopsias del nervio safeno externo. Algunas también se localizaron en el corazón y el hígado.

En fecha más reciente, Rifal y colaboradores revisaron los datos de 25 casos de esta enfermedad, uno observado personalmente y 24 informados antes. Al parecer la demencia es hasta cierto punto leve y consiste en trastorno de la memoria de retención, disnomia, discalculia y a veces disfasia expresiva y diversos déficit de la "integración visual"; la rigidez y la espasticidad de las extremidades y el trastorno de los nervios periféricos ocultan este cuadro. Las velocidades de conducción nerviosa disminuyen y los músculos de las piernas están desnervados. La MRI descubre grados moderados de atrofia cerebral generalizada, áreas multifocales de rarefacción de la sustancia blanca e incremento del depósito de hierro en los putámenes. El hallazgo de inclusiones de poliglucosano en los axones en los nervios sometidos a biopsia confirma el diagnóstico. En algunas ocasiones la enfermedad se diagnostica de manera errónea como suprarrenoleucodistrofia. Su estado no es claro para los autores y carece de tratamiento.

ENFERMEDADES CARACTERIZADAS POR ANORMALIDADES DE LA POSTURA Y LOS MOVIMIENTOS

Enfermedad de Parkinson (parálisis agitante)

Esta enfermedad frecuente, conocida desde la antigüedad, fue descrita por primera vez con precisión por James Parkinson en 1817. En sus propias palabras se caracteriza por "movimientos trémulos involuntarios, con fuerza muscular disminuida, en las partes que no están en acción e incluso aunque se les brinde apoyo; con propensión a inclinar el tronco hacia delante y a pasar de un ritmo de marcha a uno de carrera, sin que los sentidos y el intelecto estén dañados". Resulta extraño que su ensayo no contenga referencias a la rigidez o la lentitud de los movimientos y que insista en forma excesiva en la reducción de la fuerza muscular. Las mismas críticas pueden hacerse al término *parálisis agitante*, que apareció por primera vez en 1841, en la obra *Diseases and Derangements of the Nervous System* de Marshall Hall.

Ciertos aspectos de la evolución natural de la enfermedad tienen interés. Como regla inicia entre los 40 y los 70 años de edad, y la edad máxima de presentación es el sexto decenio de la vida. Es poco frecuente antes de los 30 años, y la mayor parte de las series contiene una proporción un poco mayor de varones. Traumatismos, trastornos emocionales, trabajo excesivo, exposición al frío, "personalidad rígida" y muchos otros se sugieren como factores que predisponen a la enfermedad, pero no se cuenta con evidencias convincentes en favor de estas afirmaciones. La posible relación entre el trauma craneoencefálico repetido y el síndrome del boxeador (demencia pugilística, pág. 863) es muy problemática y aún no se resuelve a pesar de la documentación de varios casos célebres (Lees). La enfermedad idiopática de Parkinson se observa en todos los países, todos los grupos étnicos y todas las clases socioeconómicas, aunque la incidencia en negros es apenas de la cuarta parte de la que se observa en los blancos. En asiáticos, la incidencia es un tercio a la mitad que en caucásicos. La enfermedad es frecuente en Estados Unidos, en donde hay aproximadamente un millón de pacientes y constituye alrededor del 1% de la población mayor de 65 años. La incidencia en todos los países europeos en los que se conservan estadísticas vitales es similar.

Aspectos genéticos Tomando en cuenta su frecuencia, la coincidencia en una familia basada en la ocurrencia al azar podría ser tan alta como 5%. La falta de concordancia de la enfermedad de Parkinson en gemelos parece negar la participación de factores genéticos, pero un estudio del metabolismo de la dopamina mediante PET mostró que 75% de los gemelos asintomáticos con parkinsonismo tiene evidencia de disfunción del cuerpo estriado y sólo una pequeña proporción de los gemelos dicigóticos mostró estas alteraciones (Piccini y col.). Estos datos sugieren una participación más importante del rasgo hereditario en los casos esporádicos de la enfermedad (véase más adelante lo relativo a las mutaciones de parkin). También Krüger y colaboradores informaron un aumento de 13 veces en la susceptibilidad a la enfermedad en pacientes que presentan la combinación de genotipos sinucleína alfa y apolipoproteína E, pero esto aún debe confirmarse.

Aunque los casos familiares son raros en definitiva (cuadro 39-2), Golbe y colaboradores describieron dos grandes genealogías (tal vez emparentadas y originadas en un pequeño pueblo del sur de Italia) en las que 41 individuos en cuatro generaciones se afectaron. El trastorno en sus casos fue enfermedad de Parkinson característica desde los puntos de vista tanto clínico como patológico, y los únicos aspectos extraordinarios fueron inicio un poco más temprano (edad media de 46 años), evolución más o menos rápida (10 años desde el principio de la enfermedad hasta la muerte) e incidencia informada de temblor sólo en 8 de los 41 pacientes. El parkinsonismo heredado de manera dominante que Dwork y otros describieron también difirió clínica (inicio en el tercer decenio de la vida, distonía acentuada) y patológicamente (ausencia de cuerpos de Lewy) de la enfermedad de Parkinson clásica. En esta última descendencia y en las tres familias griegas Polymeropoulos y colaboradores identificaron un locus en el cromosoma 4q que contenía una mutación para la sinucleína alfa, un componente fundamental de los cuerpos de Lewy. Otras familias en las que hay un patrón de herencia mendeliano se relacionan con defectos genéticos en otros sitios. Dunnett y Björklund revisaron estos datos genéticos. Hoy en día es obvio que si bien esas mutaciones son raras en la forma esporádica usual de enfermedad de Parkinson de inicio tardío, predominan en los casos que comienzan más temprano (véase más adelante). En el cuadro 39-2 se resumen las principales mutaciones.

En fecha más reciente se ha insistido en las mutaciones en uno de 12 exones en el llamado *gen Park2,* que codifica la proteína parkina en el cromosoma 6q (véase cuadro 39-2). Los tipos más comunes son mutaciones de punto o deleciones en el exón 7, pero anormalidades de los otros exones revelan síndromes similares. Las mutaciones homocigotas suelen originar la enfermedad de inicio temprano, pero ciertas alteraciones hemicigotas (en el exón 7) también se vinculan con un inicio más tardío. Los síndromes resultantes se denominan *enfermedad de parkin* a fin de diferenciarlos de la variedad idiopática. Kahn y colegas estiman que 50% de las familias que muestran una enfermedad de Parkinson de inicio temprano y 18% de los casos esporádicos con inicio temprano (antes de los 40 años) alojan mutaciones en este gen. Tal vez tiene mayor interés clínico que se haya encontrado que hasta 2% de los casos de inicio tardío se debe a mutaciones de parkin. En la actualidad se dispone en laboratorios comerciales de la secuenciación de este gen con el fin de detectar mutaciones.

Desde una perspectiva clínica, la presentación de los casos de inicio tardío con mutaciones de parkin es muy variable. En conjunto, suelen identificarse por dos características sobresalientes: sensibilidad extrema a la L-dopa, que conserva una supresión casi total de los síntomas durante décadas con sólo pequeñas dosis del medicamento; asimismo, exhiben un umbral bajo para discinesias. Por la experiencia con sus pacientes, los autores pueden corroborar una respuesta excelente del temblor, los cambios posturales y la bradicinesia a medicamentos anticolinérgicos. Más aún, la mayoría de estos enfermos puede disfrutar de un beneficio restaurador notable por el sueño, que crea un patrón diurno aparente de síntomas. Varias series, en particular las de Lohmann y de Kahn y colegas, indican que es posible la existencia de una variedad amplia de características adicionales: hiperreflexia (que también han observado los autores); distonías cervicales, del pie y otras focales, inducidas en ocasiones sólo por ejercicio y, con menor frecuencia, disfunción autónoma, neuropatía periférica y síntomas psiquiátricos. Hace mucho tiempo se sabe que la sensibilidad al medicamento y el beneficio en el sueño son los componentes distintivos del parkinsonismo de inicio juvenil, que también se ha comprobado que proviene de una mutación de parkin diferente.

Cuadro 39-2
Defectos genéticos asociados con la enfermedad de Parkinson

NOTACIÓN	CROMOSOMA	GEN	GENÉTICA	EDAD DE INICIO	CUERPOS DE LEWY	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
Park1	4q	*sinucleína* α	AD	30-40 años	+	Dos mutaciones principales: A53T, A30P; promueve la oligomerización de sinucleína α
Park2	6q25	*parkin*	AR	20-40 años	–	Constituye 50% de la EP hereditaria de inicio temprano; 20% de los casos "esporádicos" de inicio temprano El gen es ligasa de proteína ubicuitina E3; disminuye la actividad por mutaciones parkin PET: reducciones amplias en la captación de dopamina (a diferencia de la EP esporádica)
Park5	4q	*UCH-L1*	AD	Los 50	+	El gen es hidrolasa L1 terminal carboxilo de ubicuitina Las mutaciones disminuyen el reciclamiento de monómeros de ubicuitina
Park6	1p36	*PINK1*	AR	Varía		Gen mitocondriásico
Park7	1p36	*DJ-1*	AR	Los 30	?	Progresión lenta; el gen tiene un sitio en la respuesta celular al estrés oxidativo
Park8	12 cet	*dardarín*	AD	Tarde	+/–	El gen es de cinasa nueva
NR4A2	2q22	*NURR1*	AD		?	El gen está implicado en la formación e identidad de neuronas dopaminérgicas

Características clínicas Las características centrales de la enfermedad de Parkinson son una tétrada de hipocinesia y bradicinesia, temblor de reposo, inestabilidad postural y rigidez. Las anteriores se manifiestan por facies inexpresiva, pobreza y lentitud de movimientos voluntarios, temblor "de reposo", postura inclinada, inestabilidad axil, rigidez y marcha festinante. Estas manifestaciones de enfermedad nuclear basal se describen ampliamente en el capítulo 4 y en este inciso sólo necesitan considerarse ciertos problemas diagnósticos y matices del cuadro clínico. Suele ser difícil apreciar los primeros síntomas y con frecuencia los familiares los pasan por alto porque evolucionan con lentitud y tienden a atribuirse a las alteraciones naturales del envejecimiento. La voz se torna suave y monótona. Es posible que durante mucho tiempo el paciente no se dé cuenta de las irrupciones de la enfermedad. Al inico la única queja puede ser una molestia en espalda, cuello, hombros o caderas y debilidad vaga. La rigidez ligera y la lentitud de los movimientos o la disminución del balanceo natural de un brazo al caminar se ignoran, hasta que un día a un médico o a un miembro de la familia se le ocurre que el paciente tiene enfermedad de Parkinson. A menudo el parpadeo infrecuente, como Pierre Marie lo señaló primero, es un signo temprano útil. La tasa usual (12 a 20 parpadeos por minuto) se reduce a 5 a 10 en el paciente parkinsoniano. Además se observa ensanchamiento ligero de las fisuras palpebrales, que da la impresión de mirada fija (signo de Stellwag). La disminución de la movilidad de los músculos faciales menores imparte la apariencia inexpresiva característica de estos pacientes (hipomimia). Cuando el individuo está sentado, efectúa menos cambios y ajustes pequeños de la posición que la persona normal (hipocinesia) y los dedos estirados adquieren una postura en flexión y aducción en las articulaciones metacarpofalángicas.

Con frecuencia el temblor característico, que suele afectar una mano, se considera el signo inicial; pero por lo menos en la mitad de los casos los miembros observadores de la familia notaron antes la inmovilidad relativa y la pobreza de movimientos del paciente. Aún más, en 20 a 25% de los casos el temblor es leve e intermitente o sólo se evidencia en alguno de los dedos o en una sola mano. El temblor del caso desarrollado por completo adopta diversas formas, como se señaló en el capítulo 6. El temblor de "hacer píldoras" entre el pulgar y los otros dedos de la mano con una frecuencia de 4 por segundo se observa sólo en una pequeña proporción de los pacientes y por lo general se presenta cuando la mano permanece en reposo, es decir, no se emplea en algún movimiento voluntario (de aquí el término *temblor en reposo*). Sin embargo, la relajación completa suprime o reduce en gran medida el temblor y los movimientos voluntarios suelen amortiguarlo por un momento. El latido rítmico coincide con un brote alternativo de actividad en músculos agonistas y antagonistas en el electromiograma (EMG); por ello también se aplica la descripción idónea de *temblor alternante*. El brazo, el maxilar inferior, la lengua, los párpados y los pies se afectan menos a menudo. El menor grado de temblor se percibe durante los movimientos pasivos de una parte rígida (fenómeno de la rueda dentada o signo de Negro). El temblor muestra fluctuaciones sorprendentes en cuanto a gravedad y se intensifica al caminar y al excitarse, pero su frecuencia es constante (Hunker y Abbs). *Uno de los lados del cuerpo suele afectarse antes que el otro* y luego el temblor permanece asimétrico conforme la enfermedad progresa.

Lance y colaboradores llamaron la atención sobre otro tipo común de temblor en la enfermedad de Parkinson: un temblor de acción fino y ligeramente regular con una frecuencia de 7 a 8 por segundo de los dedos y las manos estirados. Este temblor, a diferencia del más lento, persiste durante todos los movimientos voluntarios, no es evidente cuando la extremidad está en reposo y se suprime con más facilidad mediante la relajación. En la electromiografía, carece de los brotes alternativos de potenciales de acción que se ven en el temblor más típico y semeja, si no es que es igual, al temblor esencial (pág. 81, cuadro 6-1). Se utilizan medicamentos diferentes a los que se usan para el temblor alternante. El paciente con parkinsonismo puede tener cualquiera de los tipos de temblor, o ambos.

Los autores consideran menos impresionantes la rigidez y la hipertonía como hallazgos tempranos importantes. Tienden a apa-

recer en las etapas más avanzadas de la enfermedad. Una vez que se desarrolla, la rigidez persiste; puede percibirse mediante palpación digital y se constata como grupos musculares sobresalientes, incluso cuando el paciente se relaja. Cuando el examinador mueve en forma pasiva la extremidad, aparece una resistencia leve desde el principio (sin el intervalo corto libre que caracteriza a la espasticidad), continúa durante todo el movimiento, en los grupos tanto flexores como extensores, y sólo el fenómeno de la rueda dentada la interrumpe. Tanto la rigidez como el signo de rueda dentada pueden desencadenarse al solicitar al paciente que mantenga ocupada la extremidad opuesta en alguna actividad motora que requiera cierto grado de concentración, como hacer círculos en el aire o tocar su pulgar con cada uno de los dedos restantes. El hipertono postural predomina en los músculos flexores del tronco y las extremidades, y confiere al paciente la postura en flexión característica. Las particularidades de los trastornos parkinsonianos de tono muscular, bipedación y marcha se describen con amplitud en los capítulos 4 y 7.

En cuanto a la calidad de los movimientos voluntarios y posturales, es necesario comentar varios aspectos. El paciente es lento e ineficaz en los intentos para descargar un golpe fuerte, rápido; no puede completar un movimiento rápido (balístico). En el EMG, los brotes aislados normales de secuencia agonista-antagonista-agonista de actividad enérgica se sustituyen por varios brotes breves (Hallett y Khoshbin). Los movimientos alternados, que al principio tienen éxito, cada vez se dificultan más, cuando se repiten, y por último se bloquean por completo o adoptan el ritmo del temblor alternativo del paciente. Asimismo, el enfermo tiene dificultad para ejecutar dos actos motores de manera simultánea. Originalmente, el deterioro de la facilidad del movimiento se atribuía a rigidez, pero esta interpretación se rechazó al comprobarse que las lesiones quirúrgicas que se producen en el sitio apropiado en el encéfalo suprimen la rigidez sin afectar el trastorno de movimiento. En consecuencia, la dificultad no es de rigidez sino de *bradicinesia* (lentitud tanto en el inicio como en la ejecución del movimiento, en contraste con la frecuencia y amplitud reducidas del movimiento, *hipocinesia*), cuyo grado extremo es la acinesia, en la que el paciente permanece inmóvil. Los déficit bradicinéticos sustentan la pobreza característica del movimiento, que se refleja asimismo por la rareza de la deglución, lentitud de la masticación, capacidad limitada para ajustes corporales del cuerpo y las extremidades en respuesta al desplazamiento de estas partes, ausencia de "movimientos de cooperación" pequeños (como al levantarse de una silla sin adecuar primero los pies), falta de balanceo de los brazos al caminar, etc. A pesar de una percepción de debilidad muscular, el paciente es capaz de generar una potencia normal o casi, en particular en músculos grandes; empero, en los pequeños está ligeramente disminuida la fuerza.

Todas las actividades cotidianas muestran los efectos del problema conforme el trastorno de los movimientos empeora. La escritura a mano se vuelve pequeña (micrografía), trémula y con espasmos, como lo observó por primera vez Charcot. La voz se suaviza y el habla parece apresurada y monótona; la voz se hace menos audible y por último el paciente apenas susurra. Caekebeke y colaboradores se refieren al trastorno del habla como "disartria hipocinética"; la atribuyen a disfunción respiratoria, fonatoria y articulatoria. La boca no puede cerrarse por completo. La comida se consume en un tiempo excesivamente prolongado. Debe deglutirse cada bocado de alimento antes de tomar la porción siguiente.

La marcha se reduce a un desplazamiento con los pies arrastrados; a menudo el paciente pierde el equilibrio y al caminar hacia delante o hacia atrás debe "ajustar el centro de gravedad del cuerpo" con una serie de pasos cortos para evitar la caída (festinación). Las reacciones de defensa y enderezamiento son deficientes. Ocurren caídas, pero con una frecuencia muy baja si se considera el grado de inestabilidad postural. La marcha suele mejorar con la orientación sensorial, como sostener al paciente por el codo, en tanto que los obstáculos tienen el efecto opuesto y a menudo determinan que el paciente se "congele" en un sitio. A continuación implica una gran dificultad entrar o salir de un vehículo o caminar en una habitación o un vestíbulo. Una característica distintiva a medida que avanza la enfermedad es la dificultad para girarse en la cama, pero el paciente rara vez proporciona esta información de manera espontánea; varios enfermos de los autores se han caído de la cama con una frecuencia que sugiere una asociación con su movilidad reducida. Se torna difícil afeitarse o pintarse los labios, ya que los músculos faciales se vuelven más inmóviles y rígidos.

Suelen añadirse al cuadro la extensión o flexión en garra persistente de los dedos de los pies, apretar la mandíbula y otros fragmentos de distonía, a menudo dolorosos, pero por lo general no se encuentran temprano. (Estos últimos ofrecen particular resistencia al tratamiento.) Como se señaló antes, por lo general estos diversos impedimentos motores y el temblor inician en una extremidad (con mayor frecuencia la izquierda) y se extienden por todo un lado y más tarde hacia ambos lados, hasta que el paciente queda casi desvalido. No obstante, ante la excitación de alguna circunstancia extraordinaria (p. ej., un incendio), es capaz de efectuar un movimiento breve pero eficaz (*cinesia paradójica*).

Respecto a otros signos neurológicos que pueden manifestarse, se observa incapacidad para inhibir la respuesta de parpadeo como resultado del golpeteo sobre el puente nasal o la glabela (signo de Myerson), pero los reflejos de prensión y succión están ausentes y rara vez se observa temblor mandibular. El trastorno de la mirada hacia arriba y convergencia es común; su presencia en una etapa temprana de la enfermedad sugiere la posibilidad de parálisis supranuclear progresiva. La bradicinesia puede extenderse a los movimientos oculares, puesto que los pacientes muestran un retraso en el inicio de la mirada hacia un lado, enlentecimiento de los movimientos conjugados (disminución de la velocidad máxima de la sacudida), sacudidas hipométricas y desintegración de los movimientos de búsqueda en pequeñas sacudidas. No hay alteraciones sensitivas, pero son comunes diversas molestias parestésicas. El babeo es un problema; aunque en el pasado se asumía un flujo de saliva excesivo, ahora se sabe que el problema radica en una falla de la deglución a la frecuencia normal. Es probable que la seborrea y la transpiración también sean secundarias; la primera se debe a falta de limpieza facial suficiente y la última a los efectos de la actividad motora constante.

La incapacidad para mantener la postura puede valorarse al tirar al paciente de los hombros por detrás y notar que no realiza un pequeño paso hacia atrás para mantener el equilibrio. Los reflejos tendinosos varían, como en los individuos normales, entre apenas desencadenables e intensos. Los reflejos suelen ser iguales en ambos lados incluso cuando los síntomas parkinsonianos se confinan a un lado del cuerpo, y las reacciones plantares son flexoras. En casos muy raros los reflejos del lado afectado son un poco más intensos, lo que plantea la posibilidad de afección corticoespinal, pero el reflejo plantar permanece flexor. En este sentido el cuadro clínico difiere del de la degeneración nuclear corticobasal, en que la rigidez, los reflejos tendinosos activos y los signos de Babinski se combinan con apraxia (véase antes). Se observa una tendencia al síncope en algunos casos; Rajput y Rozdilsky encontraron que se relacionaba con la pérdida de células de los ganglios simpáticos. Sin embargo, el síncope nunca es tan notable como en el tipo de Shy-Drager de degeneración estriatonígrica (pág. 925). Cabe mencionar que en dos de los pacientes con enfermedad de Parkinson más jóvenes tratados por los autores con síncope recurrente se demostraron arritmias cardiacas, que se controlaron con la inserción de un marcapaso, y en consecuenia deben considerarse aún otras causas de desmayo.

A veces la enfermedad de Parkinson se complica con demencia, característica que Charcot comentó. La frecuencia informada de esta combinación varía mucho con base en la selección de los pacientes y el tipo de prueba efectuada. En general se acepta una estimación de 10 a 15% (Mayeux y col.) y concuerda con la expe-

riencia de los autores. La incidencia aumenta con la edad creciente y se aproxima al 65% en pacientes mayores de 80 años de edad, pero puede ser incapacitante incluso en enfermos que se encuentren en los últimos años de su sexta década de la vida. En algunos casos de enfermedad de Parkinson con demencia, la MRI muestra lesiones de la sustancia blanca cerebral (en las imágenes T1) que no se observan en los pacientes con demencia. Las bases patológicas de la demencia en la enfermedad de Parkinson se estudian más adelante.

La evolución total de la enfermedad es muy variable. En la mayor parte de los casos el tiempo promedio entre la aparición de la enfermedad y su etapa terminal con el paciente inválido es 7.5 años (Hoehn y Yahr; Martilla y Rinne). Por otro lado, hasta una tercera parte de los casos puede presentar manifestaciones más o menos leves y permanecer estable hasta por 10 años o más.

Aún puede ser muy útil leer con atención el estudio de Hoehn y Yahr, publicado en 1967, antes del uso amplio de la L-dopa. El cuadro 39-3 se reprodujo de ese artículo.

Diagnóstico Al principio de la enfermedad de Parkinson, cuando sólo se percibe una ligera asimetría para caminar o incapacidad de alguna de las manos y temblor, y la facies característica del padecimiento aún no aparece, algunos pequeños signos pueden ser útiles para el diagnóstico. Éstos incluyen la menor velocidad de parpadeo, el signo glabelar de Myerson, la incapacidad para balancear los brazos, la impedancia digital (una tendencia de los movimientos alternantes rápidos a volverse lentos y adquirir un ritmo tembloroso o interrumpirse) y una rigidez perceptible en alguno de los brazos cuando la extremidad opuesta está ocupada en alguna actividad motora como trazar círculos en el aire. La falta de signos de Babinski o de incremento de los reflejos tendinosos en las extremidades afectadas descarta la posibilidad de lesión corticoespinal como causa del enlentecimiento de los movimientos y la ausencia del reflejo de prensión ayuda a descartar un trastorno cerebral premotor.

Las dos dificultades principales en el diagnóstico son diferenciar la enfermedad de Parkinson típica de los múltiples síndromes parkinsonianos causados por otras enfermedades degenerativas y por medicamentos o toxinas, y distinguir el temblor de Parkinson de otros tipos. Merece la pena señalar que la enfermedad de Parkinson es mucho más común que cualquiera de los síndromes que se le asemejan. Bradicinesia y rigidez de las extremidades y la musculatura axil son síntomas compartidos, pero el temblor en "reposo" sólo es un signo temprano en la enfermedad de Parkinson y persiste en grado notable incluso durante la parte tardía de la enfermedad.

Los signos típicos de enfermedad de Parkinson, cuando se presentan en su integridad, imparten al problema un cuadro clínico inconfundible. Cuando no todos los signos son evidentes no hay otra alternativa que explorar de nuevo al paciente a intervalos de varios meses hasta que sea claro que la enfermedad de Parkinson está presente o hasta que otro proceso degenerativo se demuestre (p. ej., trastorno de la mirada vertical en la parálisis supranuclear progresiva; disautonomía con desmayos, signos vesicales o signos de las cuerdas vocales en la degeneración estriatonígrica; desarrollo temprano y rápido de demencia o psicosis en la enfermedad de cuerpos de Lewy, o apraxia en la de degeneración nuclear corticobasal). Si los síntomas del paciente lo justifican, la respuesta benéfica a la levodopa ofrece también una seguridad razonable, aunque no del todo concluyente, de la presencia de enfermedad de Parkinson (véase más adelante). La mayor parte de los otros síndromes parkinsonianos se mantiene sin cambios luego de administrar el fármaco. Por el contrario, aunque algunos expertos difieren en ello, los autores están de acuerdo en que la resistencia absoluta de los síntomas a la L-dopa al inicio de la enfermedad representa una probabilidad muy alta de que se esté frente a otra entidad nosológica.

La epidemia de encefalitis letárgica (encefalitis de von Economo) que se extendió por Europa Occidental y Estados Unidos después de la Primera Guerra Mundial dejó grandes números de casos parkinsonianos en su camino. No se registró un solo caso definitivo de esta forma de encefalitis antes del periodo de 1914 a 1918 y casi no se ha visto ninguno desde 1930; por tanto el parkinsonismo posencefalítico ya no se considera una posibilidad diagnóstica. Rara vez se ha descrito un síndrome parecido al de Parkinson consecutivo a otras formas de encefalitis, en particular por los virus japonés B, del Nilo occidental y de la encefalitis equina oriental. En los pocos casos originados por estos virus que atendieron los autores, hubo rigidez simétrica, hipocinesia y ausencia de temblor, o muy poco.

En Inglaterra y Europa se diagnosticó con mucha frecuencia una forma "arteriopática" o "arterioesclerótica" de enfermedad de Parkinson durante una época, pero los autores no están convencidos de su existencia. La parálisis seudobulbar causada por una serie de infartos lacunares o enfermedad de Binswanger (pág. 707) puede producir un cuadro clínico que simula ciertos aspectos de la enfermedad de Parkinson, pero los signos unilaterales y bilaterales de los fascículos corticoespinales, los reflejos faciales hiperactivos, el llanto y la risa espasmódicos, y otros aspectos característicos distinguen la parálisis bulbar espástica de la enfermedad de Parkinson. Con el paso de los años el paciente parkinsoniano no está indemne a la enfermedad vascular cerebral y ambos trastornos pueden superponerse.

La hidrocefalia a presión normal puede crear un síndrome similar a la enfermedad de Parkinson, en particular en lo que se refiere a la marcha y la inestabilidad postural, y a veces la bradicinesia; pero las posturas rígidas, la lentitud de los movimientos alternantes, los movimientos balísticos hipocinéticos y el temblor en reposo no son parte del cuadro clínico. En ocasiones una punción lumbar proporciona un beneficio sorprendente, e indica entonces que la lentitud motora se debe a hidrocefalia.

El temblor esencial se distingue por su calidad fina, rápida, tendencia a manifestarse durante el movimiento voluntario y desaparecer cuando la extremidad está en una posición de reposo, y la falta de lentitud del movimiento asociada, posturas en flexión, etc. En el temblor intencional se afectan con mayor frecuencia la cabeza y la voz que en la enfermedad de Parkinson. Es difícil diferenciar del temblor parkinsoniano algunas de las formas alternativas, más lentas, de temblor esencial; sólo es posible aguardar a observar si es la primera manifestación de enfermedad de Parkinson. Un temblor asimétrico o unilateral apoya esta última. Asimismo, como se comentó, con frecuencia está combinada una oscilación más rápida con el temblor alternante lento del parkinsonismo, pero el temblor de frecuencia rápida rara vez es una característica inicial de la enfermedad.

La parálisis supranuclear progresiva (véase más adelante) se caracteriza por rigidez y posturas distónicas del cuello y los hombros, semblante de mirada fija e inmóvil y tendencia a caerse al caminar —todos los cuales sugieren vagamente enfermedad de Parkinson. Las caídas tempranas son signos que abonan en favor de esta enfermedad y no son típicas del parkinsonismo hasta sus etapas

Cuadro 39-3
Síntomas iniciales en pacientes con enfermedad de Parkinson (adaptado del estudio de Hoehn y Yahr de 183 casos idiopáticos)

Temblor	70%
Alteración de la marcha	11%
Rigidez	10%
Lentitud	10%
Dolores musculares	8%
Pérdida de destreza	7%
Alteración de la escritura manual	5%
Depresión, nerviosismo, otra alteración psiquiátrica	4%
Alteración del lenguaje	3%

tardías; sin embargo, hay excepciones. La incapacidad para producir sacudidas verticales y más tarde la parálisis de la mirada hacia arriba y hacia abajo, y por último de la mirada lateral con retención de los movimientos oculares reflejos establece el diagnóstico en la mayor parte de los casos. El apego estricto a los criterios diagnósticos para la enfermedad de Parkinson permite además distinguirla de las degeneraciones corticoestriatoespinal, estriatonígrica y nuclear corticobasal, y de la enfermedad de Machado-Joseph, que se estudian en otras partes de este capítulo.

El inicio rápido de parkinsonismo debe sugerir exposición a medicamentos neurolépticos o una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

En pacientes con el tipo de depresión anérgico o hipocinético ("retrasado") puede observarse escasez de movimientos, actitudes y características posturales sin cambios, y marcha un tanto rígida y desequilibrada. Como hasta 25 a 30% de los pacientes con enfermedad de Parkinson está deprimido, la separación de estos dos trastornos puede ser difícil. Los autores han visto pacientes a quienes neurólogos competentes calificaron como parkinsonianos, pero cuyos movimientos se volvían normales cuando se les administraba medicación antidepresiva o tratamiento electroconvulsivo. No obstante, varios de estos pacientes han insistido que la levodopa los ayuda en alguna forma no descrita.

El inicio rápido del síndrome de Parkinson, sobre todo en conjunto con otras enfermedades médicas, siempre debe despertar la sospecha de efectos farmacológicos; las fenotiacinas, el haloperidol y los neurolépticos pimocida y metoclopramida, que a veces se emplean como antieméticos, pueden causar una ligera cara de máscara, rigidez del tronco y las extremidades, falta de balanceo de las extremidades, temblor fino de las manos y habla masculada. También pueden ocasionar inquietud interior, "impaciencia muscular", incapacidad para permanecer quieto y compulsión para moverse constantemente, de manera muy semejante a lo que en ocasiones ocurre en el paciente parkinsoniano (acatisia; pág. 97). Asimismo, es posible que estos fármacos provoquen espasmos de los músculos del cuello, la cara y los maxilares (boca abierta, lengua en protrusión, retrócolis o tortícolis, gesticulaciones). Incluso los medicamentos antipsicóticos más recientes, que se prefieren específicamente porque al parecer carecen de efectos extrapiramidales, pueden causarlos. R. D. Adams estudió una rigidez localizada, leve, de un brazo debida a tétanos local en un paciente que se había referido como un caso de parkinsonismo agudo.

En resumen, los errores diagnósticos son pocos si se obedece la definición estricta de la enfermedad de Parkinson: bradicinesia, temblor "en reposo", cambios posturales e inestabilidad, rigidez en rueda dentada y respuesta a la L-dopa. Aun así, en una serie de 100 casos, estudiados desde los puntos de vista clínico y patológico por Hughes y colaboradores, el diagnóstico fue impreciso en 25%. Las razones son que alrededor de esta cifra de pacientes con enfermedad de Parkinson no muestra el temblor característico y se afirma que 10% no responde a la L-dopa. Estos autores señalaron que la demencia y el trastorno autónomo tempranos y la presencia de ataxia y signos corticoespinales indicaban con seguridad un diagnóstico alternativo.

Patología y patogénesis La pérdida de células pigmentadas de la sustancia negra y otros núcleos pigmentados (locus ceruleus, núcleo motor dorsal del vago) es el hallazgo más constante tanto en la enfermedad de Parkinson idiopática como en la posencefalítica. La sustancia negra se ve pálida a simple vista; en el microscopio los núcleos pigmentados muestran agotamiento marcado de las células y gliosis de restitución, datos que permiten afirmar con confianza que el paciente debió sufrir enfermedad de Parkinson. Además, muchas de las células restantes de los núcleos pigmentados contienen inclusiones citoplásmicas y eosinófilas con un halo leve, los llamados cuerpos de Lewy (fig. 39-5). Éstos se observan en casi todos los casos de enfermedad de Parkinson idiopática. Por lo general no existen en casos posencefalíticos, y las anormalidades usuales de las células nígricas son las marañas neurofibrilares. A pesar de ello, ambas anomalías celulares a veces aparecen en la sustancia negra de individuos no parkinsonianos ancianos. Posiblemente estos individuos con cuerpos de Lewy habrían desarrollado enfermedad de Parkinson si hubieran vivido unos cuantos años más.

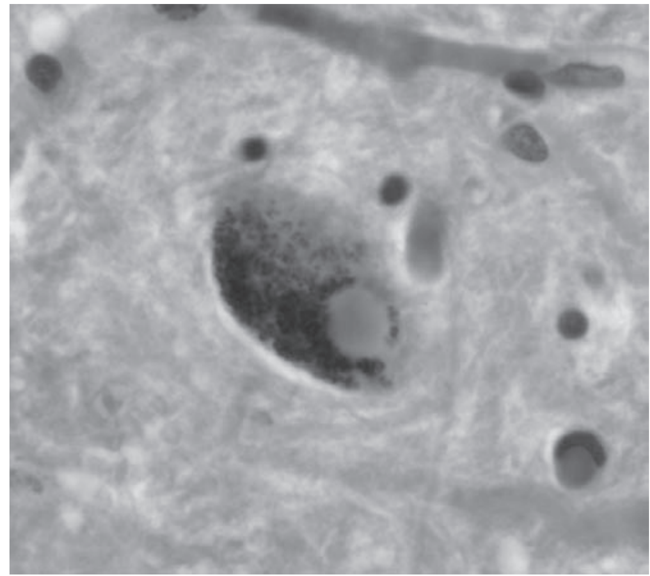


Figura 39-5. Fotomicrografía de una inclusión de cuerpo de Lewy redonda en el citoplasma de una neurona nígrica. (Tomada de H y E.) (Cortesía de M. Frosch, M.D., PhD.)

Es notable el descubrimiento de McGeer y colaboradores de que en condiciones normales las células nígricas disminuyen en cantidad con el paso de la edad, de un complemento máximo de 425 000 a uno de 200 000 a los 80 años de edad. La hidroxilasa de tirosina, enzima limitante de la tasa para la dopamina, disminuye de manera correspondiente. Estos autores encontraron que en los individuos con enfermedad de Parkinson el número de neuronas pigmentadas se reduce a cerca de 30% de las que se observan en testigos aparejados para la edad. Mediante el uso de técnicas de recuento más refinadas, Pakkenberg y colaboradores estimaron que el número total promedio de neuronas pigmentadas es 550 000 y que se reduce en 66% en los pacientes de Parkinson. (El número de neuronas no pigmentadas se redujo sólo 24% en los pacientes con enfermedad de Parkinson.) Por tanto el envejecimiento contribuye en gran medida a la pérdida de células nígricas, pero el agotamiento de éstas es tan notable en la enfermedad de Parkinson que algún otro factor distinto al envejecimiento debe interactuar.

Se observan otras pérdidas de células diseminadas, pero aún no se valoran desde el punto de vista cuantitativo y su importancia está menos clara. Ocurre pérdida neuronal en la formación reticular mesencefálica, cerca de la sustancia negra. Estas células se proyectan hacia el tálamo y los lóbulos límbicos. En los ganglios simpáticos hay pérdida neuronal ligera y se observan cuerpos de Lewy; sucede lo mismo en los núcleos pigmentados de la parte baja del tallo cerebral así como en el putamen, el núcleo caudado, el globo pálido y la sustancia innominada. Por otro lado, las neuronas dopaminérgicas que se proyectan hacia las estructuras corticales y límbicas, los núcleos caudado y accumbens, y la sustancia gris periacueductal y la médula espinal se afectan en grado ligero o se mantienen indemnes. Es notable la ausencia de una lesión consistente en el estriado o el pálido tomando en cuenta las conexiones recíprocas entre el estriado y la sustancia negra y la falta de dopamina estriatal, basada en la pérdida de conexiones nígricas, que caracteriza a la enfermedad.

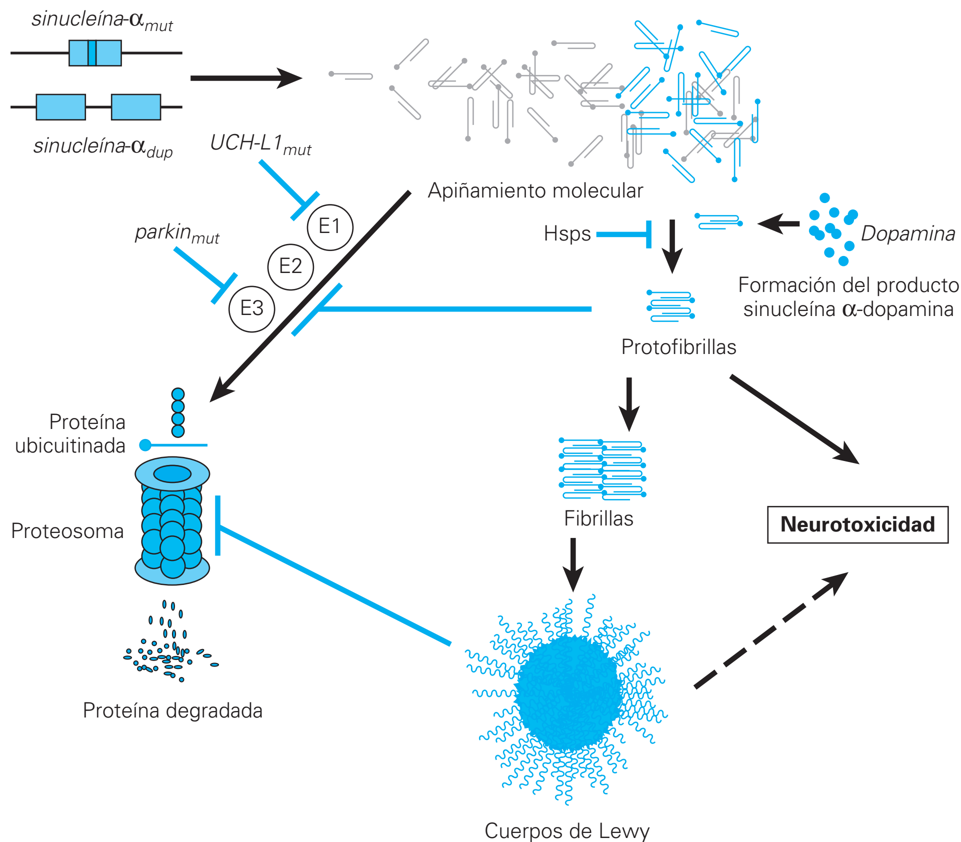


Figura 39-6. Diagrama esquemático de los mecanismos de toxicidad de la sinucleína α propuestos en la enfermedad de Parkinson. En este modelo, están elevados los valores de sinucleína α por: *a)* duplicación de una copia del gen sinucleína α; *b)* mutaciones de punto en el gen sinucleína α que generan acumulaciones excesivas de sinucleína; o, *c)* mutaciones en los genes parkin y UCH-L1 que disminuyen la eliminación normal de sinucleína por los proteosomas. El exceso de sinucleína se polimeriza para formar protofibrillas, un proceso que aumenta por defectos en las proteínas de choque por calor (Hsps) o por acción de la dopamina, que se une a sinucleína. A su vez, ello conduce a la formación de cuerpos de Lewy. Este modelo atribuye la neurotoxicidad a las protofibrillas de los cuerpos de Lewy. (Adaptada con autorización de Eriksen JL, Dawson TM, Dickson DW, Petrucelli L: Caught in the act: α-Synuclein is the culprit in Parkinson's disease. *Neuron* 40:453-456, 2003.)

Los datos estadísticos que relacionan la enfermedad de Parkinson con la de Alzheimer son difíciles de valorar a causa de los diferentes métodos de exploración entre unas y otras series informadas (Quinn y col.). No obstante, la sobreposición de ambas enfermedades es más que fortuita, como se indica en una parte anterior de este capítulo. En el material anatomopatológico de los autores, la mayoría de los pacientes con parkinsonismo y demencia mostraron algunas alteraciones parecidas al Alzheimer, pero hubo varios en los que se encontraron algunas placas o alteraciones neurofibrilares o en quienes la pérdida neuronal cortical se acompañó de una distribución amplia de cuerpos de Lewy, que tornó el proceso como una demencia de cuerpos de Lewy (véase comentario anterior).

Ha sido interesante observar que tanto en seres humanos como en monos una neurotoxina (conocida como MTPT) produce signos irreversibles de parkinsonismo y destrucción selectiva de células en la sustancia negra (se comenta más adelante). La toxina, un análogo de la meperidina, que se autoadministran adictos, se une con afinidad alta a la monoaminooxidasa, una enzima extraneural que la transforma en un metabolito tóxico, MPP piridinio. Este último se fija mediante la melanina en las neuronas nígricas dopaminérgicas en concentración suficiente para destruir las células. El mecanismo preciso por el que la neurotoxina MPTP produce el síndrome de Parkinson aún no se aclara. Una hipótesis señala que el segmento interno del globo pálido queda hiperactivo a causa de la reducción de la influencia del GABA del núcleo subtalámico. La hipótesis de alguna otra toxina ambiental como causa de enfermedad de Parkinson se estimuló considerablemente por los hallazgos de MPTP (véase Uhl y col.; asimismo la revisión por Snyder y D'Amato). De hecho, la enfermedad de Parkinson es ligeramente más frecuente en países industrializados y regiones agrícolas en donde se utilizan en forma habitual toxinas, pero su ocurrencia universal constituye un argumento contra esta hipótesis. A pesar de un estudio extenso, hasta la fecha no se ha relacionado una toxina química o un metal pesado como causa de enfermedad de Parkinson. Algunas teorías sostienen que sólo podría implicarse una toxina por un fondo genético que predisponga a la afección. La enfermedad MPTP sirve mejor como un modelo para las alteraciones neurofisiológicas y neuroquímicas de la enfermedad de Parkinson, pero en muchos otros aspectos no refleja el trastorno que ocurre de manera natural (p. ej., la ausencia de cuerpos de Lewy).

Los descubrimientos recientes más estimulantes incluyen la proteína nuclear y sináptica sinucleína alfa, el principal componente de los cuerpos de Lewy tanto en las forma esporádica como hereditaria de enfermedad de Parkinson y asimismo en la enfermedad de cuerpos de Lewy, como se mencionó antes.

En condiciones normales la sinucleína existe en una forma soluble sin plegamiento, pero en altas concentraciones se agrupa y produce neurofilamentos que constituyen los cuerpos de Lewy. Las técnicas de inmunotinción permiten identificar algunas proteínas menos específicas, como ubicuitina y tau, dentro de los cuerpos de Lewy. Incluso, como se mencionó antes, en cuatro familias sin relación con la rara variedad autosómica dominante de la enfermedad de Parkinson se identificó una mutación en el cromosoma 4 que codifica para una variedad aberrante de la sinucleína (Polymeropoulos y col.). Se describió asimismo una familia en que la causa genética primaria es una copia extra no mutante del gen de sinucleína alfa (Singleton). Además, se encuentran algunos casos de parkinsonismo familiar en genealogías con mutaciones de los genes que controlan la eliminación de sinucleína alfa de la célula a través de una vía proteosómica. Estos hallazgos, en conjunto, indican que es posible que la inestabilidad y el plegamiento erróneo de la sinucleína alfa sean el defecto proteínico primario en estas formas de enfermedad de Parkinson. En este concepto, un poco análogo a la hipótesis amiloide de la enfermedad de Alzheimer, aumenta la propensión al plegamiento erróneo por los valores altos de sinucleína alfa, y las proteínas plegadas erróneamente forman protofibrillas tóxicas y a continuación cuerpos de Lewy. Este proceso se acelera por defectos en las proteínas de choque por calor que acompañan a la sinucleína alfa al interior y exterior de la célula (fig. 39-2). De manera curiosa, en pacientes con la mayor parte de las mutaciones de parkin no se encuentran cuerpos de Lewy. Debe

insistirse que, igual que en la enfermedad de Alzheimer, en pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica no se ha encontrado un error genético relacionado con la sinucleína.

La parkina es una ligasa de la proteína ubicuitina que participa en la eliminación de proteínas innecesarias de las células a través del sistema proteosómico (fig. 39-6). Se sabe que la unión de parkina y ubicuitina a proteínas citosólicas es un paso obligatorio en la eliminación de proteínas por proteosomas. Las mutaciones en el gen de parkin conducen a un plegamiento inadecuado de la sinucleína que da por resultado su acumulación, o a la alteración de la disposición de proteínas en células que producen dopamina. La importancia de la vía de ubiquitinación en esta enfermedad destaca adicionalmente porque se informó la presencia de características parkinsonianas en una familia con mutaciones en la hidrolasa de la terminal carboxi L1 de la ubicuitina (UCHL-1, por sus siglas en inglés) (cuadro 39-2). En la figura 39-6 se ilustran estas relaciones y el procesamiento de sinucleína en la célula. Cabe resaltar que algunos de los conceptos que se ilustran son especulativos o, más específicamente, derivan en gran parte del estudio molecular de la enfermedad de Parkinson familiar y en consecuencia es posible que no se apliquen a la enfermedad esporádica. Empero, describen con precisión las vías que participan en el manejo de la sinucleína y en consecuencia quizá están implicadas en la enfermedad de Parkinson idiopática.

En el parkinsonismo familiar tienen interés varios otros defectos génicos. Uno de ellos es una mutación que se hereda con carácter dominante en el gen *Nurr1,* cuya función normal es especificar la identidad de neuronas dopaminérgicas. Otro es en el parkinsonismo de herencia recesiva debido a defectos en el gen *DJ-1,* una proteína esencial para la respuesta neuronal normal al estrés oxidativo. Asimismo, una mutación que causa enfermedad en el gen denominado “PINK”, que corresponde a *Park6,* codifica una cinasa mitocondriásica y en consecuencia implica a esta estructura celular en ciertas formas de enfermedad de Parkinson (Valente y col.). Posiblemente, estos defectos afectan en cierta forma a neuronas dopaminérgicas.

Se espera que las mutaciones genéticas que originan la enfermedad de Parkinson descubran la fisiopatología molecular de la afección. Como se comentó, en las formas familiares de enfermedad de Parkinson están implicados varios sitios, casi todos relacionados con el gen que codifica sinucleína, el principal componente del cuerpo de Lewy. Ello enlaza conceptualmente la enfermedad de Parkinson familiar con la de Alzheimer y tal vez con la ELA, todas posibles secuelas de la agregación de proteínas tóxicas. Igual que en las enfermedades mencionadas, nuevos hallazgos sugieren la posibilidad de que el agente tóxico sean formas solubles de la proteína, en lugar de la proteína agrupada dentro de las células, o que se produce una interacción entre las proteínas mutadas y otras proteínas como la ubicuitina, otro componente mayor del cuerpo de Lewy. La unión de ubicuitina es un paso en la degradación de proteínas intracelulares y, al parecer, las proteínas parkinas mutantes perdieron esta capacidad. En todo caso, pruebas actuales apoyan un sitio a la regulación de la sinucleína en la viabilidad de neuronas dopaminérgicas en las formas hereditarias de la enfermedad y quizá también en las esporádicas (fig. 39-6).

Tratamiento Aunque no se cuenta con un tratamiento específico que detenga o revierta la degeneración neuronal que al parecer subyace a la enfermedad de Parkinson, en la actualidad se dispone de métodos que brindan alivio considerable a los síntomas. El tratamiento puede ser médico o quirúrgico, aunque la confianza se deposita sobre todo en los fármacos, en particular la L-dopa (cuadro 39-4). Por razones de necesidad, las secciones siguientes se detallan a fin de proporcionar al clínico una comprensión completa sobre el uso y los efectos secundarios e interacciones de estos medicamentos.

L-dopa y fármacos que la modifican En la actualidad, incuestionablemente la L-dihidroxifenilalanina (L-dopa) es el fármaco

Cuadro 39-4
Fármacos de uso común en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

MEDICAMENTO	DOSIS INICIAL	DOSIS PRETENDIDA	BENEFICIO PRINCIPAL	EFECTOS SECUNDARIOS
Carbidopa/L-dopa	25/100 tid	Hasta 50/250 c/3 horas	Disminución de temblor y bradicinesia; menos efecto en dificultades posturales	Náuseas, discinesias, hipotensión ortostática, alucinaciones, confusión
Carbidopa/L-dopa de liberación controlada	25/100 tid	Hasta 50/200 c/4 horas		
Agonistas de dopamina				
Ropinirol	0.25 mg tid	9 a 24 mg/día	Efectos moderados en todos los aspectos; fluctuaciones motoras reducidas de L-dopa	Hipotensión ortostática, somnolencia excesiva y súbita, confusión, alucinaciones
Pramipexol	0.125 mg tid	0.75 a 3 mg/día		
Agonistas de glutamato				
Amantadina	100 mg/día	100 mg bid-tid	Calma de fluctuaciones motoras	Tumefacción de las piernas, insuficiencia cardiaca congestiva, obstrucción de la desembocadura prostática, confusión, alucinaciones, insomnio
Anticolinérgicos				
Benztropina	0.5 mg/día	Hasta 4 mg/día	Reducción del temblor, menos efecto en otras características	Efectos atropínicos: boca seca, obstrucción de la salida de orina, confusión y psicosis
Trihexifenidilo	0.5 mg bid	Hasta 2 mg tid	Como arriba	Como arriba
Inhibidores de COMT				
Entacapona	200 mg con L-dopa			Decoloración de la orina, diarrea, mayor discinesia

Bid = dos veces al día; tid = tres veces al día.

más eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y los resultados terapéuticos, incluso en pacientes con la afección muy avanzada, son mucho mejores que los que se obtienen con otros medicamentos. Como se comentó, es tan constante cierto grado de respuesta que muchos neurólogos consideran la respuesta a la L-dopa como un criterio diagnóstico. Las bases teóricas para el uso de este compuesto se apoyan en que se observa que en pacientes con enfermedad de Parkinson la dopamina estriatal se agota, pero que las células nígricas enfermas restantes aún son capaces de producir un poco de dopamina captando su precursor, L-dopa. El número de células en el estriado no está disminuido y conservan su receptividad a la dopamina que se administra, actuando a través de las neuronas nígricas residuales. Sin embargo, con el tiempo, el número residual de células de la sustancia negra con capacidad para convertir la L-dopa en dopamina se torna inadecuado y la capacidad de receptividad de dopamina de las neuronas estriatales blanco se vuelve excesiva, quizá como resultado de hipersensibilidad por desnervación; lo anterior da origen tanto a disminución en la respuesta a la L-dopa, como movimientos paradójicos y exagerados (discinesia) con cada dosis.

La mayoría de los pacientes tolera el medicamento al inicio, tiene pocos efectos adversos importantes y produce una mejoría notable, en especial de la hipocinesia y el temblor después de varias dosis o antes de ello. Los efectos secundarios y las limitaciones de la L-dopa se tornan considerables a medida que continúa la farmacoterapia y progresa la enfermedad; se comentan más adelante.

La combinación de L-dopa con un inhibidor de la descarboxilasa (carbidopa o bensericida), que es incapaz de penetrar el sistema nervioso central (CNS), disminuye de manera muy importante la descarboxilación de la L-dopa, para producir dopamina en los tejidos periféricos. Esto permite que una mayor proporción de L-dopa llegue a las neuronas de la sustancia negra y al mismo tiempo reduce los efectos adversos periféricos de la L-dopa y la dopamina (náuseas, hipotensión, etc.). Se cuenta con combinaciones de levodopa y carbidopa en proporciones 10:1 o 4:1, y de la combinación con bensearacida en una proporción de 4:1. La dosis inicial típica de levodopa y carbidopa es medio comprimido de 100 mg/25 mg dos o tres veces al día, y se incrementa con lentitud hasta lograr la mejoría óptima, por lo general un máximo de dos comprimidos administrados cuatro veces al día o una dosis similar de la combinación 250 mg/25 mg.

Una nueva clase de inhibidores de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), representada por la tolcapona, extiende la vida media plasmática y la duración del efecto L-dopa al prevenir su degradación (lo opuesto al incremento de su biodisponibilidad cuando se trata de carbidopa). Desde fecha reciente se dispone de una combinación de L-dopa, carbidopa y un inhibidor de la COMT en una tableta.

Las preparaciones de acción prolongada de levodopa y carbidopa pueden reducir las discinesias en algunos pacientes (Hutton y Morris) en etapas avanzadas de la enfermedad, pero la experiencia de los autores con estos medicamentos administrados en etapa temprana de la evolución es menos alentadora. Al cambiar el tratamiento del paciente de las preparaciones convencionales de L-dopa/carbidopa a la formulación de acción prolongada, la frecuencia de la administración puede ser de la mitad aproximadamente, mientras la cantidad total de L-dopa al principio se mantiene sin cambios. Sin embargo, la absorción del fármaco de acción prolongada es de cerca de 70%, por lo que a menudo se requiere un incremento ligero en la dosis total. Para facilitar el tratamiento de la rigidez y el temblor matutinos el comprimido de acción prolongada puede partirse a la mitad con objeto de acelerar la absorción o bien darse al mismo tiempo una dosis pequeña del medicamento convencional.

Agonistas de la dopamina Estos medicamentos tienen un efecto dopaminérgico directo en neuronas estriatales y por consiguiente derivan parcialmente las neuronas nígricas agotadas. En la actualidad tienen un sitio en el tratamiento inicial de las fases tempranas de la enfermedad, sustituyendo la acción de la L-dopa, y para modificar los efectos de esta última en la etapa tardía de la enfermedad. En ambos casos son preferibles porque se acompañan de menos complicaciones motoras discinéticas y también por un posible efecto neuroprotector que se dice retrasa el progreso de la enfermedad (véase más adelante). La *bromocriptina, pergólido* y *lisurida* son derivados sintéticos del cornezuelo del centeno cuya acción en la enfermedad de Parkinson se explica por su efecto estimulante directo en los receptores de dopamina (D_2) localizados en neuronas estriatales. Los agonistas de la dopamina no derivados del cornezuelo del centeno, *ropinirol* y *pramipexol,* tienen un tipo y duración de efectividad similares. Empero, cabe señalar que los agonistas de la dopamina siempre son menos potentes que la L-dopa en el tratamiento de las principales características de la enfermedad de Parkinson y, a dosis más altas, causan efectos secundarios similares (véase más adelante).

Como representativo de los estudios en que se han utilizado agonistas de la dopamina, Rascol y colegas publicaron que la administración de ropinirol durante los cinco primeros días de la enfermedad controló satisfactoriamente los síntomas y, además, disminuyó la incidencia de discinesias en comparación con el tratamiento mediante L-dopa. Se desconoce por qué son menos frecuentes las discinesias con ropinirol que con L-dopa. Algunos especialistas lo atribuyen simplemente a su menor potencia. Todos estos medicamentos deben iniciarse con cautela. Por ejemplo, la dosis incial de pramipexol es de 0.125 mg tres veces al día, después de los cuales se duplica en forma semanal la dosis hasta un total de 3 a 4.5 mg diarios, si el medicamento se utiliza sin L-dopa. El tratamiento con bromocriptina se indica con 7.5 a 10 mg diarios divididos en tres o cuatro tomas, y se aumenta muy lentamente la dosis hasta un valor óptimo de 40 a 60 mg todos los días. Con todos estos medicamentos es posible reducir de manera gradual la levodopa-carbidopa alrededor del 50%. (Una dosis de 5 a 10 mg de bromocriptina equivale aproximadamente a 25/100 mg de carbidopa/levodopa.) Su acción es ligeramente más prolongada que la de la L-dopa y causa menos náuseas pero, como se comentó, por otra parte, la acción y los efectos secundarios de los dos medicamentos son muy similares. Estos fármacos también son indudablemente útiles para suavizar los efectos de la L-dopa. La adición de dosis pequeñas de uno de estos fármacos a un régimen estable de L-dopa a fin de reducir discinesias requiere un ajuste cuidadoso durante varias semanas y una disminución de la dosis total de L-dopa (véase más adelante).

La experiencia de los autores concuerda en general con la de Marsden, quien encontró que de 263 pacientes que recibieron agonistas de dopamina como tratamiento único, con excepción de 82, todos habían abandonado el medicamento después de seis meses por falta de efecto o reacciones adversas. No obstante, el hecho de que una proporción bastante grande continuara beneficiándose hasta tres a cinco años indica que tiene mérito el uso inicial de agonistas de la dopamina.

Cuando se introducen por primera vez, incluso las dosis pequeñas de estos medicamentos pueden inducir un episodio prolongado de hipotensión o de la variedad ortostática, pero la mayoría de los pacientes los toleran muy bien. También pueden causar somnolencia repentina e impredecible y es necesario advertir a los enfermos esta posibilidad en relación con la condución de vehículos. Se requieren más datos a fin de juzgar la eficacia de la tendencia actual a iniciar el tratamiento con un agonista de la dopamina en lugar de L-dopa.

Fármacos anticolinérgicos y otras alternativas a la L-dopa y agonistas de la dopamina Debido a los efectos secundarios de la levodopa y los fármacos dopaminérgicos, algunos neurólogos evitan cualquier tipo de farmacoterapia si el paciente se encuentra en la fase inicial de la enfermedad y los síntomas parkinsonianos no son molestos. Cuando la manifestación principal es temblor, en algunos enfermos es posible obtener resultados muy satisfactorios hasta por varios años con medicamentos anticolinérgicos únicamente. Estos fármacos ejercen poco efecto en las manifestaciones posturales, hipocinéticas y otras de la enfermedad. El estudio de Koller en el que se cuantificó el efecto del medicamento anticolinérgico en el temblor comparado con L-dopa concluyó que la respuesta fue variable

entre los pacientes, pero que la L-dopa fue más eficaz en promedio. No obstante, los medicamentos anticolinérgicos se utilizan desde hace mucho tiempo para el tratamiento del temblor en los pacientes más jóvenes y los autores aún los emplean en ocasiones aunados a L-dopa o en pacientes que no toleran esta última. La dosificación óptima es cuando se alivia más el temblor dentro de los límites de efectos secundarios tolerables, sobre todo de resequedad de la boca. En pacientes de mayor edad, es necesario estar pendientes de cambios en la función cognitiva, alucinaciones y obstrucción prostática.

Se dispone de varios preparados anticolinérgicos sintéticos, pero los que se utilizan con mayor amplitud son trihexifenidilo (comenzando con 1 a 2 mg al día y aumentándolos hasta 6 a 8 mg en varias semanas) y mesilato de benztropina (1 a 4 mg al día en dodis divididas). Cuando el síntoma más importante es temblor, los autores también han tenido éxito con el fármaco relacionado etopropacina (50 a 200 mg diarios en dosis divididas). Los efectos en el temblor son acumulativos y quizá no sean obvios en varios días. A fin de obtener el beneficio máximo con el uso de estos medicamentos, deben administrarse en dosis gradualmente crecientes hasta el punto en que se presenten efectos tóxicos: resequedad de la boca (que puede ser benéfica cuando existe el problema de escurrimiento salival), borramiento visual por midriasis pupilar, estreñimiento y retención urinaria (en especial con prostatismo). El temblor disminuye en varios días y la mayoría de los pacientes de los autores tolera la resequedad bucal después de varias semanas. A fin de reducir la resequedad pueden administrarse piridostigmina, propantelina o glucopirrolato.

Con límites posológicos más altos, los efectos secundarios que limitan la utilidad son estados confusionales, alucinaciones y deterioro de la memoria en pacientes de edad avanzada —específicamente si ya existe cierto grado de olvido. En ocasiones, es posible obtener un beneficio mayor si se añade otro fármaco antihistamínico, como difenhidramina o fenindamina.

El fármaco antivírico amantadina (100 mg dos veces al día) produce un beneficio leve o moderado en el temblor, la hipocinesia y los síntomas posturales. En algunos pacientes reduce las discinesias inducidas por L-dopa (véase más adelante). No se conoce su mecanismo de acción pero se piensa que actúa por antagonismo del *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Cabe señalar que la amantadina causa de manera habitual tumefacción de las piernas, puede empeorar la insuficiencia cardiaca congestiva, ejercer un efecto adverso en el glaucoma y asimismo exagerar las alteraciones cognitivas que acompañan a los medicamentos anticolinérgicos.

Sólo se introducen carbidopa/levodopa o un preparado agonista cuando los síntomas comienzan a interferir con el trabajo y la vida social o existe el peligro de caídas, y a continuación estos medicamentos se utilizan a la dosis más baja posible.

Retraso de la progresión de la enfermedad (efectos "neuroprotectores" de los medicamentos) Otro criterio, ahora controversial, consiste en iniciar el tratamiento de los nuevos casos de enfermedad de Parkinson con selegilina, un inhibidor de la monoaminoxidasa, a dosis de 5 mg dos veces al día, y proseguir con su administración hasta que los síntomas se vuelvan incapacitantes, momento en el que se introduce L-dopa o un agonista de la dopamina. La selegilina inhibe la degradación metabólica intracerebral de la dopamina y las pruebas clínicas efectuadas por el *Parkinson Study Group* sugieren que vuelve más lento el progreso de la enfermedad en sus etapas incipientes.

A pesar de ello, observaciones subsecuentes no han corroborado plenamente esta afirmación. Los autores la utilizan muy poco, pero algunos clínicos experimentados consideran que es útil.

Siguiendo la misma línea de razonamiento, varios estudios, casi todos refutados o carentes de confirmación hasta este momento, sugirieron que ropinirol, pramipexol e incluso la L-dopa tienen efectos "neuroprotectores" en la enfermedad de Parkinson. Asimismo, aún no se corrobora a plenitud la proposición del retraso de la progresión de los síntomas, valorado con diversas escalas. En las revisiones por Wooten y por Clarke y Guttman se discuten ampliamente los problemas técnicos para interpretar estos resultados. Las incertidumbres en estos casos se relacionan con los sistemas de gradación clínica, las técnicas de imágenes funcionales y los puntos de comparación con el tratamiento mediante L-dopa. No obstante, en los últimos años, estas observaciones llevaron a promover los agonistas de la dopamina como tratamiento inicial.

El concepto de que la administración de L-dopa muy al principio de la enfermedad puede acortar el periodo durante el cual se mantiene su efectividad es muy cuestionado, pero algunos expertos aún sostienen dicha idea. Cedarbaum y colaboradores, quienes revisaron la evolución de la enfermedad en 307 pacientes durante un periodo de siete años, no encontraron evidencias de que el inicio temprano del tratamiento con L-dopa predisponga al desarrollo de fluctuaciones de la respuesta motora, discinesia y demencia. Cuando los autores comentan lo anterior con los pacientes señalan los hallazgos del estudio clínico "Ell-dopa" por el *Parkinson Study Group*; en 361 individuos con enfermedad de Parkinson menor de dos años de duración que se trataron con L-dopa durante 40 semanas y a continuación se suprimió el medicamento, fueron mejores las medidas funcionales y otras que en quienes no la recibieron. Es decir, la L-dopa puede ser neuroprotectora en sí misma. El estudio multicéntrico grande publicado por Diamond y colaboradores también indicó que los pacientes que recibieron L-dopa al inicio de la enfermedad sobrevivieron en realidad más tiempo y con menor incapacidad que quienes comenzaron a recibir el medicamento más tarde en el curso de la afección. Estos resultados destacan la dificultad para valorar el efecto protector de varios fármacos.

Finalmente, los intentos para retardar la enfermedad mediante vitaminas antioxidantes como la vitamina E han proporcionado resultados mixtos pero en general negativos. Una posible excepción fue el estudio clínico de coenzima Q_{10} por Shults y colegas. Se encontró que dosis masivas de este agente, 1 200 mg al día, ofrecen algunas ventajas marginales en la progresión durante 6 a 18 meses valoradas con ciertas calificaciones estándar de la función diaria total, pero no con la mayor parte de las escalas neurológicas. Se aconsejan más estudios de este enfoque. Por el momento, a menos que implique una carga económica, parece razonable, pero no obligatorio, utilizar este agente.

Efectos secundarios del tratamiento con L-dopa Como se mencionó, en ocasiones los efectos secundarios de la L-dopa son importantes hasta el grado en que es intolerable continuarla. Al inicio algunos pacientes sufren náuseas, aunque pueden reducirse tomando el medicamento con las comidas. Unos cuantos enfermos cursan con episodios de hipotensión ortostática leve. Las náuseas suelen desaparecer después de continuar el uso varias semanas o calmarse con el antagonista específico del quimiorreceptor dopaminérgico domperidona.

Sin embargo, los efectos más molestos de la L-dopa a medida que avanza la enfermedad, por lo general después de varios años de tratamiento, son una reducción de la eficacia al final de la dosis (y el fenómeno "on-off" más precipitado) y la inducción de movimientos "discinéticos" involuntarios —inquietud, tambaleo de la cabeza, gestos, discinesia lingual-labial y en especial coreoatetosis y distonía de las extremidades, cuello y tronco. La disminución de la eficacia después de las dos a cuatro horas usuales suele tratarse con una dosificación más frecuente o la adición de un inhibidor de la COMT.

El fenómeno on-off es un cambio rápido y en ocasiones impredecible en el paciente, en unos minutos o de una hora a la siguiente, de una estado de relativa ausencia de síntomas a otro de inmovilidad completa o casi total. Tanto las discinesias como los periodos "off" graves se presentan por fin en 75% de los pacientes en el transcurso de cinco años. Por encima de un cierto valor de las dosis diarias de L-dopa, que varían de un paciente a otro, muy pocos enfermos se exceptúan de estos efectos, que obligan a incrementar la frecuencia de administración y por lo general a disminuir la dosis.

Cuando se inducen movimientos involuntarios con dosis relativamente pequeñas de L-dopa, es posible suprimir el problema en cierto grado si se añaden fármacos dopaminérgicos de acción directa o con la administración concurrente de amantadina. También suele ser útil para reducir las discinesias utilizar dosis más bajas de preparados de L-dopa de acción prolongada, y se dice que resultan útiles los medicamentos antipsicóticos atípicos.

También puede originar problemas el inicio de síntomas psiquiátricos concurrentes con el uso de L-dopa y cabe esperarlos al final en 15 a 25% de los pacientes, en particular en los de edad avanzada. Aunque es frecuente la depresión, sólo en ocasiones constituye un problema importante, incluso hasta el punto de suicidio. En estas circunstancias también puede ocurrir pensamiento delirante. Es difícil tratar esta combinación de trastornos del movimiento y psiquiátricos y el clínico afronta la necesidad de instituir un régimen antidepresivo o tal vez utilizar una de las clases más recientes de medicamentos antipsicóticos que tienen efectos secundarios extrapiramidales mínimos (véanse más adelante y el cap. 50). Si bien en casos de depresión apática han sido útiles los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, es posible que empeoren un poco los síntomas parkinsonianos. Los autores encontraron de gran utilidad el empleo de trazadona en el tratamiento de la depresión y el insomnio, que ha representado un problema muy importante en algunos pacientes. En unos cuantos se presentan excitación y agresión. El retorno de la libido suele conducir a mayor energía sexual.

Se observan confusión y *psicosis* franca (alucinaciones y delirios) en casos avanzados de enfermedad de Parkinson, cuando se requieren dosis altas y la enfermedad presenta una evolución de muchos años. El primer tratamiento puede consistir en tratar de reducir la dosis del medicamento. Si no se tolera lo anterior, Friedman y Lannon recomiendan los neurolépticos atípicos olanzapina, clozapina, risperidona o quetiapina en dosis bajas. Los efectos secundarios de estos medicamentos incluyen somnolencia, hipotensión ortostática y sialorrea. Como se comentó, se dice que la clozapina proporciona el beneficio adicional de suprimir las discinesias en la enfermedad de Parkinson avanzada (Bennett y col.), pero es necesario vigilar la cuenta de glóbulos blancos por la ocurrencia idiosincrática de agranulocitosis hasta en 2% de los pacientes. Aunque estos medicamentos son útiles en el tratamiento de pacientes francamente psicóticos, tienden a ser menos eficaces una vez que se presenta demencia. Se dice asimismo que en estas circunstancias es útil el anticonvulsivo valproato, pero en la experiencia de los autores no ha sido tan eficaz como la clozapina y fármacos relacionados. A pesar de su menor tendencia a producir rigidez, la olanzapina y tal vez los restantes medicamentos similares, en dosis altas, pueden empeorar ligeramente la incapacidad motora.

Debe efectuarse una advertencia importante: los agentes anticolinérgicos o la L-dopa no deben descontinuarse de manera repentina en casos avanzados. Si esto ocurre, el paciente puede quedar por completo inmóvil por el incremento importante del temblor y la rigidez; rara vez dicha abstinencia puede inducir un síndrome neuroléptico letal. Suele ser adecuado reducir la dosis del medicamento en un lapso aproximado de una semana.

Con la pérdida progresiva de las células nígricas, la incapacidad para almacenar L-dopa se incrementa y los periodos de eficacia del fármaco se acortan. En algunos casos el paciente se vuelve tan sensible a la L-dopa que un exceso tan ligero como 50 a 100 mg precipita coreoatetosis; el individuo puede desarrollar rigidez incapacitante si la dosis se reduce en la misma cantidad. Con la pérdida de la eficacia de la dosis final y el fenómeno de encendido-apagado (que con el tiempo se vuelve cada vez más frecuente e impredecible), el paciente puede experimentar dolor, insuficiencia respiratoria, acatisia, depresión, ansiedad e incluso alucinaciones. Algunos pacientes funcionan bastante bien por la mañana y mucho menos bien en la tarde o viceversa. En estos casos, y contra el fenómeno de dosis final y de encendido-apagado, la dosis de L-dopa debe ajustarse y utilizar administraciones más frecuentes durante las 24 h del día; combinarla con un antagonista de la dopamina o emplear las preparaciones de acción prolongada puede ser de utilidad. A veces el fenómeno de encendido-apagado se controla al interrumpir por un tiempo la administración de L-dopa y al mismo tiempo sustituirla por otros medicamentos.

El empleo de una dieta baja en proteínas como medio para controlar las fluctuaciones motoras descritas se aconseja con base en la hipótesis de que los aminoácidos que se ingieren en la alimentación antagonizan los efectos clínicos de la L-dopa (Pincus y Barry). A menudo los síntomas pueden reducirse con la simple medida de eliminar las proteínas dietéticas del desayuno y el almuerzo. Más aún, es posible que este régimen dietético permita al paciente reducir la dosis diaria total de L-dopa. Vale la pena intentar esta manipulación dietética en los pacientes apropiados; no es dañina y la mayoría de los pacientes de los autores que se mantienen con esta dieta informa alivio de sus síntomas o un efecto mejorado de la L-dopa.

Medidas quirúrgicas Hasta fecha reciente, el éxito con la L-dopa había reemplazado prácticamente al uso de la terapéutica quirúrgica ablativa introducida por Cooper, que incluía la producción estereotáxica de lesiones en el globo pálido, el tálamo ventrolateral o el núcleo subtalámico contralaterales al lado del cuerpo más afectado. Los mejores resultados se obtuvieron en pacientes relativamente jóvenes, en quienes predominaba el temblor o la rigidez unilateral en lugar de la acinesia. Los sítomas que respondieron menos bien a la operación (y de hecho al tratamiento con L-dopa) en los pacientes de Cooper fueron el desequilibrio e inestabilidad posturales, la acinesia paroxística, las alteraciones vesicales e intestinales, la distonía y las dificultades en el habla.

A través de los trabajos de Laitinen y otros, en las dos últimas décadas se revivió esta modalidad terapéutica y avanzó por el método más reciente de implantación de estimuladores eléctricos. Tanto la técnica ablativa como la implantación de electrodos incluían la producción, bajo control estereotáxico preciso, de una lesión o colocación de un alambre en la parte posterior y ventral (medial) del núcleo subtalámico o el globo pálido. Se obtiene con seguridad una mejoría de los síntomas parkinsonianos, en particular en el lado opuesto al procedimiento. Asimismo, en la mayoría de los pacientes mejora la respuesta a la L-dopa y se reducen las discinesias inducidas por medicamentos. En los enfermos estudiados durante varios años después del procedimiento ablativo unilateral, se conservan hasta cierto grado los efectos benéficos en las discinesias contralaterales, pero no en las extremidades ipsolaterales. La mejoría en la bradicinesia de "estado off" se pierde después de dos años aproximadamente y en muchos pacientes disminuye cualquier mejoría en la rigidez axil y el desequilibrio en el transcurso de un año de la operación, como lo publicaron Gregory y Lang y colaboradores. En un estudio clínico aleatorizado en el que se comparó la palidotomía con el tratamiento médico continuo de pacientes con discinesia, bradicinesia o variaciones graves en la respuesta a la L-dopa, de Bie y colegas demostraron una mejoría clara de la función motora después de la operación, en tanto que el grupo que se trató con medicamentos siguió empeorando. Estas mejorías se deben en parte a la posibilidad de reducir las dosis de L-dopa. Casi todos los grupos abandonaron el pálido como un objetivo quirúrgico a favor del núcleo subtalámico.

Probablemente, la técnica de estimulación eléctrica de alta frecuencia ha proporcionado mejores resultados que la ablación quirúrgica. En la actualidad se utiliza casi de manera exclusiva. En particular, la estimulación del núcleo subtalámico ha mejorado todas las características de la enfermedad menos la marcha y el equilibrio (Limousin y col). Un estudio por el *Deep-Brain Stimulation for Parkinson Disease Group* demostró un beneficio cuando menos a corto plazo de las fluctuaciones motoras después de la implantación bilateral de electrodos estimuladores en ambos núcleos

subtalámicos, pero se desconoce la duración de este efecto. Los pacientes que se eligieron fueron los que no obtuvieron beneficio con medicamentos. El beneficio con la estimulación bilateral del globo pálido fue un poco menor. Varios grupos señalaron que no mejora la función cognitiva y que incluso puede declinar.

En la actualidad se considera que el paciente ideal para estimulación cerebral profunda es el que, a fin de conservar la movilidad, requiere una dosis de L-dopa que produce discinesias inaceptables y que muestra cambios constantes de ciclos entre periodos on y off. Con este tratamiento también se beneficia la distonía que se presenta como parte de la enfermedad natural o debida a medicamentos. Sin embargo, al parecer, algunos pacientes evolucionan bien cuando se introduce la estimulación cerebral en una fase temprana en el curso de la enfermedad.

Es posible suponer que los impulsos eléctricos de alta frecuencia causan una alteración de la actividad neuronal local que es el equivalente funcional a una lesión ablativa, pero es posible que los efectos sean más complejos estimulando la liberación de neurotransmisor.

La mejoría que se observa en las discinesias inducidas por L-dopa condujo en fecha más reciente al uso más liberal y temprano de estimuladores subtalámicos. No obstante, igual que la cirugía ablativa, es incierta la duración del beneficio. El nuevo ajuste de la frecuencia del estímulo y la rotura del alambre son problemas menores. En un número pequeño de pacientes tratados en esta forma ocurrió hemorragia en los núcleos basales e infección cerca del estimulador.

La implantación cerebral de tejido de la médula suprarrenal obtenido de fetos humanos de 8 a 10 semanas de edad brinda una mejoría modesta, pero innegable, en la función motora (Spencer y col.) y al parecer algunos pacientes se beneficiaron también con la implantación estriatal de células nígricas fetales humanas y porcinas, y células suprarrenales autólogas. En el estudio que llevaron adelante Freed y colegas se encontró una mejoría pequeña en una escala global que mide los aspectos funcional, psicológico y neurológico sólo en los pacientes más jóvenes. Estos procedimientos se obstaculizan por muchas dificultades, sobre todo la obtención de tejido y el fracaso de la sobrevivencia de los injertos, pero asimismo por el problema de discinesias incontrolables en algunos pacientes. Gran parte del entusiasmo por estos procedimientos se agotó por el momento; aún se investiga su posible utilidad.

Otros tratamientos auxiliares Por último, en el tratamiento del paciente con enfermedad de Parkinson no debe negarse el mantenimiento de la salud y la eficiencia neuromuscular óptimas mediante un programa de ejercicios, actividad y reposo; la fisioterapia experta y la práctica del yoga pueden ser útiles para lograr estos resultados. El sueño puede apoyarse con antidepresivos soporíferos. Es posible mejorar el desequilibrio postural mediante un bastón o una andadera. Se idearon varios programas de ejercicio excelentes específicamente para pacientes con enfermedad de Parkinson y algunos apoyan medidas como masaje y yoga. Los autores piensan que cualquier actividad que conserve al paciente activo y comprometido encierra un gran valor. Los ejercicios para el habla ayudan a los enfermos motivados. Los episodios de hipotensión responden a 0.5 mg de fludrocortisona cada mañana. Las distonías focales del pie se tratan de manera parcial con inyecciones locales de toxina botulínica. Asimismo, a menudo el paciente requiere gran apoyo emocional para afrontar la tensión que esta enfermedad le produce, comprender su naturaleza y actuar con valentía a pesar de la situación.

Degeneración estriatonígrica, síndrome de Shy-Drager y atrofia de múltiples sistemas

La enfermedad designada por Adams y colaboradores *degeneración estriatonígrica* guarda una relación muy cercana desde el punto de vista clínico con la enfermedad de Parkinson, pero tiene una base patológica diferente. Los cambios patológicos se encontraron de manera casual en cuatro pacientes de edad madura, ninguno con antecedentes familiares de una enfermedad similar, en tres de los cuales se había descrito clínicamente un síndrome de Parkinson. En uno de los tres, que se sometió a examen clínico cuidadoso, la rigidez y la acinesia típicas empezaron en un lado del cuerpo, luego pasaron hacia el otro y progresaron durante un periodo de cinco años, pero con poco o ningún temblor característico de la enfermedad idiopática de Parkinson. Postura en flexión del tronco y las extremidades, lentitud de todos los movimientos, equilibrio deficiente, lenguaje susurrante y tendencia a perder el conocimiento durante la bipedación fueron otros elementos del cuadro clínico. La función mental estaba intacta y no ocurrieron cambios en los reflejos normales, de succión y empuñadura, ni signos cerebelosos, temblor o movimientos involuntarios. Los otros dos pacientes habían visto a neurólogos competentes que establecieron el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Algunos de sus síntomas se aliviaron en parte mediante fármacos anticolinérgicos. El cuarto paciente presentó ataxia cerebelosa de inicio temprano, a la que después enmascaró un síndrome de Parkinson.

En cada caso el examen de necropsia descubrió pérdida extensa de neuronas en la zona compacta de la sustancia negra, pero de manera notable no había cuerpos de Lewy ni marañas neurofibrilares en las células restantes. Incluso fueron más sobresalientes los cambios degenerativos de los putámenes y en menor extensión de los núcleos caudados. El tamaño de estas estructuras se redujo mucho y perdieron la mayor parte de sus neuronas, más las pequeñas que las grandes y en mayor grado en el lado opuesto a los primeros síntomas clínicos. Estos datos sugirieron las lesiones estriatales de la corea de Huntington, salvo que la pérdida de células fue mayor en el putamen que en el núcleo caudado. Se observó atrofia secundaria del globo pálido (sobre todo pérdida de fibras estriatopalidales). El cuarto paciente mostró además degeneración olivopontocerebelosa avanzada.

Después del reporte original, en 1964, se reconoció a muchos pacientes en quienes los cambios de la degeneración estriatonígrica y olivopontocerebelosa se combinaron, y en algunos de ellos las manifestaciones parkinsonianas fueron precedidas por síntomas y signos de ataxia cerebelosa. Igual de frecuente es un síndrome de predominio extrapiramidal acompañado por disfunción vegetativa, como se describe más adelante.

Síndrome de Shy-Drager Casi la mitad de los pacientes con degeneración estriatonígrica está inválida a causa de *hipotensión ortostática*, que en la necropsia suele encontrarse relacionada con pérdida de células del asta intermediolateral y los núcleos pigmentados del tallo cerebral. Este trastorno parkinsoniano y vegetativo combinado, que en general se conoce como síndrome de Shy-Drager, se mencionó ya en los capítulos referentes a desmayo y sistema nervioso vegetativo (págs. 326 y 463). Además de la hipotensión ortostática, los síntomas incluyen impotencia, pérdida de la capacidad de sudar, boca seca, miosis y retención urinaria o incontinencia. La parálisis de las cuerdas vocales es una manifestación importante del trastorno vegetativo y en ocasiones la inicial, y produce disfonía o incluso estridor de vías respiratorias que requiere traqueotomía (véase pág. 463). Klein y colegas insisten en una coloración oscura de las manos, que se atribuye a un control deficiente del flujo sanguíneo cutáneo, pero los autores no la pudieron confirmar en sus enfermos. Cabe señalar que también se observa hipotensión ortostática hasta en 15% de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, que se exagera en ocasiones por los medicamentos, pero el grado de disminución de la presión arterial es mucho mayor y más consistente en pacientes con esta forma de atrofia multisistémica.

Atrofia de múltiples sistemas Puesto que las características clínicas y patológicas de la degeneración estriatonígrica esporádica, con o sin insuficiencia autónoma, y las de la atrofia oli-

vopontocerebelosa a menudo coexisten, cada componente puede expresarse por sí mismo en diferente grado en cualquier individuo. En 1969, Graham y Oppenheimer propusieron el término atrofia multisistémica (AMS), que se acepta cada vez más. En la actualidad se cuenta con diversas publicaciones de series grandes de casos de este síndrome complejo, que puede dar una idea respecto a la frecuencia y la naturaleza de sus componentes. Aparte tal vez de una característica unificadora de inclusiones gliales y neuronales que se describe más adelante, los síndromes en que se destacan el parkinsonismo y la ataxia cerebelosa son muy diferentes entre sí en bases clínicas, y por esta razón los autores prefieren aplicar el término *AMS* sólo a los casos que presentan ambas características. Otros los clasifican como AMS-P y AMS-C, según que muestren de manera predominante parkinsonismo o ataxia cerebelosa. En esta nosología, los casos en que predomina la insuficiencia autónoma como se describió podrían denominarse AMS-A.

En el *Brain Tissue Bank* de la *Parkinson Disease Society of Great Britain*, la AMS constituye 13% de los casos que se identificaron durante la vida como enfermedad de Parkinson idiopática. Todos los pacientes con AMS tuvieron uno o más síntomas de insuficiencia vegetativa (hipotensión postural, necesidad urgente de orinar o retención urinaria, incontinencias urinaria o fecal, impotencia y disfonía o estridor). La mitad de los pacientes mostró signos de Babinski y una tercera parte, ataxia cerebelosa. El temblor fue raro. Los varones predominaron. En una serie comparable de 100 pacientes (67 varones y 33 mujeres) estudiados por Wenning y colaboradores, la enfermedad inició con un síndrome estriatonígrico-parkinsoniano en 46%; a menudo con un patrón asimétrico. En 29% de los casos se detectó temblor leve, pero sólo en unos cuantos correspondía al tipo “en reposo” de Parkinson. En otro 41% la enfermedad comenzó con manifestaciones autónomas; la hipotensión ortostática se presentó en casi todos los pacientes, pero fue discapacitante en sólo unos cuantos. Las características cerebelosas dominaron las etapas iniciales de la enfermedad en 5%, pero por último la ataxia fue obvia en la mitad del grupo. Esta presentación se detalla con amplitud en la sección sobre ataxias degenerativas del cerebelo. De manera global, la enfermedad extrapiramidal fue más grave que la enfermedad de Parkinson, puesto que más de 40% de los pacientes quedó confinado a una silla de ruedas o con incapacidades graves por algún otro motivo dentro de los primeros cinco años. En general estas observaciones concuerdan con los hallazgos en un grupo de 188 pacientes descritos por Quinn y colaboradores. En esa serie, había signos piramidales en 60% y características autónomas en 77%, un aspecto que los autores encuentran útil en el diagnóstico y que por cierto indica que la enfermedad afecta múltiples sistemas.

Colosimo y colaboradores, quienes revisaron los hallazgos clínicos de 16 casos de AMS verificados por medios patológicos, encontraron que varios de los signos —como simetría relativa de los signos y evolución rápida, falta de respuesta a la L-dopa y ausencia de temblor, además de presencia de trastornos vegetativos— permitían distinguir con facilidad este síndrome de la enfermedad de Parkinson. Estas observaciones concuerdan con las de los autores, quienes añadirían que en las AMS no son muy importantes las anormalidades de los movimientos oculares. En otras series se advierten características singulares adicionales, en especial distonía; por ejemplo, en unos cuantos casos son sorprendentes enterocolitis y distonía de los músculos faciales inferiores. Llama la atención que la levodopa no tuvo efecto, o muy poco, o ha empeorado a estos pacientes temprano en la enfermedad, pero los autores han observado excepciones. Ello se atribuye a la posible pérdida de receptores de dopamina estriatales.

Las técnicas de imágenes contribuyen en cierto grado al diagnóstico de ASM. Tanto los estudios de MRI como de CT suelen mostrar atrofia del cerebelo y del puente en quienes presentan características cerebelosas. Los putámenes son hipodensos en las imágenes T2 de la MRI y suelen mostrar mayor depósito de hierro. Los estudios con PET demuestran un deterioro del metabolismo de la glucosa en el estriado y en menor grado en la corteza frontal —una indicación indudable de la pérdida de elementos neuronales funcionales en esas partes. Por último, debe comentarse de nuevo que, a pesar de la concurrencia frecuente de las degeneraciones estriatonígrica y olivopontocerebelosa, y del síndrome de Shy-Drager, *cada uno de estos trastornos ocurre en una forma pura o casi aislada;* por esta razón, los autores prefieren conservar sus designaciones originales. Esta distinción se reflejó en los hallazgos de Gilman y colaboradores, quienes siguieron una serie de 51 pacientes con atrofia olivopontocerebelosa hasta 10 años; sólo 17 de sus enfermos desarrollaron un síndrome parkinsoniano o insuficiencia autónoma.

Patología En años recientes, se prestó atención a la presencia de material de tinción anormal en el citoplasma de la astroglia y oligodendrocitos y asimismo en algunas neuronas. Estos agregados citoplásmicos se denominan inclusiones citoplásmicas gliales (Papp y col.). Aunque por su aspecto se asemejan poco a otras inclusiones discretas que en la actualidad se aceptan como características de ciertas enfermedades degenerativas del CNS (p. ej., los cuerpos de Lewy), no obstante, contienen sinucleína alfa (que es el principal componente de los cuerpos de Lewy). Para los autores aún no es claro si estas acumulaciones citoplásmicas gliales representan una característica histopatológica de casos esporádicos de AMS (Chin y Goldman; Lantos), ya que su presencia no es específica; se han identificado prácticamente en todas las enfermedades degenerativas que se someten a tinciones sensibles de impregnación argéntica (técnica argéntica de Gallyas). Con la misma prueba, en varios síndromes neurodegenerativos se detectan inclusiones positivas a sinucleína alfa. Se requieren estudios con control adecuado para determinar si las inclusiones argirófilas gliales se presentan en lesiones *no degenerativas* del cerebro (p. ej., en los bordes de una zona de infarto). También se necesita información sistemática de las propiedades de tinción argirófilas de la glía en relación con el envejecimiento cerebral. La pregunta fundamental aún no se responde: ¿los agregados citoplásmicos gliales desempeñan una función central en la génesis de las enfermedades degenerativas o sólo son alguna forma de material de desecho que se acumula en la glía como una reacción a o un producto final de alguna otra alteración básica, en especial agotamiento y pérdida de neuronas?

Parálisis supranuclear progresiva (PSP)

En 1963, Richardson, Steele y Olszewski cristalizaron el pensamiento médico respecto a una entidad clinicopatológica —la parálisis supranuclear progresiva, o PSP— a la que sólo se habían hecho referencias ambiguas en el pasado. El trastorno no es raro o infrecuente. Hasta 1972, cuando Steele revisó el tema, la bibliografía consignaba las descripciones de 73 casos (22 con exámenes de necropsia) y en todos los centros neurológicos de gran tamaño se encuentran varios ejemplos; los autores identifican alrededor de cinco casos cada año, la mayoría sin diagnóstico previo. Se describen grupos familiares raros en los que el patrón de herencia es compatible con la transmisión autosómica dominante (Brown y col.; de Yébenes y col.). Aún no se identifica como causa posible ningún factor tóxico, encefálico, racial o geográfico.

Características clínicas Por lo general la enfermedad inicia en el sexto decenio de la vida (límites de 45 a 75 años) con alguna combinación de dificultades en el equilibrio, caídas repentinas, trastornos visuales y oculares, habla arrastrada, disfagia y cambios vagos de la personalidad, algunas veces con miedo e irritabilidad que sugieren depresión agitada. La queja temprana más común es inestabilidad de la marcha y caídas inexplicables. Al principio los

exámenes neurológico u oftalmológico pueden no ser reveladores y quizá deba pasar un año o más para que el síndrome característico —que comprende oftalmoplejía supranuclear, parálisis seudobulbar y distonía axil— se desarrolle por completo.

La dificultad para mover a voluntad los ojos, a menudo hacia abajo pero algunas veces hacia arriba, y las sacudidas voluntarias al principio son una manifestación característica y hasta cierto punto temprana en más de la mitad de los casos. Un signo relacionado pero más sutil es el hallazgo de sacudidas hipométricas en respuesta a un golpeteo optocinético o una tira de tela que se desplaza en sentido vertical en una sola dirección (suele verse mejor con tiras que se mueven hacia abajo). Más tarde se deterioran tanto los movimientos oculares de búsqueda como los de fijación repetitiva y por último se pierden todos los movimientos voluntarios de los ojos, primero los verticales y después los horizontales. Sin embargo, si los ojos se fijan sobre un blanco y la cabeza se gira, pueden obtenerse movimientos completos, lo que demuestra el carácter supranuclear no paralítico del trastorno de la mirada. Otros signos motores oculares destacados son sacudidas repentinas de los ojos durante la fijación, movimientos de búsqueda en rueda dentada y sacudidas hipométricas de duración prolongada (Troost y Daroff). El fenómeno de Bell (giro de los ojos hacia arriba de manera refleja al cerrar de manera forzada los párpados) y la capacidad para la convergencia también se pierden, y las pupilas se tornan pequeñas. Los párpados superiores pueden retraerse y la mirada con los ojos muy abiertos y sin parpadear, que imparte una expresión de sorpresa perpetua al paciente, es muy característica. El blefaroespasmo y el cierre involuntario de los ojos son muy marcados en algunos casos. En las etapas tardías los ojos pueden fijarse a nivel central y tal vez se pierdan también todos los reflejos oculocefálicos y vestibulares. Empero, debe aclararse que *una proporción de los casos no muestra estos signos oculares hasta por un año o más* tras el inicio de la enfermedad. Los autores también siguieron a varios pacientes sin alteración del movimiento ocular durante la vida, pero en quienes se encontraron de manera inesperada las alteraciones anatomopatológicas típicas de parálisis supranuclear progresiva (PSP). En uno de estos enfermos había un tipo subcortical de demencia; en otro, distonía focal de la extremidad y parkinsonismo. Más aún, en unos cuantos casos, varios otros padecimientos degenerativos manifiestan un trastorno supranuclear de la mirada vertical, aunque nunca al grado que se observa en la PSP; incluyen principalmente degeneración corticobasal-ganglionar, y las enfermedades de cuerpo de Lewy y Parkinson.

Las *alteraciones de la marcha* y las *caídas repetidas* son difíciles de analizar. La marcha se vuelve cada vez más insegura; los pacientes tienden a tambalearse y caer en forma repetida, pero no se observa ataxia de las extremidades, signo de Romberg ni temblor ortostático. Algunos individuos tienden a inclinarse hacia atrás y caer (retropulsión). Un paciente de los autores, un hombre muy corpulento, sufrió varias caídas y destruyó el mobiliario de la casa, y aun así el examen cuidadoso no reveló pistas del defecto básico en su "fenómeno de desequilibrio".

Junto con los trastornos oculomotores y del equilibrio también se presenta extensión y rigidez gradual del cuello (en uno de los casos de los autores estaba notoriamente flexionado), pero es un signo inconstante. En el rostro puede observarse la mirada fija, una expresión "como de preocupación" con el ceño fruncido y un aspecto tenso, que se intensifica aún más por la disminución de la movilidad ocular. Algunos pacientes de los autores muestran una postura distónica leve de la mano o el pie, en especial conforme la enfermedad avanza, pero a veces en forma temprana. Las extremidades pueden verse un poco rígidas, con signos de Babinski en unos cuantos casos.

Rigidez, lentitud de los movimientos, dificultades para girar y sentarse, e hipomimia pueden sugerir el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. No obstante, la expresión facial del paciente con PSP es más un asunto de gesticulaciones tónicas que de falta de movimientos, y la ausencia de temblor, la postura erguida más que inclinada y las anomalías oculomotoras acentuadas sirven también para distinguir los dos trastornos. Al final son importantes los signos de parálisis seudobulbar, y esta característica, aunada a los movimientos oculares, distingue a este proceso con mayor claridad de otros padecimientos degenerativos. El rostro se torna menos expresivo ("como máscara"), el habla es arrastrada, la boca tiende a mantenerse abierta y la deglución se dificulta. La risa y el llanto forzados, que se consideran infrecuentes, se presentan en cerca de la mitad de los casos observados por los autores. Muchos pacientes se quejan de trastornos del sueño. El tiempo total de sueño y el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) se reducen, y los despertares espontáneos durante la noche son más frecuentes y prolongados que en los individuos normales de la misma edad.

En algunos casos se observan características como distonía focal de las extremidades, palilalia, mioclono, corea, discinesias bucofaciales, trastornos de la función vestibular. Por último el paciente se vuelve anártrico, inmóvil y bastante desvalido. Las quejas de frecuencia y urgencia urinarias son muy comunes en los casos avanzados al cuidado de los autores. Es probable que la demencia de cierto grado esté presente en muchos casos, pero es leve en la mayoría. Algunos pacientes acaban por tornarse olvidadizos y parecen apáticos y de pensamiento lento; muchos otros son irritables o en ocasiones eufóricos.

En la MRI es posible observar, en casos avanzados, la atrofia del mesencéfalo dorsal (colículos superiores, núcleos rojos), que origina una configuración en "orejas de ratón", pero quizá resulte difícil detectar estos cambios. El CSF se mantiene normal.

Aunque casi todos los casos de PSP son esporádicos, la enfermedad también puede presentarse con un patrón familiar. Rojo y colaboradores describieron 12 patrones familiares confirmados mediante estudio histopatológico. El patrón de herencia se consideró autosómico dominante con penetrancia incompleta. Los autores destacaron la variabilidad de la expresión fenotípica de la enfermedad incluso dentro de una sola descendencia.

Los *exámenes de necropsia* descubren pérdida bilateral de las neuronas y gliosis en la sustancia blanca periacueductal, el colículo superior, el núcleo subtalámico de Luys, el núcleo rojo, el globo pálido, el núcleo dentado, los núcleos pretectales y vestibulares y, en cierto grado, el núcleo oculomotor. Se observa la pérdida esperada de los fascículos de fibras mielínicas que surgen de estas estructuras nucleares. Un hallazgo notable es la degeneración neurofibrilar de muchas de las neuronas residuales. Las marañas neurofibrilares son gruesas y con frecuencia están compuestas de filamentos únicos, torcidos o dispuestos en forma paralela. En algunos casos se incluyen las neuronas de la corteza cerebral (demostrado mediante tinción de la proteína tau), pero quizá estas alteraciones no se correlacionan con demencia. No suele afectarse la corteza del cerebelo.

Son muy oscuras la causa y naturaleza de esta enfermedad. Comprensiblemente, algunos pacientes que en un principio se consideraron casos de parkinsonismo posencefalítico fueron ejemplos de parálisis supranuclear progresiva. Estudios con PET demostraron una disminución del flujo sanguíneo —más intensa en los lóbulos frontales— y un grado menor de uso del oxígeno en estructuras centrales (Leenders y col.). La formación y almacenamiento estriatales de dopamina disminuyen de manera marcada al compararlos con valores testigo. Gran parte del interés actual se dirige a las marañas neurofibrilares y el depósito de tau en la PSP y un posible vínculo con la patología de tau que se observa en la demencia frontotemporal y en la degeneración corticobasal-ganglionar (véase más adelante). Como lo resumió Golbe, ciertos haplotipos del gen tau en el cromosoma 17p (el mismo sitio implicado en la demencia frontotemporal familiar) se relacionan con mayor frecuencia con PSP que en individuos indemnes, pero también deben participar otros factores ambientales o genéticos. Resulta intrigante que en la PSP no se encuentra el haplotipo del gen tau de demencia frontotemporal.

Debe sospecharse PSP siempre que un adulto mayor presenta de manera inexplicable un estado de desequilibrio, caídas frecuentes con preservación de la conciencia y síntomas extrapiramidales

variables, en particular distonía del cuello, parálisis oculares, o un cuadro que semeja parálisis seudobulbar. Si existen las anormalidades clásicas de los movimientos oculares, no es difícil el diagnóstico. Cuando sólo se presenta un síndrome parkinsoniano sin temblor, el principal diagnóstico a considerar es degeneración estriatonígrica o un síndrome nuclear corticobasal, como se describe más adelante.

Tratamiento La L-dopa produce un efecto leve pero inconstante en algunos pacientes y la combinación de L-dopa y medicamentos anticolinérgicos es del todo ineficaz en otros. Una respuesta favorable muy evidente al administrar estos medicamentos debe hacer pensar en la posibilidad de enfermedad de Parkinson. En fecha reciente se informó que el fármaco zolpidem, un agonista gabaérgico de los receptores benzodiacepínicos, aminora la acinesia y rigidez de la PSP (Daniele y col.); pese a ello, estas observaciones requieren corroboración. La benztropina o el trihexifenidilo han tenido cierta utilidad para reducir la distonía, pero las inyecciones de toxina botulínica suelen ser una alternativa más adecuada si existe una afección local. El tratamiento de las dificultades en el sueño y de la incontinencia urinaria ayudan considerablemente al paciente y a la familia. En casos avanzados se requiere una sonda para alimentación.

Síndromes nucleares corticobasales

A través de los años los autores han observado a varios pacientes ancianos, tanto hombres como mujeres, en quienes la principal alteración es una rigidez extrapiramidal progresiva, combinada con signos de enfermedad corticoespinal. A veces se agrega un temblor postural leve (de inicio unilateral y sugestivo en algunos aspectos de enfermedad de Parkinson). El parkinsonismo no suele reponder a la L-dopa. En la actualidad, en el servicio de los autores, estos casos se denominan con los nombres *degeneración corticobasal-ganglionar* o *corticobasal*. La relación clínica de estos casos con la degeneración corticoestriatoespinal, antes descrita, es indeterminada y, más interesante, con base en el hallazgo de inclusiones tau, es una posible relación biológica con la demencia frontotemporal, la enfermedad de Pick y la parálisis supranuclear progresiva, como se comenta más adelante.

Los pacientes, aunque pueden conservar una fuerza muscular importante, son incapaces de dirigir de manera efectiva sus acciones voluntarias. Los intentos por desplazar las extremidades para efectuar alguna actividad específica pueden resultar en un movimiento por completo inapropiado, siempre con gran rigidez en la extremidad y otras partes afectadas, o la extremidad se desplaza de manera fortuita y asume posturas extrañas, como la elevación persistente del brazo sin que el paciente se percate de ello, una clase de catalepsia involuntaria. El trastorno de la función de las extremidades tiene algunas características similares a las de una apraxia ideomotora (cap. 3), pero las posturas de la mano, los movimientos involuntarios y los cambios en el tono semejan más lo que podría describirse como una "mano extraña". Algunos pacientes presentan anosognosia. En algunas personas afectadas ocurren signos de Babinski, deterioro del movimiento ocular o de los párpados (paresia de la mirada hacia arriba o movimientos sacádicos anormales), o discinesia lingual, signos de liberación frontal y disartria. Como lo describieron Grimes y colegas, otro grupo distinto tiene demencia como una característica temprana.

Conforme la enfermedad avanza, las extremidades —primero de un lado y después de ambos— y los músculos craneales se afectan; apraxia y diversas combinaciones de rigidez, bradicinesia, hemiparesia, ataxia sensorial y temblor postural y de acción, y a veces temblores mioclónicos, al final, dejan al paciente desvalido, incapaz de sentarse, ponerse de pie, hablar o satisfacer sus necesidades básicas. En algunos casos aparecen apraxias de la mirada, abertura y cierre de los párpados, y mioclono desencadenado por un estímulo sensitivo. El deterioro mental se presenta en forma tardía y sólo en algunos casos. En unos cuantos pacientes se observa cierta afección de las neuronas motoras inferiores que produce amiotrofia. Dos de los pacientes de los autores presentaron mioclono como una característica temprana, uno sólo la mostraba en un lado de la cara y el otro en un brazo. La enfermedad progresa durante cinco años o más antes que algunas complicaciones médicas sobrevengan.

Wenning y colaboradores describieron una serie de 14 de estos pacientes en quienes el diagnóstico se confirmó en el estudio de necropsia. El síntoma temprano más común fue un desmaño asimétrico de las extremidades en la mitad de los pacientes con rigidez y en una quinta parte con temblor; en la actualidad se considera que estas características son los rasgos tempranos más distintivos del proceso. A medida que la enfermedad progresó, casi todos los pacientes desarrollaron un síndrome rígido-acinético asimétrico o unilateral, que puede considerarse el trastorno motor esencial de esta enfermedad, varias formas de alteración de la marcha y disartria. El mioclono inducido por estímulo y los signos piramidales, que otros artículos mencionan, no fueron importantes y menos de la mitad de los pacientes exhibió el fenómeno de mano extraña; las limitaciones para la mirada vertical y la liberación de signos de lóbulo frontal fueron evidentes en la mitad de los casos.

El estudio *post mortem* de varios de los pacientes de los autores, informado por Rebeiz y colaboradores, descubrió una combinación de hallazgos que permite describir el proceso patológico como único. La atrofia cortical (sobre todo en los lóbulos frontal motor-premotor y parietal anterior) se relacionó con degeneración de la sustancia negra y, en un caso, de fibras dentadorrubrotalámicas. La pérdida de células nerviosas es muy marcada, pero no se observa atrofia lobular importante, como ocurre en la enfermedad de Pick. La degeneración de las neuronas es más notoria en un lado que en el otro. Se identifica gliosis moderada en la corteza y la sustancia blanca subyacente. Muchas de las células nerviosas residuales se notan inflamadas y cromatolizadas con núcleos excéntricos, un estado que Rebeiz y colaboradores denominaron *acromasia*; se asemeja a la cromatólisis central de la reacción axónica. A últimas fechas se demostró que en más de la mitad de los casos las neuronas y la glía adyacente afectadas están llenas de una proteína tau de configuración particular, lo cual vincula en consecuencia la enfermedad con la demencia frontotemporal y la enfermedad de Pick, como se comentó. Los casos restantes muestran un depósito de tau más similar al de la parálisis supranuclear progresiva, o patología de Alzheimer, o pérdida celular inespecífica con gliosis de restitución.

Tanto la MRI como la CT evidencian atrofia cerebral y pontina asimétrica, y los estudios de PET revelan asimetrías metabólicas talamoparietales —una reducción mayor del metabolismo de la glucosa en el lado de la lesión más extensa (Riley y col.).

En observaciones subsecuentes de estos casos, otros investigadores han buscado sin éxito indicios sobre la causa y patogénesis de esta enfermedad. No hay antecedentes familiares. Ningún otro órgano, además del CNS, se afecta. La progresión es implacable. Ninguno de los medicamentos que suelen utilizarse para controlar la espasticidad, la rigidez y el temblor es útil en estos casos. Los autores no conocen ningún intento de transferir la enfermedad a primates.

Marinescu describió un estado un poco diferente que se asemeja más a una variedad grave de la enfermedad de Alzheimer, pero con signos tanto piramidales como extrapiramidales (rigidez, temblor, nistagmo, incoordinación, confusión, desorientación y pérdida de la memoria). Observó amiloidosis en los vasos sanguíneos (las denominadas placas perivasculares de Scholz) tanto en la sustancia blanca cerebral como en el hígado y los riñones. La enfermedad comparte algunas características con la degeneración corticoestriatoespinal ("seudoesclerosis espástica") de Jakob que se discute en la página 913. La relación de

esta enfermedad con los síndromes corticopalidoespinal y palidopiramidal descrita por vez primera por Davison (1932, 1954) también es incierta. En fecha reciente, Tranchant y colaboradores resumieron las características de ocho de estos casos (síndrome "pálido-piramidal").

Trastornos distónicos

Distonía muscular deformante (distonía de torsión) La distonía como síntoma se estudió en los capítulos 4 y 6. Aquí se describe una enfermedad o varias enfermedades en que la manifestación principal es la distonía. Tal vez la primera descripción de la enfermedad esté contenida en el informe de Schwalbe, en 1908, de tres hermanos de una familia judía que se vieron afligidos por movimientos progresivos involuntarios del tronco y las extremidades. En 1911, Oppenheim contribuyó con otros casos y acuñó el término *distonía muscular deformante* con la creencia equivocada de que el trastorno era sobre todo de los músculos y siempre relacionado con deformidad. En el mismo año, Flatau y Sterling sugirieron por primera vez que la enfermedad podría tener una base hereditaria y le dieron el nombre más preciso de *distonía de torsión de la infancia*. Aunque al principio se consideró una manifestación de histeria, poco a poco se estableció como una entidad mórbida con preferencia por los judíos rusos y polacos. Algún tiempo después se describió una segunda forma hereditaria de la distonía de torsión, presente en individuos de origen distinto al judío. El estudio epidemiológico de Eldridge, quien analizó todos los casos primarios informados hasta 1970, reveló dos patrones de herencia, uno autosómico recesivo y el otro dominante. La forma recesiva inicia al principio de la infancia, progresa durante unos cuantos años y se restringe a personas judías con inteligencia normal y a menudo incluso superior. La forma dominante comienza más tarde, por lo general al final de la infancia y la adolescencia, progresa con mayor lentitud y no se limita a ningún grupo étnico.

Como se indica en el capítulo 6, casi todos los casos de distonías idiopáticas (primarias) que llegan a la atención de los autores, en particular los tipos segmentario o restringido, no concuerdan con los trastornos hereditarios clásicos como se definieron antes, aunque es posible que algunos representen variantes limitadas. En general estas variedades más limitadas tienen un inicio tardío y son hasta cierto punto más leves, de evolución más lenta, con una tendencia a afectar los músculos axiles o distales, de manera exclusiva; sólo los músculos paravertebrales, cervicales o craneales pueden afectarse (distonía focal, así como tortícolis y calambres del escritor) sin grandes cambios de un año a otro. La clasificación clínica de las distonías de predominio en el adulto se ha vuelto más compleja por el hecho de que tanto las formas restringidas como generalizadas pueden ser de tipo esporádico o familiar. Bressman y colaboradores, por ejemplo, describieron una variedad de distonía restringida (cervicocraneal) de inicio en la edad adulta en cuatro generaciones de una familia de origen no judío. La sintomatología incluyó distonía cervical, gesticulación, disartria y disfonía. En uno de los casos familiares una distonía de un pie apareció durante la adolescencia y desapareció más tarde; los autores también observaron que esto ocurre en la tortícolis espasmódica, que es otra variedad de distonía restringida o segmentaria, descrita más adelante.

En una encuesta en el Reino Unido que efectuaron Fletcher y asociados sobre distonía de torsión idiopática de tipo local y generalizado, los investigadores concluyeron que casi 85% de estos casos se debió a un gen autosómico dominante de penetración baja y que una proporción pequeña representó nuevas mutaciones. El riesgo de la enfermedad en un familiar de primer grado de un caso familiar es de alrededor de 25 por ciento.

Estudios de genética molecular, aunque todavía incompletos, prometen aclarar la clasificación de las distonías hereditarias (véase Korf). Mediante mapeo genético se han distinguido más de 10 tipos de distonías. La más importante de ellas es un gen anormal (DYT1), que codifica para la proteína torsina A, que se ha mapeado en el brazo largo del cromosoma 9q en familias judías y no judías. Como se comenta en el capítulo 4, casi en todos los casos de distonía muscular deformante se encuentra la mutación DYT1 más común, deleción de un glutamato aislado del péptido torsina A. Esta enfermedad se hereda con patrón autosómico dominante. Aunque la penetración del carácter clínico en estas familias es baja, el estudio de PET demuestra hipermetabolismo en el cerebelo, los núcleos lenticulares y la corteza motora suplementaria en todos los portadores del gen mutado.

Aún no se define por completo la función de la torsina A. Se encuentra en neuronas en todo el encéfalo, une ATP y se localiza en el núcleo. Es probable que actúe como una proteína acompañante que lleva en forma alternativa otras proteínas al interior y el exterior de la células. Una teoría actual, que comparten otras enfermedades degenerativas, es que la ausencia de torsina A torna a las neuronas indebidamente sensibles al estrés oxidativo (Walker y Shashidharan).

En familias menonitas alemanas con distonía restringida de inicio en adultos (tortícolis y disfonía espasmódica) se manifiesta una mutación no relacionada en 18p; se ha descrito asimismo otra mutación rara del cromosoma X que causa distonía. Existe otra forma poco común de distonía con mioclono que se debe a mutaciones en el gen que codifica sarcoglucano épsilon, una proteína transmembranosa. Una distonía única sensible a dopa, que se describe más adelante, proviene de un defecto de transmisión dominante del cromosoma 14q en la proteína ciclohidrolasa GTP (véase más adelante, en "Distonía-parkinsonismo hereditarios").

Aunque las mutaciones DYT1 causan la mayor parte de los casos hereditarios de distonía generalizada, se relacionan con una proporción relativamente pequeña de las distonías más restringidas (véase más adelante). Quizá sea más notable que algunos casos de distonías que aparentan ser esporádicas y con restricciones regionales se asocian en realidad con la mutación o variantes de ella. Sin embargo, aún no se establece la relación de estas variedades hereditarias de distonías generalizadas de la niñez y la adolescencia con las distonías esporádicas y restringidas más comunes. Es cierto que algunos individuos en familias afectadas con distonía generalizada sólo presentan formas localizadas (p. ej., calambre de los escritores o tortícolis). Aún es válida la regla general antes enunciada —es decir, que la variedad hereditaria (distonía muscular deformante) relacionada con el cromosoma 9q se manifiesta temprano en la vida y comienza en una extremidad, en tanto que en las distonías comunes (en su mayor parte esporádicas, pero algunas de las cuales pueden ser hereditarias) la enfermedad permanece limitada a la región craneocervical u otra y no se generaliza ni progresa.

Características clínicas Las primeras manifestaciones de la enfermedad idiopática generalizada pueden ser muy sutiles. El paciente (casi siempre un niño de 6 a 14 años de edad y menos a menudo un adolescente) empieza de manera intermitente y por lo general después de la actividad (por la tarde) a invertir un pie, extender una pierna y el pie en forma no natural o a encoger un hombro, lo que plantea la posibilidad de tic nervioso. Empero, conforme transcurre el tiempo, la peculiaridad motora se vuelve más persistente e interfiere cada vez más con las actividades del paciente. Pronto los músculos de la columna vertebral y las cinturas escapular o pélvica participan en movimientos de fasciculación espasmódica involuntaria. La característica cardinal de estas contracciones musculares distónicas graves es la contracción simultánea de agonistas y antagonistas en una articulación. Al principio estos espasmos de cocontracción son intermitentes, y en los intervalos libres el tono muscular y los movimientos voluntarios son normales. De hecho,

en algunos casos los músculos son hipotónicos. De manera gradual los espasmos se vuelven más frecuentes; por último, son continuos y el cuerpo puede contorsionarse en forma grotesca. Las escoliosis lateral y rotatoria son deformidades secundarias regulares. Durante cierto tiempo el decúbito alivia los espasmos, pero más tarde la posición no tiene influencia. Rara vez se afectan las manos, aunque a veces se encuentran empuñadas. Los músculos craneales no escapan del problema y en unos cuantos casos la manifestación inicial es habla arrastrada y entrecortada. Un blefaroespasmo incontrolable fue la alteración inicial en uno de los casos de los autores; en otros dos los primeros signos de la enfermedad fueron disartria y disfagia causadas por distonía de los músculos de la lengua, la faringe y la laringe. Otras manifestaciones del trastorno de los movimientos son tortícolis, tortípelvis, marcha de dromedario, marcha propulsiva, temblor de acción, sacudidas mioclónicas durante los movimientos voluntarios y coreoatetosis leve de las extremidades. La excitación empeora el trastorno y el sueño lo suprime, pero conforme pasan los años la deformidad postural puede fijarse al punto de no desaparecer incluso durante el sueño. Los reflejos tendinosos son normales; los signos corticoespinales están ausentes; no se observa ataxia, anomalías sensitivas, trastornos convulsivos o demencia.

Patología Aún no se alcanza ningún acuerdo respecto al sustrato patológico de la enfermedad. En varios casos informados la ferrocalcinosis de la enfermedad de Hallervorden-Spatz, las lesiones de la enfermedad de Wilson o del kernícterus, el estado marmóreo de la hipoxia neonatal o las imágenes lúcidas de CT de la necrosis estriatal familiar se observaron en los núcleos basales. Desde luego, en estos casos la distonía era sintomática de otra enfermedad. No obstante, en las formas hereditarias, que son el tema de esta sección, no puede estarse seguro de ninguna lesión específica que explique las manifestaciones clínicas. El encéfalo es normal a simple vista y el tamaño de los ventrículos se conserva normal. Según Zeman, quien revisó todos los estudios de necropsia publicados hasta 1970, no se constatan cambios importantes en el cuerpo estriado, el globo pálido u otros sitios. Ello no significa que no haya lesiones, sólo que no son adecuadas las técnicas que se utilizan (análisis cualitativo de cortes al azar mediante microscopia electrónica) para demostrarlos o el problema es subcelular. Es desafiante el informe reciente de McNaught y colegas sobre la detección de inclusiones perinucleares en neuronas periacueductales utilizando métodos de inmunotinción especiales. Merece la pena señalar que en estudios más contemporáneos no se han detectado anormalidades de la proteína torsina A en el tejido de necropsia de personas con distonía muscular deformante u otras formas de distonía. Es probable que no se hayan valorado adecuadamente los métodos más recientes de identificación de tipos de células estriatales y la cuantificación de los valores de la proteína. La hidroxilasa beta de la dopamina está elevada en el plasma de los pacientes con la forma autosómica dominante de la enfermedad y los valores de noradrenalina plasmática también se incrementan, pero el significado de estos hallazgos aún se desconoce. Las alteraciones en la PET se mencionaron antes.

Tratamiento Al principio de la evolución de la enfermedad parecen ser útiles diversos fármacos —por ejemplo, L-dopa, bromocriptina, carbamacepina, diacepam y tetrabenacina—, pero sólo en unos cuantos pacientes y con beneficios poco duraderos. En algunos niños resulta útil la administración intratecal de baclofeno. La forma hereditaria rara de distonía y parkinsonismo (que se describe más adelante) responde bien a pequeñas dosis de L-dopa y a los agonistas de la dopamina, y es excepcional a este respecto. Burke y colaboradores aconsejan emplear dosis muy altas (30 mg al día o más) de trihexifenidilo. Al parecer los niños distónicos pueden tolerar estas dosis elevadas si se incrementan de manera gradual, 5 mg cada semana. En los adultos el tratamiento anticolinérgico a grandes dosis tiene resultados menos satisfactorios pero vale la pena probarlo. El clonacepam es benéfico en algunos pacientes con mioclono segmentario.

Los resultados más impresionantes son los que se obtienen mediante el uso de técnicas estereotáxicas para producir lesiones que se centran en los núcleos ventrolaterales del tálamo o en la región pálido-lenticular curva. Algunos niños en extremo deformados e incapaces de sentarse o ponerse de pie se recuperan casi hasta la normalidad por un tiempo. Cerca de 70% de los pacientes de la serie de Cooper mejoró en grado moderado a notable mediante operaciones unilaterales o bilaterales, y por lo general la mejoría se mantuvo de acuerdo con un estudio de vigilancia a 20 años. Estudios más recientes informan una mejoría un tanto menos favorable, pero de cualquier manera clara (Tasker y col.; Andrew y col.). El riesgo principal de la operación es una lesión accidental de los fascículos corticoespinales que se produce al lesionar la cápsula interna. Las lesiones bilaterales han resultado desastrosas en ocasiones, y causan parálisis seudobulbar. Es posible que las técnicas más recientes que utilizan estimuladores y electrodos implantados proporcionen mejores resultados.

Distonía-parkinsonismo hereditarios (síndrome de Segawa, distonía juvenil que responde a dopa) Este proceso se comenta aquí porque su característica principal es una distonía que responde a L-dopa, pero casi todos los casos también tienen características de parkinsonismo; por esta razón, se incluyen en el diagnóstico diferencial de ese síndrome en pacientes jóvenes. Tras la descripción de esta enfermedad por Segawa y colaboradores en 1976, aparecieron otros informes que llamaban la atención sobre este tipo único de distonía hereditaria (Allen y Knopp; Deonna; Nygaard y Duvoisin). El patrón de herencia de este trastorno quizá sea autosómico dominante y no muestra predilección por algún grupo étnico. Nygaard y colegas encontraron una vinculación con el gen en el cromosoma 14q para la proteína ciclohidrolasa 1 GTP. Este gen participa en la síntesis de tetrahidrobiopterina, un cofactor para la hidroxilasa de tirosina. Es probable que la mutación deteriore la producción de dopamina, una predicción que concuerda con la respuesta de las características parkinsonianas y distónicas a L-dopa. En un caso con necropsia (una muerte accidental), se encontró una disminución de la cantidad de hidroxilasa de tirosina en el estriado y despigmentación, pero no pérdida celular, en la sustancia negra (Rajput y col.). La enzima afectada estaba reducida en el estriado y asimismo el valor de la dopamina.

Las manifestaciones de la distonía aparecen durante la infancia, por lo general entre los cuatro y los ocho años de edad; las mujeres superan a los varones en una tasa de 3:2. A menudo se afectan primero las piernas por rigidez intermitente, con caídas frecuentes y posturas peculiares, en ocasiones hasta la posición equinovara. Los brazos también se afectan, lo mismo que los músculos del tronco; puede aparecer retrócolis o tortícolis. En cuatro a cinco años todas las partes del cuerpo se comprometen, incluso los músculos bulbares. En ocasiones las características del parkinsonismo (rigidez, bradicinesia, inestabilidad postural) pueden detectarse al principio de la evolución de la enfermedad, pero por lo general se añaden al cuadro clínico varios años después. Entre los pacientes de los autores y entre los de Deonna se observaron en algunos casos tanto rigidez de las extremidades como lentitud de los movimientos y temblor en reposo, todos aspectos más parkinsonianos que distónicos. En algunos otros el cuadro clínico corresponde al de una diplejía espástica cerebral.

Una característica notable es la desaparición o disminución marcada de los síntomas después de un periodo de sueño y su empeoramiento a medida que progresa el día. Esta variación diurna ha sido una característica notable de algunos casos y la comparten muchas de las formas hereditarias de enfermedad de Parkinson comentadas. En algunos casos se observan variaciones de los síntomas con el ejercicio y la menstruación y en el primer mes del embarazo.

La característica única de este *síndrome juvenil de distonía y parkinsonismo*, como se le conoce, es la respuesta impresionante

de los síntomas tanto distónicos como parkinsonianos al tratamiento con L-dopa. Tan pocos como 10 mg/kg al día pueden eliminar el trastorno de los movimientos y permitir el funcionamiento normal. En esta alteración, a diferencia de la enfermedad de Parkinson, la medicación puede administrarse de manera indefinida sin que se desarrolle tolerancia o los efectos se desvanezcan. La enfermedad de Segawa puede explicar algunos casos que en el pasado se informaron como enfermedad de Parkinson juvenil.

Tortícolis y otras discinesias y distonías restringidas (cap. 6) Un gran número de alteraciones motoras degenerativas aparece conforme la edad avanza. Se supone que ocurre pérdida de neuronas en ciertas partes de los núcleos basales, pero esto aún no se confirma mediante estudios histopatológicos adecuados. En las distonías más restringidas, grupos localizados de músculos adyacentes manifiestan espasmos cocontráctiles arrítmicos (se activan simultáneamente músculos agonistas y antagonistas). La incapacidad de los pacientes para suprimir la distonía y el reconocimiento de que la mayor parte de dichos movimientos escapa al control voluntario permiten distinguirla de otras formas de estereotipias o tics comunes, espasmos por hábito y manerismos, descritos en el capítulo 6. Si la contracción muscular es frecuente y prolongada, puede acompañarse de un dolor intenso que a veces se atribuye de manera errónea a la presencia de espasmo y es posible que el músculo afectado presente hipertrofia progresiva. El empeoramiento bajo condiciones de excitación y estrés y la mejoría durante el estado de reposo y relajación son típicos de este conjunto de alteraciones y contribuyeron a que en el pasado se estableciera el concepto erróneo de que los espasmos tienen una causa psicógena.

El tipo más frecuente y familiar es la *tortícolis*, como se describe en el capítulo 6, de la que el adulto, más a menudo una mujer, se percata al volver la cabeza hacia un lado mientras camina. Por lo general este trastorno empeora en forma gradual hasta el punto en que puede ser más o menos continuo, pero en algunos pacientes permanece leve durante años. La vigilancia a través del tiempo permite observar que el trastorno se limita a los mismos músculos (en especial escaleno, esternocleidomastoideo y parte superior del trapecio). En ocasiones raras la tortícolis se combina con distonía de brazo y tronco, temblor, espasmos faciales o calambre distónico de los escritores.

Otras discinesias restringidas afectan los músculos del cuello en combinación con los faciales, el orbicular de los párpados (*blefaroespasmo* y *blefaroclono*), los de la garganta y respiratorios (*"disfonía espástica", discinesia bucofacial* y *espasmos respiratorios* y *fonatorios*), distonía de las manos como en el calambre de los escritores (*grafoespasmo*) o de los músicos, y los músculos proximales de la pierna y la cintura escapular, donde la discinesia se desencadena al caminar. Todos estos trastornos y su tratamiento se estudiaron en el capítulo 6.

Otras formas de distonía hereditaria Se describen diversas formas familiares de síndromes distónicos de movimientos inducidos (cinesógenos) y un tipo que no es cinesógeno y aparece de manera súbita en la adolescencia, a veces con características parkinsonianas (véase pág. 184). Otras enfermedades degenerativas combinan la distonía hereditaria con sordera nerviosa y alteraciones en las funciones mentales superiores (Scribanu y Kennedy) y con amiotrofia en distribución parapléjica (Gilman y Romanul).

Otras dos enfermedades de importancia caen en la categoría de distonía hereditaria que se describe en el capítulo 37. Éstas son la enfermedad de Hallervorden-Spatz y la calcificación de los núcleos basales y, por supuesto, la enfermedad de Wilson puede tener la distonía como una característica central. Asimismo, muchas enfermedades extrapiramidales, como la enfermedad de Parkinson idiopática y la parálisis supranuclear progresiva, pueden acompañarse de distonías fragmentarias de músculos de la mano, el pie, la cara o periorbitarios.

SÍNDROME DE ATAXIA PROGRESIVA

Este tópico se introdujo en el capítulo 5, y algunas de sus variedades congénitas y adquiridas agudas se describieron en las páginas 818, 826 y 976. Aquí se consideran sólo las *formas crónicas progresivas de la enfermedad cerebelosa*, muchas de las cuales son familiares y más o menos confinadas a esta parte del sistema nervioso, aunque otros sistemas pueden afectarse en un grado variable. Varias de estas enfermedades son tan crónicas que cabría esperar una correspondencia estrecha entre su sintomatología y su patología anatómica y sin embargo los intentos para aclarar estas relaciones por lo general arrojan resultados contradictorios. Los ejemplos clásicos de enfermedad cerebelosa progresiva crónica se colocan bajo las "atrofias de sistemas", pero hasta el momento no se cuenta con una clasificación diseñada para la enfermedad que sea del todo satisfactoria. Wilson escribió que "El grupo de trastornos degenerativos se conserva unido mediante la característica común de ataxia, que aún no recibe una clasificación adecuada", una afirmación que es tan atinada ahora como cuando se escribió hace unos 70 años. Aun las herramientas de genética molecular no han permitido resolver por completo el problema de la clasificación de estas enfermedades, sobre todo porque la alteración de un solo gen puede expresarse mediante un número de síndromes fenotípicos diferentes.

No obstante, sobre todo por los estudios clínicos y patológicos publicados por Greenfield y los estudios subsecuentes de Harding, fue posible establecer una secuencia de clasificación de las ataxias hereditarias. La clasificación clínica propuesta por Harding representa el esfuerzo más ambicioso y sistematizado para alcanzar este objetivo. Tras separar las de tipo congénito de las causadas por alguna enfermedad metabólica subyacente, esta investigadora las agrupó por edad de inicio, patrón de herencia y características relacionadas. En este texto se emplea una clasificación modificada propuesta por Greenfield y Harding, que se incluye en la clasificación introductoria de las enfermedades degenerativas (pág. 897). Ésta divide las ataxias cerebelosas progresivas en tres grupos: 1) ataxias espinocerebelosas, con compromiso inequívoco de la médula espinal (signo de Romberg, pérdida sensitiva, disminución de los reflejos tendinosos, signo de Babinski); 2) ataxias cerebelosas puras, sin otros trastornos neurológicos relacionados, y 3) ataxias cerebelosas complicadas con una variedad de trastornos de la retina, el nervio óptico, oculomotores, auditivos, piramidales, extrapiramidales, de nervios periféricos y corticales cerebrales acompañantes. Las ataxias hereditarias de inicio temprano (antes de los 20 años de edad) suelen ser de tipo autosómico recesivo; las de inicio más tardío pueden ser autosómicas recesivas pero por lo general son autosómicas dominantes. En el cuadro 39-5 se proporciona una lista de varios tipos de ataxia con una base genética. Al mismo tiempo, debe enfatizarse que muchos pacientes en las clínicas de los autores carecen de antecedentes familiares de una ataxia similar.

En la atención de un paciente con ataxia hereditaria, los autores encuentran que es muy útil esta clasificación —basada en características clínicas y anatomopatológicas y patrones de herencia mendeliana bien establecidos. Sin duda, los adelantos en genética molecular en los últimos años cambiaron de manera considerable los conocimientos sobre ataxias hereditarias y revelaron un gran número de relaciones inexplicables entre defectos genéticos específicos y otros trastornos neurales y no neurales. Dicha información se incorpora en los puntos adecuados de la siguiente discusión y se resume en el cuadro 39-5 y al final de la sección.

Ataxias espinocerebelosas de inicio temprano (con predominio espinal)

Ataxia de Friedreich Es el prototipo de todas las formas de ataxia espinocerebelosa progresiva y consituye casi la mitad de todos los

Cuadro 39-5
Defectos genéticos asociados con ataxia espinocerebelosa hereditaria (SCA)

NOTACIÓN	CROMOSOMA	GEN	GENÉTICA	EDAD DE INICIO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MISCELÁNEAS ADEMÁS DE ATAXIA
Progresiva					
Atrofia dentadorrubropalidoluisiana	12p13	Atrofín	AD[a]	Niñez	Corea, distonía, convulsiones, demencia
SCA1	6p23	Ataxín-1	AD[a]	Variable	10-25% de ataxias dominantes. Espasticidad, polineuropatía, oftalmoparesia, demencia
SCA2	12q24	Ataxín-2	AD[a]	Adolescencia	Neuropatía, oftalmoparesia, características extrapiramidales
SCA3 (Machado-Joseph)	14q32	Ataxín-3	AD[a]	Adolescencia	25% de ataxias dominantes, espasticidad, neuropatía, características extrapiramidales
SCA6	19p13	Canal del calcio alfa-1A	AD[a]	Adulta	20% de ataxias dominantes; disartria, nistagmo, signos de columna posterior
SCA7	3p14	Ataxín-7	AD[a]	Adolescencia tardía	Degeneración retiniana, pérdida de audición, oftalmoplejía, espasticidad
				Infantil	Fulminante, con expansión CAG grande
SCA8	13q21	Repetición CTG (no codificante)	AD	Adulto	Neuropatía sensitiva, espasticidad; hay variante infantil rápida
SCA10	22q13	Repetición ATTCT (ataxín-10)	AD	Adolescencia-adulto	Convulsiones, cambio de personalidad
SCA12	5q31	Fosfatasa proteínica 2A	AD[a]	Variable	Neuropatía, características extrapiramidales, demencia, miocimia facial
SCA14	19q13	Cinasa de proteína C gamma	AD	Adolescencia-adulto	Mioclono, temblor
SCA17	6q27	Proteína de unión TATA box	AD[a]	Variable	Declinación cognitiva, convulsiones, características extrapiramidales
SCA con temblor	13q34	Factor de crecimiento de fibroblastos 14	AD	Niñez	Temblor, defectos cognitivos, discinesia facial
Ataxia de Friedreich	9q13	Frataxín	AR	Adolescencia	Ataxia espinocerebelosa, neuropatía, cardiomiopatía, arritmia
Variante de ataxia de Friedreich	8q13	Proteína de transporte de vitamina E	AR	Niñez	Ataxia espinocerebelosa, neuropatía, cardiomiopatía, arritmia
Episódica					
Ataxia episódica con miocimia	12q13	KCNA	AD	Adolescencia	Rigidez de extremidades, mareo, borramiento visual
Ataxia episódica paroxística	19p13	Canal del calcio alfa-1A	AD	Adolescencia	Nistagmo, vértigo, debilidad
Ataxia episódica	2q22	CACNB4β4	AD	Adolescencia	Convulsiones, mioclono, nistagmo

[a] Expansión CAG.

casos de ataxia hereditaria en la mayor parte de las series grandes (86 de 171 pacientes en la serie de Sjögren); su incidencia entre europeos y estadounidenses es de 1.5 por 100 000 casos por año. En 1861, Friedreich, de Heidelberg, empezó a informar acerca de una forma de ataxia progresiva familiar que observó entre los vecinos de su hogar. A través de los escritos de Duchenne en París se sabía ya que la ataxia locomotora era un aspecto notable de la sífilis de la médula espinal, es decir, la tabes dorsal, y fue Friedreich quien demostró que existía también un tipo hereditario no sifilítico. Este concepto se recibió con cierto escepticismo, pero pronto el mismo Duchenne afirmó la existencia de la nueva enfermedad y otros informes de casos aparecieron en Inglaterra, Francia y Estados Unidos. En 1882, en una tesis sobre este tema presentada por Brousse, de Montpelier, el nombre de Friedreich se vinculó a esta nueva entidad.

Conforme aparecieron nuevos casos se observó que en cerca de la mitad de los mismos la enfermedad iniciaba antes del décimo año de vida y en ocasiones tan temprano como el segundo o el tercero; Mollaret no pudo encontrar ejemplos con inicio después de los 25 años de edad. La enfermedad progresa de manera invariable y sostenida; muchos pacientes no pueden caminar en un plazo de cinco años después del inicio. Los estudios de vínculo genético de 22 familias con tres o más hermanos afectados condujeron a la asignación de una mutación génica del cromosoma 9q13-2 (Chamberlain y col.). De manera subsecuente se registró una forma de ataxia de Friedreich de inicio más tardío (entre los 20 y 30 años) y progresión más lenta (DeMichele y col.); en esta variedad, la anormalidad génica, igual que la de la ataxia de Friedreich clásica, se encuentra en la región centromérica del cromosoma 9. En la inmensa mayoría de los casos la mutación en el cromosoma 9 es una expansión de una repetición del trinucleótido GAA dentro de un gen que codifica para la proteína *frataxina*. (Es interesante que esta mutación se localiza dentro de un intrón.) En una proporción muy pequeña de pacientes, la mutación es de sentido erróneo en lugar de una expansión. En todo caso, la consecuencia es una reducción de las concentraciones de frataxina y pérdida de su función. Ello concuerda con el patrón recesivo de herencia. Los casos en que la mutación permite la presencia de un poco de proteína residual tienen un curso más leve. Una hipótesis actual es que la frataxina es una proteína de matriz mitocondriásica cuya función es prevenir la sobrecarga intramitocondriásica de hierro.

Características clínicas La ataxia de la marcha es casi siempre el síntoma inicial. A veces la ataxia inicia de manera bastante repentina después de una enfermedad febril, y una pierna puede volverse torpe antes que la otra. Este patrón "hemipléjico" es excepcional; por lo general ambas piernas se afectan al mismo tiempo. Dificultad para adoptar la bipedación con estabilidad y para correr son síntomas tempranos, y Wilson comentó la fatigabilidad, los dolores de las piernas y los calambres posteriores al ejercicio, síntomas que los autores rara vez han podido desencadenar. Las manos suelen volverse torpes meses o años después del trastorno de la marcha y la disartria del habla aparece después de la afección de los brazos (rara vez es un síntoma temprano).

En algunos pacientes los pies cavos y la cifoescoliosis preceden a los síntomas neurológicos; en otros ocurren varios años después. La deformidad característica del pie adopta la forma de un arco plantar alto con retracción de los dedos en las articulaciones metatarsofalángicas y flexión en las articulaciones interfalángicas (dedos en martillo).

Una característica notable es la cardiomiopatía, que se demuestra en más de la mitad de los pacientes. Están hipertrofiadas las fibras miocárdicas y pueden contener gránulos reactivos a hierro (véase Koeppen). Muchos de los pacientes mueren por arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca congestiva. Por esta razón, en las personas afectadas es esencial una valoración cardiológica, que incluya electrocardiografía y ecocardiografía regulares. La cardiomiopatía de la enfermedad de Friedreich puede desarrollarse de manera insidiosa pero con consecuencias fulminantes, por cuya razón los cardiológos que atienden a estos pacientes deben estar enterados sobre la enfermedad neurológica. La cifoescoliosis y la restricción de la función respiratoria también son causas importantes de muerte. Harding observó que cerca de 10% de estos pacientes desarrolla diabetes mellitus y un porcentaje similar presenta intolerancia a la glucosa.

En el estado desarrollado por completo la anomalía de la marcha es de tipo sensitivo y cerebeloso mixto, llamada con propiedad por Charcot *marcha tabetocerebelosa*. Según Mollaret, el autor de una autorizada monografía de esta enfermedad, el componente cerebeloso predomina, pero en la serie hasta cierto punto pequeña de casos de los autores, éstos se han impresionado casi en el mismo grado por el aspecto sensitivo (tabético). El paciente adopta la bipedación con los pies muy separados entre sí y cambia constantemente de posición para mantener el equilibrio. Friedreich se refirió a las oscilaciones y los cambios constantes de la bipedación como *ataxia estática*. Al caminar, como sucede con todas las ataxias sensitivas, los movimientos de las piernas tienden a ser bruscos, con golpes desiguales e irregulares de los pies al chocar con el suelo. El cierre de los ojos determina la caída del paciente (signo de Romberg). Esto refleja el componente espinal (columnas posteriores). Los intentos para corregir el desequilibrio pueden resultar en movimientos violentos repentinos. A menudo se observa un temblor rítmico de la cabeza. Los brazos muestran ataxia franca y los temblores tanto de acción como de intención son evidentes. El habla es lenta, arrastrada, explosiva y por último casi incomprensible. La respiración, el habla, la deglución y la risa pueden ser tan descoordinados que el paciente casi se ahoga mientras habla. Holmes hizo hincapié en la ataxia de la respiración que produce "jadeos inspiratorios cortos curiosos". Los músculos faciales, bucales y de los brazos pueden experimentar movimientos trémulos y a veces coreiformes. La mentalización se preservó en todos los pacientes de los autores. Sin embargo, la labilidad emocional es lo suficientemente marcada para provocar los comentarios de otros. El nistagmo horizontal puede presentarse en la posición primaria e incrementarse con la mirada lateral. Los nistagmos rotatorio y vertical son raros. La sordera se registra junto con vértigo y, más rara vez, falta de excitabilidad de los laberintos y ceguera con atrofia óptica. Los movimientos oculares suelen mantenerse completos y los reflejos pupilares son normales. Los músculos faciales pueden parecer un poco débiles y en ocasiones se trastorna la deglución. La amiotrofia ocurre de manera tardía durante la enfermedad y suele ser ligera, pero puede volverse extrema en los pacientes con neuropatía relacionada (véase después). Los reflejos tendinosos están abolidos casi en todos los casos; rara vez pueden obtenerse cuando el paciente se examina muy al principio de la enfermedad (véase más adelante). Los reflejos plantares son extensores y es posible que ocurran espasmos flexores incluso con ausencia completa de reflejos tendinosos, lo que indica que la arreflexia es de origen sensitivo. Por lo general los reflejos abdominales se retienen hasta la parte tardía de la enfermedad. La pérdida de los sentidos vibratorio y de posición es invariable desde el principio; más tarde puede observarse también cierta disminución de los sentidos táctil, del dolor y la temperatura. El control de esfínteres suele preservarse.

En una importante *variante de ataxia de Friedreich* los reflejos tendinosos se conservan o incluso aumentan y las extremidades pueden encontrarse espásticas. Algunos de esos casos se relacionan con hipogonadismo. El hallazgo de un gen aberrante localizado en el cromosoma 9 en estos casos permite relacionarlos con la ataxia de Friedreich. Harding encontró 20 de estos pacientes entre sus 200 familias con ataxia estudiadas en el *National Hospital*, en Londres. De cualquier manera, la diferencia entre la ataxia clásica de Friedreich y la ataxia con preservación de los reflejos tendinosos es importante desde el punto de vista clínico toda vez que la cifoescoliosis y la cardiopatía no se presentan en el último grupo y el pronóstico es mejor. En otros casos, algunos familiares, la paraparesia espástica y la atrofia óptica se combinan con ataxia (Behr). También pueden incluirse aquí los casos del tipo descrito por Hogan y Bauman, en los que la ataxia cerebelosa progresiva se relacionó con espasticidad y otros signos de lesión del fascículo corticoespinal de

las piernas. La atrofia cerebelosa no es una característica importante de estos casos, por lo que los autores prefieren considerar estas formas de degeneración espinocerebelosa como una transición entre la ataxia de Friedreich y algunas otras ataxias hereditarias con atrofia cerebelosa. En los pocos casos sometidos a necropsia las principales alteraciones se identificaron en la médula espinal y en los fascículos espinocerebelosos (cerebelopetal), pero algunos además mostraron degeneración del fascículo corticoespinal.

Otras formas abortivas y atípicas son numerosas. La atrofia muscular peronea a veces se relaciona con la ataxia de Friedreich, como sucede en la distasia arrefléctica (neuropatía sensorial) de Roussy y Levy. Estos trastornos se describen con las neuropatías hereditarias en la página 1157. Las formas hereditarias de atrofia óptica, retinitis pigmentosa, sordera y mioclono en ocasiones se combinan también con la ataxia de Friedreich, pero los autores concuerdan con Skre en que tal vez representen entidades independientes desde el punto de vista genético. Dos de los pacientes de los autores con este tipo de ataxia presentaron convulsiones ocasionales.

Las pruebas de laboratorio de valor diagnóstico incluyen mediciones de las velocidades y amplitud de la conducción nerviosa sensitiva, electrocardiografía (que demuestra signos de hipertrofia ventricular y en algunos bloqueo cardiaco) y radiografías de tórax y raquis (para mostrar el tamaño del corazón y cifoescoliosis). Los estudios de MRI y CT rara vez muestran un grado importante de atrofia cerebelosa; la médula espinal es pequeña y no hay anormalidades consistentes de la sangre o el CSF. Los potenciales evocados visuales son anormales en los pacientes con atrofia óptica relacionada.

Patología La médula espinal es delgada. Las fibras mielínicas de los fascículos corticoespinales y espinocerebelosos están agotadas, y se observa gliosis fibrosa que no reemplaza el total de las fibras perdidas. Las células nerviosas de la columna de Clarke y las grandes neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, en especial las lumbosacras, se reducen en número, pero tal vez no en un grado que explique por completo la degeneración de la columna posterior. Las raíces posteriores son delgadas. En algunos casos también el número de células de Betz disminuye, pero los fascículos corticoespinales se reconocen hasta cierto punto intactos hasta la unión entre el bulbo raquídeo y la médula cervical. Más allá de este punto los fascículos corticoespinales se encuentran degenerados, pero en menor grado que las columnas posteriores. Los núcleos de los nervios craneales VIII, X y XII muestran reducción de células. Se observa también pérdida neuronal ligera a moderada en los núcleos dentados y los pedúnculos cerebelosos medio y superior están reducidos de tamaño. Puede verse cierto agotamiento de las células de Purkinje en el vermis superior y las neuronas en las partes correspondientes de los núcleos olivares inferiores.

Muchas de las fibras musculares del miocardio presentan degeneración y se sustituyen por tejido conjuntivo fibroso. Aún no se demuestran alteraciones bioquímicas consistentes.

Mediante la exploración de las bases anatómicas de los hallazgos clínicos se estableció que el pie cavo no es diferente del que se observa en otras enfermedades con hipertonía leve de los extensores largos y flexores de los pies y en la polineuropatía hereditaria de inicio temprano. Éstas también causan amiotrofia de los músculos intrínsecos del pie cuando los huesos de esta región aún son maleables. La cifoescoliosis quizá se deba a pérdida del equilibrio de los músculos paravertebrales. Los aspectos tabéticos de la enfermedad se explican por la degeneración de las grandes células de los ganglios de las raíces dorsales y las grandes fibras sensitivas de nervios, raíces dorsales y columnas de Goll y Burdach (fascículos grácil y cuneiforme, respectivamente). La pérdida de grandes neuronas en los ganglios sensitivos produce también abolición de los reflejos tendinosos. La ataxia cerebelosa se atribuye a degeneración de los fascículos espinocerebelosos, el vermis superior y las vías dentadorrúbricas en diversas combinaciones. Las lesiones corticoespinales explican la debilidad y el signo de Babinski, así como el pie cavo.

Diagnóstico La enfermedad de Friedreich junto con sus variantes deben distinguirse de la atrofia cortical cerebelosa familiar, que se describe más adelante, y la paraparesia espástica familiar con ataxia, así como de la atrofia muscular peronea y el síndrome de Levy-Roussy, que se estudian con las neuropatías hereditarias en el capítulo 46. Es aconsejable valorar las concentraciones séricas de vitamina E ya que una carencia hereditaria rara pero factible de tratarse de una proteína de transporte de vitamina E causa en niños un síndrome espinocerebeloso con arreflexia que semeja enfermedad de Friedreich, como se comenta detalladamente en el capítulo 41. Es difícil diferenciar este síndrome de carencia vitamínica de la ataxia de Friedreich, pero suele ser útil la ausencia de disartria y anormalidades esqueléticas o cardiacas. Por excepción se observa una alteración cardiaca. Una forma de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica alcanzó a la tabes dorsal como el tipo más frecuente de ataxia arrefléctica. Tiene una semejanza superficial con la ataxia de Friedreich cuando se inicia en la niñez, pero carece de disartria y signo de Babinski. En el diagnóstico diferencial de los casos de inicio tardío también debe incluirse una forma de degeneración espinocerebelosa relacionada con el virus linfotrópico de céluas T tipo 1 (HTLV-I), que causa la llamada paraparesia espástica tropical y asimismo la mielopatía vacuolar del sida.

Tratamiento No es posible extenderse demasiado con este tema porque la terapéutica eficaz es muy limitada. En un estudio doble ciego cruzado por Trouillas y asociados se encontró que la administración oral de 5-hidroxitriptófano modificó los síntomas cerebelosos. Este fármaco es serotoninérgico y se sabe que suprime el mioclono de acción poshipóxico. Aparte de esta forma de tratamiento, en la que no tienen experiencia los autores, no se conocen medidas terapéuticas que modifiquen el curso de la enfermedad neurológica. En varios estudios clínicos se demostró que la idebenona, un antioxidante (el análogo de cadena corta de la coenzima Q_{10}), reduce la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda, un factor de riesgo importante de arritmias y muerte súbita en estos pacientes, pero no afecta la ataxia. Estos resultados se resumen en el artículo de Filla y Moss. La insuficiencia cardiaca, las arritmias y la diabetes mellitus se tratan con las medidas médicas usuales. En casos seleccionados, suele ser útil la cirugía para escoliosis y deformaciones del pie.

Formas predominantemente cerebelosas (cortical, tipo Holmes) de ataxia hereditaria y esporádica

Poco después de la publicación de las descripciones de Friedreich de un tipo espinal de ataxia hereditaria, empezaron a aparecer informes de enfermedades un poco diferentes en que la ataxia se relacionaba con cambios degenerativos en el cerebelo y el tallo cerebral más que en la médula espinal. Las afirmaciones de su independencia del tipo espinal se basaron en gran medida en la edad tardía de inicio, la transmisión hereditaria más definida (por lo general del tipo autosómico dominante), la persistencia de la hiperactividad de los reflejos tendinosos y la concurrencia más frecuente de oftalmoplejía, degeneración retiniana y atrofia óptica. Varias de estas características clínicas, en particular la viveza de los reflejos tendinosos, son extrañas a la forma clásica de ataxia de Friedreich.

En 1893, Pierre Marie consideró conveniente crear una nueva categoría de ataxia hereditaria que abarcara todos los casos que no eran de ataxia de Friedreich. Recopiló los casos familiares de ataxia progresiva descritos por Fraser, Nonne, Sanger Brown y Klippel, y Durante (véase Greenfield y Harding para las referencias), y propuso que todos eran ejemplos de una entidad que denominó *heredoataxia cerebelosa*. La propuesta de Marie se basó casi por completo en observaciones clínicas, no propias sino obtenidas de los autores mencionados. Más tarde, conforme más miembros de esas familias morían, los exámenes de necropsia descubrieron que la ataxia cerebelosa hereditaria de Marie no era una sola enfermedad sino varias entidades patológicas. De hecho, como señaló Hol-

mes (1907) y más tarde Greenfield, en tres de las cuatro familias el cerebelo no mostró lesiones de importancia. Aun así, no había duda de que se trataba de atrofias con predominio cerebeloso de clase distinta, algunas corticales puras y otras relacionadas con diversas lesiones no cerebelosas.

Manifestaciones clínicas En 1907, Holmes describió a una familia de ocho hermanos, de los cuales tres hermanos y una hermana estaban afectados por una ataxia progresiva, que iniciaba con marcha tambaleante e iba seguida por torpeza de las manos, disartria, temblor de la cabeza y nistagmo variable. Puede considerarse que se trata del prototipo de la degeneración cortical cerebelosa pura. La ataxia inició de manera insidiosa durante el cuarto decenio de la vida y progresó con lentitud durante muchos años. Es probable que la atrofia cerebelosa cortical tardía de Marie, Foix y Alajouanine, informada en 1922, sea la misma enfermedad. También en sus pacientes el inicio ocurrió durante la parte tardía de la vida (en promedio 57 años de edad). Por lo general, el inicio fue insidioso, rara vez repentino, y el progreso en extremo lento (supervivencia de 15 a 20 años). Ataxia de la marcha, inestabilidad del tronco, temblor de manos y cabeza, y habla titubeante y un poco lenta conformaban el cuadro clínico ordinario de ataxia cerebelosa progresiva. El nistagmo era raro. Por lo general, la inteligencia estaba preservada. Los reflejos rotulianos se intensificaron en muchos casos, a menudo los reflejos del talón estaban ausentes y los reflejos plantares eran de tipo extensor en algunos. El último hallazgo, sin hiperreflexia ni espasticidad, debe aceptarse con cautela, ya que las respuestas de evitación-retiro suelen confundirse con signos de Babinski. Como se mencionó, en la práctica de los autores, las formas esporádicas de degeneración cerebelosa pura han sido tan comunes como las hereditarias, pero los autores no llevaron a cabo estudios genéticos extensos. Como se comenta al final de esta sección, el diagnóstico diferencial en los casos no familiares es muy amplio.

Patología El examen de necropsia de los casos del tipo de Holmes descubrió atrofia simétrica del cerebelo que afectaba sobre todo el lóbulo anterior y el vermis, este último más que los hemisferios. Las células de Purkinje estaban ausentes en la língula, la porción central y la porción piramidal del vermis superior, y su número estaba reducido en los lóbulos cuadrangular, del flóculo, biventral y piramidal. Las otras neuronas corticales cerebelosas y las células granulosas estaban disminuidas en número, estas últimas en menor grado. La sustancia blanca era ligeramente pálida en preparaciones teñidas para la mielina. Los núcleos del techo y los núcleos pontinos eran normales. Ocurrió pérdida celular en las regiones dorsal y medial de los núcleos olivares inferiores. Se observó palidez dudosa en los fascículos corticoespinales y espinocerebelosos en los preparados de médula espinal sometidos a tinción para la mielina. La atrofia del vermis y las porciones adyacentes al cerebelo pueden verse con gran claridad en las imágenes de MRI (fig. 39-7).

Los hallazgos patológicos en los casos de Marie, Foix y Alajouanine eran en esencia los mismos. En informes ulteriores se recopilaron casos tanto familiares como esporádicos de este tipo. La semejanza de los cambios patológicos (y clínicos) con los de la *degeneración cerebelosa alcohólica* es evidente y siempre debe originar dudas respecto a una causa alcohólico-nutricional de los casos esporádicos (cap. 41).

Atrofia cerebelosa con lesiones acentuadas del tallo cerebral (atrofias olivopontocerebelosa esporádica y familiar)

En 1900, Déjerine y André-Thomas describieron la ocurrencia esporádica de un trastorno muy similar al tipo de Holmes de degeneración cerebelosa cortical, pero con características adicionales de atrofia del tallo cerebral que denominaron *atrofia olivopontocerebelosa* (AOPC). Los síntomas iniciaban en el quinto decenio



Figura 39-7. Atrofia cerebelosa cortical familiar. Imagen T1 de MRI en el plano sagital que muestra atrofia marcada del vermis y aumento de tamaño notable del cuarto ventrículo. El tallo cerebral sólo está ligeramente atrófico. Compárese con la figura 39-8, donde se observa atrofia de cerebelo y puente.

de la vida y las manifestaciones principales eran ataxia —primero de las piernas y luego de los brazos y las manos y los músculos bulbares—, una sintomatología común para todas las atrofias cerebelosas. Conforme más y más casos de este tipo se recopilaron (en 1943, Rosenhagen tenía recopilados 45 de la bibliografía, a los que añadió 11 propios), un *patrón hereditario* (autosómico dominante) se hizo evidente en algunos y se encontró degeneración de uno o más fascículos largos en la médula espinal. Casi la mitad de los casos presentó más tarde los síntomas de enfermedad de Parkinson con degeneración de células nígricas y, en unos cuantos, también de células estriatales, vinculando en consecuencia la enfermedad con degeneración estriatonígrica y lo que en la actualidad se denomina *atrofia multisistémica* (AMS) (véanse comentario anterior de esta entidad y más adelante).

La degeneración extensa de los pedúnculos cerebelosos medios, la sustancia blanca cerebelosa y los núcleos pontinos, olivares y arqueados son hallazgos notables tanto en la forma esporádica (tipos de Menzel y Déjerine-Thomas) como en la familiar de AOPC; la pérdida de células de Purkinje es variable. Es muy probable que esta degeneración represente una "muerte retrógrada" terminal de los axones de los núcleos pontino y olivar con degeneración secundaria de la mielina. La atrofia extrema de los núcleos olivares bulbares identifica virtualmente el proceso y es evidente en las MRI (fig. 39-8).

Además de la vinculación en algunos casos con degeneración estriatonígrica, se han extendido gradualmente los límites de la entidad de AOPC hereditaria; Konigsmark y Weiner los subdividieron en los siguientes tipos: 1) hereditario (dominante) de Menzel, 2) hereditario (recesivo) de Fickler-Winkler, 3) hereditario (dominante) con degeneración retiniana, 4) hereditario (dominante) de Shut-Haymaker con paraplejía espástica y arreflexia y 5) hereditario (dominante) con demencia, oftalmoplejía y signos extrapiramidales. Pero incluso esta clasificación no hace justicia a las presentaciones variables. Pueden añadirse dos tipos adicionales: 6) casos hereditarios de AOPC con neuropatía y movimientos oculares lentos (descritos por Wadia, de los cuales los autores han visto dos casos) y 7) casos con distonía y una variedad de otros hallazgos clínicos, la mayor parte en casos únicos (hemibalismo, atetosis, contracturas de las piernas, pupilas fijas, oftalmoplejía, ptosis, parálisis de la mirada, sordera, degeneración retiniana, retraso mental y epilepsia,

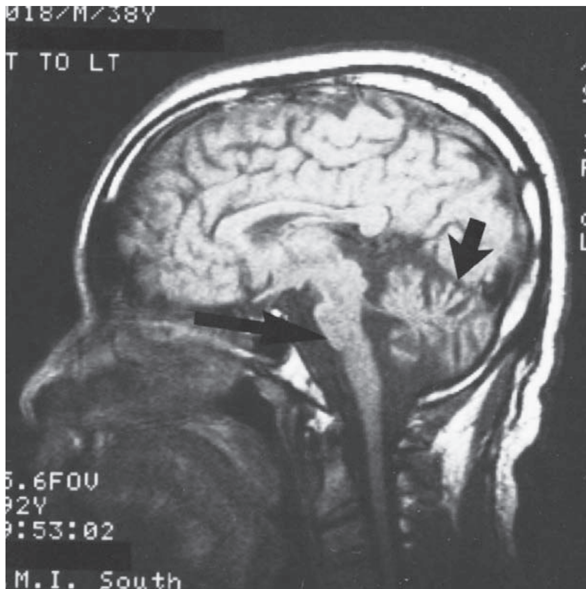


Figura 39-8. Atrofia olivopontocerebelosa. MRI en el plano sagital que muestra tanto atrofia del vermis (*flecha corta*) como pequeñez del puente (*flecha larga*). (Tomada de Bisese JH: *Cranial MRI*, New York, McGraw-Hill, 1991, con autorización.)

pie cavo y escoliosis, incontinencia, síntomas y signos parkinsonianos, demencia). Incluso se conoce un tipo del recién nacido. Algunos se describen en detalle más adelante, bajo “Otras ataxias cerebelosas hereditarias complicadas”.

Los casos de *atrofia olivopontocerebelosa esporádica* son más frecuentes y tienden a ocurrir a mayor edad que los familiares, y por lo general no se observa nistagmo, atrofia óptica, degeneración retiniana, oftalmoplejía o incontinencia urinaria. Sin embargo, son muchas las variantes que incluyen signos extrapiramidales y neuropáticos leves, movimientos oculares lentos, distonía, trastornos de los movimientos oculares verticales a sacudidas (que simulan parálisis supranuclear progresiva), parálisis de las cuerdas vocales, que es típica de la atrofia de múltiples sistemas y sordera. Los autores han observado ejemplos de cada uno de éstos, en particular los que presentan oftalmoplejía (el llamado tipo Wadia). Ya se comentó (pág. 925) la relación de atrofia olivopontocerebelosa con ASM, pero los autores desean enfatizar otra vez que la AOPC suele ocurrir de manera independiente a la degeneración extrapiramidal, por cuya razón eligieron concederle una designación separada.

Atrofia cerebelosa con características ganglionares basales importantes

Enfermedad de Machado-Joseph-Azores Una forma especial de ataxia hereditaria se describió en pacientes principalmente, pero no sólo, portugueses originarios de las Azores. Uno de estos casos fue descrito por Woods y Schaumburg bajo el nombre de *degeneración nigroespinodentada con oftalmoplejía nuclear*. El trastorno se caracterizó por un patrón autosómico dominante de herencia y una ataxia de progreso lento e inicio en la adolescencia o el principio de la edad adulta, en relación con hiperreflexia, rigidez extrapiramidal (parkinsoniana), distonía, signos bulbares, debilidad motora distal y oftalmoplejía. El intelecto no estaba trastornado y en los ejemplos de los autores los síntomas extrapiramidales consistieron sobre todo en rigidez y lentitud de los movimientos. No se observaron signos de afección corticoespinal. La conjunción de síndrome de Parkinson con ataxia cerebelosa era reminiscente de ciertos casos de *atrofia de múltiples sistemas*, salvo por la edad más temprana de inicio y lo avanzado de la distonía, la amiotrofia y la oftalmoplejía. El examen de necropsia descubrió degeneración del núcleo dentado y los fascículos espinocerebelosos, y pérdida de células del asta anterior y neuronas del puente, la sustancia negra y los núcleos oculomotores. La heredoataxia no se acompañaba de signos de polineuropatía, que fue una característica importante de la enfermedad en los emigrantes portugueses descrita antes por Nakano y colaboradores como enfermedad de Machado, apellido del progenitor de la familia afligida.

Rosenberg y colaboradores (1976) describieron a una familia de las Azores afectada de manera similar, cuyo apellido era Joseph, bajo el nombre de *degeneración estriatonígrica autosómica dominante*. La enfermedad inició al principio de la edad adulta y se caracterizó por ataxia progresiva de la marcha, seguida por disartria, nistagmo, lentitud de los movimientos oculares, reducción de la movilidad facial, movimientos linguales lentos, fasciculaciones de la cara y la lengua, posturas distónicas, rigidez de las extremidades, temblor cerebeloso, hiperreflexia y signo de Babinski.

Bajo el nombre *enfermedad de las Azores del sistema nervioso* (ahora mejor conocida como *enfermedad de Machado-Joseph*), Romanul y colaboradores describieron a una familia más de origen portugués-Azores, muchos miembros de la cual se vieron afectados por un síndrome de ataxia progresiva de la marcha, características parkinsonianas, limitación de la mirada conjugada, fasciculaciones, arreflexia, nistagmo, temblor atáxico y respuestas plantares extensoras; los cambios patológicos se parecían mucho a los descritos por Woods y Schaumburg. Romanul y colaboradores compararon los aspectos genéticos, clínicos y patológicos de sus casos con los descritos en otras familias portuguesas de las Azores y concluyeron que todos representaban una sola entidad genética con expresión variable. Este concepto de la enfermedad lo corroboraron las observaciones posteriores de Rosenberg y Fowler, quienes estudiaron a 20 pacientes con enfermedad de Machado y Joseph de las Azores durante un periodo de 10 años.

La enfermedad no se limita a los habitantes de las Azores. En la actualidad se observan casos que se ajustan a las descripciones mencionadas entre familias negras, de razas india y japonesa (Sakai y col., Yuasa y col., Bharucha y col.). Cancel y colaboradores encontraron un número inestable de secuencias CAG repetitivas en el cromosoma 14 y llamaron a este trastorno, correspondiente a la enfermedad de Machado-Joseph, ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA 3).

No se cuenta con tratamiento de eficacia comprobada. El diagnóstico oportuno de los pacientes en riesgo puede establecerse mediante el examen de los movimientos oculares. Hotson y colaboradores encontraron en los pacientes asintomáticos sacudidas horizontales y verticales dismétricas similares a las observadas en los casos sintomáticos. En casos desarrollados por completo los hallazgos de la MRI son característicos: reducción del espacio entre los pedúnculos superior y medio, atrofia de los lóbulos frontal y temporal, y disminución del tamaño del puente y el globo pálido (Murata y col.).

Atrofia de múltiples sistemas con ataxia predominante (véase pág. 925) Esta entidad se comentó al inicio de este capítulo con los trastornos degenerativos de los núcleos basales. En este inciso sólo se vuelve a señalar que algunos casos de ataxia progresiva esporádica en la edad madura y tardía se atribuyen a este proceso y se denominan ASM-C a fin de indicar la característica cerebelosa predominante. Los aspectos extrapiramidales, corticoespinales o autónomos de la enfermedad sólo se tornan obvios con el seguimiento continuo mediante exámenes anatomopatológicos. En el estudio de Abele y colegas se proporciona

cierta guía sobre la frecuencia de ASM como causa de ataxia esporádica indiferenciada de otra manera; estos autores encontraron que corresponde casi a la tercera parte de los casos, pero la cifra precisa es un tema abierto, ya que no se hicieron exámenes anatomopatológicos.

Atrofia dentadorrubropalidoluisiana (ADRPL) Es un trastorno familiar raro que se describe sobre todo en Japón y pequeñas áreas de Europa, y en el que los síntomas de ataxia cerebelosa se acoplan con los de coreoatetosis y distonía, pero incluyen, en casos aislados, mioclono, parkinsonismo, epilepsia o demencia. Desde el punto de vista patológico hay degeneración de los sistemas dentadorrúbrico y palidoluisiano (Smith; Iizuka y col.). La distinción entre este trastorno y la enfermedad de Huntington es la consideración diagnóstica principal cuando la corea es notable (Warner y col.). El defecto génico es una repetición inestable del trinucleótido CAG en el cromosoma 12 que codifica para poliglutamina en el gen y expresa la proteína atrofina. Se definió esta misma mutación en familias de todo el mundo (p. ej., Warner y col.). Igual que la corea de Huntington (en la que la región poliglutamina expandida se localiza en la huntingtina), esta enfermedad se hereda con carácter autosómico dominante y muestra una correlación inversa entre la edad de inicio y el tamaño de la expansión génica. El diagnóstico suele confirmarse mediante análisis del DNA.

Otras ataxias cerebelosas hereditarias complicadas

Degeneración dentadorrúbrica Es una entidad rara y aún un poco nebulosa, pero probablemente distinta del estado descrito bajo “Atrofia dentadorrubropalidoluisiana”. Sin embargo, hay varias características instructivas. En 1921, Ramsay Hunt publicó la descripción de seis pacientes (dos de ellos hermanos gemelos) en los que el mioclono se combinaba con ataxia cerebelosa progresiva. En los cuatro casos no familiares la edad de inicio estaba entre los 7 y los 17 años, y la ataxia cerebelosa siguió al mioclono por un intervalo de 1 a 20 años. Hunt designó este trastorno *disinergia cerebelosa mioclónica*. En los hermanos gemelos se observaron signos de ataxia de Friedreich; el examen de necropsia de uno de ellos mostró degeneración de las columnas posteriores y los fascículos espinocerebelosos, pero no de los fascículos corticoespinales. La única lesión en el cerebelo consistía en atrofia y esclerosis de los núcleos dentados, con degeneración de los pedúnculos cerebelosos superiores. En 1947, Louis-Bar y van Bogaert publicaron un caso semejante y notaron, además de los signos mencionados, degeneración de los fascículos corticoespinales y pérdida de fibras en las raíces posteriores. Por tanto, la patología era idéntica a la de la ataxia de Friedreich, excepto por la atrofia más grave de los núcleos dentados.

Antes (1914), bajo el título de *disinergia cerebelosa progresiva*, Hunt llamó la atención sobre una enfermedad progresiva en individuos jóvenes manifestada por lo que él consideró un síndrome cerebeloso puro. Uno de los tres pacientes descritos en este documento falleció 13 años después del inicio de su enfermedad y la necropsia descubrió lesiones cavitarias en los núcleos ventriculares, el cerebelo y el puente, e incremento difuso de las células gliales de Alzheimer (del tipo 2), relacionado con cirrosis nodular del hígado, es decir, datos típicos de la degeneración lenticular progresiva (enfermedad de Wilson). Los informes de Hunt destacan el peligro de clasificar las ataxias cerebelosas con base sólo en los hallazgos clínicos, un punto que Holmes confirmó en relación con la ataxia cerebelosa hereditaria de Marie (véase antes).

Ataxia cerebelosa con degeneración selectiva de otros sistemas Además de las que se enumeran en la página 185, en este inciso se mencionan en forma breve las ataxias hereditarias, todas raras, con neuropatía sensitiva periférica (tipo Biemond con degeneración de ganglios de las raíces dorsales y las columnas posteriores, de las cuales los autores han observado dos casos; véase Nachmanoff y col.); atrofia óptica; un síndrome autosómico recesivo de ataxia cerebelosa con degeneración pigmentaria de la retina y sordera congénita; una ataxia hereditaria autosómica dominante con atrofia muscular, degeneración retiniana y diabetes mellitus; ataxia de Friedreich con parkinsonismo juvenil; una ataxia autosómica recesiva con albinismo total; ataxia autosómica recesiva con cataratas, oligofrenia, signos piramidales y falta de crecimiento; y un temblor esencial (familiar) complicado en los últimos años por ataxia cerebelosa. Pollock y Kies describieron otra forma de ataxia cerebelosa hereditaria tarde en la vida con pérdida casi global de las sensaciones de dolor y temperatura (debida a pérdida de aferencias sensitivas primarias). En la monografía elaborada por Kark y colaboradores se encuentran detalles sobre estas ataxias raras y referencias apropiadas.

Ataxias paroxísticas Dos formas de ataxia cerebelosa hereditaria de adultos son de naturaleza paroxística (véase cap. 5). En un tipo (EA-2, del inglés episodic ataxia, type 2 –ataxia episódica tipo 2), los episodios ocurren sin explicación y duran varias horas; una característica importante de los ataques suele ser vértigo. Entre los ataques el paciente es normal o sólo tiene ataxia y nistagmo mínimos (Griggs y col.). Estos ataques episódicos responden notablemente a la acetazolamida. Se encontró que el trastorno se debe a una alteración del canal del calcio en el cromosoma 19. Una ataxia paroxística similar, pero sin relación desde los puntos de vista fisiológico y genético (EA-1), se caracteriza por episodios que pueden ser precipitados por ejercicio y miocimia muscular (rizamiento) entre los ataques. No ocurre vértigo y la acetazolamida no es eficaz en lo absoluto o actúa poco. El trastorno se debe a una anormalidad del gen del canal del potasio en el cromosoma 12. Por consiguiente, estas dos ataxias episódicas son “canalopatías” (véase cap. 54). También es interesante la atrofia espinocerebelosa tipo 6, un estado progresivo en el que se siguió retrospectivamente una mutación hasta el mismo gen implicado en la ataxia paroxística EA-2 que responde a acetazolamida, pero este trastorno no es paroxístico y da por resultado ataxia progresiva, disartria y pérdida de la propiocepción.

Genética de las ataxias heredodegenerativas (Cuadro 39-5)

Los múltiples trastornos atáxicos degenerativos familiares que se describieron en las páginas precedentes son genéticamente distintos. Como se indicó, la ataxia de Friedreich *autosómica recesiva* se debe a una repetición GAA expandida en el gen frataxín (Campuzano y col.). En el diagnóstico es útil la prueba molecular directa de la expansión GAA, en particular para los casos atípicos con inicio tardío (Dürr y col.). Como se mencionó, el tipo recesivo más raro relacionado con carencia de vitamina E surge de mutaciones en el gen que codifica una proteína transportadora de tocoferol alfa (vitamina E).

Entre las ataxias cerebelosas *autosómicas dominantes* de inicio más tardío, estudios moleculares y genéticos identificaron genes mutantes en 14 locus cromosómicos, incluidos tres asociados con ataxia episódica. De estas 14 formas de ataxia autosómica dominante, se sabe que ocho son causadas por repeticiones expandidas del trinucleótido CAG (SCA tipos 1, 3, 6 y 7, 12, 17 y asimismo la atrofia dentadorrubropalidoluisiana). Sin duda, se descubrirán otras. Sin embargo, como se afirma, aún son inciertos los mecanismos precisos por los que la molécula poliglutamida expandida conduce a muerte neuronal. Es probable que las diferencias en las manifestaciones clínicas han de reflejar variaciones en

los patrones de expresión de las proteínas afectadas; es decir, cada una se expresa en diferentes subpoblaciones de neuronas y en distintas etapas en el desarrollo. Ello despierta la posibilidad de que la cascada de acontecimientos que desencadena la degeneración neuronal sea similar en cada una de estas enfermedades con una expansión CAG y que pudiera decubrirse un tratamiento eficaz para todas ellas.

En el cuadro 39-5 se resumen los locus cromosómicos, la terminología genética, las anormalidades neurales relacionadas y las características clínicas de las atrofias del cerebelo dependientes de CAG (y otros).

En este inciso se vuelven a resumir los principales tipos con algunos comentarios clínicos:

SCA 1: 6p; oftalmoparesia, signos piramidales y extrapiramidales; en este grupo se incluyen casi todas las atrofias olivopontocerebelosas.
SCA 2: 12q; movimientos oculares y sacudidas más lentas (tipo Wadia). Atrofia dentadorrubropalidoluisiana (ADRPL): 12p.
SCA 3: 14q; el fenotipo Machado-Joseph con diversas variantes alélicas.
SCA 4: 16q; neuropatía sensitiva y signos piramidales.
SCA 7: 3p; degeneración de la retina.
SCA 6: 19p; relacionada con la subunidad alfa de un canal del calcio dependiente de voltaje; una mutación diferente en el mismo locus causa la ataxia episódica que responde a acetazolamida (EA-2).
EA-1: (ataxia episódica) 12p; canalopatía del potasio.
EA-2: (ataxia episódica que responde a acetazolamida) 19p; canalopatía del calcio.

Diagnóstico diferencial de las ataxias degenerativas (véase cuadro 5-1, pág. 78) En algunos casos es posible seguir de manera retrospectiva formas esporádicas de ataxia cerebelosa a apoplejías que incluyeron vías cerebelosas (Safe y col.). Por supuesto, su inicio es agudo. Algunos casos son de origen alcohólico-nutricional y unos cuantos se relacionan con abuso de fármacos, en especial anticonvulsivos, que en unos pocos casos suelen causar una ataxia que progresa en forma lenta y se vuelve permanente; rara vez, el mercurio orgánico induce degeneración cerebelosa subaguda y la heroína adulterada causa un síndrome atáxico más súbito y grave. Con frecuencia se incluye en el diagnóstico diferencial la variedad paraneoplásica de degeneración cerebelosa; como regla, ocurre en particular en mujeres con cáncer de mama u ovario y evoluciona con mucho mayor rapidez que cualquiera de las formas heredodegenerativas. El inicio más rápido de la ataxia y la presencia de anticuerpos anticélulas de Purkinje (anti-Yo; pág. 583) son centrales para identificar la naturaleza de esta enfermedad. De tiempo en tiempo se observa una variedad idiopática similar de degeneración cerebelosa subaguda, en particular en mujeres sin neoplasias ni los anticuerpos específicos de la enfermedad paraneoplásica (Ropper). Como se comenta en el capítulo 5, se han asociado casos raros de ataxia con las enfermedades celiaca y de Whipple. La ataxia también puede ser una manifestación temprana e importante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, causada por un prión transmisible (véase cap. 33), o de una enfermedad metabólica hereditaria (cap. 37). De estas últimas, la gangliosidosis GM_2 de inicio tardío puede simular una degeneración cerebelosa en adultos (pág. 826). Casos raros de aminoacidopatía que se manifiestan por primera vez en la vida adulta también han provocado un síndrome cerebeloso.

Tratamiento No ha sido satisfactorio y se limita en gran parte a medidas de apoyo, como prevenir caídas. En algunos estudios, la amantadina, 200 mg diarios durante varios meses, mostró un beneficio limitado (Boetz y col.). Se desconoce si los estimuladores eléctricos talámicos, o el tipo que se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tienen un sitio en la supresión del temblor cerebeloso.

Polimioclono hereditario

El síndrome de fasciculaciones rápidas, arrítmicas, involuntarias únicas o repetitivas de un músculo o un grupo de músculos se describió en el capítulo 6, donde se señaló que este trastorno tiene muchas causas. Los casos que se deben a enfermedades metabólicas hereditarias se presentaron en el capítulo 37. Se conocen formas familiares, una de las cuales, relacionada con ataxia cerebelosa, se discutió antes (disinergia cerebelosa mioclónica de Ramsay Hunt). Pero hay otra enfermedad, que se conoce como *mioclono benigno esencial hereditario*, que ocurre en forma más o menos pura sin acompañarse de ataxia (pág. 87). En este último trastorno a veces es difícil valorar la coordinación, porque el mioclono interrumpe los movimientos voluntarios y pueden confundirse con temblor de intención. El mioclono puede reducirse o eliminarse sólo si el movimiento voluntario se hace más lento. Esta enfermedad mioclónica se hereda como rasgo autosómico dominante. Se manifiesta muy al principio de la vida; una vez que se establece, persiste con pocos cambios o ninguno en la gravedad durante el resto de la vida, a menudo con muy poca incapacidad. Por su evolución natural puede distinguirse de algunas de las enfermedades metabólicas hereditarias como los tipos de Unverricht y Lafora de epilepsia mioclónica, las lipidosis, la esclerosis tuberosa y los trastornos mioclónicos que ocurren después de ciertas infecciones víricas y encefalopatía anóxica. Es de interés la respuesta de esta forma de trastorno de los movimientos, justo como en los casos de mioclono adquirido posanoxia, a ciertos agentes farmacológicos, de manera notable clonacepam, ácido valproico y 5-hidroxitriptófano, aminoácido precursor de la serotonina, en particular cuando estos agentes se usan en combinación.

Las principales diferenciaciones clínicas que deben establecerse incluyen la encefalopatía espongiforme subaguda de Creutzfeldt-Jakob; mioclono inducido por fármacos, en particular litio; insuficiencia renal y otros trastonos metabólicos adquiridos; asterixis, y de las respuestas de sobresalto (pág. 90). Ya se mencionó el mioclono como un componente de un trastorno del movimiento más complejo en la degeneración corticobasalgangliónica.

SÍNDROME DE DEBILIDAD Y AGOTAMIENTO MUSCULARES SIN CAMBIOS SENSITIVOS

Enfermedad de sistema motor

Este término general se emplea para designar un trastorno degenerativo progresivo de las motoneuronas de la médula espinal, el tallo cerebral y la corteza motora, manifiesto desde el punto de vista clínico por debilidad y atrofia musculares, así como signos de los fascículos corticoespinales en combinaciones variables. Es una enfermedad de la madurez, en su mayor parte, y progresa hasta la muerte en cuestión de dos a cinco años o más, en casos excepcionales.

Por costumbre las enfermedades del sistema motor se subdividen en varios tipos con base en el grupo particular de síntomas y signos. La forma más frecuente, en la que se combinan amiotrofia e hiperreflexia, se denomina *esclerosis lateral amiotrófica* o *ELA* (*amiotrofia* es el término que se aplica a la atrofia por desnervación y debilidad de los músculos). Son menos frecuentes los casos en que la debilidad y la atrofia ocurren de manera aislada, sin evidencias de disfunción de los fascículos corticoespinales; para estos casos se usa el término *atrofia muscular espinal progresiva*. Cuando la debilidad y el agotamiento predominan en los músculos inervados por los núcleos motores de la parte baja del tallo cerebral (p. ej., músculos de los maxilares, la cara, la lengua, la faringe y la laringe) suele hablarse de *parálisis bulbar progresiva*. En una pro-

porción pequeña de los pacientes, predominan en el estado clínico debilidad espástica, hiperreflexia y signo de Babinski, y la afección de neurona motora baja sólo se torna aparente en una etapa más tardía de la enfermedad, si acaso. Ésta se designa *esclerosis lateral primaria,* una forma rara de enfermedad del sistema motor en la que el proceso degenerativo permanece limitado a las vías corticoespinales (Pringle y col.). Los autores creen que las paraplejías espásticas puras sin amiotrofia representan una clase especial de enfermedad, por lo que las describen por separado. También existe una variedad familiar relativamente común de paraplejía espástica, en la que el proceso patológico se limita a los fascículos corticoespinales o, en algunos casos, se combina con signos de la columna posterior y otros datos neurológicos.

Además, en la infancia y la niñez ocurre un tipo especial de enfermedad de atrofia muscular espinal. De hecho, este padecimiento es la principal causa de mortalidad hereditaria en lactantes y, después de la fibrosis quística, la forma más frecuente de enfermedad autosómica recesiva importante (Pearn). La que se conoce mejor es la *atrofia muscular espinal infantil* tipo Werdnig-Hoffmann (AME tipo I), pero hay otras formas familiares que se inician en la niñez tardía, la adolescencia o la vida adulta temprana (AME tipos I y III, o el tipo Wohlfart-Kugelberg-Welander). A pesar de la heterogeneidad clínica de las atrofias musculares espinales de la niñez hereditarias, todas derivan de mutaciones en el gen SMN (véase más adelante), es decir, son genéticamente homogéneas (Gilliam y col.; Brzustowicz y col.). Este grupo de atrofias musculares espinales de inicio más temprano es diferente genéticamente de la ELA familiar.

Historia El crédito de la descripción original de la esclerosis lateral amiotrófica se atribuye con propiedad a Charcot. Con Joffroy en 1869 y con Gombault en 1871, estudió los aspectos patológicos de la enfermedad. En una serie de conferencias presentadas entre 1872 y 1874 ofreció una descripción lúcida de los hallazgos clínicos y patológicos. Aunque llamada enfermedad de Charcot en Francia, en el mundo de habla inglesa se prefiere el término esclerosis lateral amiotrófica (recomendado por Charcot). Duchenne describió antes (1858) la *parálisis labioglosolaríngea*, un término que en 1864 Wachsmuth cambió por *parálisis bulbar progresiva*. En 1869, Charcot llamó la atención sobre el origen nuclear de la parálisis bulbar progresiva y, en 1882, Déjerine estableció su relación con la esclerosis lateral amiotrófica. La mayoría de los autores otorga el crédito a Aran y a Duchenne por las primeras descripciones de la atrofia muscular espinal progresiva, que consideraron de origen miógeno. Desde luego, esta interpretación era incorrecta; unos cuantos años después Cruveilhier observó las raíces anteriores más delgadas y un poco más tarde la enfermedad se colocó junto con la ELA como una atrofia muscular mielopática o espinal.

Esclerosis lateral amiotrófica Es una enfermedad común, con una tasa de incidencia anual de 0.4 a 1.76 por 100 000 habitantes. Los varones se afectan con un poco más de frecuencia que las mujeres. La mayoría de los pacientes tiene más de 45 años de edad cuando los síntomas inician y la incidencia se incrementa con cada decenio de la vida (Mulder). La enfermedad ocurre en un patrón al azar por todo el mundo, excepto por una acumulación impresionante de pacientes entre los habitantes de la península Kii de Japón y en Guam, donde a menudo la ELA se combina con demencia y parkinsonismo. En cerca de 10% de los casos la enfermedad es familiar y se hereda como rasgo autosómico dominante con penetrancia dependiente de la edad. Los casos familiares no difieren en sus síntomas y evolución clínica de los no familiares, aunque como grupo los primeros tienen una edad de inicio un poco más temprana, una distribución igual entre varones y mujeres, y una supervivencia un poco más breve.

En las formas más típicas de la enfermedad, el paciente percibe el inicio como debilidad en una parte distal de una extremidad. Es posible que se note primero por un tropezón inexplicable debido a una caída ligera del pie, o puede haber torpeza en las labores que requieren movimientos finos de los dedos de las manos (al manejar botones y las llaves del encendido del automóvil), rigidez leve de los dedos de las manos y ligera debilidad o desgaste de los músculos de la mano. En otras palabras, pueden aparecer insidiosamente en una extremidad las características relacionadas con degeneración de neurona motora alta o baja (o ambas). Se presentan asimismo calambres más intensos, lo que parece natural, y fasciculaciones de los músculos del antebrazo, el brazo y la cintura escapular. La manifestación más temprana del componente de neurona motora baja de esta enfermedad suelen ser calambres por movimientos voluntarios —por ejemplo, calambres de la pierna cuando el paciente se gira en la cama durante las primeras horas de la mañana (nunca es una molestia de presentación, pero es muy común como una manifestación temprana). A medida que transcurren las semanas y los meses, suelen afectarse en forma similar la otra mano y el brazo. En poco tiempo, la tríada de debilidad atrófica de las manos y los antebrazos, ligera espasticidad de los brazos y las piernas e hiperreflexia generalizada —todas ellas sin alteración sensitiva— no dejan duda en cuanto al diagnóstico. Al mismo tiempo disminuyen la fuerza y el volumen musculares o hay una preservación relativa de la fuerza temprano en la enfermedad. A pesar de la amiotrofia, es notable la vivacidad de los reflejos tendinosos. Hay en forma variable signos de Babinski y Hoffmann. Como hecho sorprendente, es posible que no se presenten incluso a medida que progresa la enfermedad. Los abductores, aductores y extensores de los dedos y el pulgar tienden a debilitarse antes que los flexores largos, de los que depende la empuñadura, y los espacios interóseos dorsales se ahuecan y dan origen a la llamada mano "cadavérica" o "esquelética". Los músculos del brazo y la cintura escapular se afectan más adelante. Cuando un brazo es la primera extremidad afectada, todo esto ocurre mientras los músculos del muslo y la pierna parecen relativamente normales, y en algunos casos puede llegar un momento en que el paciente camine con los brazos inútiles y balanceándolos sin control. Más tarde la debilidad atrófica se extiende a los músculos del cuello, la lengua, la faringe y la laringe, y por último al tronco y las extremidades inferiores como producto de los ataques intempestivos de la enfermedad.

Las partes afectadas pueden doler y sentirse frías, pero no ocurren parestesias verdaderas o son mínimas, salvo por la posición deficiente y la presión sobre los nervios. Se dice que el control de esfínteres suele mantenerse bien incluso aunque ambas extremidades inferiores se tornen débiles y espásticas, pero muchos de los pacientes de los autores presentan incontinencia urinaria y, en ocasiones, fecal en etapa avanzada de la enfermedad. Los reflejos abdominales pueden desencadenarse aun cuando los reflejos plantares son extensores. Rara vez se observa espasticidad extrema. Las fasciculaciones burdas suelen ser evidentes en los músculos debilitados, pero tal vez el paciente no se percate de ellas hasta que el médico llama su atención en este sentido. Las fasciculaciones casi nunca son la única característica de presentación de la ELA, axioma clínico que puede tranquilizar a los médicos y los estudiantes de medicina que temen, con base en las fasciculaciones musculares focales persistentes, que la enfermedad está en desarrollo.

Con prescindencia de su modalidad de inicio y patrón de evolución particulares, el curso de la enfermedad es progresivo. Es posible que haya periodos de semanas o meses durante los que el paciente no observa un incremento de los síntomas pero, no obstante, pueden detectarse cambios clínicos. La mitad de los enfermos muere en el transcurso de tres años del incio y 90% en el curso de seis años (Mulder y col.). A continuación se describen las variantes clínicas de enfermedad de neurona motora que ocurren con regularidad y tienen características clínicas que las distinguen.

Otros patrones de evolución Además de las configuraciones especiales que se discuten más adelante, son muchos los patrones de afección neuromuscular distintos al que se acaba de describir. Una pierna puede afectarse antes que las manos. La caída del pie con debilidad y agotamiento de los músculos pretibiales puede atribuirse por error a compresión del nervio peroneo hasta que la debilidad del gastrocnemio y otros músculos anuncia una afección más disemi-

nada de las neuronas lumbosacras. En la experiencia de los autores esta amiotrofia crural es casi tan frecuente como la de tipo braquial-manual. Una variante más es la afección temprana de los músculos torácicos, abdominales y posteriores del cuello; esta última es la principal causa de caída de la cabeza en ancianos. Otro patrón es el debilitamiento temprano del diafragma; tales casos llaman la atención a causa de insuficiencia respiratoria. El patrón de la amiotrofia de la parte proximal de las extremidades o la cintura escapular con inicio a una edad temprana es otro fenómeno bien identificado y simula distrofia muscular (enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander; pág. 946). Los autores observaron en diversas ocasiones un patrón que comprende el brazo y la pierna del mismo lado, primero con espasticidad y luego con algún grado de amiotrofia; a veces esto se denomina *variante hemipléjica* o de *Mills*. (Más a menudo se comprueba que el trastorno se debe a esclerosis múltiple.)

La primera manifestación puede ser debilidad espástica de las piernas; quizá se establezca el diagnóstico de esclerosis lateral primaria (que se describe más adelante) y sólo después de uno o dos años los músculos de la mano y el brazo se debilitan, agotan y entran en fasciculación. Los casos de este tipo condujeron a la inclusión de la paresia espástica como una variante de ELA. Temprano, la fase inicial de la enfermedad puede ser una parálisis bulbar espástica con disartria y disfagia, sacudida mandibular hiperactiva y reflejos faciales, pero sin atrofia muscular.

De tiempo en tiempo, a medida que avanza la enfermedad, se observa pérdida sensitiva distal muy leve e inexplicable en los pies, pero siempre el diagnóstico es dudoso si la pérdida sensitiva es una característica definida y temprana. Aproximadamente en 5% de los casos la ELA se observa aunada a una demencia frontotemporal; menos común, acompaña a un síndrome de Parkinson (pág. 806).

Atrofia muscular progresiva (AMP) Este síndrome clínico es más común en varones, en una proporción de 4 a 1. Tal vez incluye varias enfermedades de la neurona motora baja, de las cuales sólo algunas son manifestaciones de ELA. De hecho, el informe original de AMP familiar por William Osler describió una familia que en la actualidad se sabe tiene una mutación en el gen SOD1 (véase más adelante). Casi en la mitad de los pacientes, la enfermedad toma la forma de un desgaste simétrico (a veces asimétrico) de los músculos intrínsecos de la mano, que avanza en forma lenta hacia las partes más proximales de los brazos; con menor frecuencia, los sitios de la debilidad atrófica inicial son las piernas y los muslos; menos común aún, se afectan las partes proximales de las extremidades antes que las distales. Se presentan en forma variable sacudidas fasciculares y calambres.

Estas amiotrofias de neurona motora baja puras tienden a progresar a un ritmo más lento que los casos usuales de ELA y algunos pacientes sobreviven 15 años o más. Chio y colegas, que analizaron en 155 pacientes con AMP los factores que afectan la esperanza de vida, encontraron que los enfermos más jóvenes tuvieron un curso más benigno —la supervivencia a cinco años fue de 72% en pacientes con inicio antes de los 50 años y 40% en quienes comenzó después de esta edad. Algunas de las variedades más crónicas de AMP son familiares. De otra manera, sólo difieren de la ELA porque están disminuidos, o no existen, los reflejos tendinosos y no es posible detectar signos de afección del fascículo corticoespinal. La principal enfermedad que debe diferenciarse de la AMP es una neuropatía motora de mediación inmunitaria que ocurre con bloqueo multifocal de la conducción eléctrica, o sin él (pág. 1099) y varias enfermedades musculares, en especial la miopatía de cuerpos de inclusión. La presencia de una paraproteinemia, sobre todo IgM con anticuerpos contra el gangliósido GM_1, o el hallazgo de un bloqueo de la conducción focal o de anomalías de los nervios sensitivos en el EMG implican que se trata de una enfermedad neuropática, más que de una de motoneurona, como se analiza en la página 1149.

Parálisis bulbar progresiva Se hace aquí referencia a un trastorno en el que los primeros síntomas, y los dominantes, se relacionan con debilidad de los músculos inervados por los núcleos motores de la parte baja del tallo cerebral, es decir, los músculos del maxilar inferior, la cara, la lengua, la faringe y la laringe. Esta debilidad origina un defecto temprano en la articulación de las palabras, en el que hay dificultad para pronunciar las consonantes linguales (*r, n, l*), las labiales (*b, m, p, f*), las dentales (*d, t*) y las palatinas (*k, g*). Conforme el trastorno empeora, las sílabas pierden su claridad y fluyen en conjunto, hasta que el habla se vuelve ininteligible. En otros pacientes, el farfulleo se debe a espasticidad de los músculos de la lengua, faringe y laringe; el habla se oye como si el paciente estuviera consumiendo un alimento muy caliente. Como se comenta más adelante, la voz suele modificarse por una combinación de debilidad atrófica y espástica. Otra característica es la modulación deficiente de la voz con grados variables de aspereza y nasalidad. El reflejo faríngeo se pierde y el paladar y las cuerdas vocales se mueven de manera imperfecta o no lo hacen durante los intentos de fonación. También las funciones masticatoria y deglutoria se trastornan; el bolo no puede manipularse y puede albergarse entre la mejilla y los dientes; por último, los músculos faríngeos no fuerzan el bolo en forma adecuada hacia el esófago. Los líquidos y las pequeñas partículas de alimento encuentran un camino hacia la tráquea o la nariz. Los músculos faciales, en particular los de la parte baja de la cara, se debilitan y relajan. Las fasciculaciones y la pérdida focal de tejido de la lengua suelen ser manifestaciones tempranas; al final, ésta se enjuta y convierte en un órgano inútil en el suelo de la boca. También la barbilla puede sacudirse a causa de fasciculaciones, pero el diagnóstico de la enfermedad no debe establecerse con base en las fasciculaciones solas, es decir, en ausencia de debilidad o atrofia.

El reflejo de sacudida del maxilar inferior puede presentarse o exagerarse al tiempo que los músculos de la masticación están debilitados de modo notable. De hecho, la espasticidad de los músculos del maxilar inferior puede ser tan marcada que el golpecito más ligero sobre la barbilla provoca clono y parpadeo; rara vez los intentos de abrir la boca desencadenan un reflejo de "bulldog" (las mandíbulas se cierran en forma involuntaria en un espasmo). Lo más común, cuando hay una sacudida mandibular, es detectar un reflejo de búsqueda positivo; ambos indican degeneración del lóbulo frontal posterior. La debilidad espástica de los músculos bucofaríngeos puede ser la primera manifestación de parálisis bulbar y en algunos casos sobrepasa los signos de debilidad atrófica; los signos seudobulbares (risa y llanto patológico) pueden alcanzar grados extremos. Ésta es la única situación clínica frecuente en que las parálisis bulbares espástica y atrófica coexisten. Resulta extraño que los músculos oculares siempre están indemnes.

Como en otras formas de enfermedad del sistema motor, la evolución de la parálisis bulbar es inexorablemente progresiva. Por último, la debilidad se extiende hasta los músculos respiratorios y la deglución falla por completo; el paciente muere por inanición y neumonía por aspiración, por lo general en dos a tres años después que la enfermedad inicia. Cerca de 25% de los casos de enfermedad del sistema motor comienza con síntomas bulbares, pero rara vez, en el peor de los casos, la forma esporádica de la parálisis bulbar progresiva sigue su evolución como síndrome independiente (se conocen formas heredofamiliares puras de parálisis bulbar progresiva en el adulto, aunque son raras). Casi siempre, después de unos cuantos meses, las otras manifestaciones de la esclerosis lateral amiotrófica se evidencian. En general, la evolución de la ELA resulta más breve cuanto más temprana sea la afección bulbar durante el curso de la misma. El tratamiento se considera más adelante.

Esclerosis lateral primaria Esta entidad, como la ELA, es una forma de enfermedad de la motoneurona, aunque los autores consideran que es un proceso patológico distinto. Casi todos los pacientes en que los signos de degeneración de los fascículos corticoespinales revelan la presencia de ELA desarrollan indicaciones de enfermedad de la motoneurona inferior en un año y por lo general antes. Empero, cerca de 20% de estos pacientes experimenta un

trastorno de progreso lento de los fascículos corticoespinales, que inicia con una paraparesia espástica pura; más tarde, y en menor grado, los músculos de los brazos y bucofaríngeos se afectan. Estos casos tienen características neuropatológicas distintivas y se designan como casos de *esclerosis lateral primaria*, un término que Erb sugirió por primera vez en 1875. Pringle y colaboradores publicaron un artículo que contiene una revisión histórica de este tema. Las características que distinguen más estos casos de la paraparesia espástica hereditaria (PEH) es el inicio durante la edad adulta y la inclusión de los músculos de los brazos y bucofaríngeos; en la PEH casi nunca se afectan estos últimos.

El caso típico inicia de manera insidiosa en el quinto o el sexto decenio de la vida con rigidez de una pierna y luego de la otra, lo que vuelve lenta la marcha, con espasticidad que predomina sobre la debilidad con el transcurso de los años. La marcha aún es posible con ayuda de bastones durante muchos años después del inicio del problema, pero al final esta alteración adquiere las características de una paraparesia espástica grave. Con el paso de los años, los movimientos de los dedos de las manos se vuelven más lentos, los brazos se tornan espásticos y, si la enfermedad persiste por decenios, el habla adquiere un tono seudobulbar. En algunos pacientes el trastorno evoluciona en unos cuantos años. No hay síntomas o signos sensitivos. A menudo se encuentra que la fuerza de las piernas es sorprendentemente buena y que la dificultad en la locomoción puede atribuirse sobre todo a la espasticidad rígida. Cerca de la mitad de los pacientes experimenta espasticidad de la vejiga urinaria. Pringle y colaboradores sugieren que un criterio diagnóstico importante de la enfermedad es el progreso durante tres años sin evidencias de disfunción de la motoneurona inferior. Como se mencionó, un tipo raro comienza en los músculos bucofaríngeos, pero casi siempre son obvias atrofia y fasciculaciones en la misma región en el transcurso de meses.

Rara vez son útiles los estudios de laboratorio. En unos pocos casos los autores detectaron alteraciones en el curso espinal del fascículo corticoespinal en imágenes de FLAIR MR, pero la mayor parte de sus otros casos no mostró estas alteraciones. Varios autores insisten en potenciales evocados motores prolongados y atrofia precentral notable en la MRI (véase Kuipers-Upmeijer y col.). Son nomales el CSF y el valor de CK y la EMG no revela indicaciones de desnervación neurógena, a menos que la espasticidad sea simplemente la característica inicial de la ELA.

Los estudios patológicos descubren un patrón hasta cierto punto estereotipado de números reducidos de células de Betz en las cortezas motoras frontal y prefrontal, degeneración de los fascículos corticoespinales y preservación de las motoneuronas en la médula espinal y el tallo cerebral (Beal y Richardson, Fisher, Pringle y col.). Las lesiones del fascículo corticoespinal son idénticas a las del ELA típica. Aún no se confirma mediante técnicas moleculares hasta qué punto estos casos son ejemplos de paraplejía espástica familiar de inicio tardío (véase más adelante).

Diagnóstico diferencial de esclerosis lateral primaria (ELP) En algunos pacientes que sólo exhiben signos bilaterales restringidos de enfermedad de neurona motora alta se demuestra que padecen esclerosis múltiple, una compresión baja de la médula espinal por espondilosis o meningioma o la forma mielopática de adrenoleucodistrofia (varones afectados, mujeres portadoras). En unos pocos, se han descubierto paraplejía espástica tropical, mielopatía por HIV, o un antecedente familiar de paraplejía espástica (enfermedad de Strümpell-Lorrain, que se describe más adelante). Casi únicos entre los casos de este tipo han sido unos cuantos vinculados a un inicio en la vida adulta de fenilcetonuria u otras aminoacidopatías, o a carencia de vitamina B_{12}.

Características de laboratorio de la enfermedad de neurona motora La investigación de laboratorio proporciona pruebas confirmadoras útiles incluso en el síndrome clínico típico. Como cabría esperar, el EMG muestra fibrilación dispersa (prueba de desnervación activa) y fasciculaciones y unidades motoras crecidas (que indican reinervación), y los estudios de conducción nerviosa motora sólo revelan una desaceleración ligera, sin bloqueo focal de la conducción motora. Si la paresia atrófica se restringe a un brazo o una mano, y con ello origina la duda de espondilosis cervical, la prueba de desnervación en varios segmentos somáticos muy separados apoya el diagnóstico de ELA. En casos dudosos, es una buena práctica insistir que se demuestre desnervación cuando menos en tres extremidades antes de concluir que el proceso es ELA. (Los criterios apoyados en la actualidad que se utilizan para propósitos de investigación clínica exigen la presencia de este hallazgo.) La desnervación amplia de los músculos paraespinales y geniogloso o de músculos faciales también indica con firmeza la enfermedad, pero los estudios de estos músculos exigen una gran experiencia. En ocasiones es útil una biopsia muscular para corroborar desnervación neurógena. Los potenciales de acción de nervios sensitivos deben ser normales; las pruebas de conducción neural motora muestran una velocidad normal, pero la amplitud se torna progresivamente más baja a medida que la enfermedad avanza —también pueden ser normales en las etapas más tempranas. Cuando en un caso típico se reducen las amplitudes de los potenciales de acción de nervios motores, suele haber una neuropatía por atrapamiento subyacente, diabetes o neuropatía de la vida tardía. En una proporción de pacientes son ligeramente anormales los potenciales evocados sensitivos, pero aún no se explica con claridad este hallazgo. (Ya se comentaron las molestias sensitivas y la pérdida sensitiva mínima.) Las proteínas en el CSF suelen ser normales o marginalmente elevadas. En enfermos con atrofia y debilidad que progresan con rapidez la cinasa de creatina sérica aumenta en forma moderada, pero también suele ser normal. En pacientes con signos corticoespinales importantes están prolongados asimismo los potenciales de acción evocados motores de la corteza. En este grupo, la MRI puede mostrar atrofia ligera de las cortezas motoras y degeneración walleriana de los fascículos motores (fig. 39-9). Estas alteraciones pueden ser útiles para el diagnóstico y se presentan como una intensidad de señal FLAIR y T2 aumentada en el segmento posterior de la cápsula interna, fascículos motores descendentes del tallo cerebral y médula espinal, todos los cuales son sutiles y pueden pasarse por alto.

Anatomía patológica El principal hallazgo en la ELA es una pérdida de células nerviosas en las astas anteriores de la médula espinal y los núcleos motores más bajos del tallo cerebral. Tienden a afectarse antes las neuronas motoras alfa grandes que las pequeñas. Además de la pérdida neuronal, hay pruebas de gliosis ligera y proliferación de células microgliales. Muchas de las células nerviosas que sobreviven son pequeñas, están encogidas y llenas con lipofuscina. Mediante tinciones especiales, no es raro detectar asimismo inclusiones de ubicuitina en filamentos, esqueínas, o agregados densos dentro de las neuronas afectadas. En ocasiones, hay otro cuerpo de inclusión citoplásmica mal definido. De acuerdo con algunos informes, la tumefacción del axón proximal es un dato temprano, que al parecer antecede a los cambios visibles en el propio cuerpo celular. Las raíces anteriores son delgadas y ocurre una pérdida desproporcionada de grandes fibras mielínicas en los nervios motores (Bradley y col.). Los músculos muestran la atrofia por desnervación típica de diferentes edades. Whitehouse y colaboradores encontraron agotamiento de los receptores muscarínicos, colinérgicos, glicinérgicos y de las benzodiacepinas en las regiones de la médula espinal en que las motoneuronas desaparecieron.

La degeneración de los fascículos corticoespinales es más evidente en las partes más bajas de la médula espinal, pero puede rastrearse hasta el tallo cerebral en la rama posterior de la cápsula interna y la corona radiada mediante tinciones para grasas, que muestran los macrófagos que se acumulan en respuesta a la degeneración de la mielina. Hay pérdida de células de Betz en la corteza motora; esto se evidencia como atrofia del lóbulo frontal en la MRI en la esclerosis lateral primaria, pero no es un hallazgo notable en la mayor parte de los casos de ELA (Kiernan y Hudson). Otras fibras en los cordones ventral y lateral se agotan, lo que imparte una

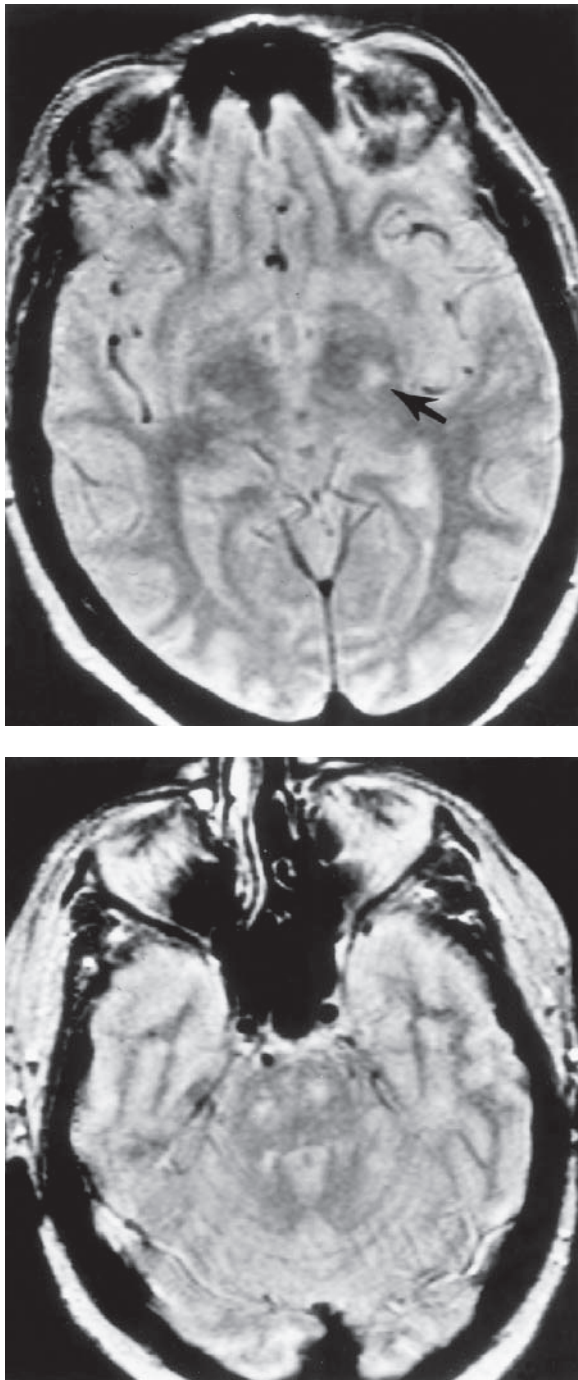


Figura 39-9. MRI en fase T2 en la que se observan cambios en la señal que reflejan la degeneración walleriana del fascículo corticoespinal a la altura de la cápsula interna (*arriba, flecha*) y el puente (*abajo*) en un caso de ELA.

palidez característica en tinciones para mielina. Algunos patólogos interpretan lo anterior como prueba de afección de neuronas no motoras y, por tanto, objetan el término *enfermedad del sistema motor.* Sin embargo, los autores consideran que el problema se debe a pérdidas colaterales de las motoneuronas que contribuyen a la formación de la lámina propia. El mismo efecto se observa en la poliomielitis grave de larga duración. En casos de ELA familiar dependiente de mutaciones en el gen SOD1, parecen más afectados los sistemas que no son motores (Cudkowicz).

El número de estudios neuropatológicos de los casos de ELA con demencia es reducido. Además de la afección ordinaria de las motoneuronas, estos casos muestran pérdida neuronal extensa, gliosis y vacuolización que afectan el área premotora, en particular las circunvoluciones frontales superiores y la corteza inferolateral de los lóbulos temporales. En los casos de los autores no se encontraron los cambios histológicos de las enfermedades de Alzheimer o de Pick; se notó degeneración neurofibrilar, pero sin consecuencias en comparación con la que se observa en el complejo Parkinson-demencia-ELA de Guam (Finlayson y col.; Mitsuyama). Los intentos de transmitir este síndrome de ELA y demencia a primates subhumanos fracasaron.

Diagnóstico diferencial de esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
Una barra espondilótica central o un disco cervical roto pueden simular el cuadro clínico de enfermedad del sistema motor, pero con estos trastornos suele haber dolor en el cuello y los hombros, limitación de los movimientos cervicales y cambios sensitivos, y las alteraciones de neurona motora baja, en la espondilosis, se restringen a uno o dos segmentos raquídeos. Es útil la EMG, si no es que decisiva, para diferenciar estos trastornos. Durante cierto tiempo puede ser difícil diferenciar entre la ELA temprana y la hemiparesia o la monoparesia leves causadas por esclerosis múltiple. La atrofia muscular espinal progresiva puede distinguirse de la atrofia muscular peronea (neuropatía de Charcot-Marie-Tooth) por la falta de antecedentes familiares, ausencia completa de cambios sensitivos y patrones EMG distintos. La enfermedad del sistema motor que inicia en los músculos proximales de las extremidades puede diagnosticarse de manera errónea como un tipo de distrofia muscular de las cinturas escapular y pélvica. Las consideraciones principales en relación con la parálisis bulbar progresiva son miastenia grave y, menos a menudo, polimiositis, distrofia muscular y en especial el tipo hereditario (Kennedy) de atrofia bulboespinal, que se discute más adelante. La forma espástica de parálisis bulbar puede sugerir parálisis seudobulbar de la enfermedad lacunar. Una forma crural de la atrofia muscular progresiva también puede confundirse con polirradiculopatía diabética múltiple o polimiositis.

Como se mencionó, una consideración mayor es la diferenciación de AMP de una polineuropatía crónica, en particular la forma que muestra bloqueo multifocal de la conducción. A fin de diferenciar ambas se requieren estudios de conducción neural extensos y exámenes de EMG con aguja; estos procesos neuropáticos se comentan en el capítulo 46 con las neuropatías periféricas. La presencia de una paraproteinemia monoclonal IgM o de anticuerpos específicos dirigidos contra GM_1 indica la neuropatía motora inmunitaria, pero en la mitad de los casos las pruebas resultan negativas. También hay una forma rara de poliomielitis subaguda (tal vez vírica) en pacientes con linfoma o carcinoma; conduce a una amiotrofia que progresa hasta la muerte en un periodo de varios meses. Para un comentario más amplio de la variedad paraneoplásica de enfermedad de neurona motora, véase la página 585.

En ocasiones se considera en el diagnóstico diferencial de ELA la infección de Lyme crónica debido a que puede causar una radiculopatía de predominio motor. Algunos clínicos solicitan pruebas que detecten anticuerpos contra Lyme utilizando una valoración de inmunoabsorbancia ligada a enzimas (ELISA) y la prueba más sensible y específica Inmunoblot western, pero los autores nunca detectaron uno de estos casos. Rara vez encontraron datos motores mielopáticos y radiculopatía motora con la carencia de vitamina B_{12} y hay informes excepcionales de mielorradiculopatía por envenenamiento con plomo; los autores incluyen en ocasiones pruebas para estos trastornos. Otra entidad que puede simular ELA es la miositis de cuerpo de inclusión (MCI), una miopatía atípica que se inicia de manera asimétrica e incluye músculos distales, por lo general sin un aumento notable de los valores séricos de CPK. En una serie reciente de 70 pacientes con esta afección, en 13% el diagnóstico inicial fue ELA (Dabby y col.). Las características que distinguie-

ron los casos de MCI incluyeron signos corticoespinales normales, preservación de reflejos tendinosos profundos en músculos débiles y debilidad flexora de los dedos. Por esta serie, cabe concluir que en casos que muestran un predominio de características motoras bajas están indicados EMG cuantitativa y quizá una biopsia muscular. Es difícil confundir la ELA plenamente desarrollada con estos trastornos. La deficiencia de maltasa ácida también puede simular ELA y causar fatiga e insuficiencia respiratoria temprana.

A través de los años los autores encontraron a un paciente con amiotrofia localizada de la pierna y el brazo que detuvo su curso y permaneció en ese estado durante uno o dos decenios. En los últimos años se publicaron diversos informes de esta amiotrofia espinal parcial (Hirayama y col.; Moreno Martinez y col.). En el tipo descrito por Hirayama, se afectan varones jóvenes con amiotrofia progresiva y asimétrica del antebrazo y la mano, que además desarrolla una hipertrofia ligamentosa en el conducto raquídeo ventral. Ello causa compresión de la médula espinal cervical, y tal vez un efecto isquémico crónico (pág. 1077). En una variedad familiar de amiotrofia limitada pura, sólo las cuerdas vocales se paralizaron durante un periodo de años durante la vida adulta; las manos se afectaron más tarde.

Algunos pacientes que se recuperan de la poliomielitis paralítica pueden desarrollar debilidad muscular progresiva 30 a 40 años después; la naturaleza de esta relación aún no se aclara. Los autores se inclinan por la explicación de que la atrofia de las células del asta anterior propia del envejecimiento saca a luz una población de motoneuronas disminuida de manera crítica (véase más adelante). Al parecer avanza poco, a lo más.

Una observación de interés es el hallazgo de una forma de atrofia muscular espinal progresiva en pacientes con gangliosidosis GM_2, la enfermedad del almacenamiento que se presenta en la infancia como enfermedad de Tay-Sachs (Kolodny y Raghavan). Inicia en la parte tardía de la adolescencia y el principio de la edad adulta, y la parálisis atrófica es progresiva, de modo que a menudo este trastorno se confunde con enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander o ELA. Se descubrieron varios casos de este tipo en judíos Ashkenazi mediante el empleo de análisis enzimático de los lisosomas.

Visser y colegas proporcionaron una estimación de la frecuencia de todos los diagnósticos alternativos mencionados que se han expuesto por el estudio de casos que, de inicio, se supuso que eran AMP, pero que resultó que representaban otro proceso. En 17 de 89 pacientes se demostró al final que el diagnóstico inicial de AMP se debía en realidad a bloqueo de la conducción motora anti-GM_1, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y diversas miopatías. No obstante lo anterior, la ELA o las formas más discretas de enfermedad del sistema motor rara vez implican alguna dificultad en el diagnóstico.

Patogénesis Se desconoce la patogénesis de la forma esporádica de enfermedad del sistema motor. Se ha obtenido cierta información por el análisis del 10% de casos de ELA que se heredan con un patrón autosómico dominante (véase cuadro 39-6). De ellos, casi 25% aloja mutaciones en un gen que codifica la enzima citosólica dismutasa de superóxido Cu-Zn (SOD1) (Rosen y col.). Se han identificado más de 100 mutaciones diferentes en este gen. SOD1 es extremadamente abundante y constituye tal vez 0.5% de toda la proteína citoplásmica. Por consiguiente, no sorprende que las propiedades tóxicas de la proteína SOD1 mutante alteren varios aspectos de la función neuronal. Estudios recientes revelaron que la muerte de neuronas es una consecuencia de enfermedad tanto en las neuronas motoras en sí mismas como de otras células circundantes (Clement y col.). Pruebas actuales apoyan el concepto de que los agrupamientos de proteína SOD1 mutante causan actividad glutaminérgica excitotóxica y disfunción mitocondriásica. Se ha buscado confirmarlo con la posible respuesta de modelos experimentales de ELA al tratamiento con bloqueadores de glutamato (véase más adelante). Sin embargo, en casos esporádicos no está mutado el gen SOD1.

Una forma de enfermedad de neurona motora de la niñez incluso más rara y de herencia recesiva (que afecta más neuronas motoras corticoespinales que espinales) se atribuye a mutaciones en un gen cuya proteína (alsina) es un componente de las vías de señalamiento de células neuronales. Otra forma más de enfermedad rara de inicio en la niñez surge de mutaciones en el gen sentaxín, una helicasa de DNA que quizá ayuda en el doblamiento y desdoblamiento de la cromatina. (Resulta interesante que una mutación de herencia recesiva en el mismo gen transmite una forma recesiva de ataxia con trastorno oculomotor.) En varias familias se ha detectado una mutación en una proteína que participa en el transporte de vesículas en neuronas. Se decribió un caso de ELA con signos corticoespinales importantes en un individuo con una mutación nueva en el gen mitocondriásico de oxidasa de citocromo-*c*. En el cuadro 39-6 se resumen estas diversas formas genéticas de enfermedad de neurona motora. Es aparente que los mecanismos celulares que sostienen a las neuronas motoras pueden alterarse en varios sitios. Se desconoce si alguna modificación de la proteína SOD1 que surge durante el envejecimiento contribuye a la patogénesis del tipo esporádico, pero el estudio de esta mutación y de las formas raras hereditarias de la niñez de ELA están proporcionando caminos desafiantes para la investigación.

De cuando en cuando se informa un traumatismo, en particular lesión por tracción de un brazo, como un suceso antecesor en pacientes con ELA, pero aún no se establece una relación causal. Younger y colaboradores publicaron una incidencia más alta de paraproteinemia en los pacientes con enfermedad del sistema motor que puede atribuirse al azar. Se describen otros muchos ejemplos de función inmunológica trastornada en pacientes con enfermedad del sistema motor, pero aún no surge una explicación coherente de la ELA como enfermedad autoinmunitaria. Nunca se ha comprobado que la intoxicación con metales pesados (plomo, mercurio, aluminio) cause enfermedad del sistema motor, aunque están disponibles informes de signos motores mielopáticos y radiculares concurrentes en pacientes con intoxicación por plomo. Hay pocas pruebas de que estos casos representen una reactivación del virus o la presencia de algún otro agente infeccioso. Como se comentó, no debe confundirse con AMP la debilidad progresiva que ocurre alrededor de 30 a 40 años después de la recuperación de poliomielitis. Para concluir, los autores tuvieron la ocasión de atender dos pacientes que, muchos años después de una lesión eléctrica grave que pasó a través de la región de la médula, desarrollaron una amiotrofia progresiva y grave de los brazos; se conocen otros casos similares (véase pág. 1056).

Tratamiento Con excepción del riluzol, que se comenta más adelante, no existe un tratamiento específico para ninguna de estas enfermedades de neurona motora, aunque resultan de suma importancia las medidas de apoyo. En las visitas iniciales al consultorio, los autores acostumbran proporcionar al paciente cierta idea de la gravedad del estado, pero en las discusiones iniciales evitan el comentario devastador de que la ELA es invariablemente mortal. De manera típica, los pacientes y familiares preguntan acerca de estos tópicos tan delicados en visitas subsecuentes; en esas ocasiones deben comunicarse dichos datos según las circunstancias lo aconsejen tanto como el carácter del paciente, por lo general, con la clara advertencia de que cualquier persona puede sobrevivir a las estadísticas de supervivencia estándar.

Bensimon y colegas demostraron que el fármaco antiglutamato riluzol retarda la progresión de la ELA y mejora la supervivencia en pacientes con la enfermedad de inicio bulbar; no obstante, sólo añadió tres meses cuando mucho. Esta afirmación se confirmó en varios estudios de seguimiento aunque, una vez más, el beneficio ha sido marginal. Varias publicaciones indican que algunos fármacos adicionales fueron eficaces en un modelo transgénico SOD1 de ELA. En la ac-

Cuadro 39-6
Defectos genéticos asociados con ELA

NOTACIÓN	CROMOSOMA	GEN	GENÉTICA	EDAD DE INICIO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
SOD1	21q	Dismutasa de superóxido	AD	Adulto	Clínica y anatomopatológicamente similar a ELA esporádica
DCTN	2q	Dinactín	AD	Adulto	Lentamente progresiva con características predominantemente bulbares
CytoC	mtDNA	Oxidasa de citocromo-c	Mitocondriásica	Adulto	Espasticidad importante
ALS2	2q33	GEF/alsín	AR	Juvenil	Progresiva en forma muy lenta, predominantemente corticoespinal
SETX	9q34	Sentaxín	AD	Juvenil	Progresiva en forma muy lenta
VAPB	20q	Proteína de membrana asociada con vesículas	AD	Adulto	Similar a ELA esporádica

tualidad se estudian en pacientes con esta afección. El clorhidrato de guanidina y las inyecciones de veneno de cobra, gangliósidos, interferones, ciclofosfamida en dosis altas y hormona liberadora de tirotropina son algunos de una larga lista de agentes que se dice detienen el proceso patológico, pero estas afirmaciones carecen de aprobación.

Es posible intentar reducir la espasticidad con medicamentos, como baclofeno y tizanidina, o mediante infusiones subaracnoideas de baclofeno a través de una bomba lumbar implantada. Al inicio se administran dosis intratecales de prueba a fin de predecir una respuesta a las infusiones de baclofeno con bomba, pero este ensayo puede fracasar; en casos graves, suele ser aconsejable una infusión constante durante varios días. Por lo general, lo más que cabe esperar es cierta mejoría de la comodidad por una disminución de la rigidez extrema. También es posible algún alivio de la espasticidad utilizando benzodiacepinas o en ocasiones dantroleno. Estas conductas son más adecuadas para casos de esclerosis lateral primaria, que cabe esperar observe un progreso lento y durante un periodo prolongado.

En todas las etapas de la ELA es útil la fisioterapia a fin de conservar la movilidad, pero debe evitarse un trabajo excesivo de los músculos que origine fatiga y calambres. La fisioterapia tiene un gran valor, por ejemplo, para evitar contracturas de los dedos de las manos y los hombros. También es útil la terapia ocupacional, en particular las valoraciones del funcionamiento del paciente en su casa.

Un aspecto importante de la atención de la ELA es la vigilancia periódica de la función respiratoria. En ese sentido, es típico que los autores hagan pruebas de función pulmonar cada varios meses después del primer año de la enfermedad. En su experiencia, es posible estimar la capacidad vital en centímetros cúbicos si se multiplica por 100 la cifra más alta que puede contar un paciente con una respiración profunda. Por consiguiente, la capacidad para contar hasta 25 con un esfuerzo pleno en una respiración corresponde a una capacidad vital aproximada de 2.5 litros. Se han logrado adelantos prácticos importantes de la atención respiratoria en la ELA. La introducción de la presión positiva bimodal de las vías respiratorias (BIPAP) ha permitido que los pacientes duerman mejor y reducido la somnolencia durante el día. Muchos enfermos no toleran el dispositivo al inicio, casi siempre por mascarillas faciales mal ajustadas o la aplicación de presiones excesivas a las vías respiratorias. Por lo general, un técnico pulmonar con experiencia suele encontrar soluciones a estos problemas. Es apropiado iniciar la BIPAP al primer signo (o antes) de retención de dióxido de carbono, un estado que se manifiesta por alteración del sueño, pesadillas, dolores de cabeza temprano por la mañana y somnolencia durante el día. El segundo dispositivo que mejoró de manera considerable el cuidado respiratorio en estos pacientes es el aparato "Cough Assist" (Emerson), que en esencia consiste en un dispositivo que lleva a cabo una tos artificial, primero, al insuflar los pulmones y, a continuación, al aplicar con rapidez presión negativa, que facilita la eliminación de cuerpos extraños de las vías respiratorias. Los autores tienen la impresión de que si este dispositivo se utiliza dos veces al día es posible que en pacientes con diafragma débil disminuya la frecuencia de neumonía.

Con este tipo de ayuda respiratoria no invasiva suele ser posible posponer la traqueostomía durante meses a años. Finalmente, a medida que falla el diafragma, la BIPAP no sólo se requiere por la noche sino también durante el día. Conforme el uso de la BIPAP se aproxima a las 20 a 24 horas al día, por lo general, los pacientes deben asumir el intrincado problema de la traqueotomía y la ventilación mecánica. Los autores mencionan por primera vez este tema bastante temprano en el curso de la enfermedad a fin de permitir suficiente tiempo para discusiones y reflexión. Con el acceso a internet, en particular, muchos pacientes están bien informados sobre estos escollos. En la práctica, la mayoría de los enfermos elige no someterse a traqueostomía ni ventilación completa.

Otro problema importante se relaciona con la nutrición. A medida que progresa la parálisis bucofaríngea, es necesario cortar los alimentos en trozos pequeños y evitar los secos, como tostadas; en esta etapa son ideales los batidos de leche y las preparaciones de la misma consistencia de ésta. Los terapeutas del lenguaje pueden enseñar a los pacientes métodos para adaptarse a la función bulbar en declinación y al mismo tiempo reducir al mínimo la aspiración. Por último, en la experiencia de los autores, casi todos los pacientes con ELA han de requerir una sonda para alimentación a fin de conservar la hidratación y el ingreso calórico normales. Si bien los autores asumen una posición neutral sobre la ventilación completa, tienden a apremiar a los enfermos a que acepten una sonda para alimentación. De manera indiscutible, ello aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida al prevenir deshidratación y aspiraciones recurrentes. Las tecnologías laparoscópicas y radiológicas para insertar una sonda de gastrostomía permiten que el procedimiento resulte rápido y casi indoloro. En algunos enfermos se colocan las sondas como pacientes externos y a continuación inician la alimentación gástrica en el transcurso de uno o dos días.

A medida que progresa la enfermedad, suelen ser de gran ayuda para el paciente y los familiares otros dispositivos, con frecuencia guiados por el médico y el terapeuta ocupacional. Incluyen una cama mecánica y adaptaciones estructurales en la casa que facilitan la entrada de una silla de ruedas y utilizar con seguridad el baño y la regadera o ducha y asimismo utensilios con mango grueso. A fin de conservar un sentido de independencia y garantizar la seguridad, tienen valor las ayudas para la deambulación con bastones simples (primero uno, después dos) seguidos de un andador (de preferencia con canastilla y asiento) y a continuación una silla de ruedas (manual o eléctrica).

A medida que la enfermedad pasa a la etapa final, tranquilizan mucho al paciente y los familiares el acceso fácil al neurólogo y, si se desea, las visitas regulares para asesoría. Con frecuencia se requiere cuidado tipo asilo en las últimas semanas de la enfermedad en pacientes que pueden cuidarse de otra manera en su casa, y deben utilizarse tanto como sea necesario morfina o fármacos similares y asimismo ansiolíticos a fin de aliviar la incomodidad, insuficiencia respiratoria y ansiedad de los últimos días.

Formas heredofamiliares de atrofia muscular progresiva

Estas diversas enfermedades conciernen sobre todo al neurólogo pediatra. Se comentan aquí porque se encuentran dentro de la categoría de degeneraciones sistémicas, con frecuencia de tipo heredofamiliar.

Atrofia muscular espinal La forma clásica de atrofia muscular espinal de tipo hereditario la describieron Werdnig en 1891 y 1894, Hoffmann en 1893, y alrededor de la misma época Thomsen y Bruce. Todos los casos publicados por estos autores eran lactantes. Sin embargo, análisis clínicos más detallados indicaron que este grupo no se delimitó de manera adecuada. Brandt, en su estudio de 112 pacientes daneses, encontró que en cerca de una tercera parte de los casos la debilidad estaba presente desde el nacimiento y en 97 de ellos el inicio ocurrió en el primer año de vida; en nueve pacientes la enfermedad no se reconoció sino hasta después del primer año de vida. En 1956, Walton y más tarde Wohlfart y colaboradores y Kugelberg y Welander (véase más adelante), identificaron variedades más leves de atrofia muscular espinal en las que el inicio puede presentarse entre los 2 y los 17 años de edad, e incluso permite caminar en la edad adulta. En un estudio de 52 pacientes, Byers y Banker los subdividieron en tres grupos de acuerdo con la edad de inicio; en un grupo la enfermedad se identificó al nacimiento o en el primer o segundo mes de vida; en el segundo, entre los 6 y 12 meses, y en el tercero, después del primer año de vida. De nuevo, en este último grupo no fue raro que los pacientes sobrevivieran hasta la adolescencia y la vida adulta. En unos cuantos casos de enfermedad de inicio tardío los síntomas de lesión del fascículo corticoespinal se conjuntaron y Bonduelle también incluyó algunos pacientes con arreflexia, pie cavo, signo de Babinski, movimientos coreiformes y retraso mental. En fecha reciente se introdujeron las designaciones AME I, II y III con base en la edad de inicio de la enfermedad (cuadro 39-7).

Aspectos genéticos de las atrofias musculares espinales La atrofia muscular espinal familiar que se inicia en la infancia y la niñez se hereda de manera preponderante con carácter autosómico recesivo. Todos los fenotipos de AME en niños se han mapeado en el mismo cromosoma: 5q11.2-13.3 (Brzustowicz y col.; Gilliam y col.; Munsat y col.). Las mutaciones relacionadas con AME afectan el gen en lo que se denomina sitio de "supervivencia de neurona motora" (SMN, por sus siglas en inglés). La proteína SMN participa en la formación de complejos proteína-RNA (llamados ribonucleoproteína y RNA pequeños) que son esenciales para el empalme génico. Dentro del locus SMN hay dos genes: SMN1, que genera una forma funcional completa, de longitud total, de SMN, y SMN2, que produce una SMN truncada, funcional parcialmente. Para tornar más complejo el tema, algunas personas tienen más de dos copias de SMN2. Como resultado, la pérdida de ambas copias de SMN1 puede causar AME muy grave en algunos individuos (en quienes sólo una copia de SMN2 compensa la pérdida de SMN1), en tanto que otros con múltiples copias de SMN2 presentan una enfermedad más leve. En consecuencia, la cantidad de proteína SMN1 y SMN2 determina la gravedad de la enfermedad. Hermanos afectados muestran patrones clínicos de enfermedad muy similares. Empero, el mismo error génico da lugar a fenotipos muy diferentes en distintas familias, de tal manera que la modificación de los atributos postranscripcionales o no genéticos debe tener un sitio. Con menos frecuencia, se han encontrado patrones de herencia autosómica dominante y ligada a X, por lo general, en adultos.

Manifestaciones clínicas del tipo Werdnig-Hoffmann clásico de inicio temprano; AME I La forma más frecuente de esta atrofia muscular espinal, el tipo infantil grave, es una enfermedad común que ocurre en 1 de cada 20 000 nacidos vivos. Después de la fibrosis quística, es la causa más frecuente de muerte por enfermedad de herencia recesiva. Lo característico en niños, cuyo parto suele ser normal, es la presencia desde el nacimiento de una debilidad poco habitual ("recién nacido flácido"). Algunas madres refieren que los movimientos fetales *in utero* son de menor intensidad que lo esperado o incluso están ausentes. En algunos casos la artrogriposis de los tobillos y las muñecas o la luxación de cadera se notan al nacimiento (pág. 1244). En estos niños la debilidad muscular suele ser generalizada desde el principio y por lo general la muerte sobreviene de manera prematura durante el primer año de vida. Otros lactantes parecen desarrollarse en forma normal durante varios meses antes que la debilidad sea evidente. En estos casos los músculos del tronco, la pelvis y los hombros son los primeros en afectarse de un modo desproporcionado, en tanto que los dedos y las manos, los dedos de los pies y los pies, así como los músculos craneales mantienen su movilidad. La *hipotonía* que acompaña a la debilidad, y ya que el desplazamiento pasivo de las

Cuadro 39-7
Clasificación de las atrofias musculares espinales (AME)

TIPO	PATRÓN DE HERENCIA	EDAD DE INICIO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PRONÓSTICO
AME I (infantil, de Werdnig-Hoffmann)	Autosómico recesivo	Pretérmino a 6 meses	Hipotonía del recién nacido ("niño flácido"), debilidad para la succión y la deglución, puede presentarse artrogriposis, incapacidad para sentarse	Pocos sobreviven después de 1 año
AME II (tipo intermedio)	Autosómico recesivo	6 a 15 meses	Debilidad proximal, fasciculaciones, temblor fino de las manos, incapacidad para pararse	Variable; suelen morir por complicaciones respiratorias
AME III (de Wohlfart-Kugelberg-Welander)	Autosómico recesivo o dominante	Primer año hasta la adolescencia	Retraso del desarrollo motor, debilidad proximal de las piernas	Evolución lenta y progresiva, pronóstico variable
Síndrome de Kennedy (atrofia bulboespinal)	Ligado a X (expansión de las repeticiones CAG), con menor frecuencia autosómica dominante	Inicio de la edad adulta	Atrofia distal o escapuloperoneal, debilidad bucofaríngea, ginecomastia, oligoespermia	Evolución lenta y progresiva
Enfermedad de Fazio-Londe	Autosómica recesiva, rara vez dominante	Niñez hasta la adolescencia temprana	Insuficiencia bulbar progresiva y respiratoria	Sobreviven varios años, insuficiencia respiratoria

regiones articuladas en las pruebas de tono muscular es más fácil de valorar que la fuerza de contracción en esta temprana edad, puede ser una característica clínica dominante. Como regla, los reflejos tendinosos están ausentes. El volumen de los músculos disminuye, pero el tejido adiposo que los recubre dificulta su valoración. Las fasciculaciones rara vez se observan, excepto a veces en la lengua. La percepción de los estímulos táctil y doloroso se reduce, y el desarrollo emocional y social suele ser acorde con la edad.

Conforme los meses pasan, la debilidad y la hipotonía avanzan en forma gradual y se diseminan a todos los músculos esqueléticos, salvo los oculares. La parálisis intercostal con cierto grado de colapso del tórax es la regla. Los movimientos respiratorios se tornan paradójicos (protrusión abdominal con retracción del tórax). El tono del llanto se agudiza y la succión y la deglución son cada vez menos eficientes. Estos niños son incapaces de sentarse, a menos que se les sostenga, y no pueden mantener la cabeza erguida sin apoyo. No pueden rodar sobre sí mismos ni sostener su peso con los pies. Su postura es característica: los brazos se abducen y flexionan a nivel del codo, en tanto que las piernas adoptan una “posición de rana” con rotación externa y abducción de las caderas, y flexión de éstas y las rodillas. Si se mueven contra la gravedad, todos los músculos continúan en contracción; es decir, hay paresia no parálisis. Incluso en la etapa final de la enfermedad, estos niños aparecen con la mirada atenta, alerta y dan respuestas.

La enfermedad sigue un curso de deterioro continuo. Los pacientes en quienes la enfermedad se evidencia después de varios meses de vida tienen una evolución un poco más lenta que aquellos en los que comienza *in utero* o al nacimiento. Algunos del primer grupo son capaces de sentarse, gatear e incluso caminar con ayuda; los casos de inicio tardío pueden sobrevivir varios años y aun alcanzar la adolescencia y la etapa temprana de la vida adulta, como se mencionó antes.

Los datos de laboratorio con valor confirmatorio son escasos. Las enzimas musculares en suero suelen ser normales y en casos raros elevadas. La EMG, si se realiza en una etapa tardía del desarrollo, muestra fibrilaciones, lo que comprueba que la debilidad se debe a desnervación. Los potenciales de la unidad motora disminuyen en número y, en los casos de evolución más lenta, algunos son más grandes de lo normal (potenciales gigantes o polifásicos que reflejan reinervación). Las velocidades de conducción de los nervios motores son normales o se encuentran en el límite normal inferior (en condiciones normales son más lentas en los lactantes que en los adultos). Los estudios electrofisiológicos tempranos también pueden dar resultados ambiguos.

Características histopatológicas La biopsia muscular después de un mes de edad muestra características típicas de la atrofia; estos cambios son muy difíciles de identificar poco después del nacimiento. Además de la atrofia por desnervación, las alteraciones esenciales se localizan en las células del asta anterior de la médula espinal y los núcleos motores del tallo cerebral inferior. El número de células nerviosas se reduce y muchas de las restantes se encuentran en diferentes etapas de degeneración; unas cuantas presentan cromatólisis e inclusiones citoplásmicas. No es inusual observar figuras de neurofagia. Hay sustitución de gliosis y degeneración secundaria en raíces y nervios. Otros sistemas de neuronas, incluso los fascículos corticoespinal y corticobulbar, permanecen intactos.

Diagnóstico diferencial El principal problema en el diagnóstico consiste en distinguir la enfermedad de Werdnig-Hoffmann de un conjunto de enfermedades que causan hipotonía y retraso del desarrollo motor en el recién nacido y el lactante. La lista de trastornos que imitan atrofia muscular espinal constituye una gran parte el diagnóstico diferencial del llamado *recién nacido flácido*. Con frecuencia se presentan en esta forma las miopatías congénitas (como se describe en el cap. 52), las glucogenosis y los trastornos del metabolismo de ácidos grasos. Las últimas afecciones se distinguen por la preservación de reflejos tendinosos y falta relativa de progresión de la debilidad muscular. Debido a la gravedad del diagnóstico, si hay alguna sospecha de atrofia muscular espinal, debe hacerse una biopsia de músculo. Esta última suele proporcionar el diagnóstico correcto si se estudia con detenimiento.

En ocasiones, es posible identificar en ciertas enfermedades metabólicas hereditarias trastornos clínicos más o menos similares a atrofias musculares espinales. Por ejemplo, Johnson y colaboradores describieron un paciente que comenzó a sentir debilidad de las piernas, calambres y fasciculaciones durante la adolescencia en lo que se comprobó que era una variante de deficiencia de hexosaminidasa A (GM_2) y la biopsia de mucosa rectal mostró células nerviosas con los cuerpos citoplásmicos membranosos de enfermedad de Tay-Sachs. Otros autores han publicado casos similares. Se observa asimismo un trastorno progresivo de neurona motora o nervios motores en la enfermedad por depósito de glucógeno que afecta las células del asta anterior. También sufren daño las fibras de nervios motores en las leucoencefalopatías metacromática y de cuerpo globoide, y ello puede ocurrir en adultos, asociado con paraproteinemia y mieloma múltiple, y como un proceso paraneoplásico.

Ciertas variedades de distrofia muscular, en especial la distrofia miotónica, que es dos veces más frecuente que la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, pueden manifestarse en el periodo neonatal e interferir con la succión y el desarrollo motor (cap. 52). Como regla, la debilidad no es tan grave o difusa como en la enfermedad de Werdnig-Hoffmann. La madre, pero no el niño, puede mostrar miotonía, sea que se la estimule en forma clínica o, si es más sutil, mediante registros electromiográficos (EMG). Asimismo, diversas polineuropatías pueden ocasionar distintos grados de debilidad importante en la niñez temprana. Por desgracia, en lo que se refiere a estas últimas, la edad de los pacientes no permite llevar a cabo las pruebas de sensibilidad adecuadas, pero a menudo las proteínas en CSF están elevadas. De nuevo, el diagnóstico es más fácil si se toma como base la biopsia de nerviomúsculo y la medición de las velocidades de conducción nerviosa. Estas últimas disminuyen, pero deben interpretarse con cautela porque el desarrollo de los axones y de la mielinización es incompleto durante el primer mes de vida. El estudio de EMG con aguja permite detectar signos sutiles de desnervación que no pueden diferenciarse con facilidad de los hallazgos propios de la atrofia muscular espinal. El estudio de los padres y hermanos puede descubrir una neuropatía subclínica oculta. La poliomiositis de la infancia también puede simular tanto distrofia muscular como enfermedad de motoneurona (pág. 1205).

El retraso mental con flacidez, más que espasticidad, de las extremidades es otra categoría mayor de la enfermedad que debe distinguirse. Asimismo, es posible que ciertas polioencefalopatías y leucodistrofias debiliten los músculos y supriman los reflejos tendinosos, pero por lo general hay evidencia de lesión cerebral. Lo mismo puede decirse del síndrome de Down, el cretinismo y la acondroplasia. Para finalizar, un niño muy enfermo con enfermedad celiaca, fibrosis quística y otras enfermedades crónicas puede ser hipotónico al punto de simular una enfermedad neuromuscular. El habla no suele retrasarse y los reflejos tendinosos se mantienen en estos estados de enfermedad médica pura, mientras la fuerza se recupera conforme el problema médico se corrige.

Un grupo de casos de hipotonía y subdesarrollo motor no puede clasificarse aun después del estudio detallado del “niño flácido”. El término *amiotonía congénita* (Oppenheim) que se aplicaba a todo este grupo ahora se considera obsoleto. Walton acuñó el término *hipotonía congénita benigna* para referirse a los pacientes que presentan flacidez de las extremidades en la lactancia y retraso de las pautas de desarrollo como sentarse y caminar, y que mejoran de manera gradual, algunos por completo y otros de manera parcial. Ninguno de estos términos sirve para los fines de un diagnóstico preciso. Es probable que entre este grupo se encuentren otros ejemplos de miopatía congénita que aún no se diferencian mediante técnicas histoquímicas, ultraestructurales y genéticas modernas.

Atrofia muscular espinal proximal crónica de la infancia y la juventud (síndrome de Wohlfart-Kugelberg-Welander) Es un trastorno un tanto diferente de la atrofia muscular espinal heredofamiliar que, como su nombre lo indica, afecta sobre todo los músculos

proximales y las extremidades, y progresa con lentitud. A mediados del decenio de 1950, Wohlfart y Kugelberg, y Welander diferenciaron este trastorno de las otras formas de enfermedad del sistema motor y de la distrofia muscular. En cerca de la tercera parte de los casos el inicio ocurre antes de los dos años de edad y en 50% entre los 3 y los 18 años. Predominan los varones, en particular entre pacientes con las formas de inicio juvenil y la vida adulta. La forma ordinaria de transmisión es a través de un gen autosómico recesivo, pero también se describen familias con herencia dominante y ligada al sexo.

La enfermedad comienza de manera insidiosa, con debilidad y atrofia de los músculos de la cintura pélvica y proximales de las piernas, a lo que sigue afección de los músculos de la cintura escapular y proximales de los brazos. A diferencia de la forma esporádica de la atrofia muscular espinal, la variedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander es simétrica en ambos lados desde el principio y sólo se observan fasciculaciones en la mitad de los casos. Por último, se afectan los músculos distales de las extremidades y los reflejos tendinosos se pierden. La musculatura bulbar y los fascículos corticoespinales se conservan indemnes, aunque en casos raros se informan signo de Babinski y oftalmoplejía relacionada (al parecer nerviosa).

La presencia de fasciculaciones y los hallazgos de EMG y biopsia muscular —todos los cuales muestran las anomalías características de la atrofia neural— permiten la distinción de la distrofia muscular. Los casos examinados *post mortem* muestran pérdida y degeneración de las células del asta anterior.

La enfermedad progresa con mucha lentitud y algunos pacientes sobreviven hasta la senectud sin incapacidades graves. En general, cuanto más temprano es el inicio, menos favorable el pronóstico; sin embargo, incluso los pacientes afectados con mayor gravedad conservan la capacidad para caminar durante por lo menos 10 años después de la presentación del padecimiento. Desde luego, es difícil establecer una distinción firme entre estos casos de enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander y ciertos casos leves de enfermedad de Werdnig-Hoffmann con inicio en la lactancia tardía y la infancia temprana y supervivencia prolongada (Byers y Banker).

Síndrome de Kennedy (atrofia muscular bulboespinal ligada a X) Kennedy describió por primera vez un patrón poco habitual de *signos de atrofia distal con predominio bulbar* y, con menor frecuencia, parálisis ocular. El momento de inicio varía desde la niñez hasta la edad adulta, pero la mayoría de los pacientes se encuentra en el tercer decenio de la vida cuando los síntomas neurológicos surgen. La mayoría de los casos presenta un patrón ligado a X y, un menor número, un patrón autosómico dominante. Los músculos proximales del hombro y la cadera son los primeros en afectarse por la debilidad y la atrofia, seguidos por disartria y disfagia en cerca de la mitad de los pacientes. Con frecuencia aparecen calambres musculares antes que la debilidad muscular sea evidente. Se dice que las fasciculaciones faciales son características. Los reflejos tendinosos suelen disminuir e incluso desaparecer; en casi todos los pacientes se observa neuropatía sensorial leve. En la familia descrita por Kaeser, en la que 12 de sus miembros en cinco generaciones estaban afectados, el patrón de debilidad muscular se localizó en la región hombro-caña de la pierna, es decir, escapuloperoneal, razón por la que puede confundirse con distrofia muscular. En dos terceras partes de los casos la atrofia muscular se relaciona con ginecomastia (esta característica puede identificarse primero en los hombres afectados en una descendencia), oligoespermia y a veces diabetes. La concentración de CK se incrementa, en ocasiones hasta 10 veces, y los estudios fisiológicos muestran tanto desnervación y reinervación como algunos indicios de neuropatía sensorial leve.

Igual que en la enfermedad de Huntington y algunas de las atrofias espinocerebelosas, el defecto genético es una expansión CAG, en este caso en el gen que codifica para el receptor de andrógeno en el brazo corto del cromosoma X (La Spada y col.; véase cuadro 39-7). En realidad, la primera enfermedad de poliglutamina publicada fue la del síndrome de Kennedy. Secuencias alargadas se correlacionan con una edad de inicio más temprana (anticipación, como en la enfermedad de Huntington) pero no tienen relación con la gravedad de la enfermedad. Se han encontrado receptores de andrógeno en neuronas motoras de la médula espinal; de hecho, la subpoblación de neuronas motoras susceptible tanto a síndrome de Kennedy como ELA expresa receptores de andrógeno en la superficie en abundancia, pero aún no se aclara si ello tiene importancia patogénica directa. También se informan las inclusiones neuronales descritas en fecha reciente, que se consideran agrupamientos de secuencias de proteína poliglutamina de longitud anormal que corresponden a la expansión de CAG. Se conoce un informe de una familia con un fenotipo bulboespinal sin la expansión CAG (Paradiso y col.). Otras características, como atrofia óptica y neuronopatía sensitiva, estaban presentes en algunos miembros. El diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas genéticas para demostrar el alargamiento de la secuencia de repetición de trinucleótido. El diagnóstico prenatal y la identificación de los portadores femeninos también es posible mediante pruebas genéticas.

Parálisis bulbar progresiva de la niñez (síndrome de Fazio-Londe) En 1892 Fazio y en 1893 Londe describieron el desarrollo de un tipo de parálisis bulbar progresiva en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Refirieron un tipo de parálisis progresiva que afectaba la cara, la lengua, la faringe, la laringe y en algunas ocasiones los músculos oculares. La enfermedad suele presentarse con estridor y síntomas respiratorios, seguidos de diplejía facial, disartria, disfagia y disfonía. Dichas manifestaciones se acentúan hasta el momento de la muerte algunos años después del inicio. Unos cuantos pacientes desarrollan en forma tardía signos corticoespinales y a veces parálisis ocular. También se observa debilidad maxilar y oculomotora, y un caso experimentó sordera progresiva. La enfermedad es rara; la bibliografía médica sólo consigna 24 casos desde 1992 (McShane y col.). Su patrón de herencia es autosómico dominante, como en el caso original de Fazio, y rara vez ligado a X, pero es más probable que sea autosómico recesivo. El estudio histopatológico muestra pérdida de motoneuronas en los núcleos hipogloso, ambiguo, facial y motor del trigémino. En algunos casos esporádicos las células nerviosas del núcleo oculomotor también disminuyen. Esta enfermedad, que se observa muy pocas veces, debe diferenciarse de la miastenia grave, el glioma pontomedular y la esclerosis múltiple del tallo cerebral.

Formas hereditarias de paraplejía espástica

Paraplejía espástica hereditaria (enfermedad de Strümpell-Lorrain) Esta enfermedad fue descrita por Seeligmuller en 1874 y más tarde por Strümpell en Alemania y Lorrain en Francia; en la actualidad se identifica en casi todo el mundo. El patrón de herencia suele ser autosómico dominante, menos a menudo recesivo (en una familia se demostró herencia ligada a X), y el inicio puede producirse a cualquier edad, desde la infancia hasta la senectud. Harding dividió la enfermedad en dos variantes: la más frecuente comienza antes de los 35 años de edad con una evolución muy prolongada y la otra tiene un inicio tardío (entre los 40 y los 60 años); a menudo el último tipo muestra pérdida sensitiva, síntomas urinarios y temblor cinético.

El cuadro clínico es de desarrollo gradual de debilidad espástica de las piernas con aumento de las dificultades para caminar. Los reflejos tendinosos son hiperactivos y los plantares, extensores. En la forma pura de la enfermedad las funciones sensitivas y nerviosas de otros tipos están intactas. Si el inicio ocurre durante la infancia, como en muchos casos, sobreviene un problema ortopédico común

de arqueo y acortamiento de los pies así como acortamiento de los músculos de la pantorrilla (seudocontractura) que fuerza al niño o adolescente a "caminar sobre las puntas de los pies". Éste es un problema ortopédico común y quizá requiera corrección quirúrgica. En niños, las piernas parecen subdesarrolladas y tanto en ellos como en adultos se adelgazan en forma marcada. En algunas ocasiones, las rodillas están en flexión ligera; en otras, las piernas están extendidas por completo (*genu recurvatum*) y en aducción. La debilidad es variable y difícil de valorar. La función esfinteriana suele mantenerse. Se informa una pérdida sensitiva sutil de los pies. Los brazos se afectan en grados variables. En algunos casos parecen estar afectados aunque los reflejos tendinosos son muy vivos. En otros, las manos están rígidas, los movimientos son torpes y el habla es algo disártrica. La conjunción de hallazgos como nistagmo, parálisis oculares, atrofia óptica, degeneración macular pigmentaria, ataxia (tanto cerebelosa como sensitiva), polineuropatía sensorimotora, ictiosis, degeneración cutánea en manchas, epilepsia y demencia se describe en familias aisladas (véase más adelante).

Los pocos estudios patológicos disponibles demuestran que, además de la degeneración de los fascículos corticoespinales por toda la médula espinal, hay adelgazamiento de las columnas de Goll (gráciles), en especial en las regiones lumbosacras, y de los fascículos espinocerebelosos, aun cuando no se identifican anomalías sensitivas durante la vida. Estos fueron los hallazgos patológicos descritos por Strümpell en su informe original (1880) de dos hermanos con paraplejía espástica; uno de ellos tenía además un síndrome cerebeloso, pero tampoco en estos casos se observaron anomalías sensitivas. También se informa reducción en el número de células de Betz y del asta anterior.

Aspectos genéticos de la paraplejía espástica hereditaria Varias mutaciones genéticas han dado lugar a esta enfermedad. Para la época en que se escribió este capítulo, hay 23 locus HSP (10 dominantes, nueve recesivos, cuatro ligados a X) y 11 genes HSP (véase cuadro 39-8). La forma autosómica dominante no complicada común de la enfermedad se vincula con los cromosomas 2p, 8q, 14q y 15q, y la más frecuente es la variedad 2p; la variedad recesiva se vinculó con 8p, 15q (el tipo recesivo más frecuente) y 16q. Algunos de los tipos recesivos tienen la característica rara de presentar adelgazamiento del cuerpo calloso. La variedad común, dependiente de una mutación en el cromosoma 2p, da por resultado una gran variabilidad de presentaciones clínicas dentro de las familias y entre ellas (véase Nielsen y col.). Los tipos raros ligados a X se acompañan de mutaciones en el brazo largo de dicho cromosoma, una de las cuales es una variante alélica del gen Pelizaeus-Merzbacher.

En unas pocas de estas genealogías se identificaron los genes que causan la enfermedad. Por ejemplo, la forma más común se debe a mutaciones en el gen *espastín,* que codifica una proteína de membrana. Rara vez, la mutación causal se encuentra en el gen de metaloproteasa *paraplejina* en la membrana mitocondriásica; se propuso que este defecto deteriora la fosforilación oxidativa. Fink revisó la genética de las paraplejías espásticas hereditarias.

Diagnóstico diferencial En el diagnóstico de este trastorno siempre debe considerarse un tumor indolente de la médula espinal o del agujero magno, así como espondilosis cervical, esclerosis múltiple (éste fue el diagnóstico clínico en los casos originales de Strümpell), malformación de Chiari, compresión de la médula por diversas malformaciones óseas congénitas en la unión craneocervical y otras mielitis crónicas, entre ellas lupus eritematoso, sarcoidosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), suprarrenomieloneuropatía, esclerosis lateral primaria (descrita antes) y paraparesia espástica tropical (causada por HTLV-1).

Variantes de la paraplejía espástica familiar El material de neurología publicado consigna gran número de descripciones de paraplejía espástica familiar combinada con otras anomalías neurológicas. Algunos de los síndromes se desarrollan al principio de la vida, en conjunto con grados moderados de retraso mental. En éstos, el resto del cuadro neurológico aparece muchos años después del nacimiento y es progresivo. En la revisión reciente de Gout y colaboradores el lector podrá obtener cierta idea del número de estos síndromes "más paraplejía hereditaria" y de las diversas combinaciones en las que se encuentran. También en estos casos es imposible describir cada uno de estos síntomas con detalle. La siguiente lista incluye las entidades que se conocen mejor. Pero si se pretende que el término *paraplejía espástica hereditaria* tenga un significado neurológico, debe aplicarse de modo exclusivo a la forma pura más o menos rara del síndrome progresivo. Los casos "atípicos" más comunes o "sindrómicos" —con amiotrofia, ataxia cerebelosa, temblores, distonía, atetosis, atrofia óptica, degeneración retiniana, amencia y demencia— deben considerarse en un grupo distinto y su identidad mantenerse para fines nosológicos hasta que se cuente con información bioquímica y genética que explique su patogénesis. Fink resumió las mutaciones génicas que se encuentran en algunos de los tipos variantes, pero —igual que en todas las variedades de paraplejía espástica hereditaria no compli-

Cuadro 39-8
Defectos genéticos asociados con paraplejía espástica hereditaria (HSP)

GENÉTICA	NOTACIÓN	CROMOSOMA	GEN	EDAD DE INICIO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIVERSAS
AD	3A	14q11	Atlastina	Infancia	Proteína de unión al guanilato
AD	4	2p22	Espastina	Segundo decenio	40 a 50% de HSP; se une a microtúbulos
AD	6	15q11	NIPA1	Adolescencia	Proteína de la membrana de Golgi
AD	10	12q13	KIF5A	Infancia	Cadena pesada de cinesina: proteína motora
AD	13	2q24	Proteína de choque térmico	Edad adulta	Ubicado en la matriz mitocondrial
AD	17	11q13	Seipina (BSCL2)	Variable	Síndrome de Silver: HSP con emaciación de las manos, pies
AR	7	16q24	Paraplejina	Edad adulta	Chaperón mitocondrial y metaloproteasa; atrofia óptica, neuropatía, miopatía
AR			Espartina		HSP con emaciación de los miembros distales, manos, pies
AR	21	15q22	Maspardina	Adolescencia tardía	Proteína endosómica implicada en el transporte de proteínas
XR	1	Xq28	Molécula de adhesión de la célula L1	Lactancia	Retraso mental, hidrocefalia, hipoplasia callosa, espasticidad
XR	2	Xq22	Proteína proteolípida XR	Lactancia Infancia	Afección cognoscitiva, espasticidad, ataxia HSP

cada— no se conocen los mecanismos de la pérdida neuronal. De estos casos deben separarse todos los tipos congénitos no progresivos de diplejía espástica y atetosis. La siguiente lista incluye las entidades mejor conocidas:

1. *Paraplejía espástica hereditaria con síntomas espinocerebelosos y oculares (síndrome de Ferguson-Critchley)*. Este síndrome se caracteriza por trastornos de la mirada, atrofia óptica, ataxia cerebelosa y paraparesia espástica. Son más impresionantes las manifestaciones de la ataxia espinocerebelosa que inicia durante el cuarto y el quinto decenios de la vida acompañada de debilidad de las piernas, trastornos del humor, llanto y risas patológicos, disartria y diplopía, disestesias de las extremidades y control vesical deficiente. Los reflejos tendinosos están intensificados, con signo de Babinski bilateral. La sensación disminuye en la parte distal de las extremidades. Todo el cuadro se parece a la esclerosis múltiple. En otros casos son más impresionantes las características extrapiramidales a lo largo de varias generaciones de una familia; tales casos se superponen con los síndromes que siguen.
2. *Paraplejía espástica hereditaria con signos extrapiramidales*. Temblores de acción y estáticos, rigidez parkinsoniana, movimientos distónicos de la lengua y atetosis de las extremidades pueden encontrarse en combinación con paraplejía espástica. Gilman y Romanul revisaron la bibliografía referente al tema. En la experiencia de los autores la combinación más frecuente es el cuadro de parkinsonismo con debilidad espástica y otros signos corticoespinales.
3. *Paraplejía espástica hereditaria con atrofia óptica*. Esta combinación se conoce como *síndrome de Behr* o *síndrome de atrofia óptica y ataxia*, puesto que los signos cerebelosos suelen sumarse. Algunos de los miembros de la gran familia informada por Bruyn y Went también sufrían atetosis. El síndrome se transmite como rasgo autosómico recesivo, con inicio en la lactancia y progreso lento.
4. *Paraplejía espástica hereditaria con degeneración macular (síndrome de Kjellin)*. Paraplejía espástica con amiotrofia, oligofrenia y degeneración retiniana central constituyen este síndrome descrito en 1959 por Kjellin. Aunque el retraso mental es estacionario, la debilidad espástica y los cambios retinianos inician de manera tardía y son progresivos. Se denomina *síndrome de Barnard-Scholz* cuando se añade oftalmoplejía.
5. *Paraplejía espástica hereditaria con retraso mental o demencia*. Muchos niños con paraplejía espástica progresiva experimentan retraso mental desde el principio de la vida o parecen sufrir regresión mental conforme otros síntomas neurológicos se desarrollan. Los ejemplos de este síndrome y sus variantes son muy numerosos para incluirse aquí, pero pueden encontrarse en la revisión de Gilman y Romanul. El *síndrome recesivo de Sjögren-Larsson,* con debilidad espástica de las piernas que inicia en la lactancia en relación con retraso mental, se mantiene un poco aparte a causa de la ictiosis acompañante.
6. *Paraplejía espástica hereditaria con polineuropatía*. Los autores observaron a varios pacientes en los que una polineuropatía sensorimotora se combinó con signos inconfundibles de enfermedad corticoespinal. El inicio se produjo en la infancia o la adolescencia, y la incapacidad progresó hasta el punto en que el paciente quedó confinado a una silla de ruedas al principio de la edad adulta. En dos de los casos la biopsia del nervio safeno externo reveló una polineuropatía hipertrófica típica; en un tercer caso sólo se observó agotamiento de las grandes fibras mielínicas. El síndrome recuerda la mieloneuropatía de la suprarrenoleucodistrofia.
7. *Paraparesia espástica con agotamiento muscular distal (síndrome de Broyer)*. Este trastorno se transmite como rasgo autosómico recesivo. Inicia en la infancia con amiotrofia en las manos seguida por espasticidad y contracturas de las extremidades inferiores. Pueden añadirse signos cerebelosos (leves), atetosis y sordera.

SÍNDROME DE CEGUERA PROGRESIVA (Cap. 13)

Existen dos clases principales de ceguera progresiva en niños, adolescentes y adultos: neuropatía óptica progresiva y degeneración retiniana (pigmentaria tapetorretiniana). Desde luego son muchas las anomalías congénitas y las enfermedades de la retina que inician en la lactancia y ocasionan ceguera y microftalmía. Algunas de las que encierran interés neurológico se describieron con brevedad en relación con las paraplejías espásticas hereditarias y en el capítulo 13.

Atrofia óptica hereditaria de Leber

Aunque la amaurosis familiar se conocía ya a principios del siglo XVIII, en 1871, Leber ofreció la descripción definitiva de esta enfermedad y la rastreó a través de muchas genealogías. Los estudios familiares de Nikoskelainen y colaboradores indican que todas las hijas de madres portadoras se convierten también en portadoras, un tipo de transmisión determinado por la herencia del DNA mitocondriásico defectuoso de la madre (Wallace y col.). Algunas de las variaciones clínicas se describen en una revisión extensa de la atrofia óptica hereditaria de Leber efectuada por el grupo del *National Hospital* en Londres. La presencia de una anomalía del DNA mitocondriásico patógena fue común a todos sus casos (Riordan-Eva y col.), pero ésta puede ocurrir en cualquiera de varios sitios (pág. 841). Por ello, la atrofia óptica de Leber se añadió a la lista creciente de enfermedades mitocondriásicas que se discuten como grupo en el capítulo 37.

En la mayoría de los pacientes la pérdida visual comienza entre los 18 y 25 años, pero son mucho más amplios los límites de edad de inicio. Por lo general, la pérdida visual comienza de manera insidiosa y con evolución subaguda, pero puede evolucionar rápidamente, lo que sugiere una neuritis retrobulbar; más aún, en estos últimos casos la pérdida visual puede acompañarse de molestia en el ojo o la frente, igual que sucede en la enfermedad desmielinizante. Algunos investigadores informan fenómenos visuales subjetivos. Ambos ojos suelen afectarse al mismo tiempo, aunque en algunos casos se afecta primero uno, y el otro le sigue después de un intervalo de varias semanas o algunos meses. Casi en todos los pacientes el segundo ojo se afecta dentro del año siguiente al primero. En el ojo indemne, las anomalías de los potenciales evocados visuales pueden preceder al trastorno de la agudeza visual (Carroll y Mastaglia).

Una vez que comienza, la pérdida visual progresa durante un periodo de semanas a meses. De manera característica la visión central se afecta antes que la periférica y durante una etapa pueden demostrarse con facilidad escotomas centrales bilaterales. Muy al principio la percepción de los colores azul y amarillo es deficiente, en tanto que el rojo y el verde se preservan en grado relativo. Sin embargo, en las etapas más avanzadas los pacientes son totalmente ciegos a los colores. Más adelante puede agregarse constricción de los campos visuales. Al principio puede haber tumefacción e hiperemia de los discos, pero pronto éstos se vuelven atróficos. La vasculopatía peripapilar, consistente en tortuosidad de los vasos sanguíneos y cortocircuitos arteriovenosos, es un cambio estructural primario y se presenta también en los descendientes asintomáticos de las mujeres portadoras.

Conforme los síntomas visuales se desarrollan, la angiografía con fluoresceína muestra cortocircuitos en el lecho vascular anormal, con reducción del llenado de los capilares del fascículo papi-

lomacular. Aunque los pacientes quedan con escotomas centrales densos, tiene cierta importancia que el trastorno visual rara vez es completo; en algunos casos ocurre una estabilización relativa de la función visual. Unos cuantos pueden experimentar mejoría sorprendente.

El examen de las lesiones de los nervios ópticos revela degeneración de las partes centrales de los mismos desde la papila hasta los cuerpos geniculados externos, es decir, los fascículos papilomaculares se afectan de manera particular. Es posible que los cilindroejes y la mielina degeneren juntos, como cabría esperar a partir de la pérdida de células nerviosas en la capa superficial de la retina. Los tejidos glial astrocítico y endoneural fibroblástico conjuntivo se incrementan. En la actualidad se dispone de pruebas para las tres mutaciones principales que originan el trastorno.

Las consideraciones principales en el diagnóstico diferencial son atrofia óptica congénita (de la que se conocen formas recesiva y dominante), neuritis retrobulbar y neuropatía óptica nutricional.

Retinitis pigmentosa

Esta abiotrofia retiniana notable, conocida a partir de la invención del oftalmoscopio por Helmholtz en 1851, suele comenzar durante la infancia y la adolescencia. A diferencia de la atrofia óptica de Leber, que afecta sólo la tercera neurona de la cadena neuronal visual, la retinitis pigmentosa lesiona todas las capas retinianas, tanto el neuroepitelio como el epitelio pigmentario (véase fig. 13-1). Leber propuso el término *degeneración tapetorretiniana* para esta combinación, que pensó preferible al de *retinitis pigmentosa* puesto que no hay evidencias de inflamación. La incidencia de este trastorno es dos a tres veces mayor en los varones. La herencia es más a menudo autosómica recesiva que dominante; en la primera, la consanguinidad desempeña una función importante e incrementa la probabilidad de la enfermedad cerca de 20 veces. También se conocen tipos ligados al sexo. Se estima que 100 000 estadounidenses padecen esta enfermedad.

Una forma de retinitis pigmentosa está vinculada a mutaciones en el gen para la proteína opsina de las células en bastón fotosensibles (que, en combinación con la vitamina A, forma rodopsina). Cuando en el ojo normal la luz llega a la rodopsina, la opsina libera vitamina A y ello inicia la secuencia de cambios que activan los bastones. Como una consecuencia de la anormalidad génica, en la retinitis pigmentosa está reducida la cantidad de opsina y rodopsina; estas mutaciones de la opsina son de manera típica sustituciones de un aminoácido (Dryja y col.).

El primer síntoma suele ser un trastorno de la visión crepuscular (nictalopía). Los campos visuales tienden a retraerse bajo la luz mortecina; pero conforme la enfermedad progresa, sobreviene con lentitud un trastorno visual permanente en todos los grados de iluminación. Las zonas perimaculares tienden a ser las primeras y las más gravemente afectadas, lo que origina escotomas anulares parciales o completos. Más tarde se establece la pérdida periférica. Por lo general ambos ojos se afectan al mismo tiempo, pero se registran casos en los que un ojo se afectó primero y en grado más grave. La visión de los colores se pierde de manera más o menos tardía. La actividad eléctrica de la retina (según se mide con el electrorretinograma) se extingue, en contraste con la atrofia óptica del tipo de Leber, en la que se retiene.

El examen oftalmoscópico muestra la tríada característica de depósitos pigmentarios que asumen la configuración de corpúsculos óseos, vasos atenuados y palidez de los discos ópticos. El pigmento se debe a la acumulación de células epiteliales que migran desde la capa pigmentaria hacia las partes superficiales de la retina conforme los bastoncillos se degeneran. El cambio pigmentario deja indemne sólo la fóvea, de modo que al final el paciente percibe el mundo como si lo mirara a través de tubos estrechos.

Los numerosos y variados síndromes con los que la retinitis pigmentosa puede relacionarse son oligofrenia, obesidad, sindactilia e hipogonadismo (síndrome de Bardet-Biedl); hipogenitalismo, obesidad y deficiencia mental (síndrome de Laurence-Moon); ataxia de Friedreich y otros tipos de ataxias espinocerebelosas y cerebelosas; paraplejía espástica y cuadriplejía con síndrome de Laurence-Moon; amiotrofia neurológica, miopía y ceguera a los colores; polineuropatía y sordera (enfermedad de Refsum); sordomudez; síndrome de Cockayne y enfermedad de Bassen-Kornzweig, y diversas enfermedades mitocondriásicas, en particular los síndromes de oftalmoplejía externa progresiva y el de Kearns-Sayre.

El diagnóstico diferencial incluye la forma de Batten de degeneración cerebrorretiniana, la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher y la enfermedad de Gaucher, así como diversas formas de lipofuscinosis ceroide e infecciones retinianas como sífilis, toxoplasmosis y enfermedad de inclusión citomegálica.

En muchos casos el resultado es la ceguera virtual, pero en otros la insuficiencia visual se detiene poco antes. Es dudoso que los diversos modos de tratamiento propuestos (simpatectomía, esteroides, vitaminas A y E, coenzima Q_{10}) tengan algún efecto para detener el progreso de la enfermedad.

Enfermedad de Stargardt

Es una degeneración macular simétrica bilateral de progreso lento que Stargardt distinguió de la retinitis pigmentosa en 1909. En esencia es una degeneración o distrofia (término preferido por Waardenburg) tapetorretiniana hereditaria (por lo general autosómica recesiva), con inicio entre los 6 y los 20 años de edad, rara vez más tarde, y que resulta en pérdida de la visión central. La región macular se vuelve de color grisáceo o amarillo pardusco con manchas pigmentarias y los campos visuales muestran un escotoma central. La periferia de la retina se torna distrófica más tarde. La lesión se visualiza bien mediante angiografía con fluoresceína, que descubre un patrón casi patognomónico de "coroide oscuro". La actividad en el electrorretinograma está disminuida o ausente. Tanto la enfermedad de Stargardt con patrón de herencia dominante como la distrofia de bastones-conos de muy estrecha relación se vinculan con un defecto sobre los cromosomas 6p en algunas familias y 13q en otras; la variedad recesiva menos frecuente se localiza sobre el cromosoma 1p. En el primer tipo, diversos errores genéticos codifican para una proteína transportadora (denominada ABCR) del fotorreceptor.

Esta enfermedad, con su pérdida selectiva de la función de los conos, es en cierto sentido lo contrario de la retinitis pigmentosa. Según Cohan y colaboradores puede acompañarse de epilepsia, síndrome de Refsum, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Bassen-Kornzweig o síndrome de Sjögren-Larsson o degeneración espinocerebelosa y otras formas de degeneración cerebelosa y paraplejía familiar.

SÍNDROME DE SORDERA PROGRESIVA (Cap. 15)

Existe un grupo impresionante de atrofias cocleovestibulares progresivas hereditarias que se relacionan con las atrofias y las degeneraciones del sistema nervioso. Fueron el tema de una revisión informativa de Konigsmark y se resumen enseguida. Estos síndromes neuROotológicos deben colocarse dentro del grupo de las cinco enfermedades que afectan en forma exclusiva los nervios auditivo y vestibular: sordera nerviosa progresiva dominante, pérdida de la audición de baja frecuencia dominante, pérdida de la audición de frecuencia media dominante, sordera nerviosa de inicio temprano ligada al sexo y crisis de vértigo y pérdida de la audición hereditarios. La última enfermedad tiene interés especial para los neurólogos porque afecta tanto el equilibrio como la audición.

Cabe señalar que en 70% de los casos de sordera hereditaria, no hay otras anormalidades somática o neurológica. Hasta la fecha, se han identificado tres mutaciones autosómicas separadas en relación con este tipo de sordera hereditaria pura "no sindrómica", de las cuales la más común se encuentra, como se comenta en el capítuo 15, en el gen de conexina. En una de tales familias, originaria de Costa Rica, el gen codifica para la proteína que regula la polimerización de la actina, el principal componente del citoesqueleto de las células vellosas del oído interno (véase la revisión de Pennisi). En fecha más reciente diversas enfermedades mitocondriásicas se relacionaron tanto con sordera pura como con diversos síndromes mitocondriásicos mejor caracterizados (véase cap. 37). La edad de inicio de la sordera en estas formas puras es muy variable, casi siempre la edad adulta.

Pérdida de la audición hereditaria con enfermedades retinianas Konigsmark dividió esta categoría global en tres subgrupos: pacientes con retinitis pigmentosa típica, los que tienen atrofia óptica de Leber y los que experimentan otros cambios retinianos.

En cuanto a la retinitis pigmentosa, se reconocen cuatro síndromes en los que se presenta combinada: con pérdida congénita de la audición (síndrome de Usher); con polineuropatía (síndrome de Refsum); con hipogonadismo y obesidad (síndrome de Alstrom), y con enanismo, retraso mental, senilidad prematura y dermatitis fotosensible (síndrome de Cockayne).

La pérdida auditiva hereditaria con atrofia óptica constituye la parte central de los siguientes cuatro síndromes: atrofia óptica dominante, ataxia, debilitamiento muscular y pérdida progresiva de la audición (enfermedad de Sylvester); atrofia óptica recesiva, polineuropatía y pérdida nerviosa de la audición (síndrome de Rosenberg-Chutorian); atrofia óptica, pérdida de la audición y diabetes mellitus juvenil (síndrome de Tunbridge-Paley), y degeneración opticococleodentada con atrofia óptica, pérdida de la audición, cuadriparesia y retraso mental (síndrome de Nyssen-van Bogaert).

La pérdida auditiva se observa también con otros cambios retinianos, dos de los cuales deben mencionarse: enfermedad de Norrie con malformación retiniana, pérdida de la audición y retraso mental (degeneración oculoacusticocerebral), y enfermedad de Small con pérdida auditiva recesiva, retraso mental, estrechamiento de los vasos retinianos y atrofia muscular. En el primer tipo el niño nace ciego, con una masa retiniana vascularizada blanca por detrás de un cristalino transparente; más tarde éste y la córnea se opacan. Los ojos son pequeños y el iris está atrófico. En la última enfermedad los fondos muestran vasos tortuosos, telangiectasias y desprendimiento de la retina. La naturaleza de la debilidad muscular generalizada progresiva aún no se determina.

Pérdida de la audición hereditaria con enfermedades del sistema nervioso La sordera hereditaria acompaña a una enfermedad degenerativa de los sistemas nerviosos periférico o central en diversos trastornos. Los que se relacionan con encefalopatías mitocondriásicas ya se mencionaron. Los otros de importancia con patrón autosómico incluyen los siguientes:

1. *Pérdida de la audición hereditaria con epilepsia*. El trastorno convulsivo es sobre todo de tipo mioclónico. En una forma que se hereda de manera dominante, el fotomioclono se relaciona con deterioro mental, pérdida auditiva y nefropatía (enfermedad de Hermann). En la enfermedad de May-White, que también se hereda como rasgo autosómico dominante, la pérdida de la audición se acompaña de mioclono y ataxia. Asimismo se observa sordera congénita y epilepsia crónica leve de tipo recesivo (enfermedad de Latham-Monro).
2. *Pérdida de la audición hereditaria y ataxia*. En este caso Konigsmark pudo delinear cinco síndromes; los primeros dos muestran un patrón dominante de herencia y los últimos tres un patrón recesivo: piebaldismo, ataxia y pérdida nerviosa de la audición (síndrome de Telfer); pérdida de la audición, hiperuricemia y ataxia (síndrome de Rosenberg-Bergstrom); ataxia y pérdida progresiva de la audición (síndrome de Lichtenstein-Knorr); ataxia, hipogonadismo, deficiencia mental y pérdida de la audición (síndrome de Richards-Rundle), y ataxia, retraso mental, pérdida de la audición y cambios pigmentarios en la piel (síndrome de Jeune-Tommasi).
3. *Pérdida de la audición hereditaria y otros síndromes neurológicos* (cuadro 15-1). Éstos incluyen neuropatía radicular sensitiva heredada de manera dominante (de Denny-Brown); polineuropatía progresiva, cifoescoliosis, atrofia cutánea y defectos de los ojos (miopía, cataratas, retinitis pigmentosa atípica), quistes óseos y osteoporosis (síndrome de Flynn-Aird); polineuropatía y nefritis crónica (síndrome de Lemieux-Neemeh); dolor, asimbolia e impercepción auditiva congénitas (síndrome de Osuntokun), y parálisis bulbopontina (debilidad facial, disartria, disfagia y atrofia de la lengua con fasciculaciones) con pérdida auditiva nerviosa progresiva. Este último síndrome inicia a los 10 y a los 35 años de edad; el patrón de herencia es autosómico recesivo. La enfermedad progresa hasta la muerte. Es similar a la parálisis bulbar hereditaria progresiva de Fazio-Londe excepto por la sordera progresiva y la pérdida de las respuestas vestibulares. Por desgracia, en la mayor parte de estos síndromes no hay datos relacionados con la función laberíntica.

Los detalles de todos estos síndromes se encuentran en la revisión de Konigsmark. Los síndromes se listan en el cuadro 15-1 (pág. 254) y se resumen aquí con objeto de incrementar la percepción de gran número de enfermedades neurológicas hereditarias de las que brinda indicios la identificación de trastornos de las funciones auditivas y laberínticas.

BIBLIOGRAFÍA

ABELE M, BŮRK K, SCHLÖLS L, et al: The aetiology of sporadic adultonset ataxia. *Brain* 125:961, 2002.

AD2000 COLLABORATIVE GROUP: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): Randomised double-blind trial. *Lancet* 363:2105, 2004.

ADAMS RD, VAN BOGAERT L, VAN DER EECKEN H: Striato-nigral degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 23:584, 1964.

ALBERT MS, BUTTERS N, BRANDT J: Patterns of remote memory in amnesic and demented patients. *Arch Neurol* 38:495, 1981.

ALBERT SM, MURPHY L, DEL BENE ML, ROWLAND LP: A prospective study of preferences and actual treatment choices on ALS. *Neurology* 53:278, 1999.

ALLEN N, KNOPP W: Hereditary parkinsonism-dystonia with sustained control by L-dopa and anticholinergic medication, in Eldridge R, Fahn S (eds): *Advances in Neurology*. Vol 14: *Dystonia*. New York, Raven Press, 1976, pp 201–215.

ALZHEIMER A: Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr* 64:146, 1907.

ALZHEIMER A: Uber eigenartige Krankheitsfalle des spateren Alters. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 4:356, 1911.

ANDREW J, FOWLER CJ, HARRISON MJ: Stereotaxic thalamotomy in 55 cases of dystonia. *Brain* 106:981, 1983.

ARRIAGADA PV, GROWDON JH, HEDLEY-WHYTE ET, HYMAN BT: Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 42:631, 1992.

BANNISTER R, OPPENHEIMER DR: Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure. *Brain* 95:457, 1972.

BASUN H, ALMKVIST O, AXELMAN K, et al: Clinical characteristics of a chromosome 17-linked rapidly progressive familial frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 54:539, 1997.

BATES G: Huntingtin aggregation and toxicity in Huntington's disease. *Lancet* 361:1642, 2003.

BEAL MF, RICHARDSON EP JR: Primary lateral sclerosis: A case report. *Arch Neurol* 38:630, 1981.

BEHR C: Die komplizierte, hereditar-familiare Optikusatrophie des Kindesalters: Ein bisher nicht beschriebener Symptomkomplex. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 47(Pt 2):138, 1909.

BENNETT JP, LANDOW ER, SCHUH LA: Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease: II. Increasing daily clozapine doses suppress dyskinesias and improve Parkinsonism symptoms. *Neurology* 43:1551, 1993.

BENSIMON G, LACOMBLEZ L, MEININGER V: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis: ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 330:585, 1994.

BHARUCHA NE, BHARUCHA EP, BHABHA SR: Machado-Joseph-Azorean disease in India. *Arch Neurol* 43:142, 1986.

BOETZ MI, BOETZ-MARQUARD T, ELIE R, et al: Amantadine hydrochloride treatment in heredodegenerative ataxias: A double blind study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:259, 1996.

BONDUELLE M: Amyotrophic lateral sclerosis, in Vinken RT, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 29. Amsterdam, North Holland, 1975, pp 281–338.

BRADLEY WG, GOOD P, RASOOL CG, et al: Morphometric and biochemical studies of peripheral nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 14:267, 1983.

BRANDT S: *Werdnig-Hoffmann's Infantile Progressive Muscular Atrophy*. Thesis: Vol 22. Copenhagen, Munksgaard, 1950.

BREEDVELD GJ, PERCY AK, MACDONALD ME, et al: Clinical and genetic heterogeneity in benign hereditary chorea. *Neurology* 59:579, 2002.

BRESSMAN SB, HEIMAN GA, NYGAARD TG, et al: A study of idiopathic torsion dystonia in a non-Jewish family. *Neurology* 44:283, 1994.

BRITTON JW, UITTI RJ, AHLSKOG JE, et al: Hereditary late-onset chorea without significant dementia. *Neurology* 45:443, 1995.

BROWN J, LANTOS P, STRATTON M, et al: Familial progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:473, 1993.

BRUN A, PASSANT U: Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type: Structural characteristics, diagnostic criteria, and relation to frontotemporal dementia. *Acta Neurol Scand* 168:28, 1996.

BRZUSTOWICZ LM, LEHNER T, CASTILLA LH, et al: Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature* 344:540, 1990.

BURKE RE, FAHN S, MARSDEN CD: Torsion dystonia: A double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 36:160, 1986.

BURKHARDT CR, FILLEY CM, KLEINSCHMIDT-DEMASTERS BK, et al: Diffuse Lewy body disease and progressive dementia. *Neurology* 38: 1520, 1988.

BYERS RK, BANKER BQ: Infantile muscular atrophy. *Arch Neurol* 5:140, 1961.

BYERS RK, GILLES FH, FUNG C: Huntington's disease in children: Neuropathologic study of four cases. *Neurology* 23:561, 1973.

BYRNE EJ, LENNOX G, LOWE J, GODWIN-AUSTEN RB: Diffuse Lewy body disease: Clinical features in 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:709, 1989.

CAEKEBEKE JFV, JENNEKENS-SCHINKEL A, VAN DER LINDEN ME, et al: The interpretation of dysprosody in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:145, 1991.

CAMPUZANO V, MONTERMINI L, MOLTÒ MD, et al: Friedreich's ataxia: Autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 271:1423, 1996.

CANCEL G, ABBAS N, STEVANIN G, et al: Marked phenotypic heterogeneity associated with expansion of a CAG repeat sequence at the spinocerebellar ataxia/3 Machado-Joseph disease locus. *Am J Hum Genet* 57:809, 1995.

CARROLL WM, MASTAGLIA FL: Leber's optic neuropathy. *Brain* 102: 559, 1979.

CASELLI RN, JACK CR, PETERSEN RC, et al: Asymmetric cortical degenerative syndromes: Clinical and radiologic correlations. *Neurology* 42: 1462, 1992.

CEDARBAUM JM, GANDY SE, MCDOWELL FH: "Early" initiation of levodopa treatment does not promote the development of motor response fluctuations, dyskinesias, or dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 41:622, 1991.

CHAMBERLAIN S, SHAW J, ROWLAND A, et al: Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature* 334:248, 1988.

CHASE TN, FOSTER NL, MANSI L: Alzheimer's disease and the parietal lobe. *Lancet* 2:225, 1983.

CHAWLUK JB, MESULAM M-M, HURTIG H, et al: Slowly progressive aphasia without generalized dementia: Studies with positron emission tomography. *Ann Neurol* 19:68, 1986.

CHIN HC, TENG EC, HENDERSON EL, et al: Clinical subtypes of dementia of Alzheimer type. *Neurology* 35:1544, 1985.

CHIN SS-M, GOLDMAN JE: Glial inclusions in CNS degenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:499, 1996.

CHIO A, BRIGNOLIO F, LEONE M, et al: A survival analysis of 155 cases of progressive muscular atrophy. *Acta Neurol Scand* 72:407, 1985.

CLARKE CE, GUTTMAN M: Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *Lancet* 360:1767, 2002.

CLEMENT AM, NGUYEN MD, ROBERTS EA, et al: Wild-type non-neuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *Science* 302:113, 2003.

COBB JL, WOLF PA, AU R, et al: The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham study. *Neurology* 45:1707, 1995.

COHAN SL, KATTAH JC, LIMAYE SR: Familial tapetoretinal degeneration and epilepsy. *Arch Neurol* 36:544, 1979.

COHEN J, LOW P, FEELEY R: Somatic and autonomic function in progressive autonomic failure and multiple system atrophy. *Ann Neurol* 22:692, 1987.

COLOSIMO C, ALBANESE A, HUGHES AJ, et al: Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 52:294, 1995.

COOPER IS: 20-year follow-up study of the neurosurgical treatment of dystonia musculorum deformans, in Eldridge R, Fahn S (eds): *Advances in Neurology*: Vol 14. *Dystonia*. New York, Raven Press, 1976, pp 423-ßß453.

CREUTZFELDT HG: Uber eine eigenartige herdformige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 57:1, 1920.

CROSS HE, MCKUSICK VA: The mast syndrome. *Arch Neurol* 16:1, 1967.

CUDKOWICZ ME, MCKENNA-YASEK D, CHEN Cet al: Limited corticospinal tract involvement in amyotrophic lateral sclerosis subjects with the A4V mutation in the copper/zinc superoxide dismutase gene. *Ann Neurol* 43:703, 1998.

CURTIS AR, FEY C, MORRIS CM, et al: Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 28:350, 2001.

DABBY R, LANGE DJ, TROJABORG W, et al: Inclusion body myositis mimicking motor neuron disease. *Arch Neurol* 58:1253, 2001.

DANIELE A, MORO E, BENTIVOGLIO AR: Zolpidem in progressive supranuclear palsy. *N Engl J Med* 341:543, 1999.

DAVENPORT CG: Huntington's chorea in relation to heredity and eugenics. *Proc Natl Acad Sci USA* 1:283, 1915.

DAVISON C: Spastic pseudosclerosis (cortico-pallido-spinal degeneration). *Brain* 55:247, 1932.

DAVISON C: Pallido-pyramidal disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 13:50, 1954.

DE BIE RAM, DE HAAN RJ, NIJSSEN PCG, et al: Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: A randomized, single-blind multicentre trial. *Lancet* 354:1665, 1999.

DÉJERINE J, ANDRÉ-THOMAS: L'atrophie olivo-ponto-cérebélleuse. *Nouv Icon Salpét* 13:330, 1900.

DEJONG RN: The history of Huntington's chorea in the United States of America, in Barbeau A, et al (eds): *Advances in Neurology*. Vol 1. *Huntington's Chorea, 1872–1972*. New York, Raven Press, 1973, pp 19–27.

DEKOSKY ST, SCHEFF SW: Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: Correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 27: 457, 1990.

DEMICHELE G, FILLA A, BARBIERI F, et al: Late onset recessive ataxia with Friedreich's disease phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 1398, 1989.

DEONNA T: DOPA-sensitive progressive dystonia of childhood with fluctuations of symptoms—Segawa's syndrome and possible variants. *Neuropediatrics* 17:81, 1986.

DE YÉBENES JG, SARASA JL, DANIEL SE, LEES AJ: Familial progressive supranuclear palsy. *Brain* 118:1095, 1995.

DIAMOND SG, MARKHAM CH, HOEHN MM, et al: Multi-center study of Parkinson mortality with early versus late dopa treatment. *Ann Neurol* 22:8, 1987.

DRYJA TP, MCGEE TL, REICHEL E, et al: A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 343:364, 1990.

DUNLAP CB: Pathologic changes in Huntington's chorea, with special reference to corpus striatum. *Arch Neurol Psychiatry* 18:867, 1927.

DUNNETT SB, BJÖRKLUND A: Prospects for the new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease. *Nature* 399(Suppl 24): A32, 1999.

DÜRR A, COSSEE M, AGID Y, et al: Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 335:1169, 1996.

DWORK AJ, BALMACEDA C, FAZZINI EF, et al: Dominantly inherited, early-onset parkinsonism: Neuropathology of a new form. *Neurology* 43: 69, 1993.

ELDRIDGE R: The torsion dystonias: Literature review and genetic and clinical studies. *Neurology* 20(11, Pt 2):1, 1970.

EMERY AEH: The nosology of progressive muscular atrophy. *J Med Genet* 8:481, 1971.

FARMER TW, WINGFIELD MS, LYNCH SA, et al: Ataxia, chorea, seizures, and dementia. *Arch Neurol* 46:774, 1989.

FARRER LA, CONNEALLY M: Predictability of phenotype in Huntington's disease. *Arch Neurol* 44:109, 1987.

FEARNLEY JM, REVESZ T, BROOKS DJ, et al: Diffuse Lewy body disease presenting with a supranuclear gaze palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:159, 1991.

FIGLEWICZ DA, BIRD TD: "Pure" hereditary spastic paraplegias. *Neurology* 53:5, 1999.

FIGLEWICZ DA, KRIZUS A, MARTOLINI MG, et al: Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 3:1757, 1994.

FILLA A, MOSS AJ: Idebenone for treatment of Friedreich's ataxia. *Neurology* 60:1569, 2003.

FINK JK: The hereditary spastic paraplegias. *Arch Neurol* 60:1045, 2003.

FINLAYSON MH, GUBERMAN A, MARTIN JB: Cerebral lesions in familial amyotrophic lateral sclerosis and dementia. *Acta Neuropathol* 26:237, 1973.

FISHER CM: Pure spastic paralysis of corticospinal origin. *Can J Neurol Sci* 4:251, 1977.

FLATAU E, STERLING W: Progressiver Torsionsspasmus bei Kindern. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 7:586, 1911.

FLETCHER NA, HARDING AE, MARSDEN CD: A genetic study of idiopathic torsion dystonia in the United Kingdom. *Brain* 113:379, 1990.

FOWLER HL: Machado-Joseph-Azorean disease: A ten-year study. *Arch Neurol* 41:921, 1984.

FREED CR, GREENE PE, BREEZE RE, et al: Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 344: 710, 2001.

FRIEDMAN JH, LANNON MC: Clozapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 39:1219, 1989.

GARCIN R, BRION S, KNOCHNEIVISS AA: La syndrome de Creutzfeldt-Jakob et les syndromes cortico-stries du presenium (ã l'occasion de 5 observations anatomo cliniques). *Rev Neurol* 109:419, 1963.

GEARING M, OLSON DA, WATTIS RL, MIRRA S: Progressive supranuclear palsy: Neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology* 44:1015, 1994.

GILBERT JJ, KISH SJ, CHANG LJ, et al: Dementia, parkinsonism, and motor neuron disease: Neurochemical and neuropathological correlates. *Ann Neurol* 24:688, 1988.

GILLIAM TC, BRZUSTOWICZ LM, CASTILLA LH, et al: Genetic homogeneity between acute and chronic forms of spinal muscular atrophy. *Nature* 345:823, 1990.

GILMAN S, LITTLE R, JOHANNS J, et al: Evolution of sporadic olivopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy. *Neurology* 55:527, 2000.

GILMAN S, ROMANUL FCA: Hereditary dystonic paraplegia with amyotrophy and mental deficiency: Clinical and neuropathological characteristics, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 22. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 445–465.

GOLBE LI: Progressive supranuclear palsy in the molecular age. *Lancet* 356:870, 2000.

GOLBE LI, DIIORIO G, BONAVITA V, et al: A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Ann Neurol* 27:276, 1990.

GOUDSMIT J, WHITE BJ, WEITKAMP LR, et al: Familial Alzheimer's disease in two kindreds of the same geographic and ethnic origin. *J Neurol Sci* 49:79, 1981.

GOUT O, FONTAINE B, LYON-CAEN O: Paraparesis spastique de l'adulte orientation diagnostiques. *Rev Neurol* 150:809, 1994.

GRAHAM JG, OPPENHEIMER DR: Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32:28, 1969.

GREENFIELD JG: *The Spino-Cerebellar Degenerations*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1954.

GREGORY R: Unilateral pallidotomy for advanced Parkinson's disease. *Brain* 122:382, 1999.

GRIGGS RC, MOXLEY RT, LAFRANCE RA, et al: Hereditary paroxysmal ataxia: Response to acetazolamide. *Neurology* 28:1259, 1978.

GRIMES DA, LANG AE, BERGERON CB: Dementia as the most common presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 53: 1969, 1999.

GUSELLA JF, WEXLER NS, CONNEALLY PM, et al: A polymorphic DNA marker, genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 306:234, 1983.

HAGBERG B, KYLLERMAN M, STEEN G: Dyskinesia and dystonia in neurometabolic disorders. *Neuropaediatrie* 10:305, 1979.

HAKIM AM, MATHIESON G: Basis of dementia in Parkinson's disease. *Lancet* 2:729, 1978.

HALLETT M, KHOSHBIN S: A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain* 103:301, 1980.

HARDIE RJ, PULLON HW, HARDING AE, et al: Neuroacanthocytosis: A clinical, haematological, and pathological study of 19 cases. *Brain* 114(Pt 1A):13, 1991.

HARDING AE: Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes: A clinical and genetic study of a disorder distinct from Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:503, 1981.

HARDING AE: Clinical features and classification of inherited ataxias, in Harding AE, Deufel T (eds): *Inherited Ataxias*. New York, Raven Press, 1993, pp 1–14.

HARDY J: Alzheimer disease: Genetic evidence points to a single pathogenesis. *Ann Neurol* 54:143, 2003.

HARDY J, SELKOE DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 247:353, 2001.

HAYDEN MR, MARTIN WRW, STOESSI AJ, et al: Positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 36: 888, 1986.

HELY MA, REID WGJ, HALLIDAY GM, et al: Diffuse Lewy body disease: Clinical features in nine cases without coexistent Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:531, 1996.

HENDERSON JM, HUBBARD BM: Definition of Alzheimer disease. *Lancet* 1:408, 1985.

HIRANO A, KURLAND LT, KROOTH RS, LESSELL S: Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the Island of Guam: I. Clinical features. *Brain* 84:642, 1961.

HIRANO A, MALAMUD M, KURLAND LT: Parkinsonism-dementia complex on the Island of Guam: II. Pathological features. *Brain* 84:662, 1961.

HIRAYAMA K, TOMONAGA M, KITANO K, et al: Focal cervical poliopathy causing juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: A pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:285, 1987.

HOEHN MM, YAHR MD: Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology* 17:427, 1967.

HOGAN GW, BAUMAN ML: Familial spastic ataxia: Occurrence in childhood. *Neurology* 27:520, 1977.

HOLMES GM: A form of familial degeneration of the cerebellum. *Brain* 30:466, 1907.

HOLMES GM: An attempt to classify cerebellar disease with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 30:545, 1907.

HOTSON JR, LANGSTON EB, LOUIS AA: The search for a physiologic marker of Machado-Joseph disease. *Neurology* 37:112, 1987.

HUDSON AJ: Amyotrophic lateral sclerosis and its associations with dementia, parkinsonism and other neurologic disorders. *Brain* 104:217, 1981.

HUGHES AJ, DANIEL SE, KILFORD L, LESS AJ: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181, 1992.

HUNKER CJ, ABBS JH: Frequency of parkinsonian resting tremor in the lips, jaw, tongue, and index finger. *Mov Disord* 5:71, 1990.

HUNT JR: Dyssynergia cerebellaris progressiva: A chronic progressive form of cerebellar tremor. *Brain* 37:247, 1914.

HUNT JR: Progressive atrophy of the globus pallidus. *Brain* 40:58, 1917.

HUNT JR: Dyssynergia cerebellaris myoclonica—Primary atrophy of the dentate system: A contribution to the pathology and symptomatology of the cerebellum. *Brain* 44:490, 1921.

HUNT JR: The striocerebellar tremor. *Arch Neurol Psychiatry* 8:664, 1922.

HUNTINGTON G: On chorea. *Med Surg Rep* 26:317, 1872.

HUTTON JT, MORRIS JL: Long-acting carbidopa-levodopa in the management of moderate and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 42(Suppl 1):51, 1992.

IIZUKA R, HIRAYAMA K, MAEHARA K: Dentato-rubro-pallidoluysian atrophy: A clinico-pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 1288, 1984.

JAGUST W: Untangling vascular dementia. *Lancet* 358:2097, 2001.

JAKOB A: Uber eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (Spastische Pseudosclerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenera-tionsherden). *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 64:147, 1921.

JAKOB A: Uber eine der multiplen Sklerose klinisch nahestehende Erkrankung des Zentralnervensystems (Spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswertem anatomischen Befunde. *Med Klin* 17:382, 1921.

JERVIS GA: Early senile dementia in mongoloid idiocy. *Am J Psychiatry* 105:102, 1948.

JOACHIM CL, MORRIS JH, SELKOE DJ: Clinically diagnosed Alzheimer disease: Autopsy results in 150 cases. *Ann Neurol* 24:50, 1988.

JOHNSON WG, WIGGER J, KARP HR: Juvenile spinal muscular atrophy: A new hexosamine deficiency phenotype. *Ann Neurol* 11:11, 1982.

KAESER HE: Scapuloperoneal muscular dystrophy. *Brain* 88:407, 1965.

KAHN NL, GRAHAM E, CRITCHLEY P, et al: Parkin disease: A phenotypic study of a large case series. *Brain* 126:1279, 2003.

KARK RAP, ROSENBERG RN, SCHUT LJ (eds): *Advances in Neurology*. Vol 21. *The Inherited Ataxias*. New York, Raven Press, 1978.

KATZMAN R: Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 43:13, 1993.

KENNEDY WR, ALTER M, SUNG JH: Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: A sex-linked recessive trait. *Neurology* 18:617, 1968.

KERTESZ A: Frontotemporal dementia and Pick's disease. *Ann Neurol* 54(Suppl 5): 2003.

KIERNAN JA, HUDSON AJ: Frontal lobe atrophy in motor neuron diseases. *Brain* 117:747, 1994.

KIRBY R, FOWLER C, GOSLING J, BANNISTER R: Urethrovesical dysfunction in progressive autonomic failure with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:554, 1986.

KIRSHNER HS, TANRIDAG O, THURMAN L, WHETSELL WO JR: Progressive aphasia without dementia: Two cases with focal spongiform degeneration. *Ann Neurol* 22:527, 1987.

KJELLIN KG: Hereditary spastic paraplegia and retinal degeneration (Kjellin syndrome and Barnard-Scholz syndrome), in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 22. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 467–473.

KLEIN C, BROWN R,WENNING G, et al: The "cold hands sign" in multiple system atrophy. *Mov Disord* 12:514, 1997.

KNOPMAN DS, MASTRI AR, FREY II, et al: Dementia lacking distinctive histologic features: A common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 40:251, 1990.

KOEPPEN AH: The hereditary ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol* 57:531, 1998.

KOLLER WC: Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor. *Arch Neurol* 43:126. 1984.

KOLODNY EH, RAGHAVAN SS: GM_2-gangliosidosis hexosaminidase mutations not of the Tay-Sachs type produce unusual clinical variants. *Trends Neurosci* 6:16, 1983.

KONIGSMARK BW: Hereditary diseases of the nervous system with hearing loss, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 22. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 499–526.

KONIGSMARK BW, WEINER LP: The olivopontocerebellar atrophies: A review. *Medicine* 49:227, 1970.

KORF BR: The hereditary dystonias: An emerging story with a twist. *Ann Neurol* 44:4, 1998.

KOSAKA K: Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 237:197, 1990.

KRÜGER R, VIEIRA-SAECKER AM, KUHN W, et al: Increased susceptibility to sporadic Parkinson's disease by a certain combined ∝-synuclein/apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol* 45:611, 1999.

KUGELBERG E: Chronic proximal (pseudomyopathic) spinal muscular atrophy: Kugelberg-Welander syndrome, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 22. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 67–80.

KUGELBERG E, WELANDER L: Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 5:500, 1956.

KUIPERS-UPMEIJER J, DE JAGER AE, HEW JM, et al: Primary lateral sclerosis: Clinical, neurophysiological and magnetic resonance findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 71:615, 2001.

LAITINEN LV: Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 76:53, 1992.

LANCE JW, SCHWAB RS, PETERSON EA: Action tremor and the cogwheel phenomenon in Parkinson's disease. *Brain* 86:95, 1963.

LANG AE, LOZANO AM, MONTGOMERY E: Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease: Second of two parts. *N Engl J Med* 337:1036, 1997.

LANTOS P: The definition of multiple system atrophy: A review of recent developments. *J Neuropathol Exp Neurol* 57:1099, 1998.

LASKER AG, ZEE DS, HAIN TC, et al: Saccades in Huntington's disease: Initiation defects and distractibility. *Neurology* 37:364, 1987.

LA SPADA AR, WILSON EM, LUBAHN DB: Androgen receptor mutation in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 352:77, 1991.

LEBER T: Ueber hereditare und congenital angelegte Sehnervenleiden. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 17:249, 1871.

LEENDERS KL, FRACKOWIAK SJ, LEES AJ: Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Brain* 111:615, 1988.

LEES AJ: Trauma and Parkinson's disease. *Rev Neurol* 153:541, 1997.

LEIGH RJ, NEWMAN SA, FOLSTEIN SE, et al: Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 33:1268, 1983.

LENNOX G: Lewy body dementia. *Baillieres Clin Neurol* 1:653, 1993.

LEVERENZ J, SUMI SM: Parkinson's disease in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 43:662, 1986.

LEVY-LAHAD E, WASCO W, POORKAJ P, et al: Candidate gene for the chromosome familial Alzheimer's disease locus. *Science* 269:973, 1995.

LI G, SILVERMAN JM, SMITH CJ, et al: Age at onset and familial risk in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 152:424, 1995.

LIMOUSIN P, KRACK P, POLLAK P, et al: Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 339: 1105, 1998.

LINN RT, WOLF PA, BACHMAN DL: Preclinical phase of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 52:485, 1995.

LIPPA CF, COHEN R, SMITH TW, DRACHMAN DA: Primary progressive aphasia with focal neuronal achromasia. *Neurology* 41:882, 1991.

LITTLE BW, BROWN PW, RODGERS-JOHNSON P, et al: Familial myoclonic dementia masquerading as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 20:231, 1986.

LOHMANN E, PERIQUET M, BONIFATI V, et al: How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 54:176, 2003.

LOKEN H, CYVIN K: Case of clinical juvenile amaurotic idiocy with histological picture of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 17:211, 1954.

LOMAS DA, CARRELL RW: Serpinopathies and the conformational dementias. *Nature Rev Genet* 3:759, 2002.

LOUIS-BAR D, VAN BOGAERT L: Sur la dyssynergie cérébelleuse myoclonique (Hunt). *Monatschr Psychiatr Neurol* 113:215, 1947.

MADDALENA A, PAPASSOTIROPOULOS A, MULLER-TILLMANNS B, et al: Biochemical diagnosis of Alzheimer disease by measuring cerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein to beta-amyloid peptide42. *Arch Neurol* 60:1202, 2003.

MALAMUD W, LOWENBERG K: Alzheimer's disease: Contributions to its etiology and classification. *Arch Neurol Psychiatry* 21:805, 1929.

MARIE P: Sur l'hérédo-ataxie cérébelleuse. *Semin Med* 13:444, 1893.

MARIE P, FOIX C, ALAJOUANINE T: De l'atrophie cérébelleuse tardive à prédominance corticale. *Rev Neurol* 38:849, 1082, 1922.

MARINESCU G: Sur une affection particulière simulant, au point de vue clinique, la sclérose en plaques et ayant pour substratum des plaques du type senile spécial. *Arch Roum Pathol Exp Microbiol* 4:41, March 1931 (*Rev Neurol* 2:453, October 1931).

MARSDEN CD: Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 672, 1994.

MARTILLA PJ, RINNE UK: Disability and progression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 56:159, 1967.

MARTIN JB: Genetic testing in Huntington's disease. *Ann Neurol* 16:511, 1984.

MARTIN JB: Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *N Engl J Med* 340:1970, 1999.

MATA M, DORVOVINI-ZIS K, WILSON M, YOUNG AB: New form of familial Parkinson dementia syndrome: Clinical and pathologic findings. *Neurology* 33:1439, 1983.

MAYEUX R, CHEN J, MIRABELLO E, et al: An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 40:1513, 1990.

MCGEER PL, MCGEER EG, SUZUKI J, et al: Aging, Alzheimer disease and the cholinergic system of the basal forebrain. *Neurology* 34:741, 1984.

MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 34:939, 1984.

MCNAMARA MJ, GOMEZ-ISLA T, HYMAN BT: Apolipoprotein E genotype and deposits of Abeta40 and Abeta42 in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 55:1001, 1998.

MCNAUGHT K, KAPUSTIN A, JACKSON T, et al: Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. *Neurology* 56:540, 2004.

MCSHANE MA, BOYD S, HARDING B, et al: Progressive bulbar paralysis of childhood: A reappraisal of Fazio-Londe disease. *Brain* 115:1889, 1992.

MENDEZ MF, ADAMS NL, LEWANDOWSKI KS: Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology* 39:349, 1989.

MENDEZ MF, MENDEZ MA, MARTIN R, et al: Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology* 40:439, 1990.

MESULAM M-M: Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 11:592, 1982.

MESULAM MM, GROSSMAN M, HILLIS A, et al: The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia. *Ann Neurol* 54 (Suppl 5):S11, 2003.

MITSUYAMA Y: Presenile dementia with motor neuron disease in Japan: Clinico-pathological review of 26 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:953, 1984.

MOLLARET P: *La Maladie de Friedreich*. Paris, Legrand, 1929.

MORENO MARTINEZ JM, GARCIA DE LA ROCHA ML, MARTIN ARAQUEZ A: Monomelic segmental amyotrophy: A Spanish case involving the leg. *Rev Neurol (Paris)* 146:443, 1990.

MORRIS JC, COLE M, BANKER BQ, WRIGHT D: Hereditary dysphasic dementia and the Pick-Alzheimer spectrum. *Ann Neurol* 16:458, 1984.

MULDER DW, KURLAND LT, OFFORD KP, BEARD CM: Familial adult motor neuron disease: Amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 36:511, 1986.

MUNSAT TL, SKERRY L, KORF B, et al: Phenotypic heterogeneity of spinal muscular atrophy mapping to chromosome 5q11.2-13.3 (SMA 5q). *Neurology* 40:1831, 1990.

MURATA Y, YAMAGUCHI S, KAWAKAMI H: Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 55:33, 1998.

NACHMANOFF DB, SEGAL RA, DAWSON DM, et al: Hereditary ataxia with sensory neuronopathy: Biemond's ataxia. *Neurology* 48:273, 1997.

NAKANO KK, DAWSON DM, SPENCE A: Machado disease: A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 22:49, 1972.

NEARY D: Non-Alzheimer's disease forms of cerebral atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:929, 1990.

NEARY D, SNOWDEN JS, BOWDEN DM: Neuropsychological syndromes in presenile dementia due to cerebral atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:163, 1986.

NEE LE, ELDRIDGE R, SUNDERLAND T, et al: Dementia of the Alzheimer type: Clinical and family study of 22 twin pairs. *Neurology* 37:359, 1987.

NIELSEN JE, KRABBE K, JENNUM P, et al: Autosomal dominant pure spastic paraplegia: A clinical, paraclinical and genetic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:61, 1998.

NIELSEN SL: Striatonigral degeneration disputed in familial disorder. *Neurology* 27:306, 1977.

NIKOSKELAINEN E, SAVONTAUS ML, WANNE OP, et al: Leber's hereditary optic neuroretinopathy—A maternally inherited disease: A genealogic study in four pedigrees. *Arch Ophthalmol* 105:665, 1987.

NYGAARD TG, DUVOISIN RC: Hereditary dystonia-parkinsonism syndrome of juvenile onset. *Neurology* 36:1424, 1986.

NYGAARD TG, WILHELMSEN KC, RISCH NJ, et al: Linkage mapping of dopa-responsive dystonia (DRD) to chromosome 14q. *Nature Genet* 5: 386, 1993.

OKAZAKI H, LIPKIN LE, ARONSON SM: Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriparesis in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* 20:237, 1961.

OPPENHEIM H: *Textbook of Nervous Diseases* (A. Bruce, transl). Edinburgh, Schulze, 1911, p 512.

PAKKENBERG B, MOLLER A, GUNDERSEN HJG, et al: The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:30, 1991.

PAPP MI, KAHN JE, LANTOS PL: Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 94: 79, 1989.

PARADISO G, MICHELI F, TARATUTO AL, PARERA IC: Familial bulbospinal neuronopathy with optic neuropathy: A distinct entity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:196, 1996.

PARKINSON STUDY GROUP: Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson disease? The results of the Elldopa trial. *Neurology* 60(suppl D):A80, 2003.

PEARN J: Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet* 1:919, 1980.

PENNISI E: The architecture of hearing. *Science* 278:1223, 1997.

PERRY RJ, HODGES JR: Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. *Brain* 122:383, 1999.

PICCINI P, BURN DJ, CERAVOLO R, et al: The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: Evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 45:577, 1999.

PICK A: Uber die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Med Wochenschr* 17:165, 1892.

PILLON B, DUBOIS B, PLASKA A, AGID Y: Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 41:634, 1991.

PINCUS JH, BARRY K: Influence of dietary protein on motor fluctuations in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 44:270, 1987.

POLLOCK M, KIES B: Benign hereditary cerebellar ataxia with extensive thermoanalgesia. *Brain* 113:857, 1990.

POLVIKOSKI T, SULKAVA R, HALTIA M, et al: Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of β-amyloid protein. *N Engl J Med* 333:1242, 1995.

POLYMEROPOULOS MH, LAVEDAN C, LEROY E, et al: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinsons disease. *Science* 276:2045, 1997.

PRINGLE CE, HUDSON AS, MUNOZ DG, et al: Primary lateral sclerosis: Clinical features, neuropathology, and diagnostic criteria. *Brain* 115:495, 1992.

PROBST A, TOLNAY M: La maladie des grains argyrophiles: Une cause fréquente mais encore largement méconne de démence chez les personnes agées. *Rev Neurol* 158:155, 2002.

QUINN NP, ROSSOR MN, MARSDEN CD: Dementia and Parkinson's disease: Pathological and neurochemical considerations. *Br Med Bull* 42: 86, 1986.

QURESHI AI, WILMOT G, DIHENIA B, et al: Motor neuron disease with Parkinsonism. *Arch Neurol* 53:987, 1996.

RAJPUT AH, GIBB WRG, ZHONG XH, et al: Dopa-responsive dystonia: Pathological and biochemical observations in a case. *Ann Neurol* 35:396, 1994.

RAJPUT AH, ROZDILSKY B: Dysautonomia in parkinsonism: A clinicopathologic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:1092, 1976.

RAMPOLDI L, DOBSON-STONE C, RUBIO JP, et al: A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. *Nature Genet* 28: 119, 2001.

RASCOL O, BROOKS DJ, KORCZYN AD, et al: A five-year study of the incidence of dyskinesias in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 342:1484, 2000.

REBEIZ JJ, KOLODNY EH, RICHARDSON EP: Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 18:20, 1968.

REISBERG B, DOODY R, STOFFLER A, et al: Memantine in moderate-tosevere Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 348:1333, 2003.

RENNER JA, BURNS JM, HOU CE, et al: Progressive posterior cortical dysfunction. *Neurology* 63:1175, 2004.

RICHARDSON JC, STEELE J, OLSZEWSKI J: Supranuclear ophthalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Trans Am Neurol Assoc* 88:25, 1963.

RIFAL Z, KLITZKE M, TAWIL R, et al: Dementia of adult polyglucosan body disease. *Arch Neurol* 51:90, 1994.

RILEY DE, LANG AE, LEWIS A, et al: Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 40:1203, 1990.

RIORDAN-EVA P, SANDERS MD, GOVAN GG, et al: The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain* 118:319, 1995.

RITCHIE K, LOVESTONE S: The dementias. *Lancet* 360:1759, 2002.

ROBITAILLE Y, CARPENTER S, KARPATI G, DIMAURO S: A distinct form of adult polyglucosan body disease with massive involvement of central and peripheral neuronal processes and astrocytes. *Brain* 103:315, 1980.

ROJO A, PERNAUTE RS, FONTAN A, et al: Clinical genetics of familial progressive supranuclear palsy. *Brain* 122:1233, 1999.

ROMANUL FCA: Azorean disease of the nervous system. *N Engl J Med* 297:729, 1977.

ROMANUL FCA, FOWLER HL, RADVANY J, et al: Azorean disease of the nervous system. *N Engl J Med* 296:1505, 1977.

ROPPER AH: Seronegative, non-neoplastic acute cerebellar degeneration. *Neurology* 43:1602, 1993.

ROSEN DR, SIDDIQUE T, PATTERSON D, et al: Mutations in Cu-Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362:59, 1993.

ROSENBERG RN: DNA-triplet repeats and neurologic disease. *N Engl J Med* 335:1222, 1996.

ROSENBERG RN, NYHAN WL, BAY C, SHORE P: Autosomal dominant striatonigral degeneration: A clinical, pathologic and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology* 26:703, 1976.

ROSENHAGEN H: Die primäre Atrophie des Brächenfusses und der unteren Oliven. *Arch Psychiatr Nervenkr* 116:163, 1943.

ROSES AD: Apolipoprotein E gene typing in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38:6, 1995.

ROUSSY G, LEVY G: Sept cas d'un maladie familiale particulaire. *Rev Neurol* 1:427, 1926.

RUSINICK H, DE SANTI S, FRID D, et al: Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiology* 229:691, 2003.

SAFE AF, COOPER S, WINDSOR ACM: Cerebellar ataxia in the elderly. *Proc R Soc Med* 85:449, 1992.

SAKAI T, ANTOKU Y, IWASHITA H, et al: Chorea-acanthocytosis: Abnormal composition of covalently bound fatty acids of erythrocyte membrane proteins. *Ann Neurol* 29:664, 1991.

SAKAI T, OHTA M, ISHINO H: Joseph disease in a non-Portuguese family. *Neurology* 33:74, 1983.

SASAKI H, MURAMOTO A, KANAZAWA I, et al: Regional distribution of amino acid transmitters in postmortem brains of presenile and senile dementia of Alzheimer type. *Ann Neurol* 19:263, 1986.

SCHAUMBURG HH, SUZUKI K: Non-specific familial presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 31:479, 1968.

SCHENK VWD: Re-examination of a family with Pick's disease. *Ann Hum Genet* 23:325, 1959.

SCHMITT HP, ESMER W, HEIMES C: Familial occurrence of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, and dementia. *Ann Neurol* 16:642, 1984.

SCHOENBERG BS, KOKMEN E, OKAZAKI H: Alzheimer's disease and other dementing illnesses in a defined United States population: Incidence rates and clinical features. *Ann Neurol* 22:724, 1987.

SCHOENFELD M, MYERS RH, CUPPLES LA, et al: Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:1283, 1984.

SCHULMAN S: Bilateral symmetrical degeneration of the thalamus: A clinicopathological study. *J Neuropathol Exp Neurol* 16:446, 1957.

SCRIBANU N, KENNEDY C: Familial syndrome with dystonia, neural deafness and possible intellectual impairment: Clinical course and pathologic features, in Eldridge R, Fahn S (eds): *Advances in Neurology*. Vol 14. *Dystonia*. New York, Raven Press, 1976, pp 235–245.

SEGAWA M, HOSAKA A, MIYAGAWA F, et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 14:215, 1976.

SEGAWA M, NOMURA Y, TANAKA S, et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation: Consideration on its pathophysiology based on the characteristics of clinical and polysomnographical findings. *Adv Neurol* 50:367, 1988.

SELKOE DJ: Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 399(Suppl 24):A23, 1999.

SHERRINGTON R, ROGAEV EI, LIANG Y, et al: Cloning of a gene bearing missense imitations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375:754, 1995.

SHULTS CW, OAKES D, KIEBURTZ K, et al: Effects of coenzyme Q_{10} in early Parkinson disease. Evidence of slowing of functional decline. *Arch Neurol* 59:1541, 2002.

SILVERMAN JM, RAIFORD K, EDLAND S, et al: The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). *Neurology* 44:1253, 1994.

SINGLETON AB, FARRAR M, JOHNSON J, et al: alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302:841, 2003.

SJÖGREN T: Klinische und erbbiologische Untersuchungen über die Heredoataxien. *Acta Psychiatr (Kbh)* Suppl 27, 1943.

SKRE H: Hereditary spastic paraplegia in western Norway. *Clin Genet* 6: 165, 1974.

SMITH JK: Dentatorubropallidoluysian atrophy, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 21. Amsterdam, North-Holland, 1975, pp 519–534.

SNOWDEN DA, KEMPER SJ, MORTIMER JA, et al: Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: Findings from the Nun study. *JAMA* 275:528, 1996.

SNOWDEN JS, NEARY D, MANN DMA: Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Ann Neurol* 31:174, 1992.

SNYDER SH, D'AMATO RJ: MPTP: A neurotoxin relevant to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neurology* 36:250, 1986.

SPATZ H: Die Systematischen Atrophien. *Arch Psychiatry* 108:1, 1938.

SPENCER DD, ROBBINS RJ, NAFTOLIN F, et al: Unilateral transplantation of human fetal mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 327:1541, 1992.

SPIELMEYER W: *Histopathologie des Nervensystems*. Berlin, Springer-Verlag, 1922, pp 223–229.

STARGARDT K: Uber familiare, progressive Degeneration in der Maculagegend. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 71:534, 1909.

STEELE JC: Progressive supranuclear palsy. *Brain* 95:693, 1972.

STERN K: Severe dementia associated with bilateral symmetrical degeneration of the thalamus. *Brain* 61:339, 1938.

ST. GEORGE-HYSLOP PH, TANZI RE, POLINSKY RJ, et al: The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 235:885, 1987.

STRITTMATTER WJ, SAUNDERS AM, SCHMECHEL D, et al: Apolipoprotein E: High avidity binding to β-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:1977, 1993.

TANDAN R, TAYLOR R, ADESINA A, et al: Benign autosomal dominant syndrome of neuronal Charcot-Marie-Tooth disease, ptosis, parkinsonism, and dementia. *Neurology* 40:773, 1990.

TANG-WAI DF, GRAFF-RADFORD NR, BOEVE BF, et al: Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology* 63:1168, 2004.

TASKER RR, DOORLY T, YAMASHIRO K: Thalamotomy in generalized dystonia. *Adv Neurol* 50:615, 1988.

TERRY RD: The pathogenesis of Alzheimer disease: An alternative to the amyloid hypothesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:1023, 1996.

TERRY RD, KATZMAN R: Senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 14:497, 1983.

THE DEEP-BRAIN STIMULATION FOR PARKINSON'S DISEASE GROUP: Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 345:956, 2001.

TIERNEY MC, FISHER RH, LEWIS AJ, et al: The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease: A clinicopathological study of 57 cases. *Neurology* 38:359, 1988.

TIERNEY MC, SNOW WG, REID DW, et al: Psychometric differentiation of dementia. *Arch Neurol* 44:720, 1987.

TISSOT R, CONSTANTINIDIS J, RICHARD J: *La Maladie de Pick*. Paris, Masson, 1975.

TRANCHANT C, BOULAY C, WARTER JM: Pallido-pyramidal syndrome: An unrecognized entity. *Rev Neurol* 147:308, 1991.

TROOST BT, DAROFF RB: The ocular motor defects in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 2:397, 1977.

TROUILLAS P, SERRATRICE G, LAPLANE D, et al: Levoratory form of 5-hydroxytryptophan in Friedreich's ataxia. *Arch Neurol* 52:456, 1995.

UHL JA, JAVITCH JA, SNYDER SN: Normal MPTP binding in Parkinson substantia nigra. *Lancet* 1:956, 1985.

VALENTE EM, ABOU-SLEIMAN PM, CAPUTO V, et al: Hereditary earlyonset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 304: 1158, 2004.

VAN BOGAERT L, VAN MAERE M, DESMEDT E: Sur les formes familiares precoces de la maladie d'Alzheimer. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 102: 249, 1940.

VAN DIJK JG, VAN DER VELDE EA, ROOS RAC, et al: Juvenile Huntington's disease. *Hum Genet* 73:235, 1986.

VAN MANSVELT J: Pick's disease: A syndrome of lobar cerebral atrophy: Clinicoanatomical and histopathological types. Thesis, Utrecht, 1954.

VERGHESE L, LIPTON RB, KATZ MJ, et al: Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 348:2508, 2003.

VERHAGEN METMAN L, DEL DOTTO VAN DEN MUNCKHOF P, et al: Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 50:1323, 1998.

VESSIE PR: On the transmission of Huntington chorea for 300 years: The Bures family group. *J Nerv Ment Dis* 76:553, 1932.

VICTOR M, ADAMS RD, MANCALL EL: A restricted form of cerebellar degeneration occurring in alcoholic patients. *Arch Neurol* 1:577, 1959.

VISSER J, VAN DEN BERG-VOS RM, FRANSSEN H, et al: Mimic syndromes in sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. *Neurology* 58:1593, 2002.

VONSATTEL JP, DIFIGLIA M: Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 57:369, 1998.

WAARDENBURG PJ: Uber familiar-erbliche Falle von seniler Maculadegeneration. *Genetica* 18:38, 1936.

WADIA NH: A variety of olivopontocerebellar atrophy distinguished by slow eye movements and peripheral neuropathy. *Adv Neurol* 41:149, 1984.

WALKER RH, SHASHIDHARAN P: Developments in the molecular biology of DYT1 dystonia. *Mov Disord* 18:1102, 2003.

WALLACE DC, SINGH G, LOTT MT, et al: Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242:1427, 1988.

WANG HS: Dementia in old age, in Smith LW, Kinsbourne M (eds): *Aging and Dementia*. New York, Spectrum, 1977, pp 1–4.

WARNER TT, WILLIAMS LD, WALKER RW, et al: A clinical and molecular genetic study of dentatorubropallidoluysian atrophy in four European families. *Ann Neurol* 37:452, 1995.

WENNING GK, BEN-SHLOMO Y, MAGALHAES M, et al: Clinical features and natural history of multiple system atrophy: An analysis of 100 cases. *Brain* 117:835, 1994.

WENNING GK, BEN-SHLOMO Y, MAGALHAES M, et al: Clinicopathologic study of 35 cases of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:160, 1995.

WENNING GK, LITVAN I, JANKCOVIC J, et al: Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:184, 1998.

WHITEHOUSE PJ, HEDREEN JC, WHITE CL, et al: Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol* 13:243, 1983.

WHITEHOUSE PJ, PRICE DL, CLARK AW, et al: Alzheimer disease: Evidence for loss of cholinergic neurons in nucleus basalis. *Ann Neurol* 10: 122, 1981.

WILSON SAK: *Neurology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1940.

WOHLFART G, FEX J, ELIASSON S: Hereditary proximal spinal muscular atrophy: A clinical entity simulating progressive muscular dystrophy. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 30:395, 1955.

WOODARD JS: Concentric hyaline inclusion body formation in mental disease. Analysis of twenty-seven cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 21:442, 1962.

WOODS BT, SCHAUMBURG HH: Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J Neurol Sci* 17:149, 1972.

WOOTEN GF: Agonists vs levodopa in PD. *Neurology* 60:360, 2003.

WORSTER-DROUGHT C, GREENFIELD JG, MCMENEMEY WH: A form of familial progressive dementia with spastic paralysis. *Brain* 67:38, 1944.

YOUNG AB, SHOULSON I, PENNEY JB, et al: Huntington's disease in Venezuela: Neurologic features and functional decline. *Neurology* 36:244, 1986.

YOUNG RR: The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Int J Neurol* 12:210, 1977.

YOUNGER DS, ROWLAND LP, LATOV N, et al: Motor neuron disease and amyotrophic lateral sclerosis: Relation of high CSF protein content to paraproteinemia and clinical syndromes. *Neurology* 40:595, 1990.

YUASA T, OHAMA E, HARAYAMA H, et al: Joseph's disease: Clinical and pathological studies in a Japanese family. *Ann Neurol* 19:152, 1986.

ZEMAN W: Pathology of the torsion dystonias (dystonia musculorum deformans). *Neurology* 20(No 11, Pt 2):79, 1970.

CAPÍTULO 40

TRASTORNOS METABÓLICOS ADQUIRIDOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Un segmento importante de la medicina neurológica, y que se observa con gran frecuencia en los hospitales generales, consiste en enfermedades en las que el trastorno global de la función cerebral (encefalopatía) es resultado de falla de algún otro sistema orgánico: corazón y circulación, pulmones y respiración, riñones, hígado, páncreas y glándulas endocrinas. A diferencia de las enfermedades que se estudiaron en el capítulo 37, en las que una anomalía genética afecta muchos órganos y tejidos, incluso el encéfalo, los trastornos cerebrales que se describen en éste son estrictamente secundarios a alteraciones de los propios órganos viscerales. Por ello se encuentran en la interfaz entre la medicina interna y la neurología.

Las relaciones de este tipo, entre una enfermedad adquirida de algún órgano torácico o abdominal y el encéfalo, tienen implicaciones muy interesantes. En primer lugar, el reconocimiento del síndrome neurológico puede ser una guía para el diagnóstico de la enfermedad de otras partes; de hecho, los síntomas neurológicos pueden ser más informativos e importantes que los síntomas que se refieren al órgano primario afectado. Más aún, a menudo estas encefalopatías son reversibles si la disfunción general logra controlarse. Por tanto, los neurólogos deben tener conocimientos del trastorno médico subyacente ya que éstos pueden brindarle los medios para controlar la parte neurológica de la enfermedad. En otras palabras, el tratamiento de lo que parece ser una enfermedad neurológica se encuadra en el campo de la medicina interna, una razón clara por la que todo neurólogo debe estar bien capacitado en medicina interna. La investigación de las enfermedades metabólicas adquiridas tiene gran importancia teórica puesto que brinda nuevas ideas respecto a la química y la patología del encéfalo. Para seleccionar un solo ejemplo, el descubrimiento de una encefalopatía episódica que se relaciona con enfermedad avanzada del hígado y derivación portocaval abrió un gran campo nuevo en la química encefálica que se relaciona con el efecto del amoniaco sobre el metabolismo de la glutamina y reveló un cambio histopatológico intrigante: una hiperplasia hasta cierto punto pura de los astrocitos protoplásmicos. Cada enfermedad visceral afecta el encéfalo de una manera un poco diferente y, como el mecanismo patógeno no se conoce por completo en ninguno de ellos, el estudio de estas enfermedades metabólicas promete grandes recompensas para el científico.

En el cuadro 40-1 se clasifican las enfermedades metabólicas adquiridas del sistema nervioso según sus modos más frecuentes de expresión clínica. No se incluyen las enfermedades causadas por deficiencias nutricionales ni las ocasionadas por medicamentos o toxinas exógenas, que pueden considerarse metabólicas en el sentido más amplio del término; éstas se mencionan en los siguientes capítulos de esta obra.

ENFERMEDADES METABÓLICAS QUE SE PRESENTAN COMO UN SÍNDROME DE CONFUSIÓN, ESTUPOR O COMA

El síndrome de trastorno del conocimiento, sus características generales, los términos que se emplean para describirlo y los mecanismos que participan en su génesis se estudian en el capítulo 17, que sirve como una introducción a esta sección. En ese capítulo se señala que las alteraciones metabólicas son causas frecuentes de trastornos del conocimiento y que su presencia debe considerarse siempre cuando los signos focales de enfermedad cerebral están ausentes, y tanto los resultados de los estudios de imágenes como los del líquido cerebroespinal (CSF) son normales. En el diagnóstico diferencial participa de manera destacada la intoxicación por alcohol y otras sustancias. *Las principales características de las encefalopatías metabólicas reversibles son confusión mental, tipificada como desorientación y falta de atención, y acompañada en ciertos casos por asterixis, temblor y mioclono, por lo general sin signos de lesión cerebral focal.* Tal estado puede progresar en etapas hasta el estupor y el coma. El enlentecimiento de los ritmos de fondo en el electroencefalograma (EEG) refleja la gravedad del trastorno metabólico. Con pocas excepciones, casi siempre en relación con edema cerebral, los estudios de imagen suelen ser normales.

Los estudios de laboratorio proporcionan mucha información en la investigación de las enfermedades metabólicas adquiridas. En todo paciente con síntomas sugestivos de una encefalopatía metabólica deben solicitarse las siguientes pruebas: Na, K, Ca, glucosa, NUS (nitrógeno ureico sanguíneo), NH_3 y osmolalidad en suero. Si hay evidencia de hipoxia o se sabe que el paciente presenta enfermedad pulmonar obstructiva crónica se solicita también determinación de pH, P_{CO_2} y P_{O_2} en sangre arterial. La osmolalidad sérica puede medirse de manera directa o calcularse a partir de los valores de Na (en meq/L), K (en meq/L), glucosa (en mg/100 ml) y NUS (en mg/100 ml) mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolalidad sérica} = 2[(Na) + (K)] + \text{glucosa}/18 + \text{NUS}/3$$

Cuando se observan discrepancias entre las osmolalidades calculadas y las medidas directamente puede asumirse la presencia de iones circulantes adicionales. Muy a menudo se derivan de una toxina exógena o de una sustancia como el manitol, pero también la insuficiencia renal, la cetonemia y el incremento del lactato sérico pueden ocasionar la acumulación de moléculas pequeñas que contribuyen a la osmolalidad sérica.

Cuando se sospecha que una toxina exógena es la causa de encefalopatía y en todos los casos en que la causa se desconoce debe solicitarse un "tamiz o escrutinio de toxinas" en sangre y orina mediante la técnica de cromatografía líquida de alta presión. Un aspecto que es necesario recordar consiste en que el encéfalo puede lesionarse, incluso hasta un grado irreparable, a causa de un trastorno de la química sanguínea (p. ej., hipoglucemia, hipoxia) que ya no está presente cuando se ve por primera vez al paciente.

Encefalopatía hipóxico-isquémica (anóxico-isquémica)

El trastorno básico es falta de oxígeno en el encéfalo, resultado de insuficiencia cardiaca y circulatoria o de los pulmones y la respiración. Con frecuencia se debe a ambos mecanismos y las dos insuficiencias orgánicas, y no es posible indicar cuál predomina; por ello las alusiones doblemente ambiguas en los expedientes médicos de

Cuadro 40-1
Clasificación de los trastornos metabólicos adquiridos del sistema nervioso

I. Enfermedades metabólicas que se manifiestan como síndrome de confusión, estupor o coma
   A. Isquemia-hipoxia
   B. Hipercapnia
   C. Hipoglucemia
   D. Hiperglucemia
   E. Insuficiencia hepática
   F. Síndrome de Reye
   G. Hiperazoemia
   H. Alteraciones del sodio, el equilibrio del agua y la osmolalidad
   I. Hipercalcemia
   J. Otras encefalopatías metabólicas: acidosis secundaria a diabetes mellitus o insuficiencia renal (véase también formas de acidosis hereditaria en el cap. 37), enfermedad de Addison
   K. Encefalopatía en la enfermedad de Hashimoto
II. Enfermedades metabólicas que se manifiestan como síndrome extrapiramidal progresivo
   A. Degeneración hepatocerebral adquirida
   B. Hiperbilirrubinemia y kernícterus
   C. Hipoparatiroidismo
III. Enfermedades metabólicas que se manifiestan como ataxia cerebelosa
   A. Hipotiroidismo
   B. Hipertermia
   C. Enfermedad celiaca-esprue
III. Enfermedades metabólicas que se manifiestan como ataxia cerebelosa
   A. Enfermedad de Cushing y encefalopatías por esteroides
   B. Psicosis hipertiroidea e hipotiroidismo (mixedema)
   C. Hiperparatiroidismo
   D. Encefalopatía pancreática (?)

"insuficiencia cardiorrespiratoria" y las anotaciones neurológicas de encefalopatía "isquémica-hipóxica".

La *encefalopatía hipóxico-isquémica* en muchas formas y niveles diferentes de gravedad es uno de los accidentes cerebrales más frecuentes y desastrosos que se encuentran en las salas de urgencias y de recuperación de todo hospital general. Los trastornos médicos que la producen con más frecuencia son:

1. Una reducción del flujo sanguíneo cerebral como resultado de infarto del miocardio o arritmia ventricular, hemorragia externa o interna y choque séptico o traumático —en todas estas circunstancias la función cardiaca falla antes que la respiración.
2. Hipoxia por asfixia secundaria a ahogamiento, estrangulación o aspiración de vómito, alimento o sangre; compresión de la tráquea por una masa o hemorragia, o bien obstrucción traqueal causada por un cuerpo extraño.
3. Envenenamiento por monóxido de carbono (CO), es aquel en el que en primer lugar la respiración falla y después el sistema cardiovascular.
4. Enfermedades que paralizan los músculos respiratorios (síndrome de Guillain-Barré, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia y, en el pasado, poliomielitis) o dañan el sistema nervioso central (CNS) de manera difusa pero específica el bulbo, una vez más con insuficiencia respiratoria como factor inicial, seguida de insuficiencia cardiaca.
5. Un accidente en anestesia general durante el cual el paciente se expone a gas inspirado deficiente en oxígeno.

Cuando el flujo sanguíneo es estable, el elemento más importante en el aporte de oxígeno es su contenido en la sangre, que es el producto de la concentración de hemoglobina y el porcentaje de saturación de oxígeno de la molécula de hemoglobina. A temperatura y pH normales, la hemoglobina está saturada 90% a una presión parcial de oxígeno de 60 mmHg y aún a 75% a 40 mmHg; es decir, como se sabe bien, la curva de saturación de oxígeno no es lineal. El determinante final de lo adecuado del aporte de oxígeno a los tejidos es el producto del contenido de oxígeno y el gasto cardiaco.

Reducido a la expresión más simple, un aporte deficiente de oxígeno al encéfalo se debe a insuficiencia del riego cerebral (isquemia) o a una cantidad reducida de oxígeno arterial circulante (hipoxia). Aunque suelen combinarse, los efectos neurológicos de la isquemia y la hipoxia son sutilmente distintos.

Fisiología del daño isquémico e hipóxico Varios mecanismos fisiológicos de naturaleza homeostática protegen el encéfalo bajo estados de isquemia e hipoxia. A través de un mecanismo denominado *autorregulación,* hay una dilatación compensadora de los vasos de resistencia en respuesta a una reducción del riego cerebral, que conserva el flujo sanguíneo a un índice constante, como se comenta en el capítulo 34. Cuando la presión arterial cerebral es menor de 60 a 70 mmHg, una compensación adicional que consiste en un aumento de la extracción de oxígeno permite que el metabolismo energético normal continúe. En la isquemia cerebral total, el tejido pierde sus fuentes de energía en alrededor de 5 min, aunque bajo condiciones hipotérmicas se toleran periodos más prolongados. Asimismo, la falta de energía debida a hipoxia se contrarresta por un incremento autorregulador del flujo sanguíneo cerebral; a una Po_2 de 25 mmHg, el flujo sanguíneo aumenta cerca de 400%. Ocurre un aumento similar del flujo cuando la hemoglobina disminuye a 20% de lo normal.

Como se comentó, en la mayor parte de las situaciones clínicas en las que el encéfalo no recibe el oxígeno adecuado ocurre una combinación de isquemia e hipoxia, con predominio de una o la otra. Los efectos patológicos de la lesión isquémica del encéfalo por hipotensión sistémica difieren de los que se deben a la anoxia pura. En condiciones de isquemia, el daño principal se presenta en forma de infartos incompletos en las zonas marginales entre arterias cerebrales mayores. Con la anoxia, las neuronas en porciones del hipocampo y las hojas profundas del cerebelo son en particular vulnerables. Grados más graves de isquemia o hipoxia conducen a daño selectivo de ciertas capas de neuronas corticales y, si son más profundas, a daño generalizado de la corteza cerebral, los núcleos profundos y el cerebelo. Las estructuras nucleares del tallo cerebral y la médula espinal son hasta cierto punto resistentes a la anoxia y la hipotensión, y sólo dejan de funcionar cuando la corteza se daña gravemente.

La fisiopatología celular del daño neuronal bajo condiciones de isquemia se expone en el capítulo 34. En esencia el mecanismo de lesión es una detención de los procesos metabólicos aeróbicos necesarios para conservar el ciclo de Krebs (ácido tricarboxílico) y el sistema de transporte de electrones. Cuando la fuente de energía a las neuronas se suspende por completo, se catabolizan a sí mismas como intento para conservar su actividad y al llevarlo a cabo se dañan a un grado que no permite su supervivencia —es decir, sufren necrosis. La acumulación de productos catabólicos (en particular ácido láctico) en el tejido intersticial contribuye al daño parenquimatoso. Por último la lesión acumulada conduce a la muerte celular, quizás a través de más de un mecanismo. Las formas más agudas de muerte celular se caracterizan por tumefacción masiva y necrosis de neuronas y células no neuronales (edema citotóxico).

Además de la necrosis isquémica inmediata, una serie de fenómenos celulares programados internamente también puede impulsar la célula hacia la muerte en una forma tardía, un proceso para el cual se tomó de la embriología el término *apoptosis*. Evidencias experimentales indican que ciertos neurotransmisores excitadores, sobre todo el glutamato, contribuyen a la destrucción rápida de neuronas bajo condiciones de anoxia e isquemia (Choi y Rothman); la pertinencia de estos efectos para las situaciones clínicas es incierta. Al final este proceso puede afectarse por el ingreso masivo de calcio a través de varios canales de membrana diferentes, que activan diversas cinasas que participan en el proceso de destrucción celular gradual. También existe un fenómeno que no se comprende bien de deterioro neurológico tardío después de la anoxia; es posible que se deba a bloqueo o agotamiento de algunos procesos enzimáticos durante el periodo en que el metabolismo del encéfalo se restaura.

Características clínicas de la encefalopatía anóxica *La hipoxia leve sin pérdida del estado del conocimiento* sólo induce falta de atención, trastornos del juicio e incoordinación motora; en la experiencia de los autores no se observan efectos clínicos duraderos en estos casos, aunque Hornbein y colaboradores encontraron, en las pruebas psicológicas, una disminución ligera de la memoria visual y verbal a largo plazo lo mismo que errores afásicos leves en los montañistas del Himalaya que ascendieron hasta altitudes de 5 500 a 8 800 metros sobre el nivel del mar. Estas observaciones señalan que la anoxia profunda puede tolerarse bien si se llega a ella de manera gradual. Los autores vieron a varios pacientes con enfermedad pulmonar avanzada que estaban por completo conscientes cuando su presión arterial de oxígeno se hallaba en los límites de 30 mmHg. Este nivel, si se alcanza de manera repentina, causa coma. *Una regla clínica de gran importancia señala que los grados de hipoxia que en ningún momento abolen rara vez el conocimiento, si es que lo hacen, producen lesión permanente del sistema nervioso*.

En los casos de *isquemia cerebral grave generalizada con pérdida prolongada del estado de conciencia* los efectos clínicos son muy variables. Con paro cardiaco, por ejemplo, el conocimiento se pierde en segundos, pero la recuperación es completa si la respiración, la oxigenación de la sangre y la actividad cardiaca se restablecen dentro de los 3 a 5 min siguientes. Después de 5 min suele quedar lesión permanente. Como se demuestra en modelos experimentales, una de las razones de la irreversibilidad de la lesión es la tumefacción del endotelio y el bloqueo de la circulación hacia los tejidos cerebrales isquémicos, el llamado fenómeno de no reflujo descrito por Ames y colaboradores. Sin embargo, desde el punto de vista clínico resulta difícil juzgar el grado preciso de hipoxia, puesto que la actividad cardiaca ligera o la presión arterial imperceptible podrían mantener la circulación en cierto grado. Por ello, algunos individuos lograron una recuperación excelente después de hipoxia cerebral que al parecer duró 8 a 10 min o más. Las temperaturas corporales subnormales, como podría ocurrir cuando el cuerpo se sumerge en agua helada, prolongan en gran medida el periodo tolerable de hipoxia. Ello condujo a la aplicación con éxito de enfriamiento moderado después de paros cardiacos como una técnica para limitar el daño cerebral (véase más adelante).

En términos generales los pacientes anóxicos que demuestran función intacta del tallo cerebral (a juzgar por las respuestas pupilares a la luz y cilioespinales normales, los movimientos oculares de "cabeza de muñeca" y los reflejos oculovestibulares) tienen un pronóstico más favorable para la recuperación del conocimiento y tal vez de todas las demás facultades mentales. En contraste, la ausencia de estos reflejos del tallo cerebral tras la recuperación de la circulación sanguínea y la oxigenación, en especial la presencia de arreflexia pupilar a la luz, implica un pronóstico muy malo en la mayor parte de los casos, como se detalla más adelante. Si el daño es casi total, el coma persiste, pueden presentarse posturas de descerebración de manera espontánea o en respuesta a estímulos dolorosos y es posible despertar signos de Babinski bilaterales. En las primeras 24 a 48 h tal estado puede terminar con la muerte con un cuadro de temperatura creciente, profundización del coma y colapso circulatorio o el síndrome de muerte cerebral, como se comenta más adelante.

La mayoría de los pacientes que experimentaron grados de hipoxia graves pero de menor magnitud tiene la respiración y la actividad cardiaca estables en el momento en que se someten a la primera revisión médica; aun así pueden estar profundamente comatosos, con los ojos un poco divergentes e inmóviles pero con pupilas reactivas, extremidades inertes y flácidas o muy rígidas, y reflejos tendinosos disminuidos. Tras la restauración de la acción cardiaca y la respiración en unos cuantos minutos pueden sobrevenir convulsiones generalizadas así como fasciculaciones mioclónicas aisladas o en grupos. Las convulsiones, si son graves y recurrentes, duplican o triplican la necesidad de oxígeno de los tejidos cerebrales. Con lesiones graves, las cortezas del encéfalo y del cerebelo y partes de los tálamos se destruyen en forma parcial o total pero sobreviven las estructuras del tallo cerebral y espinales. Sin embargo, trágicamente el individuo puede sobrevivir durante un periodo indefinido en un estado que se designa de manera variable como muerte cortical, coma irreversible o *estado vegetativo persistente* (pág. 304).

Algunos pacientes permanecen mudos, faltos de reacción y sin percatarse de su ambiente durante semanas, meses o años. La supervivencia prolongada suele acompañarse de cierto grado de mejoría, pero el individuo parece no saber nada de su situación y pierde todos sus recuerdos, el poder de raciocinio y la capacidad para la interacción social significativa y la existencia independiente (un estado llamado de respuesta mínima, en realidad una demencia grave, pág. 305). Basta con observar a estos individuos y a sus familiares para apreciar la gravedad del problema, la gran aflicción y el enorme costo de la asistencia médica. La única persona que parece no sufrir es el paciente.

Los pacientes con *grados menores de lesión anóxica-isquémica* mejoran después de un periodo de coma que dura horas o menos. Algunos pasan con rapidez de una fase poshipóxica aguda hasta la recuperación completa; otros persisten con diferentes grados de discapacidad permanente.

Los hallazgos en estudios de imágenes varían. La alteración temprana más frecuente en casos de lesión grave es una pérdida de la distinción entre las sustancias gris y blanca del encéfalo (fig. 40-1); suelen participar tanto isquemia como hipoxia. Los pacientes con este hallazgo siempre son comatosos y unos pocos despiertan con un buen resultado neurológico final. En acontecimientos menos graves y de predominio hipotensivo-isquémico como el paro cardiaco, se tornan evidentes infartos de vertiente en las zonas marginales entre las arterias cerebrales anterior, media y posterior (fig. 40-2). Más adelante se comentan los síndromes clínicos relacionados con infartos de vertiente.

Síndrome de muerte cerebral (véase cap. 17) Representa la más grave deficiencia de oxígeno, suele deberse a paro cardiorrespiratorio y se manifiesta por indiferencia absoluta al medio con abolición de todos los reflejos del tallo cerebral. Los pacientes no pueden respirar en forma espontánea; sólo conservan la función cardiaca y la presión arterial. En el EEG se observa ausencia de actividad eléctrica (estado isoeléctrico). La necropsia revela que casi toda la sustancia gris del cerebro, el cerebelo, el tallo cerebral y en algunos casos de la médula espinal se encuentran con importante daño.

Debe tenerse cuidado al establecer el diagnóstico de muerte cerebral irreversible porque la anestesia, las intoxicaciones, ciertos medicamentos y la hipotermia también producen un estado de coma profundo y un EEG isoeléctrico pero que permite la recuperación. Por tanto a menudo es conveniente repetir los estudios clínicos y de laboratorio después de un intervalo de uno a dos días, durante el

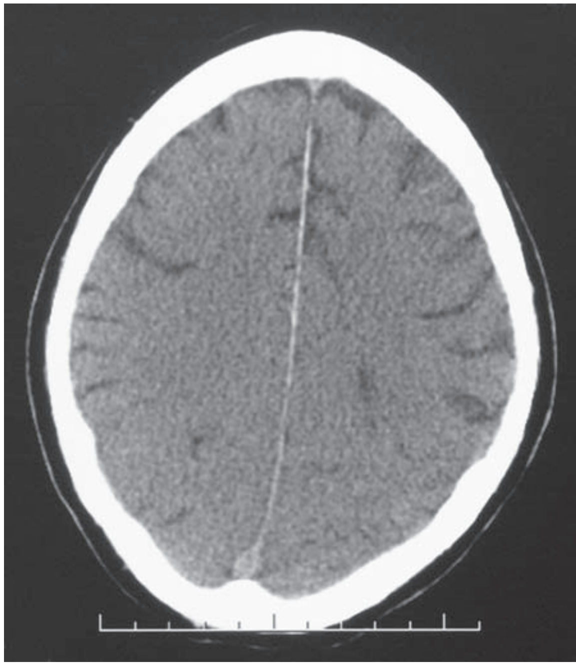


Figura 40-1. Estudio de CT sin infusión de contraste después de un paro cardiaco que demuestra pérdida de la diferenciación entre las sustancias gris y blanca en la totalidad de los hemisferios cerebrales. El paciente permaneció comatoso y se tornó vegetativo.

cual se solicitan pruebas de escrutinio de tóxicos. La experiencia de los autores corrobora el concepto general de que los signos vitales del paciente con muerte cerebral no suelen mantenerse más que por unos cuantos días; en otras palabras, el problema se resuelve por sí mismo. Sin embargo, en casos excepcionales el aporte adecuado de líquidos, medicamentos vasopresores y apoyo respiratorio permite conservar la función somática del organismo en estado comatoso por periodos largos.

Síndromes neurológicos poshipóxicos Las secuelas neurológicas permanentes o *síndromes poshipóxicos* que se observan con mayor frecuencia son:

1. *Coma o estupor persistente,* antes descrito.
2. Con grados menores de lesión cerebral, *demencia* con signos extrapiramidales o sin ellos.
3. *Síndrome extrapiramidal (parkinsoniano) con deterioro cognoscitivo* (que se comenta en relación con el envenenamiento con monóxido de carbono).
4. *Coreoatetosis.*
5. *Ataxia cerebelosa.*
6. *Mioclono de intención o acción.*
7. *Un estado amnésico de Korsakoff.*

Si la *disminución del riego isquémica* predomina, el paciente también puede presentar las manifestaciones de infartos de vertiente, situados entre los territorios finales de los vasos cerebrales mayores. Los principales síndromes obvios poco después de despertar el paciente comprenden:

1. *Agnosia visual que incluye síndrome de Balint y ceguera cortical* (pág. 406), que representa infartos de la vertiente entre las arterias cerebrales media y posterior (fig. 40-2)
2. *Debilidad del brazo proximal y el hombro,* en ocasiones acompañada de debilidad de la cadera (que se denomina “hombre en tonel”), que indica infarto en el territorio entre las arterias cerebrales media y anterior. Estos pacientes son capaces de caminar, pero sus brazos cuelgan y sus caderas suelen ser débiles.

Rara vez coexisten los dos síndromes de vertiente. El lector interesado puede consultar el capítulo referente a cuidado neurológico intensivo en el texto de Ropper y colaboradores para detalles más amplios.

Las *convulsiones* pueden o no ser un problema y suelen ser resistentes al tratamiento. Las convulsiones motoras bien formadas son infrecuentes. El mioclono es más común y puede entremezclarse con convulsiones fragmentarias. En casi todos los casos el mioclono es un signo grave, pero suele desaparecer después de varias horas o unos cuantos días. Como se comenta más adelante, también es difícil suprimir estos movimientos.

Encefalopatía posanóxica tardía Es una situación hasta cierto punto rara e inexplicable. A la mejoría inicial, que parece ser completa, le sigue luego de un periodo variable (casi siempre una a cuatro semanas) una recaída que se caracteriza por apatía, confusión, irritabilidad y a veces agitación o manías. Casi todos los pacientes sobreviven a este segundo episodio, pero algunos persisten con alteraciones mentales y motoras graves (Choi; Plum y col.). Incluso en algunos otros casos el síndrome neurológico inicial parece progresar, con mayor debilidad, dificultad para la marcha, rigidez difusa y espasticidad, incontinencia de esfínteres, coma y muerte al cabo de una o dos semanas. En casos excepcionales se observa otro síndrome crónico en el que un episodio de hipoxia es seguido por deterioro paulatino, que progresa durante semanas a meses hasta que el paciente queda mudo, rígido y desamparado. En estos casos están más afectados los núcleos basales que la corteza cerebral y la sustancia blanca como en el paciente estudiado por los colegas de los autores, Dooling y Richardson. Se han presentado casos consecutivos a paro cardiaco, ahogamiento, asfixia y envenenamiento con monóxido de carbono.



Figura 40-2. Infarto de vertiente entre las arterias cerebrales media y posterior después de un paro cardiaco breve. El paciente tuvo síndrome de Balint.

Pronóstico de la lesión cerebral hipóxico-isquémica Se cuenta con varios modelos logísticos desarrollados para predecir la evolución del coma anóxico-isquémico. En todos ellos se utilizan ciertos criterios simples como la pérdida de las funciones motora, verbal y pupilar en varias combinaciones. El estudio que se cita con mayor frecuencia y más extenso de los aspectos pronósticos del coma consecutivo a paro cardiaco es el de Levy y colegas de 150 pacientes que permanecieron en coma cuando menos 6 h después del paro cardiaco. Proporcionó los lineamientos siguientes: la mortalidad por este estado es alta; 20% murió el primer día y 64% hacia el final de la primera semana. En términos de recuperación, 17% de los pacientes que despertaron lo hizo alrededor de los tres días y sólo 2% adicional despertó a los dos días. En el otro extremo de 31% de enfermos que estaban en estado vegetativo el primer día, 70% sobrevivió una semana y sólo se recuperaron tres pacientes. En el capítulo 17, "Coma y trastornos de la conciencia", se encuentran comentarios más amplios relacionados con el pronóstico.

Tras excluir la intoxicación, la presencia de pupilas fijas dilatadas y parálisis de los movimientos oculares durante 24 a 48 h, junto con ausencia de respuesta motora al estímulo doloroso, significa daño cerebral irreversible. Los autores señalan que nunca han observado un caso de coma profundo de este tipo que dure más de cinco días para lograr la recuperación completa. La respuesta a la pregunta respecto a lo que debe hacerse en estos casos es más bien de orden social que médico. Lo más que puede esperarse del neurólogo es que establezca el nivel y el grado de daño cerebral, su causa y el pronóstico con base en lo publicado y su propia experiencia. Debe evitarse tomar actitudes heroicas con medidas terapéuticas encaminadas a salvar la vida hasta que la naturaleza del estado se determine con certeza.

Tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica El tratamiento se dirige sobre todo a la prevención del grado crítico inicial de lesión hipóxica. Después de garantizar la permeabilidad de la vía respiratoria, tienen su sitio el uso de reanimación cardiopulmonar, un desfibrilador cardiaco o marcapasos y cada segundo cuenta en su pronta utilización. Una vez que las funciones cardiaca y pulmonar se restauran, hay evidencias experimentales de reducción de los requerimientos metabólicos cerebrales por hipotermia y barbitúricos o medicamentos bloqueadores de glutamato que pueden evitar el empeoramiento tardío que se refiere más adelante. El uso de barbitúricos no tuvo el mismo éxito. El estudio clínico aleatorio efectuado por Bernard y colegas respecto a hipotermia leve aplicada al paciente inconsciente justo después de un paro cardiaco recibe atención particular. Disminuyó la temperatura central de los pacientes afectados a 33°C en el transcurso de 2 h y demostraron una duplicación de la tasa de supervivencia y buen resultado final. Estos efectos se valoraron con medidas rudas de la función neurológica y los hallazgos se corroboraron en el estudio clínico más pequeño por Zeiner y colaboradores. Los fármacos vasodilatadores y los bloqueadores de glutamato y del canal del calcio no tienen un beneficio comprobado a pesar de su atractivo teórico y cierto éxito experimental. El oxígeno suele tener valor durante las primeras horas pero es probable que tenga poca utilidad una vez que la sangre está bien oxigenada. Los corticoesteroides ayudan de manera ostensible a aliviar la tumefacción cerebral (quizá celular) pero, una vez más, su beneficio terapéutico aún no se corrobora en estudios clínicos.

Las crisis convulsivas deben controlarse mediante los métodos que se indican en el capítulo 16. Si son graves, continuas o no responden a los medicamentos anticonvulsivos habituales puede usarse apoyo ventilatorio mecánico, infusión continua de medicamentos como midazolam y en algunos casos bloqueadores neuromusculares. Con frecuencia las crisis convulsivas terminan después de unas cuantas horas y son reemplazadas por polimioclonos. En este último caso puede emplearse clonacepam, 8 a 12 mg al día en varias dosis, pero los anticonvulsivos que se utilizan de manera habitual tienen poca utilidad de acuerdo con la experiencia de los autores. Dicho estado de mioclono espontáneo desencadenado por estímulos sensoriales así como la posición fija de las extremidades suelen presagiar un mal pronóstico. El notable trastorno de mioclono tardío inducido por los movimientos y el temblor atáxico que aparecen después que el paciente despierta, descrito por Lance y Adams, constituye un tema especial que se describe con mayor detalle en la página 89. Su tratamiento requiere la administración de múltiples medicamentos. La fiebre se trata con antipiréticos o un cobertor para enfriamiento en combinación con medicamentos paralizantes neuromusculares.

Envenenamiento con monóxido de carbono

En términos estrictos el monóxido de carbono (CO) es una toxina exógena, pero se considera aquí porque produce un tipo especial de anoxia y a menudo se acompaña de deterioro neurológico retrasado. La afinidad extrema del CO por la hemoglobina (cerca de 200 veces más que la del oxígeno) reduce en forma drástica el contenido de oxígeno de la sangre y somete el encéfalo a hipoxia y acidosis prolongadas. Por lo general le siguen toxicidad cardiaca e hipotensión. Aún no se establece si el CO tiene una acción tóxica directa sobre los componentes neuronales. Los efectos sobre el encéfalo simulan los que el paro cardiaco produce. Es probable que los neurólogos encuentren casos de envenenamiento con CO en las unidades para pacientes quemados y entre los individuos que intentaron suicidarse o se expusieron en forma accidental al CO a través de una estufa o el escape de un automóvil en mal estado en un lugar cerrado como una cochera.

Los síntomas iniciales consisten en cefalea, náuseas, disnea, confusión, mareos y torpeza. Se producen cuando la contaminación de carboxihemoglobina llega a un nivel de 20 a 30% de la hemoglobina total. La exposición a concentraciones hasta cierto punto bajas de CO a partir de estufas y motores de gasolina defectuosos debe sospecharse como la causa de las cefaleas y la confusión recurrentes que desaparecen después de la hospitalización y el cambio de ambiente. Puede aparecer un color rojo cereza de la piel, pero de hecho es muy raro; la cianosis es más frecuente. A niveles un poco mayores de carboxihemoglobina se desarrollan ceguera, defectos de campos visuales y papiledema, y las concentraciones de 50 a 60% se acompañan de coma, posturas de descerebración o descorticación, convulsiones en unos cuantos pacientes y enlentecimiento generalizado de los ritmos del EEG. El estudio inicial de tomografía por computadora (CT) es normal o revela edema cerebral leve; como se comenta más adelante, estudios posteriores pueden mostrar una lesión característica en el pálido. Sólo en presencia de hipotensión relacionada se observan los mismos tipos de infartos de borde-zona que aparecen después de un paro cardiaco.

El deterioro neurológico retrasado una a tres semanas (a veces mucho más tiempo) tras la exposición a CO ocurre con más frecuencia con envenenamiento con CO que con las otras formas de hipoxia cerebral. En la investigación de Choi esta característica se observó en 3% de 2 360 casos de envenenamiento con CO y en 12% de los que estaban lo suficientemente graves para ingresarlos en el hospital. Predominaron los aspectos extrapiramidales (marcha parkinsoniana y bradicinesia). Se dijo que tres cuartas partes de estos pacientes se recuperó en plazo de un año. Las lesiones discretas centrales en el globo pálido a ambos lados y a veces en la porción interna de los putámenes son características del envenenamiento con CO que produjo coma (fig. 40-3), pero pueden verse lesiones similares después de ahogamiento, estrangulación y otras formas de anoxia. La característica común entre los pacientes que recaen de manera retrasada parece ser un periodo prolongado de anoxia pura (antes de la ocurrencia de la isquemia). Las lesiones de los núcleos basales pueden ser muy prominentes en las imágenes de CT aun cuando las secuelas neurológicas retrasadas no se presentan, pero se observan casi de manera invariable una a cuatro semanas después en los pacientes que desarrollan síndrome extrapiramidal retrasado. En pacientes menos graves, los autores observaron la resolución completa de esas lesiones en la CT y la MRI.

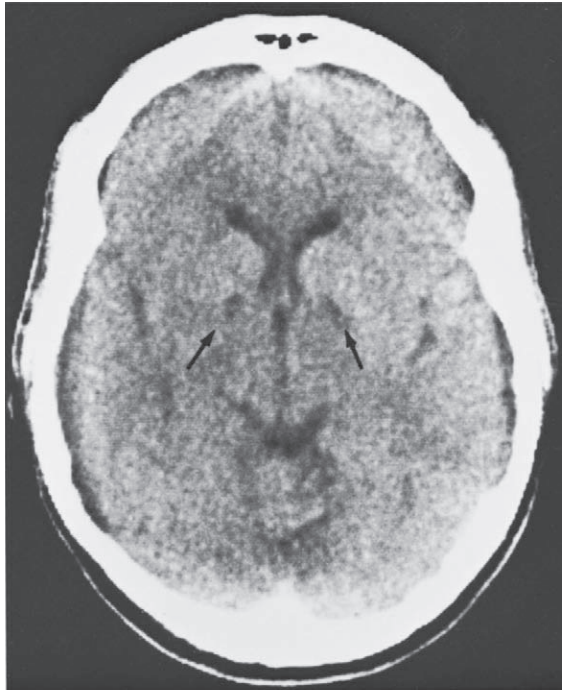


Figura 40-3. Imagen de CT sin intensificación del encéfalo de una mujer de 30 años de edad que intentó suicidarse con monóxido de carbono inhalado. Las únicas secuelas neurológicas fueron un defecto leve de la memoria de retención y zonas de atenuación disminuida en ambos globos pálidos (*flechas*).

El tratamieno inicial es con oxígeno inspirado. Puesto que la vida media del CO (por lo general 5 h) se reduce de modo considerable con la administración de oxígeno hiperbárico a 2 a 3 atmósferas, esta terapéutica se recomienda cuando la concentración de carboxihemoglobina es mayor de 40% o en presencia de coma o convulsiones (Myers y col.). Este tratamiento reduce la incidencia de secuelas cognoscitivas de 46 a 25% según un estudio clínico conducido por Weaver y colegas, quienes administraron tres sesiones hiperbáricas en las primeras 24 h después de la exposición a CO.

Enfermedades de las grandes altitudes (mal de montaña)

El *mal de montaña agudo* es otra forma especial de hipoxia cerebral. Ocurre cuando un individuo que vive a nivel del mar asciende de manera repentina a una gran altitud. Cefalea, anorexia, náuseas y vómitos, debilidad e insomnio aparecen a altitudes que exceden los 2 440 metros sobre el nivel del mar; al alcanzar mayores altitudes pueden sobrevenir ataxia, temblor, conducta anormal, somnolencia y alucinaciones. Según Griggs y Sutton a una altitud de 4 876 m sobre el nivel del mar 50% de los individuos experimenta hemorragias retinianas asintomáticas y se sugiere que tales hemorragias también pueden ocurrir en la sustancia blanca cerebral. La enfermedad por altitudes extremas puede dar por resultado edema cerebral mortal. La expresión excesiva de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una proteína detectada originalmente por sus efectos en la permeabilidad vascular, se relacionó como causa de edema cerebral en los experimentos de Schoch y colegas. Con estancias más prolongadas a esa altitud o conforme se asciende aún más los individuos afectados muestran alteraciones en el estado mental que pueden evolucionar a estado de coma. La hipoxemia a gran altitud se intensifica durante el sueño, conforme la ventilación disminuye. Antes se refirió la observación de Hornbein y colaboradores de un trastorno leve pero duradero de la memoria incluso en montañistas aclimatados que se expusieron a altitudes aún más elevadas durante varios días. Hackett y Roach revisaron los tratamientos de la enfermedad de altitudes.

La *enfermedad de montaña crónica,* llamada en ocasiones enfermedad de Monge (por el médico que describió el padecimiento en indios de los Andes del Perú) se observa en quienes habitan por tiempo prolongado en regiones montañosas de gran altitud. Las principales características son hipertensión y corazón pulmonares y policitemia secundaria. También suele haber hipercapnia con el grado esperado de embotamiento mental leve, lentitud, fatiga, dolor de cabeza nocturno y en ocasiones papiledema (véase más adelante). Thomas y colaboradores llamaron la atención sobre un síndrome de ardor en las manos y los pies en estos grupos de peruanos, al parecer esta es otra respuesta de mala adaptación a grandes altitudes.

Sedantes, alcohol y una P_{CO_2} un poco elevada en la sangre reducen la tolerancia del individuo a las grandes altitudes. La dexametasona y la acetazolamida impiden y contrarrestan la enfermedad de montaña en cierta medida. La medida preventiva más eficaz es la aclimatación mediante dos a cuatro días de estancia en altitudes intermedias de 1 830 a 2 440 metros sobre el nivel del mar.

Enfermedad pulmonar hipercápnica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica como el enfisema, la afección pulmonar fibrosante, la debilidad neuromuscular y en algunos casos una inadecuación de los centros respiratorios bulbares pueden dar lugar a acidosis respiratoria persistente con P_{CO_2} elevada y P_{O_2} arterial reducida. El síndrome clínico completo de hipercapnia crónica descrito por Austen, Carmichael y Adams comprende *dolor de cabeza, papiledema, embotamiento mental, somnolencia, confusión, estupor y coma, y asterixis*. En forma más típica sólo se encuentran algunas de estas características. Algunos pacientes presentan cierto grado de temblor de frecuencia rápida. La cefalea tiende a ser generalizada, frontal u occipital, intensa, persistente, constante y de tipo sordo; su ocurrencia nocturna es una característica en algunos casos. El papiledema es bilateral pero puede ser un poco mayor en un ojo que en el otro y es posible que el disco ahogado se rodee de hemorragias (un hallazgo tardío). La agudeza visual no disminuye y los campos visuales son completos. Los reflejos tendinosos se incrementan y los reflejos plantares pueden ser extensores. Somnolencia intermitente, indiferencia al ambiente, falta de atención, reducción de la actividad psicomotora, incapacidad para percibir todos los aspectos de una sucesión de acontecimientos y mente olvidadiza constituyen las manifestaciones más sutiles de este síndrome, y pueden hacer que la familia busque asistencia médica de inmediato. Es posible que estos síntomas duren sólo unos minutos o unas horas y su presencia no siempre se verifica en el momento de la exploración médica. La presión del CSF suele incrementarse en los casos desarrollados por completo. La P_{CO_2} puede exceder 75 mmHg y la saturación de O_2 de la sangre arterial varía de 85% a tan bajo como 40%. El EEG muestra actividad lenta en los límites delta o theta, que a veces es sincrónica en ambos lados.

Se dice que el mecanismo del trastorno cerebral es narcosis por CO_2, pero no se conocen todos los detalles bioquímicos. En condiciones normales el CSF es un poco acidótico en comparación con la sangre y la P_{CO_2} del CSF es cerca de 10 mmHg más alta que la de la sangre. Con acidosis respiratoria el pH del CSF disminuye (en los límites de 7.15 a 7.25) y el flujo sanguíneo cerebral se incrementa a causa de vasodilatación cerebral. Sin embargo, el encéfalo se adapta con rapidez a la acidosis respiratoria mediante la generación y la secreción de bicarbonato por los plexos coroideos. También el contenido de agua del encéfalo se incrementa, sobre todo en la sustancia blanca. En modelos animales de hipercapnia el NH_3 está elevado, lo que quizás explique la semejanza del síndrome con el de hiperamonemia (Herrera y Kazemi).

La medida terapéutica más eficaz es la ventilación con un dispositivo de presión positiva, utilizando oxígeno si hay hipoxia. Por supuesto, en estos pacientes se emplea con cautela la complementación con oxígeno a fin de evitar suprimir el impulso respiratorio —los enfermos compensados marginalmente que se tratan con oxígeno en exceso caen en coma. Quizá se requieran tratamiento de la insuficiencia cardiaca, flebotomías a fin de reducir la viscosidad sanguínea y antibióticos para suprimir infecciones pulmonares. Con frecuencia estas medidas originan una mejoría sorprendente que puede mantenerse durante meses o años.

A diferencia de la encefalopatía hipóxica pura, el coma prolongado que se debe a hipercapnia es hasta cierto punto raro y en la experiencia de los autores no produce lesión encefálica irreversible. Papiledema y crisis intermitentes de contracción muscular sostenida a sacudidas (asterixis) son características diagnósticas importantes. Cuando se utiliza aminofilina para tratar la enfermedad subyacente de las vías respiratorias pulmonares, puede observarse tendencia a convulsiones. El síndrome puede confundirse con un tumor del encéfalo, psicosis confusional de otro tipo o una enfermedad que produce corea o mioclono. En el último caso la hipercapnia debe distinguirse de las otras enfermedades metabólicas que se manifiestan como síndromes extrapiramidales crónicos, como se describe más adelante en este capítulo.

Encefalopatía hipoglucémica

Este trastorno es relativamente raro pero constituye una causa importante de confusión, convulsiones, estupor y coma; por ello merece una consideración por separado como trastorno metabólico del encéfalo. La anomalía bioquímica esencial es una disminución crítica de la concentración sanguínea de glucosa. A un nivel cercano a 30 mg/100 ml el trastorno cerebral adopta la forma de un estado confusional y una o más crisis convulsivas pueden ocurrir; a una concentración de 10 mg/100 ml sobreviene coma profundo que resulta en lesión irreparable del encéfalo si no se corrige de inmediato mediante la administración de glucosa. Como en casi todas las otras encefalopatías metabólicas, un factor es el índice de declinación de la glucemia.

El encéfalo normal tiene una reserva de glucosa de 1 a 2 g (30 mmol por 100 g de tejido), sobre todo en forma de glucógeno. Como el encéfalo utiliza la glucosa a un ritmo de 60 a 80 mg/min, la reserva de glucosa mantiene la actividad del encéfalo sólo durante unos 30 min una vez que no dispone ya de glucosa sanguínea. La glucosa se transporta desde la sangre hacia el encéfalo a través de un sistema portador. Cuando la glucosa entra en el encéfalo experimenta glucólisis o se almacena como glucógeno. Durante la oxigenación normal (metabolismo aerobio) la glucosa se convierte en piruvato, que entra en el ciclo de Krebs; durante el metabolismo anaerobio se forma lactato. La oxidación de 1 mol de glucosa requiere 6 mol de oxígeno. Ochenta y cinco a 90% de la glucosa captada por el encéfalo se oxida; la cantidad restante entra en una reserva de aminoácidos y se usa para la formación de proteínas y otras sustancias, de manera notable neurotransmisores y en particular ácido gammaaminobutírico (GABA).

Cuando la concentración sanguínea de glucosa disminuye, el CNS puede utilizar en grado variable sustratos que no son de glucosa para satisfacer sus necesidades metabólicas, en especial cetoácidos e intermediarios del metabolismo de la glucosa como lactato, piruvato, fructosa y otras hexosas. En el encéfalo neonatal, que tiene una reserva de glucógeno más alta, los cetoácidos proporcionan una parte considerable de los requerimientos energéticos cerebrales; también sucede así después de inanición prolongada. Sin embargo, en caso de hipoglucemia grave y sostenida estos sustratos que no son glucosa resultan inadecuados para preservar la integridad estructural de las neuronas cerebrales y por último el trifosfato de adenosina (ATP) se agota también. Si ocurren convulsiones, por lo general se presentan durante un periodo de confusión; las convulsiones se atribuyen a trastorno de la integridad de las membranas neuronales y a la concentración elevada de NH_3 y la disminución de las concentraciones de GABA y lactato (Wilkinson y Prockop).

El encéfalo es el único órgano, además del corazón, que sufre un trastorno funcional y estructural grave bajo condiciones de hipoglucemia. Más allá de lo que se dijo antes, la fisiopatología del trastorno cerebral aún no se esclarece por completo. Se sabe que la hipoglucemia reduce la captación de O_2 e incrementa el flujo sanguíneo cerebral. Como sucede con la anoxia y la isquemia, se cuenta con pruebas experimentales de que el aminoácido excitatorio glutamato participa en el proceso lesivo. Las concentraciones de diversas fracciones de fosfolípidos encefálicos disminuyen cuando los animales reciben grandes dosis de insulina. Sin embargo, la sugerencia de que la hipoglucemia da por resultado agotamiento rápido y producción insuficiente de compuestos de fosfato de alta energía aún no se corrobora; debe participar algún otro proceso bioquímico dependiente de la glucosa.

Etiología Las causas más frecuentes de encefalopatía hipoglucémica son: 1) sobredosificación accidental o deliberada de insulina o un agente hipoglucemiante oral, 2) tumor de células insulares secretor de insulina del páncreas, 3) agotamiento del glucógeno hepático que a veces ocurre tras una borrachera prolongada, inanición o alguna otra forma de enfermedad hepática aguda como hepatoencefalopatía no ictérica aguda de la infancia (síndrome de Reye), 4) enfermedad del almacenamiento del glucógeno de la lactancia y 5) hipoglucemia idiopática durante el periodo neonatal y en ocasiones durante la lactancia. Pueden observarse grados moderados de hipoglucemia (50 mg/100 ml) con insuficiencia renal crónica (Fisher y col.). Antes la encefalopatía hipoglucémica no era una complicación rara del tratamiento de "choque insulínico" para la esquizofrenia. En el hiperinsulinismo funcional, como sucede en la anorexia nerviosa y la dieta maniática, la hipoglucemia rara vez tiene la gravedad o la duración suficiente para que el CNS se lesione.

Características clínicas Los síntomas iniciales aparecen cuando la concentración de glucosa en sangre disminuye a cerca de 30 mg/100 ml, y consisten en nerviosismo, sensación de hambre, facies rubicunda, transpiración, cefalea, palpitaciones, temblor y ansiedad; éstos dan paso gradualmente a confusión, somnolencia y a veces a excitación, hiperactividad y conducta extraña. Muchos de estos síntomas tempranos y leves se relacionan con hiperactividad suprarrenal y simpática, y por tanto algunas de sus manifestaciones pueden enmascararse en los pacientes diabéticos con neuropatía. En la siguiente etapa sobrevienen succión forzada, empuñadura, inquietud motora, espasmos musculares y rigidez de descerebración, en ese orden. Se desarrollan fasciculaciones mioclónicas y convulsiones en algunos pacientes. En casos raros ocurren déficit cerebrales focales cuya patogénesis aún no se explica; de acuerdo con Malouf y Brust, se observó hemiplejía, que se corrigió con la administración intravenosa de glucosa, en 3 de 125 pacientes que se presentaron con hipoglucemia sintomática.

Las concentraciones sanguíneas de glucosa cercanas a 10 mg/100 ml se relacionan con coma profundo, dilatación pupilar, piel pálida, respiración superficial, pulso lento e hipotonía de los músculos de las extremidades, la llamada etapa bulbar de la hipoglucemia. Si se administra glucosa antes de alcanzar este nivel, la normalidad del paciente puede restaurarse con las etapas mencionadas en orden inverso. Sin embargo, la recuperación se retrasa días o semanas y puede ser incompleta una vez que se llega a la "etapa bulbar", y sobre todo si ésta persiste durante cierto tiempo antes que la hipoglucemia se corrija mediante glucosa intravenosa o en forma espontánea como resultado de actividades gluconeogénicas de las glándulas suprarrenales y el hígado, como se comenta enseguida.

El EEG se altera conforme la glucosa disminuye, pero las correlaciones no son precisas. Los ritmos theta o delta se tornan lentos de manera difusa. Durante la recuperación pueden aparecer ondas agudas y coincidir en algunos casos con convulsiones.

Una gran dosis de insulina, que produce hipoglucemia intensa incluso de duración hasta cierto punto breve (30 a 60 min), es más peligrosa que una serie de crisis hipoglucémicas menos graves ocasionadas por dosis más pequeñas de insulina, tal vez porque en el primer caso las enzimas esenciales se trastornan o agotan, una situación que luego no puede superarse mediante grandes cantidades de glucosa por vía intravenosa.

Las principales diferencias clínicas entre la encefalopatía hipoglucémica y la hipóxica se encuentran en el cuadro clínico y el modo de evolución del trastorno neurológico. Los efectos de la hipoglucemia suelen desplegarse con mayor lentitud, durante un periodo de 30 a 60 min, en vez de en unos cuantos segundos o minutos. La fase de recuperación y las secuelas de ambos trastornos son muy similares. La crisis grave y prolongada de hipoglucemia puede ocasionar un trastorno permanente de la función intelectual y otras secuelas neurológicas, como las que ocurren después de anoxia grave. Los autores observaron también estados de coma prolongados, así como amnesia de Korsakoff relativamente pura. Sin embargo, el pronóstico no debe apresurarse puesto que los autores han notado una mejoría lenta continua durante uno o dos años.

La *hipoglucemia recurrente*, como con un tumor de células insulares, puede enmascararse durante cierto tiempo como una crisis de psicosis confusional o una enfermedad convulsiva, y por tanto el diagnóstico debe aguardar la demostración de una concentración sanguínea baja de glucosa o hiperinsulinismo en relación con los síntomas neurológicos. Los autores atendieron a un varón en el departamento de urgencias cuya principal molestia era incapacidad para marcar en un teléfono de tono táctil y olvido mental leve; se encontró que tenía un insulinoma.

De acuerdo con Marks y Rose, quienes escribieron una monografía excelente de este tema, los grados menores y las formas más crónicas de concentración sanguínea baja de glucosa pueden producir dos síndromes distintos pero que no se excluyen entre sí. Uno de estos síndromes, que se denomina *hipoglucemia subaguda*, se caracteriza por somnolencia y letargo, disminución de la actividad psicomotora, deterioro de la conducta social y confusión. La administración oral o intravenosa de glucosa alivia de inmediato los síntomas. En el otro síndrome, denominado *hipoglucemia crónica*, se observa deterioro gradual de las funciones intelectuales, lo que plantea la posibilidad de demencia; en algunos casos informados se añaden temblor, corea, rigidez, ataxia cerebelosa y rara vez signos de afección de la neurona motora inferior (*amiotrofia hipoglucémica*). Los autores aún no ven este último trastorno y sólo pueden referir al lector a que lea el informe de Tom y Richardson.

Estas formas subaguda y crónica de hipoglucemia se observan en conjunto con hipertrofia de células insulares y tumores de células insulares del páncreas, carcinoma del estómago, mesotelioma fibroso, carcinoma del ciego y hepatoma. Se cree que estos tumores no pancreáticos elaboran una sustancia del tipo de la insulina.

La *hipoglucemia funcional o reactiva* representa el más ambiguo de todos los síndromes relacionados con la concentración sanguínea baja de glucosa. Este trastorno suele ser idiopático pero puede preceder al inicio de diabetes mellitus. La elevación de insulina en respuesta a una comida de carbohidratos se retrasa pero luego produce disminución excesiva de la concentración sanguínea de glucosa hasta 30 a 40 mg/100 ml. Los síntomas consisten en malestar, fatiga, nerviosismo, cefalea, temblor, etc., y pueden ser difíciles de distinguir de la depresión ansiosa. No sorprende que se haya abusado mucho del término *hipoglucemia funcional* sin distinción para calificar diversas quejas que ahora se denominarían síndrome de fatiga crónica o simplemente neurosis por ansiedad. De hecho el síndrome de hipoglucemia funcional o reactiva es raro y su diagnóstico requiere la identificación de respuesta excesiva a la insulina, concentración baja de glucosa sanguínea durante el periodo sintomático y respuesta saludable a la glucosa oral. El tratamiento, que consiste en una dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos, debe reservarse para los pacientes cuyo complejo sintomático se correlaciona con hipoglucemia pronunciada según lo documentan los resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa de 5 horas.

Desde el punto de vista *patológico*, en todas las formas de encefalopatía hipoglucémica el daño principal se produce en la corteza cerebral. Las células nerviosas corticales degeneran y son sustituidas por microgliocitos y astrocitos. La distribución de las lesiones es similar, aunque no idéntica, a la que se observa en la encefalopatía hipóxica. La corteza cerebelosa es menos vulnerable a la hipoglucemia que a la hipoxia. Auer describió los cambios ultraestructurales de las neuronas resultantes de hipoglucemia experimental; con la duración creciente de la hipoglucemia y el silencio EEG sobrevienen cambios mitocondriales, primero en las dendritas y después en el soma de la célula nerviosa, a lo que sigue desintegración de la membrana nuclear y muerte celular.

Está claro que el *tratamiento* de todas las formas de hipoglucemia consiste en corrección de ésta lo antes posible. Se desconoce si la hipotermia u otras medidas incrementan el periodo de seguridad en caso de hipoglucemia o alteran los resultados. Es posible que las convulsiones y sacudidas no cesen con anticonvulsivos en tanto no se corrija la hipoglucemia.

Hiperglucemia

Se definen dos síndromes de esta clase, sobre todo en diabéticos: 1) hiperglucemia con cetoacidosis y 2) hiperglucemia hiperosmolar no cetósica.

En la *acidosis diabética* el cuadro clínico familiar es de deshidratación, fatiga, debilidad, cefalea, dolor abdominal, sequedad de la boca, estupor o coma y respiración de Kussmaul. Por lo general, el trastorno se desarrolla durante un periodo de días en un paciente con diabetes confirmada o que se confirma en esos momentos. A menudo el paciente omitió una dosis de insulina regular. Se encuentra que la concentración sanguínea de glucosa es mayor de 400 mg/100 ml, el pH de la sangre menor de 7.20 y el bicarbonato menor de 10 meq/L. Los cuerpos cetónicos y el ácido hidroxibutírico beta están elevados en sangre y orina, y hay una marcada glucosuria. La administración inmediata de insulina y la restitución del volumen intravascular corrigen las anomalías clínicas y químicas durante un periodo de horas.

Es de interés considerable un pequeño grupo de pacientes con cetoacidosis diabética, como los informados por Young y Bradley, que desarrollan coma que se profundiza y edema cerebral conforme la concentración sanguínea de glucosa se corrige. En niños es frecuente observar edema cerebral leve durante el tratamiento con líquidos y electrólitos (Krane y col.). Prockop atribuye este trastorno a la acumulación de fructosa y sorbitol en el encéfalo. Esta última sustancia, un poliol que se forma durante la hiperglucemia, cruza con lentitud las membranas, pero una vez que lo hace se dice que facilita el paso del agua hacia el interior del encéfalo y el edema intracelular. Sin embargo, según Fishman, el aumento de los polioles en el encéfalo en caso de hiperglucemia no es suficiente para tener importancia osmótica; puede ocasionar otros efectos metabólicos relacionados con la encefalopatía. Éstos son materia de conjetura puesto que nunca se ha encontrado aumento de los polioles. Es probable que el edema en este estado se deba a inversión del gradiente de osmolalidad de la sangre al encéfalo, que se produce con la corrección rápida de la hiperglucemia.

La fisiopatología del trastorno cerebral en la cetoacidosis diabética no está clara. Aún no se identifican hallazgos característicos en el tejido cerebral. Tampoco se han identificado factores como cetosis, acidosis tisular, hipotensión, hiperosmolalidad e hipoxia. Los intentos de tratamiento mediante la administración de urea, manitol, albúmina baja en sal y dexametasona suelen fracasar, aunque se informan recuperaciones.

En la *hiperglucemia hiperosmolar no cetósica* la glucosa sanguínea es muy elevada, mayor de 600 mg/100 ml, pero no se desa-

rrolla cetoacidosis o ésta es leve. La osmolalidad suele ser de unos 350 mosmol. Además ocurren hemoconcentración e hiperazoemia prerrenal. Por lo general, la apreciación del síndrome neurológico se acredita a Wegierko, quien publicó descripciones del mismo en 1956 y 1957. Casi todos los pacientes eran diabéticos ancianos, pero algunos no se identificaron antes como diabéticos. Infecciones, enteritis, pancreatitis o fármacos que se sabe trastornan el control diabético (tiacidas, prednisona, fenitoína) producen poliuria, fatiga, confusión, estupor y coma. A menudo el síndrome surge en conjunto con el empleo combinado de corticoesteroides y fenitoína (que inhibe la descarga de insulina), por ejemplo, en pacientes ancianos con tumores encefálicos. El empleo de diuréticos osmóticos incrementa el riesgo. Si se ve al paciente antes que el coma sobrevenga, las convulsiones y los signos focales como hemiparesia, defecto hemisensitivo o defecto homónimo de campo visual sugieren en forma errónea la posibilidad de accidente vascular cerebral. La tasa de mortalidad es tan alta como 40%. Los líquidos deben restituirse con precaución, mediante solución salina isotónica y potasio. La corrección de la concentración sanguínea muy elevada de glucosa requiere cantidades hasta cierto punto pequeñas de insulina puesto que estos pacientes no suelen tener un alto grado de resistencia a esta hormona.

Estupor y coma hepáticos (encefalopatía hepática o portosistémica)

A menudo la insuficiencia hepática crónica con derivación portocaval de la sangre está puntuada por crisis de estupor, coma y otros síntomas neurológicos, un estado que se conoce como *estupor hepático, coma hepático* o *encefalopatía hepática aguda*. Adams y Foley lo delinearon en 1949. Tal estado complica todas las variedades de hepatopatías y no se relaciona con ictericia o ascitis. Se conoce menos el hecho de que la derivación portosistémica (fístulas de Eck) se acompañe del mismo cuadro clínico, en cuyo caso el propio hígado puede estar poco o nada afectado (véase más adelante). Asimismo diversos síndromes hiperamonémicos hereditarios, que por lo general se presentan en la lactancia o la infancia (cap. 37), producen crisis de coma con convulsiones o sin ellas. En todos estos estados puede encontrarse un exceso de proteínas derivadas de la dieta o hemorragia gastrointestinal, que induce o empeora la encefalopatía. Hipoxia, hipopotasemia, alcalosis metabólica, diuresis excesiva, empleo de fármacos hipnóticos sedantes y estreñimiento son factores predisponentes adicionales de importancia. El síndrome de Reye, un tipo especial de encefalopatía hepática no ictérica aguda de los niños, se relaciona también con concentraciones muy elevadas de amoniaco en la sangre (véase más adelante en este capítulo).

Características clínicas En esencia el cuadro clínico de encefalopatía hepática subaguda o crónica consiste en trastorno del conocimiento, que se presenta primero como confusión mental con disminución de la actividad psicomotora, a veces con hiperactividad, seguida por somnolencia progresiva, estupor y coma. A menudo, antes que el coma sobrevenga, el estado confusional se combina con contracciones musculares sostenidas intermitentes características; este fenómeno, descrito primero en pacientes con estupor hepático por Adams y Foley y llamado *asterixis* (del griego *sterixis*, "posición fija"), ahora se reconoce como signo de diversas encefalopatías metabólicas pero es más prominente en este trastorno (pág. 86). Se demuestra de manera convencional pidiendo al paciente que sostenga los brazos estirados con las muñecas extendidas, pero el mismo temblor puede observarse en cualquier postura sostenida, aun la de la protrusión lingual. El cuadro clínico se caracteriza por rigidez fluctuante y variable del tronco y las extremidades, gesticulaciones, movimientos de succión y prensión, aumento o asimetría de los reflejos osteotendinosos, signos de Babinski, crisis convulsivas parciales o generalizadas en unos pocos pacientes.

El EEG es un indicador sensible y digno de confianza de coma inminente y se torna anormal durante las etapas tempranas del trastorno del estado mental. Watson y Adams observaron que una anomalía EEG usual consiste en paroxismos de ondas lentas o trifásicas sincrónicas en ambos lados, en los límites delta, que al principio predominan a nivel frontal y se intercalan con actividad alfa y después, conforme el coma se profundiza, desplazan toda la actividad normal (fig. 2-3*H*, pág. 27). Muy pocos pacientes muestran sólo ondas lentas asincrónicas de alto voltaje que descargan al azar.

Este síndrome de encefalopatía hepática es muy diverso en su desarrollo y evolución. Suele evolucionar durante días a semanas y a menudo desemboca en la muerte, o, con tratamiento adecuado, los síntomas pueden desaparecer por completo o sólo en parte y fluctuar en gravedad durante varias semanas o meses. El coma hepático persistente de este último tipo es fatal en cerca de la mitad de los pacientes (Levy y col.). En muchos individuos el síndrome es hasta cierto punto leve y no evoluciona más allá del estado de torpeza y confusión, con asterixis y alteraciones en el EEG. Algunos otros presentan cambios sutiles en el estado de ánimo, la personalidad y las funciones intelectuales que pueden pasar inadvertidos por meses e incluso años; esta forma crónica pero reversible de alteración mental no siempre se relaciona con signos clínicos de insuficiencia hepática (en especial ictericia y ascitis) ni con otros signos neurológicos. De manera característica en estos pacientes puede demostrarse circulación colateral portosistémica extensa (de aquí el término *encefalopatía portosistémica*) y se establece una relación entre el trastorno mental y la intolerancia a las proteínas dietéticas y las concentraciones sanguíneas elevadas de amoniaco (Summerskill y col.).

En 1877, Eck llevó a cabo por primera vez en perros la derivación de sangre del sistema portal a la vena cava después de ligar las venas portales. Es probable que el primer ejemplo, y el más notable, en el hombre sea el caso de la fístula pura de Eck publicado por McDermott y Adams, en el que se creó una derivación portocaval durante la extirpación de un tumor pancreático. El hígado era normal. Después ocurría coma episódico siempre que las proteínas de la dieta se incrementaban. La conciencia se restablecía con una dieta sin proteínas y era factible reinducir el coma con cloruro de amonio. El examen *post mortem* dos años después confirmó un hígado normal y las alteraciones cerebrales de encefalopatía hepática, como se describe más adelante.

Por último, existe un grupo de pacientes (muchos de los cuales experimentaron ataques repetidos de coma hepático) en quienes una demencia leve *irreversible* y un trastorno de la postura y los movimientos (gesticulaciones, temblor, disartria, marcha atáxica y coreoatetosis) aparecen de manera gradual. El trastorno de *degeneración hepatocerebral crónica adquirida* debe distinguirse de otros síndromes demenciales y extrapiramidales (véase más adelante). Se describen algunos casos de paraplejía espástica atáxica aislada (también denominada *mielopatía hepática*) de naturaleza incierta (pág. 1078).

Las concentraciones de NH_3 en sangre, en particular si se miden de manera repetida en muestras de sangre arterial, suelen exceder 200 mg/100 ml y la gravedad de los trastornos neurológicos y EEG es burdamente paralela a las concentraciones de amoniaco. Con el tratamiento el descenso de las concentraciones de amoniaco precede a la mejoría clínica. Con anterioridad se utilizaba una prueba de reto con una dosis oral de 6.0 g de NH_3Cl en casos inciertos a fin de producir síntomas leves de encefalopatía hepática.

Cambios neuropatológicos El hallazgo impresionante hecho por Adams y Foley en pacientes que mueren en estado de coma hepático es un incremento difuso del número y el tamaño de astrocitos protoplásmicos en las capas profundas de la corteza cerebral, los núcleos lenticulares, el tálamo, la sustancia negra, la corteza cerebelosa y

los núcleos rojos, dentados y pontinos, con pocas alteraciones visibles o ninguna en las células nerviosas de otros elementos del parénquima. La tinción ácida peryódica de Schiff (PAS) revela que los astrocitos contienen las inclusiones de glucógeno características. En general estas células gliales anormales se conocen como astrocitos de Alzheimer del tipo II, que von Hosslin y Alzheimer describieron originalmente en 1912 en un paciente con seudosclerosis de Westphal-Strümpell (degeneración hepatolenticular familiar o enfermedad de Wilson). Los astrocitos de este tipo se estudiaron al microscopio electrónico en ratas con derivaciones portocavas creadas por medios quirúrgicos (Cavanagh; Norenberg); los astrocitos mostraron diversas anormalidades muy evidentes: inflamación de los procesos terminales, vacuolización citoplásmica (sacos de retículo endoplásmico rugoso distendidos), formación de repliegues en la membrana basal alrededor de los capilares, disminución del glucógeno e incremento del número de mitocondrias y enzimas que catabolizan el amoniaco. Además se observó cierta degeneración de las fibras nerviosas mielínicas en el neurópilo así como aumento del citoplasma de los oligodendrocitos. En los casos crónicos los autores encontraron pérdida neuronal en las capas profundas de las cortezas cerebral y cerebelosa, y en los núcleos lenticulares, así como la vacuolización del tejido (quizá vacuolización de los astrocitos) similar a las lesiones de la enfermedad de Wilson.

Las alteraciones astrocíticas generalizadas se observan en cierto grado en todos los pacientes que mueren de insuficiencia hepática progresiva y el grado de esta anomalía glial se corresponde de manera burda con la intensidad y la duración del trastorno neurológico. Es probable que los cambios en los astrocitos afecten las actividades sinápticas de estas neuronas. Las características clínicas y EEG de la encefalopatía hepática, lo mismo que de la hiperplasia astrocítica, aunque muy típicas, no son específicas de este trastorno metabólico. No obstante, si se toman en conjunto con la insuficiencia hepática de fondo, estas manifestaciones constituyen una entidad clinicopatológica distintiva.

Patogénesis de la encefalopatía hepática La hipótesis más plausible vincula el coma hepático con una anomalía del metabolismo del nitrógeno, en la que el amoniaco (NH_3), que se forma en el intestino por la acción de microorganismos que contienen ureasa sobre las proteínas dietéticas, llega hasta el hígado por la circulación portal pero no puede convertirse en urea, ya sea por enfermedad hepatocelular, derivación portosistémica de sangre o ambas cosas. Como resultado general cantidades excesivas de NH_3 llegan a la circulación, donde interfieren con el metabolismo cerebral de un modo que aún no se dilucida. Desde luego la teoría del amoniaco explica de forma muy clara el cambio neuropatológico básico. Norenberg propuso que la hipertrofia del citoplasma de los astrocitos y la proliferación de las mitocondrias y el retículo endoplásmico, lo mismo que el incremento de la actividad de deshidrogenasa glutámica astroglial, reflejan la actividad metabólica intensificada que acompaña a la destoxificación del amoniaco. La eliminación del amoniaco encefálico depende de la formación de glutamina, reacción catalizada por la enzima dependiente de ATP sintetasa de glutamina, que se localiza en los astrocitos. En animales de experimentación se demostró que la hiperamonemia produce agotamiento de ATP en los núcleos reticulares del mesencéfalo. Aún no se determina si ésta es la causa primaria del coma.

Se sugieren varias teorías alternativas, pero casi todas pueden rechazarse o aún no se comprueban. Una indica que la función del CNS en pacientes cirróticos está trastornada por los fenoles o los ácidos grasos de cadena corta provenientes de la dieta o del metabolismo bacteriano de los carbohidratos. Otra teoría sugiere que las aminas biógenas (p. ej., octopamina), que se originan en el intestino y llegan al hígado, actúan como neurotransmisores falsos y desplazan los transmisores originales noradrenalina y dopamina (Fischer y Baldessarini). Zieve presentó pruebas de que los mercaptanos (metanetiol, metionina), que se generan también en el tubo digestivo y se eliminan en el hígado, actúan en conjunto con el NH_3 para producir encefalopatía hepática. Butterworth y colaboradores, Zieve, Rothstein y Herlong, y Jones y Basile, cuyos trabajos se recomiendan al lector interesado en tener una información más detallada, revisaron esta teoría y otras.

También en años recientes el manganeso apareció como una posible neurotoxina que participa en la patogénesis de la encefalopatía hepática (Kreiger y col.; Pomier-Layrargues y col.). El manganeso se acumula en el suero y el cerebro, de manera más específica en el globo pálido, en pacientes con padecimientos hepáticos crónicos y con derivación portosistémica espontánea o inducida por medios quirúrgicos. Esta acumulación puede identificarse con facilidad mediante la hiperintensidad de la señal del pálido en la MRI en fase T1 intensificada. Después de trasplante hepático los cambios en la MRI y los síntomas extrapiramidales acompañantes se normalizan. Los efectos de la quelación del manganeso en estos pacientes aún no se estudian y los posibles mecanismos por los que la acumulación de manganeso podría participar en la encefalopatía hepática se desconocen. En opinión de los autores, ninguno es tan persuasivo como el caso del amoniaco. Desde hace algún tiempo se sabe que la encefalopatía hepática se relaciona con incremento de la actividad del transmisor inhibidor GABA en la corteza cerebral. Asimismo se observa que el aumento de la transmisión gabaérgica puede ser resultado de sustancias que inhiben la unión de compuestos parecidos a benzodiacepina a sus receptores (Basile y col.). Más aún, se encontró que estos antagonistas tienen cierto efecto clínico —un despertar transitorio en pacientes con encefalopatía hepática. Estas acciones de las benzodiacepinas son mediadas por estos receptores; de ahí la designación *teoría GABA-benzodiacepina*. Aún es necesario determinar (véase Mullen) si resulta práctico utilizar antagonistas del receptor de benzodiacepina, que son de acción corta y reversible (p. ej., flumacenilo), en el tratamiento de la encefalopatía hepática, pero proporcionan una prueba diagnóstica interesante.

Hasta fechas recientes se estableció que la hipótesis del amoniaco y del sistema benzodiacepínico-gabaérgico de la patogénesis de la encefalopatía hepática no sólo no tiene relación sino que quizás se excluyen entre sí. Sin embargo, se cuenta con una cantidad creciente de evidencias (revisadas hace poco por Jones y Basile) que indican que es posible que el amoniaco, aun con el grado de elevación moderada que sucede en la insuficiencia hepática, favorezca la neurotransmisión gabaérgica, un concepto que podría unificar ambos mecanismos.

Tratamiento A pesar de que no se cuenta con conocimientos completos de la función del metabolismo trastornado del amoniaco en la génesis del coma hepático, la percepción de esta relación ofrece los pocos medios eficaces para tratar este trastorno: restricción de las proteínas dietéticas, reducción de la flora intestinal mediante administración oral de neomicina o kanamicina, que suprime los microorganismos productores de ureasa en el intestino, y empleo de enemas. La piedra angular del tratamiento es el uso de lactulosa, azúcar inerte que acidifica el contenido del colon y reduce en gran medida la actividad bacteriana. El empleo sostenido de neomicina por vía oral entraña el riesgo de lesión renal y ototoxicidad, y por tanto se relega a una segunda línea terapéutica. Los efectos saludables de estas medidas terapéuticas, cuyo atributo en común es la disminución de NH_3 sanguíneo, ofrecen apoyo firme a la teoría de la intoxicación por amoniaco. El trasplante es una medida terapéutica de último recurso en los casos de insuficiencia hepática resistente al tratamiento.

Otros métodos de tratamiento, cuyo valor aún no se establece, incluyen el empleo de bromocriptina, flumacenilo y cetoanálogos de los aminoácidos esenciales. En teoría los cetoanálogos deben ofrecer una fuente libre de nitrógeno de aminoácidos esenciales (Maddrey y col.) y la bromocriptina, agonista de la dopamina, debe intensificar la transmisión dopaminérgica (Morgan y col.). La administración de aminoácidos de cadena ramificada puede producir

mejoría considerable del estado mental, pero sus efectos son variables y se relacionan con aumento de la mortalidad (Naylor y col.). Los efectos benéficos transitorios del antagonista de la benzodiacepina flumacenilo ya se mencionaron.

Insuficiencia hepática fulminante y edema cerebral En caso de *hepatitis aguda* ocurren también estados confusionales, delirantes y comatosos, pero sus mecanismos se desconocen. Aunque el NH_3 sanguíneo puede elevarse, por lo general no al grado que cabría esperar para que afectara el encéfalo. La insuficiencia hepática aguda grave puede causar hipoglucemia, que contribuye a la encefalopatía y a menudo es presagio de un resultado final fatal, pero los valores de la glucosa que se suelen detectarse no explican la encefalopatía.

El edema cerebral es un hallazgo notable en los casos de insuficiencia hepática fulminante de cualquier origen y la causa principal de la muerte en los pacientes que se encuentran en espera de trasplante hepático. El edema cerebral que ocurre en estas circunstancias parece relacionarse con la rapidez del incremento del amoniaco en sangre, pero tal vez dependa también de alteraciones metabólicas adicionales que complican la insuficiencia hepática aguda. La combinación de insuficiencia hepática de evolución rápida y edema cerebral masivo es similar a la que se observa en el síndrome de Reye, como se describe enseguida.

La tomografía por computadora es un medio eficaz para identificar el edema cerebral en pacientes con insuficiencia hepática fulminante y el grado de la tumefacción cerebral es casi proporcional a la gravedad de la encefalopatía (Wijdicks y col.). Como los pacientes con insuficiencia hepática fulminante pueden sobrevivir al trasplante de hígado con poco déficit neurológico o ninguno, es importante reconocer con oportunidad el edema cerebral, antes que las etapas de estupor y coma, y de aumento importante de la presión intracraneal se establezcan. Antes del trasplante, la muerte en estos casos algunas veces puede prevenirse mediante vigilancia de la presión intracraneal (como lo describieron Lidofsky y col.) y el empleo de diuréticos osmóticos e hiperventilación, como se detalló en los capítulos 31 y 35. Sin embargo, es posible que algunos sobrevivientes queden con lesión cerebral a causa del incremento de la presión intracraneal.

Un problema adicional que se presenta en la valoración de la disfunción cerebral en pacientes con hepatopatía es la posibilidad de efectos adversos de medicamentos. Los individuos con hepatitis C que se tratan con interferón alfa pueden presentar una gama de problemas que varían de deterioro cognoscitivo sutil a un dolor de cabeza que empeora subagudamente, vómitos, alteración de la conciencia y hallazgos neurológicos focales. Los síndromes más leves se vinculan poco o no se vinculan con lesiones visibles en la MRI, pero los graves suelen acompañarse de cambios de señal en la sustancia blanca de los lóbulos occipitales y otras partes (leucoencefalopatía posterior, pág. 1040).

Síndrome de Reye (síndrome de Reye-Johnson) Es un tipo especial de encefalopatía hepática no ictérica que ocurre en niños y adolescentes, y que se caracteriza por tumefacción encefálica aguda en relación con infiltración grasa de las vísceras, en particular el hígado. Aunque durante muchos años se han descrito casos individuales de este trastorno, su reconocimiento como entidad clinicopatológica data de 1963, año en el que Reye y colaboradores, de Australia, y Johnson y colaboradores, de Estados Unidos, publicaron una gran serie de casos. El trastorno tiende a producirse en brotes (286 casos informados a los *Centers for Disease Control* durante un periodo de cuatro meses en 1974). Estos brotes se observaron sobre todo en relación con infecciones por virus B de la influenza y de la varicela, pero se cree que también participa otra variedad de infecciones víricas (virus de la influenza A, echovirus, reovirus y virus de rubeola, sarampión, herpes simple y Epstein-Barr). Después se evidenció que los efectos tóxicos o coadyuvantes del ácido acetilsalicílico administrado durante estas infecciones tenían una participación importante en el desarrollo de la enfermedad. En la actualidad sólo se conocen pocos casos de síndrome de Reye relacionados con la administración de ácido acetilsalicílico y su empleo está proscrito en niños con alguno de los tipos de infección mencionados.

La mayoría de pacientes la conforman niños y tanto los varones como las mujeres se afectan por igual, pero se observan casos raros en lactantes (Huttenlocher y Trauner) y adultos jóvenes. En la mayor parte de los casos la encefalopatía es precedida por varios días a una semana por fiebre, síntomas de infección de vías respiratorias superiores y vómitos prolongados. A estos síntomas le siguen estupor y coma de evolución rápida, en muchos casos relacionados con convulsiones parciales y generalizadas, signos de hiperactividad simpática (taquipnea, taquicardia, midriasis), rigidez de descorticación y descerebración, y pérdida de los reflejos pupilares, corneales y oculovestibulares. Uno o dos de estos casos se incluyeron en la serie de "encefalopatía tóxica" aguda publicada por Leon y colegas (pág. 603). Las características más importantes en lactantes son insuficiencia respiratoria, taquipnea y apnea.

El hígado puede estar muy aumentado de tamaño, a menudo se extiende hasta la pelvis y brinda un indicio diagnóstico importante respecto a la causa de los cambios cerebrales. Al principio ocurre acidosis metabólica seguida por alcalosis respiratoria (elevación del pH arterial y disminución de P_{CO_2}). La presión del CSF suele incrementarse y dicho líquido es acelular; sus valores de glucosa pueden ser bajos, lo que refleja la hipoglucemia. La concentración sérica de transaminasa glutámica-oxalacética (SGOT), los tiempos de coagulación y el amoniaco sanguíneo se incrementan, a veces en grado extremo. El EEG se caracteriza por actividad delta arrítmica difusa que progresa hasta silencio electrocerebral en los pacientes que no sobreviven. La CT y la MRI muestran la tumefacción cerebral pero es difícil interpretarlas en estos pacientes jóvenes, que carecen de cualquier atrofia cerebral de adultos.

Los *datos patológicos* mayores son edema cerebral, a menudo con hernia cerebelosa, e infiltración de hepatocitos con gotitas finas de grasa (sobre todo triglicéridos). Los túbulos renales, el miocardio, los músculos esqueléticos, el páncreas y el bazo se infiltran en menor extensión. No se observan lesiones inflamatorias en encéfalo, hígado y otros órganos. Aún no se llega a un consenso respecto a la patogénesis de este trastorno.

Pronóstico y tratamiento Shaywitz y colaboradores informaron una mortalidad de 60% en una serie de niños con concentración sanguínea de amoniaco mayor de 500 mg/100 ml que fueron tratados durante los años 1967 a 1974. La muerte era casi inevitable una vez que el niño se volvía comatoso. En los últimos años el diagnóstico oportuno y la institución del tratamiento antes que el coma inicie redujeron la tasa de mortalidad a 5 a 10%. El tratamiento consiste en las siguientes medidas: control de la temperatura con un cobertor de enfriamiento; intubación endotraqueal y ventilación controlada para conservar la P_{CO_2} por abajo de 32 mmHg; administración intravenosa de glucosa acompañada de cobertura con insulina para mantener una glucemia de 150 a 200 mg/100 ml; administración de enemas de neomicina y lactulosa; control de la presión intracraneal mediante vigilancia continua y empleo de soluciones hipertónicas (véase cap. 30), y conservación del equilibrio de líquidos y electrólitos (Trauner). La función cerebral vuelve a ser normal tras la recuperación, a menos que ocurra coma profundo y prolongado o incremento prolongado de la presión intracraneal.

Encefalopatía urémica y síndrome de torsión convulsiva urémica

Cualquier forma de enfermedad renal grave, ya sea aguda o crónica, puede acompañarse de crisis de confusión, estupor y otros síntomas neurológicos. Los síntomas cerebrales atribuibles al estado urémi-

co por sí mismo (que Addison describió por primera vez en 1832) se disciernen mejor en los individuos normotensos en quienes la insuficiencia renal se desarrolla con rapidez. Apatía, fatiga, falta de atención e irritabilidad suelen ser los síntomas iniciales; más tarde sobrevienen confusión, trastornos de la percepción sensitiva, alucinaciones, disartria y asterixis. En ocasiones raras el cuadro toma la forma de una psicosis tóxica con alucinaciones, delirios, insomnio o catatonia (Marshall). Estos síntomas suelen fluctuar de un día a otro y aun de una hora a la siguiente. En algunos pacientes, sobre todo en los que se vuelven anúricos, los síntomas pueden presentarse de manera bastante repentina y progresar con rapidez hasta un estado de estupor y coma. En otros, en los que la uremia se desarrolla de modo más gradual, las alucinaciones visuales leves y un trastorno de la atención pueden persistir durante varias semanas en forma hasta cierto punto pura. El EEG se vuelve lento de manera difusa y puede continuar así durante varias semanas después de la institución de la diálisis. La presión del CSF es normal y las proteínas no están elevadas a menos que ocurra neuropatía urémica o diabética. Varios informes mencionan la presencia de meningismo y pleocitosis mononuclear de baja magnitud, pero los autores aún no los observan.

En la insuficiencia renal aguda, el embotamiento del sensorio casi siempre se relaciona con diversos fenómenos motores, que suelen ocurrir muy al principio de la evolución de la encefalopatía, a veces cuando el paciente aún tiene clara la mente. El individuo empieza a torcerse y a experimentar sacudidas, y puede incluso caer en convulsiones. Las fasciculaciones mioclónicas abarcan partes de músculos, músculos enteros o extremidades completas, y son rápidas a manera de descargas, arrítmicas y asincrónicas en ambos lados del cuerpo; son incesantes durante el estado de vigilia y durante el sueño. En ocasiones los movimientos semejan los de la corea o un tipo de temblor arrítmico que recuerda en mucho la asterixis. El tipo de movimientos suele ser difícil de clasificar. Los autores prefieren referir este trastorno como *síndrome de torsión convulsiva urémica*.

A causa de las semejanzas de este síndrome con la tetania deben medirse las concentraciones séricas de calcio y magnesio, y desde luego ocurren hipocalcemia e hipomagnesemia en caso de uremia. Pero a menudo los valores de estos iones son normales o casi normales y la administración de sales de calcio y magnesio tiene poco efecto. Raskin y Fishman insisten en el parecido entre la encefalopatía urémica y las encefalopatías hepáticas y metabólicas de otras clases, pero a los autores les impresionan más las diferencias que las semejanzas. Observaron el síndrome de fasciculaciones y convulsiones en relación con diversas enfermedades como neoplasias diseminadas, *delirium tremens*, diabetes con pielonefritis necrosante y lupus eritematoso, en las que el nitrógeno ureico sanguíneo sólo se elevó en grado modesto; pero por último siempre descubrieron el factor de insuficiencia renal.

El paciente cae en coma tranquilo conforme la uremia empeora. A menos que la acidosis metabólica acompañante se corrija, aparece respiración de Kussmaul que cede el paso a la respiración de Cheyne-Stokes y la muerte.

Es importante recordar que la encefalopatía y el coma en el paciente urémico con deficiencia renal pueden deberse a otros trastornos distintos a la propia uremia. La excreción alterada de los fármacos determina que éstos se acumulen y a veces ocasionan sedación excesiva aunque sus concentraciones séricas sean normales. Las hemorragias subdurales e intracerebrales pueden complicar la uremia a causa de los defectos de la coagulación y de la hipertensión, y los pacientes con hiperazoemia crónica son más propensos a las infecciones, incluso meningitis.

Como la uremia se relaciona tan a menudo con la hipertensión, la distinción entre los efectos cerebrales de la uremia y los de la hipertensión grave y acelerada plantea un problema de primera importancia. Volhard fue el primero en establecer esta diferencia; creó el término *seudouremia* para designar los efectos cerebrales de la hipertensión maligna y separarlos de los de la uremia verdadera. Oppenheimer y Fishberg fueron los primeros en emplear el término *encefalopatía hipertensiva*, con el que la seudouremia se conoce en la actualidad. No obstante, el síndrome de sacudida mioclónica no es un componente de la encefalopatía hipertensiva. En la página 728 se comentan el cuadro clínico del último trastorno y su fisiopatología.

Patogénesis Las opiniones varían en cuanto a las bases bioquímicas de la encefalopatía urémica y el síndrome de fasciculaciones y convulsiones. La recuperación total de la función renal corrige el síndrome neurológico, lo que demuestra que se trata de un padecimiento funcional de tipo subcelular. Aún no se determina si se debe a retención de ácidos orgánicos, elevación de fosfatos en el CSF (como proponen Harrison y col.) o a la acción de la urea u otras toxinas. La información que sustenta la función causal de la urea es ambigua lo mismo que la de otros posibles agentes causales endógenos (véanse Bolton y Young, y la revisión publicada por Burn y Bates). Sin embargo, puede afirmarse que la urea por sí misma no es el agente inductor puesto que su infusión no produce el síndrome en el ser humano ni en animales.

Al parecer cada nivel del CNS se afecta, desde la médula espinal hasta el propio cerebro. Los autores aún no identifican cambios celulares en el encéfalo o la médula espinal excepto hiperplasia leve de los astrocitos protoplásmicos en algunos casos, pero ésta nunca es del grado que se observa en la encefalopatía hepática. La ausencia de edema cerebral es notable. De hecho los estudios de CT y MRI muestran con regularidad un elemento de enjutamiento cerebral, que tal vez se deba a hiperosmolalidad. La neuropatía periférica también es una complicación frecuente de la uremia y se describe en el capítulo 46.

Tratamiento La naturaleza de la enfermedad renal tiene gran importancia en el tratamiento de la encefalopatía urémica; si es irreversible y progresiva, el pronóstico es malo si no se efectúan diálisis o trasplante renal. La mejoría de los síntomas encefalopáticos quizá no se evidencie durante uno o dos días después de la institución de la diálisis. Las convulsiones, que ocurren en cerca de la tercera parte de los casos, a menudo antes de la etapa terminal, pueden responder a concentraciones plasmáticas hasta cierto punto bajas de anticonvulsivos; la razón es que la albúmina sérica disminuye en caso de uremia, lo que determina que la porción con actividad terapéutica no fija se incremente. Si hay trastornos metabólicos acompañantes graves, como hiponatremia, puede ser difícil controlar las convulsiones. Debe tenerse mucho cuidado al prescribir cualquiera de la gran cantidad de fármacos en presencia de insuficiencia renal ya que pueden resultar en concentraciones sanguíneas extraordinariamente altas y tóxicas. Los antibióticos aminoglucósidos (lesión vestibular), la furosemida (lesión coclear) y la nitrofurantoína, la isoniacida y la hidralacina (lesión nerviosa periférica) son ejemplos.

"Síndrome de desequilibrio" por diálisis Este término se refiere a un grupo de síntomas que pueden sobrevenir durante o después de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal en relación con algún grado de edema cerebral. El trastorno se caracteriza por cefalea, náuseas, calambres musculares, irritabilidad nerviosa, agitación, somnolencia y convulsiones. La cefalea, que puede ser bilateral y pulsátil o parecerse a la migraña ordinaria, se desarrolla en cerca de 70% de los pacientes, mientras que otros síntomas se observan en 5 a 10%, por lo general en los pacientes que se someten a diálisis rápida o en las primeras etapas del programa de diálisis. Los síntomas tienden a ocurrir en la tercera o la cuarta hora de la diálisis y duran varias horas. En ocasiones aparecen 8 a 48 h después de terminar la diálisis. En el pasado estos síntomas se atribuían a la disminución rápida de la urea sérica, que deja el encéfalo con una concentración más elevada de urea que la del suero y ocasiona

una desviación de agua hacia el tejido encefálico para igualar el gradiente osmótico (*síndrome de urea invertido*). Ahora se cree que la desviación de agua hacia el encéfalo tiende a producir intoxicación por agua y se debe a secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Los síntomas de hematoma subdural, que según se informa ocurrió en 3 a 4% de los pacientes sometidos a diálisis en algunas series, pueden atribuirse de manera errónea al síndrome de desequilibrio.

Encefalopatía por diálisis (demencia por diálisis) Es un síndrome que progresa de manera subaguda, casi extinto en la actualidad, que complica a la hemodiálisis crónica. El trastorno inicia con disartria ansiosa y entrecortada (tartamudez), disfagia y a veces apraxia del habla, a lo que se añaden mioclono facial y después generalizado, convulsiones parciales y generalizadas, cambios de la personalidad y la conducta, y declinación intelectual. El EEG siempre es anormal y toma la forma de actividad paroxística y en ocasiones periódica de ondas agudas o espigas y ondas (hasta de 500 mV y que duran de 1 a 20 seg) entremezclada con actividad theta y delta abundante. El CSF es normal salvo, a veces, por aumento de las proteínas.

Al principio el mioclono y los trastornos del habla son intermitentes, ocurren durante la diálisis o justo después de ésta y duran sólo unas cuantas horas, pero poco a poco se vuelven más persistentes y por último permanentes. Una vez que se establece, el síndrome suele progresar de manera constante durante un periodo de 1 a 15 meses (supervivencia promedio de seis meses en los 42 casos que Lederman y Henry analizaron).

Los cambios neuropatológicos son sutiles y consisten en microcavitación de grado leve de las capas superficiales de la corteza cerebral. Aunque los cambios son difusos, en un estudio se observó que son más graves en el hemisferio izquierdo (dominante) que en el derecho, y más aún en el opérculo frontotemporal izquierdo que en la corteza circundante (Winkelman y Ricanati). Esta afección desproporcionada de la corteza frontotemporal opercular izquierda explicaría el trastorno distintivo del habla y el lenguaje. En un caso que los autores estudiaron cuidadosamente, no pudieron tener la certeza de algunas alteraciones microscópicas.

El concepto más plausible de la patogénesis de la encefalopatía por diálisis consiste en que representa una forma de intoxicación por aluminio (Alfrey y col.), el cual se deriva del líquido de diálisis o de los geles de aluminio que se administran por vía oral. En los últimos años este trastorno desapareció como resultado, sin duda, del criterio universal de purificar el agua que se emplea para la diálisis y de la remoción del aluminio del líquido de diálisis. Parkinson y colaboradores revisaron este tema.

Complicaciones del trasplante renal El riesgo, en las personas inmunosuprimidas, de desarrollar un linfoma primario del encéfalo o leucoencefalopatía multifocal progresiva ya se mencionó en capítulos previos (pág. 651). Una encefalopatía diferente que se distingue por edema generalizado de la sustancia blanca cerebral, evidente en la MRI y de predominio occipital, ocurre después de la administración de ciclosporina y otros agentes inmunosupresores. El patrón de "leucoencefalopatía posterior reversible" en la MRI no es específico y también se observa en pacientes con encefalopatía hipertensiva, eclampsia, metotrexato intratecal y otros trastornos (véase cuadro 43-1, pág. 1040). La necropsia de cerca de 45% de los pacientes que se sometieron a trasplante renal y periodos prolongados de tratamiento inmunosupresor demuestra infecciones generales por hongos; el CNS está afectado en cerca de la tercera parte de estos pacientes. *Cryptococcus, Listeria, Aspergillus, Candida, Nocardia* e *Histoplasma* son los microorganismos usuales. La experiencia reciente sugiere una menor frecuencia de infección. Toxoplasmosis y enfermedad de inclusión citomegálica son otras infecciones del CNS que complican el trasplante.

Algunos pacientes urémicos con deficiencia nutricional que se someten a tratamiento que comprende cambios importantes en el agua y los electrólitos plasmáticos pueden desarrollar enfermedades no relacionadas con la uremia. En su material de necropsia los autores encontraron ejemplos de enfermedad de Wernicke-Korsakoff y mielinólisis pontina central. La diátesis hemorrágica puede ocasionar hemorragia subdural o cerebral, como ya se mencionó.

Encefalopatía relacionada con sepsis y quemaduras

Bolton y Young llamaron la atención sobre la ocurrencia frecuente, en pacientes gravemente sépticos, de un estado de somnolencia o confusional que es reversible pero que no lo explican las insuficiencias hepática, pulmonar o renal, el desequilibrio electrolítico, la hipotensión, la intoxicación por sustancias o la lesión primaria del encéfalo. Denominaron este trastorno "encefalopatía séptica". Según sus investigaciones 70% de los pacientes se tornó desorientado y confuso en plazo de horas después del inicio de la infección grave; tal estado puede progresar hasta estupor y coma en unos cuantos casos. Destaca la ausencia de signos de asterixis, mioclono o trastorno cerebral focal, pero la paratonía es frecuente, lo mismo que el desarrollo tardío de polineuropatía.

El estado encefalopático que ocurre con la infección sistémica grave también puede presentarse de manera independiente de la sepsis, como parte de un síndrome de insuficiencia orgánica múltiple y como complicación de quemaduras de gran extensión (Aikawa y col.). Otros colegas de los autores dudan de la validez de esta última categoría y en lugar de ella la explican por alteraciones electrolíticas (en particular hiponatremia, véase pág. 974), sepsis o múltiples abscesos cerebrales (comunicación personal de Winkleman).

En el ámbito clínico también es útil diferenciar entre las encefalopatías por infección e insuficiencia de múltiples órganos de la que se debe a insuficiencia renal o hepática aisladas. La carencia de marcadores bioquímicos y los efectos de confusión de la hipotensión durante la sepsis (choque séptico) pueden generar dudas respecto a la patogénesis de la enfermedad. La alteración del metabolismo de la fenilalanina y las citocinas circulantes se proponen como causas, sin evidencias firmes. Resulta de interés que en dos de los casos fatales tratados por los autores se corroboró la presencia de *púrpura cerebral*, pero éste es un hallazgo raro. La sustancia blanca del cerebro y el cerebelo se hallaba salpicada de múltiples sitios de hemorragia y necrosis pericapilar. Esta reacción patológica es inespecífica y sólo se refiere en algunos de los casos estudiados por los autores de neumonía vírica, insuficiencia cardiaca con sobredosis de morfina e intoxicación por arsénico.

Trastornos de sodio, potasio y equilibrio hídrico

Somnolencia, confusión, estupor y coma, en conjunto con convulsiones y a veces otros déficit neurológicos, pueden tener sus bases en una anomalía más o menos pura de los electrólitos o el equilibrio hídrico. Aquí sólo se hará una referencia breve de algunos trastornos —como hipocalcemia, hipercalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia— puesto que se consideran en otras partes de este texto.

Hiponatremia El síndrome de *secreción inapropiada de hormona antidiurética* (SIADH) tiene importancia especial entre las muchas causas de hiponatremia, puesto que puede complicar las enfermedades neurológicas de muchos tipos: trauma craneoencefálico,

meningitis y encefalitis bacterianas, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, neoplasias y síndrome de Guillain-Barré. Debe sospecharse SIADH en cualquier paciente neurológico o neuroquirúrgico grave que excreta orina que es hipertónica en relación con el plasma. El estado de alerta disminuye conforme la hiponatremia se desarrolla y el cuadro progresa a través de las etapas de confusión hasta llegar al coma, a menudo con convulsiones. *Como con muchos otros trastornos metabólicos, la gravedad de los efectos clínicos se relaciona con la rapidez de la declinación del Na en suero*. La falta de reconocimiento de este estado puede permitir que el Na sérico disminuya hasta niveles peligrosamente bajos, 100 meq/L o menos. El primer impulso es administrar NaCl por vía intravenosa, pero esta maniobra debe efectuarse con precaución porque en la mayoría de los pacientes el volumen intravascular ya está expandido y existe la posibilidad de un riesgo de insuficiencia cardiaca. La mayor parte de los casos responde a la restricción de líquidos, hasta 500 ml por 24 h si el Na sérico es menor de 120 meq/L y hasta 1 000 ml por 24 h si es menor de 130 meq/L. La ingesta de líquidos no debe exceder 1 500 ml por 24 h aun cuando el sodio alcanza 130 meq/ L. La infusión de NaCl es necesaria en casos de hiponatremia extrema con estupor o crisis convulsivas. La cantidad de NaCl que puede administrarse se calcula con base en las concentraciones actuales y deseadas de Na sérico si se asume que la carga de sodio que se infunde se distribuye por todo el contenido de agua del cuerpo (0.6 × peso en kg):

$$[(\text{Na deseado} - \text{Na inicial}) \times 0.6] \times \text{peso (kg)} = \text{carga de Na infundida (meq)}$$

El volumen deseado de solución salina isotónica puede calcularse a continuación teniendo en mente que su concentración de sodio es de 154 meq/L y que la solución salina a 3% (hipertónica) contiene 462 meq/L. Si se administra solución salina hipertónica suele ser necesario reducir al mismo tiempo el volumen intravascular con furosemida por vía intravenosa a una dosis inicial de 0.5 mg/kg que se incrementa hasta que se logra la diuresis. Las guías de referencia para la corrección rápida de la concentración de Na se discuten más a fondo en relación con la mielinólisis pontina central (no más de 10 mmol/L durante las primeras 24 h). Aunque el síndrome de SIADH se corrige por sí solo, puede persistir durante semanas o meses, de acuerdo con el tipo de enfermedad encefálica relacionada.

Debe insistirse en que no todos los pacientes con trastornos intracraneales que experimentan hiponatremia y natriuresis tienen SIADH. De hecho en muchos de estos pacientes la pérdida renal de sal es la causa de hiponatremia progresiva y, en contraste con el SIADH, resulta en una disminución del volumen sanguíneo. Este proceso se denomina "pérdida de sal de origen cerebral" (Nelson y col.). La pérdida de sodio en estas circunstancias se atribuye a la producción de un potente polipéptido que actúa a nivel cardiaco o cerebral, el factor auricular natriurético. Como se menciona en el capítulo 34, bajo "Hemorragia subaracnoidea", la diferencia entre el SIADH y el síndrome de pérdida de sal de origen cerebral tiene importancia mucho más que teórica, puesto que la restricción de líquidos para corregir la hiponatremia puede ser peligrosa en los pacientes con desperdicio de sal, en particular los que experimentan vasoespasmo después de rotura de aneurismas intracraneales.

Arieff enfatizó los peligros de la *hiponatremia posoperatoria*. Informó una serie de 15 pacientes, todos ellos mujeres, en los que ocurrió *hiponatremia grave* después de intervenciones quirúrgicas electivas. Cerca de 48 h después que estas pacientes se recuperaron de la anestesia su Na sérico disminuyó a un nivel promedio de 108 meq/L; el sodio urinario era de 68 mmol/L y la osmolalidad urinaria de 501 mosm/kg. En este momento ocurrieron convulsiones generalizadas seguidas por paro respiratorio. Cinco de las 15 mujeres murieron; no se encontraron datos patológicos diagnósticos, ni lesiones de mielinólisis pontina central (véase después). Siete pacientes, en las que el Na sérico se corrigió con lentitud, mejoraron durante varios días pero luego desarrollaron disminución progresiva del estado de alerta y náuseas crecientes, cefalea y obnubilación mental, seguidas por recurrencia de las convulsiones y coma. Estas pacientes sobrevivieron en un estado vegetativo persistente. Los autores encuentran difícil interpretar el síndrome y aún no observan casos de esta clase. Es posible que la hiponatremia inicial resultara de SIADH.

Una consideración importante en el tratamiento de la hiponatremia grave y la hiperosmolalidad es la *rapidez con que estas alteraciones se corrigen y el peligro de ocasionar mielinólisis pontina central (MPC)* y otro tipo de lesiones relacionadas en el tallo cerebral, el cerebelo y el cerebro (mielinólisis extrapontina). Estos temas se tratan más adelante, en la sección referente a MPC.

Hipernatremia La hipernatremia grave (Na >155 meq/L) y la deshidratación se observan en la diabetes insípida, las causas neurológicas de la cual incluyen trauma craneoencefálico con lesión hipofisaria (cap. 27), coma diabético no cetósico, diarrea de larga duración en lactantes y falta de ingestión de líquidos en pacientes estuporosos. Esta última situación suele relacionarse con lesión cerebral que trastorna el estado de conciencia. En muy pocos pacientes con hidrocefalia crónica el centro hipotalámico de la sed se inactiva y la falta de ingestión de líquidos puede producir hipernatremia grave, estupor y coma. En la hipernatremia de cualquier causa el volumen cerebral se observa notablemente disminuido en la CT. La retracción de la corteza cerebral en relación con la dura es una causa conocida de rotura de las venas que unen ambas estructuras y causa un hematoma subdural.

Como sucede en la hiponatremia, el grado de alteración del CNS en la hipernatremia suele relacionarse con la velocidad a la que el Na en suero aumenta. Cuando se incrementa con lentitud, hasta niveles tan altos como 170 meq/L, de manera sorprendente puede ser bien tolerado. La elevación rápida produce colapso cerebral, sobre todo en los lactantes. Los niveles muy altos pueden ocasionar pérdida del estado de conciencia con asterixis, mioclono, crisis convulsivas y movimientos coreiformes. También hay informes de debilidad muscular, rabdomiólisis y mioglobinuria.

Cabe mencionar que por lo general la hiponatremia se acompaña de hipoosmolalidad sérica, en tanto que la hipernatremia se caracteriza por hiperosmolalidad. Sin embargo, no existe una relación estricta entre el grado de hipo o hiperosmolalidad y la disfunción neurológica. En su lugar la rapidez del cambio tiene una función primordial, como ya se mencionó. Fishman encontró un aumento de la cantidad de agua intracelular y una disminución del K intracelular en la hiponatremia más hipoosmolalidad; no obstante, desde el punto de vista de los autores la deshidratación es el factor más importante y coincide con la alteración neuronal. En la hipernatremia más hiperosmolalidad las neuronas no pierden tanta agua como otras células, una reacción compensatoria que Fishman atribuye a la presencia de "osmoles idiógenos", tal vez glucosa, metabolitos de ésta y aminoácidos. El trastorno de la función neuronal en estos casos no se explica del todo. En teoría podría esperarse colapso neuronal y posible alteración de la superficie sináptica de la célula.

Hipopotasemia e hiperpotasemia El principal efecto clínico de la hipopotasemia (K, 2.0 meq/L o menos) es debilidad muscular generalizada (véase cap. 48). También puede añadirse un estado de confusión leve, pero es infrecuente. El trastorno se corrige con facilidad si se agrega K a la solución parenteral y se infunde a una velocidad no mayor de 4 a 6 meq/h. La *hiperpotasemia* (por arriba de 7 meq/L) también puede manifestarse por debilidad muscular generalizada, aunque los principales efectos son cambios en el electrocardiograma (ECG), que tal vez produzcan paro cardiaco.

Otras encefalopatías metabólicas Las limitaciones de espacio permiten sólo una breve referencia a otras alteraciones metabólicas que pueden presentarse como crisis de confusión, estupor y coma. Los miembros más importantes se resumen a continuación.

Hipercalcemia Se define como una elevación del nivel de calcio en suero por arriba de 10.5 mg/100 ml. Si la cantidad de proteína en suero es normal, se requieren niveles de calcio mayores de 12 mg/100 ml para producir alteraciones neurológicas. Sin embargo, con niveles bajos de albúmina en suero, una proporción del incremento del Ca sérico es en la forma no unida o ionizada (de lo que dependen los efectos clínicos) y los síntomas pueden presentarse con niveles de Ca tan bajos como 10 mg/100 ml.

En personas jóvenes la causa más usual de hipercalcemia es el hiperparatiroidismo (tanto primario como secundario); en ancianos se debe a tumores osteolíticos de hueso, en especial el carcinoma metastásico y el mieloma múltiple. Otras causas menos frecuentes son intoxicación por vitamina D, postración prolongada, hipertiroidismo, sarcoidosis y disminución de la excreción de calcio (insuficiencia renal).

Anorexia, náusea, vómito, fatiga y cefalea suelen ser los *síntomas iniciales*, seguidos por confusión (rara vez delirio) y mareos, que pueden evolucionar hasta estupor o coma en los pacientes que no reciben tratamiento. Es común un antecedente de estreñimento reciente. En forma ocasional se observan mioclono difuso y rigidez, así como elevación del nivel de proteína en CSF (hasta 175 mg/100 ml). Rara vez se presentan crisis convulsivas.

Hipocalcemia Las manifestaciones habituales de la *hipocalcemia* son tetania y crisis convulsivas. Con hipocalcemia grave y persistente pueden presentarse alteraciones del estado mental como depresión, confusión, demencia o cambios de la personalidad. También se conocen casos de ansiedad hasta el punto de un ataque de pánico. Incluso puede producir coma, en cuyo caso se acompaña de papiledema ocasionado por aumento de la presión intracraneal. Además del incremento de la presión, el CSF no muestra ninguna anomalía consistente. Este incremento de la presión puede manifestarse por cefalea y papiledema sin alteración del estado mental o con escotomas visuales. El hipoparatiroidismo se comenta de nuevo más adelante, en la sección de síndromes extrapiramidales.

Otros trastornos por electrólitos y ácidos y bases La *acidosis metabólica* grave de cualquier causa produce un síndrome de somnolencia, estupor y coma, con piel seca y respiración de Kussmaul. La depresión del CNS no se correlaciona con la concentración de cetonas. Es posible observar efectos relacionados en neurotransmisores. A menudo los efectos de la acidosis no pueden separarse de los secundarios a un trastorno subyacente o una ingestión tóxica.

Los lactantes y niños pueden presentar acidosis durante el curso de enfermedades como hiperamonemia, acidemia isovalérica, enfermedad de orina de jarabe de arce, acidemia láctica y glutárica, hiperglucinemia y otras, que se describen con detalle en el capítulo 37. La actividad lenta de alto voltaje predomina en el EEG y la corrección de la acidosis o la elevación del nivel de amoniaco restauran la función del CNS a la normalidad siempre que el coma no haya sido prolongado o complicado con hipoxia o hipotensión. Los autores no han observado que ocurra cambio neuropatológico reconocible mediante microscopia de luz en el coma acidótico no complicado.

La encefalopatía que se debe a *enfermedad de Addison* (insuficiencia suprarrenal) puede acompañarse de crisis de confusión, estupor o coma sin características de identificación especiales; suele precipitarse en el paciente addisoniano a causa de infección o estrés quirúrgico. Otra causa es la destrucción hemorrágica de las suprarenales en la menigitis meningocócica (síndrome de Waterhouse Friederichsen). Las anomalías metabólicas que se reconocen con mayor facilidad son hipotensión y disminución de la circulación cerebral e hipoglucemia; las medidas que corrigen estos trastornos invierten la crisis suprarrenal en algunos casos.

Laureno publicó una revisión de diversos síndromes neurológicos que son consecuencia de trastornos electrolíticos.

Mielinólisis pontina central

En 1950, Adams y Victor observaron una cuadriplejía de evolución rápida y parálisis seudobulbar en un varón alcohólico joven que ingresó al hospital 10 días antes con síntomas de abstinencia de alcohol. Varias semanas después el examen de necropsia descubrió una gran lesión esencialmente desmielinizante simétrica que ocupaba la mayor parte de la base del puente. Durante los cinco años siguientes Adams y colaboradores estudiaron desde los puntos de vista clínico y patológico tres casos adicionales (dos pacientes alcohólicos y uno con esclerodermia), y en 1959 publicaron estos cuatro casos bajo el encabezado *mielinólisis pontina central* (MPC). El término se eligió porque indica tanto la principal localización anatómica de la enfermedad como su atributo anatomopatológico esencial: la disolución notablemente no sistemática de las vainas de fibras mielinizadas y la falta de afección de las neuronas. Otros muchos informes aparecieron una vez que la atención se centró sobre esta lesión distintiva. La incidencia precisa de esta enfermedad se desconoce, pero la lesión típica se encontró en nueve casos de una serie de 3 548 necropsias consecutivas en adultos, o sea 0.25% (Victor y Laureno).

Características patológicas Se tiene la intención de definir esta enfermedad en términos de su anatomía patológica, porque ésta sobresale como su característica más segura. Los cortes transversales del tallo cerebral fijo descubren una coloración grisácea y granulosidad fina en el centro de la base del puente. La lesión puede medir sólo unos cuantos milímetros de diámetro u ocupar casi toda la base del puente. Siempre se observa un reborde de mielina intacto entre la lesión y la superficie del puente. Más adelante puede extenderse y abarcar los lemniscos mediales, y, en los casos más avanzados, también otras estructuras tegmentarias. Muy rara vez la lesión se enclava sobre el mesencéfalo, pero no se extiende por debajo hasta llegar al bulbo raquídeo. En casos excepcionales las lesiones pontinas extensas pueden relacionarse con focos mielinolíticos idénticos de distribución simétrica en tálamo, núcleos subtalámicos, estriado, cápsula interna, núcleos amigdaloides, cuerpo geniculado externo, sustancia blanca de los repliegues cerebelosos y las capas profundas de la corteza cerebral y la sustancia blanca subyacente ("mielinólisis extrapontina"; Wright y col.).

Al microscopio la anomalía básica consiste en destrucción de las vainas de mielina por toda la lesión, con cilindroejes (axones) hasta cierto punto indemnes y células nerviosas de los núcleos pontinos intactas. Estos cambios inician siempre y muestran la mayor gravedad en el centro geométrico del puente, donde pueden evolucionar hasta necrosis tisular franca. Se observan fagocitos y células gliales reactivos en todo el foco de desmielinización, pero no se encuentran oligodendrocitos. La ausencia de signos de inflamación es sobresaliente.

Esta constelación de hallazgos patológicos permite distinguir con facilidad esta lesión del infarto y las desmielinizaciones inflamatorias de la esclerosis múltiple y la encefalomielitis posinfecciosa. Desde el punto de vista microscópico la lesión se parece a la de la enfermedad de Marchiafava-Bignami (cap. 41), con la que se relaciona en raras ocasiones. En el alcohólico crónico, la enfermedad de Wernicke no es infrecuente en relación con MPC, pero las lesiones no guardan semejanzas entre sí en términos de topografía e histología.

Características clínicas La mielinólisis pontina central ocurre sólo de manera esporádica, sin indicios de un factor genético. Ambos sexos se afectan por igual y los pacientes no caen en ningún periodo específico de edad. Aunque los primeros casos informados ocurrieron en adultos, ahora se conocen muchas descripciones de la enfermedad en niños, sobre todo en aquellos con quemaduras graves (McKee y col.).

La característica clínica sobresaliente de la MPC es su relación invariable con otra enfermedad grave que con frecuencia pone en peligro la vida. En más de la mitad de los casos apareció en las últimas etapas del alcoholismo crónico, a menudo vinculada con enfermedad de Wernicke y polineuropatía. Entre las otras enfermedades y alteraciones médicas con las que la MPC se conjunta se encuentran la insuficiencia renal crónica bajo tratamiento con diálisis, la insuficiencia hepática, el linfoma avanzado, el carcinoma, la caquexia de otras diversas causas, las infecciones bacterianas graves, la deshidratación y el desequilibrio electrolítico, la pancreatitis hemorrágica aguda y la pelagra. Las alteraciones en la concentración sérica de sodio, con las que el proceso se vincula de modo cercano, se estudian más adelante.

Muchos de los pacientes con MPC no presentan síntomas o signos que revelen la lesión pontina, tal vez porque es muy pequeña, se extiende apenas 2 o 3 mm a cada lado del rafe medio y comprende sólo una pequeña porción de las fibras corticopontinas o pontocerebelosas. En otros casos la presencia de MPC queda oculta por el coma a causa de una enfermedad relacionada metabólica o de otro tipo. Es probable que sólo una minoría de casos, ejemplificados por el primer paciente que observaron Adams, Victor y Mancall, se reconozca durante la vida. En este paciente, un alcohólico grave con *delirium tremens* y neumonía, evolucionaron durante varios días una parálisis flácida de las cuatro extremidades y una incapacidad para masticar, deglutir o hablar (que simulaban oclusión de la arteria basilar). Los reflejos pupilares, los movimientos de los ojos y los párpados, los reflejos corneales y la sensación facial estaban indemnes. Sin embargo, en otros casos los movimientos oculares conjugados son limitados y puede haber nistagmo. Con la supervivencia por varios días los reflejos tendinosos se vuelven más activos, seguidos por espasticidad y posturas extensoras de las extremidades cuando se aplica estimulación dolorosa. Algunos pacientes quedan en estado de mutismo y parálisis con sensación y comprensión hasta cierto punto intactas (seudocoma o síndrome de enclaustramiento).

La capacidad de los estudios de CT pero sobre todo los de MRI para visualizar la lesión pontina incrementó mucho la frecuencia de los diagnósticos antes de la muerte. El estudio de MRI muestra una lesión en “ala de murciélago” característica de la base del puente en casos típicos (fig. 40-4), aunque este cambio puede ser evidente sólo varios días después del inicio de los síntomas. También las respuestas auditivas evocadas del tallo cerebral descubren las lesiones que se enclavan sobre el tegmento pontino.

Variantes de este síndrome se encuentran con frecuencia creciente. Dos de los pacientes ancianos de los autores, con confusión y estupor —pero sin signos de parálisis corticoespinal o seudobulbar— se recuperaron; sin embargo, quedaron con disartria grave y ataxia cerebelosa que duró muchos meses. La función del sistema nervioso central de estos pacientes era en esencia normal a los seis meses; al principio ambos tuvieron concentraciones de Na de 99 meq/L, pero no se cuenta con información de la tasa de restablecimiento del Na sérico. Otro paciente de los autores desarrolló un síndrome típico de enclaustramiento tras la corrección rápida de la concentración sérica de sodio de 104 meq/L. Mostró grandes lesiones simétricas de la corteza frontal y la sustancia blanca subyacente, pero ninguna lesión pontina (según la MRI).

La mielinólisis pontina puede simular infarto del tallo cerebral por oclusión de la arteria basilar. El inicio súbito o la progresión gradual del estado clínico, la asimetría de los signos de fascículo largo y la afección más extensa de estructuras tegmentarias del puente de Varolio así como del mesencéfalo y del tálamo son las características distintivas de trombosis o embolia vertebrobasilar. En estudios de MRI, un infarto en evolución muestra cambios de la señal en imágenes ponderadas por difusión, en tanto que el principal hallazgo en la MPC es brillantez de las imágenes ponderadas T2. La desmielinización pontina masiva

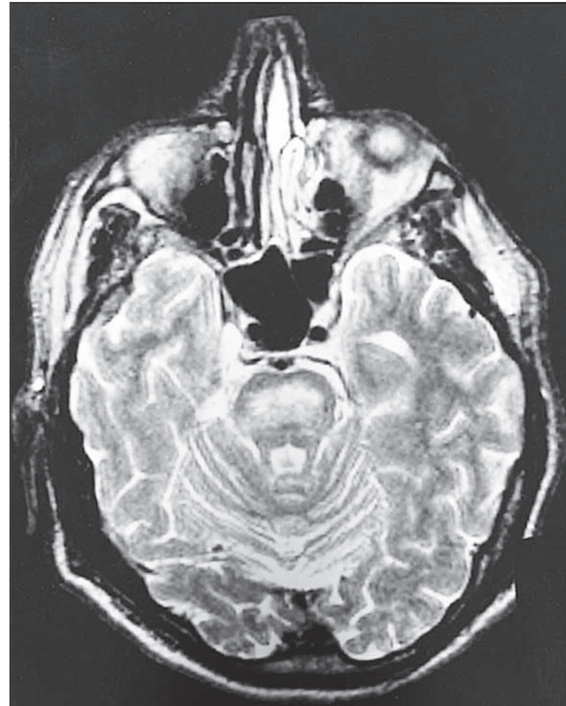


Figura 40-4. MRI en T2 que muestra la lesión típica de la mielinólisis pontina central en un paciente alcohólico.

en la esclerosis múltiple recidivante aguda o crónica rara vez produce un síndrome puro de la base o el puente. Las características clínicas y el contexto proporcionan los indicios para el diagnóstico correcto.

Etiología y patogénesis La deficiencia nutricional es una causa invocada con frecuencia de MPC, porque se observa muy a menudo en las enfermedades agotadoras crónicas y en particular en alcohólicos desnutridos, por lo general en relación con la enfermedad de Wernicke. No obstante, el problema no puede atribuirse a un factor nutricional en algunos casos. Como se mencionó en la sección referente a hiponatremia, la corrección rápida del sodio sérico hasta niveles normales o más altos desempeña una función importante en la génesis de la MPC. En todos los pacientes de los autores, y en todos los que Burcar y colaboradores, y Karp y Laureno informaron, se observó hiponatremia importante, siempre menor de 130 meq/L y por lo general mucho menor. Laureno demostró en términos experimentales la importancia del sodio sérico en la patogénesis de la enfermedad. Este investigador volvió gravemente hiponatrémicos (100 a 115 meq/L) a algunos perros mediante inyecciones repetidas de vasopresina y administración intraperitoneal de agua. La hiponatremia y la debilidad profunda se corrigieron con rapidez mediante la administración de solución salina hipertónica (3%), tras lo cual los animales desarrollaron cuadriparesia rígida y en la necropsia mostraron lesiones pontinas y extrapontinas indistinguibles en su distribución y características histológicas de las de la enfermedad humana. La hiponatremia sola o la que se corrigió con lentitud (<15 meq/100 ml durante las primeras 24 h) no produjeron la enfermedad.

McKee y colaboradores aducen evidencias de que el factor de importancia en la patogénesis de la mielinólisis pontina central es la hiperosmolalidad sérica extrema y no necesariamente la corrección rápida o la sobrecorrección de la hiponatremia. Encontraron las lesiones pontinas y extrapontinas características en 10 de 139 pacientes con quemaduras graves que examinaron después que murieron. Cada uno de sus pacientes con MPC había sufrido una crisis

prolongada y no terminal de hiperosmolalidad sérica grave, que coincidió en el tiempo con el inicio de la lesión, a juzgar por sus características histológicas. La hiponatremia no se presentó y no se encontraron otros factores independientes —como hipernatremia, hiperglucemia o hiperazoemia— correlacionados con el desarrollo de MPC. Aunque éstas son observaciones válidas, no es posible conciliarlas con facilidad con las circunstancias usuales de corrección rápida de la hiponatremia.

En la actualidad sólo es posible comentar que regiones o zonas melinizadas específicas del encéfalo, con mayor frecuencia el centro de la base del puente de Varolio, tienen una susceptibilidad especial a algunos defectos metabólicos agudos (sobre todo la corrección rápida o excesiva de hiponatremia y quizá la hiperosmolalidad).

Las recomendaciones terapéuticas para la corrección de la hiponatremia deben tomarse en cuenta. Karp y Laureno, con base en su propia experiencia y la de Sterns y colaboradores, sugieren que la hiponatremia debe corregirse mediante no más de 10 meq/L en las 24 h iniciales y no más de 21 meq/ L en las primeras 48 h.

ENFERMEDADES METABÓLICAS QUE SE MANIFIESTAN COMO SÍNDROMES EXTRAPIRAMIDALES PROGRESIVOS

Estos síndromes suelen ser de tipo mixto; es decir, incluyen diversos síntomas de los núcleos basales y cerebelosos en distintas combinaciones, y puede emerger como parte de una degeneración hepatocerebral crónica adquirida o hipoparatiroidismo crónico, o como secuela de kernícterus o de una encefalopatía hipóxica o hipoglucémica. Los síntomas de los núcleos basales y cerebelosos resultantes de la anoxia y la hipoglucemia graves se describieron tanto en una sección precedente como en los capítulos 4 y 5. El kernícterus se considera en la página 878, con las enfermedades neurológicas de la lactancia y la infancia, y la calcificación de los núcleos basales y el cerebelo (a causa de deficiencia paratiroidea crónica) en la página 834, con los trastornos metabólicos hereditarios, así como más adelante en este capítulo. Sin embargo, no debe olvidarse que el hipoparatiroidismo adquirido también puede producir calcificación de los núcleos basales. Los autores han observado movimientos coreiformes en pacientes con coma hiperosmolar e hiperparatiroidismo grave, que según Weiner y Klawans son atribuibles a un trastorno del metabolismo de la dopamina.

Degeneración hepatocerebral crónica adquirida (no wilsoniana)

Los individuos que sobreviven a una crisis o a varias de coma hepático a veces quedan con anomalías neurológicas residuales, como temblor de la cabeza o de los brazos, asterixis, gesticulaciones, movimientos coreicos y fasciculaciones de las extremidades, disartria, ataxia de la marcha o trastorno de la función intelectual; estos síntomas pueden empeorar, con ataques repetidos de estupor y coma. Las anomalías neurológicas permanentes se hicieron manifiestas en ausencia de crisis definidas de coma hepático en unos cuantos pacientes con hepatopatía crónica. En todo caso, los pacientes con estas anomalías se deterioran neurológicamente durante un periodo de años. El examen de necropsia de sus encéfalos descubre focos de destrucción de células nerviosas y otros elementos parenquimatosos, además de transformación generalizada de los astrocitos, cambios que son muy similares a los de la enfermedad de Wilson.

Tal vez el primero en describir el tipo adquirido de degeneración hepatocerebral fue van Woerkom (1914), cuyo informe se publicó sólo dos años después de la descripción clásica de Wilson de la forma familiar. El artículo de Victor, Adams y Cole, que se lista en la bibliografía, contiene una descripción completa de los casos informados desde ese tiempo, lo mismo que de la extensa experiencia de los autores con este trastorno.

Características clínicas El primer síntoma puede ser un temblor de los brazos extendidos, fasciculaciones arrítmicas efímeras de la cara y las extremidades (que recuerdan mioclono o corea) o inestabilidad leve de la marcha con temblor de acción. Conforme el trastorno evoluciona por meses o años, se unen en un síndrome común disartria bastante característica, ataxia, marcha inestable de base amplia y coreoatetosis, sobre todo de cara, cuello y hombros. La función mental se altera con lentitud y adopta la forma de demencia simple con lo que parece falta de preocupación por la enfermedad. El cuadro clínico se completa con el temblor rítmico burdo de los brazos que aparece con ciertas posturas sostenidas, signos leves de las vías corticoespinales y anomalías EEG difusas. Otros signos menos frecuentes son rigidez muscular, reflejos de empuñadura, temblor de reposo, nistagmo, asterixis y mioclono de acción o de intención. En esencia cada una de las anomalías neurológicas que se observa en pacientes con encefalopatía crónica aguda también forma parte de la degeneración hepatocerebral crónica, la única diferencia consiste en que las anomalías son evanescentes en el primer caso e irreversibles y progresivas en el último.

Como regla todas las funciones hepáticas que pueden medirse se alteran, pero el trastorno neurológico crónico se correlaciona mejor con elevación del amoniaco sérico (por lo general mayor de 200 mg/100 ml). A diferencia de la enfermedad de Wilson, en la que la cirrosis suele permanecer oculta por largo tiempo, no hay duda respecto a su presencia en el síndrome adquirido; ictericia, ascitis y varices esofágicas se manifiestan en la mayor parte de los casos adquiridos. La enfermedad de Wilson, que entra en el diagnóstico diferencial, no suele ser difícil de distinguir con bases clínicas, aunque en algunos casos la distinción requiere evidencias críticas de ocurrencia familiar, anillos de Kayser-Fleischer (nunca encontrados en el tipo adquirido) y ciertas anomalías bioquímicas (disminución de la ceruloplasmina sérica, elevación del cobre sérico y excreción urinaria de cobre; véase pág. 830).

Patología Los síntomas cerebrales crónicos, lo mismo que los transitorios, pueden ocurrir con todas las variedades de hepatopatía crónica. La lesión cerebral se localiza con mayor regularidad en la corteza que en el caso de la enfermedad de Wilson. En algunos especímenes puede observarse una línea gris irregular de necrosis o gliosis en ambos hemisferios cerebrales y los núcleos lenticulares pueden aparecer retraídos y con trastornos del color. Estas lesiones se asemejan a las hipóxicas y pueden concentrarse sobre las zonas limítrofes vasculares, pero tienden a dejar indemnes el hipocampo, el globo pálido y las hojas profundas de la corteza cerebelosa —sitios de predilección en la encefalopatía anóxica. Al microscopio es visible la hiperplasia generalizada de los astrocitos protoplásmicos en las capas profundas de la corteza cerebral y en la corteza cerebelosa, así como en los núcleos talámicos y lenticulares, y otras estructuras nucleares del tallo cerebral. En las zonas necróticas están destruidas las fibras mielínicas y las células nerviosas, con gliosis fibrosa marginal; la microcavitación puede ser notoria en la unión corticomedular, el estriado (en particular en el polo superior del putamen) y la sustancia blanca cerebelosa. Los núcleos astrocíticos protoplásmicos contienen gránulos de glucógeno positivos a la coloración ácida peryódica de Schiff. Algunas células nerviosas se ven tumefactas y con cromatólisis, y, en opinión de los autores, toman la forma de las llamadas células de Opalski que suelen relacionarse con la enfermedad de Wilson. La semejanza de las lesiones neuropatológicas de las formas familiar y adquirida de la enfermedad hepatocerebral es notable.

Patogénesis Es evidente que existe una relación estrecha entre la forma transitoria aguda de la encefalopatía hepática (coma hepático) y el síndrome hepatocerebral crónico irreversible; con frecuencia una se mezcla de manera imperceptible dentro de la otra. Como ya se mencionó, esta relación se refleja también en los hallazgos patológicos. La reducción del amoniaco sérico mediante las medidas

que son eficaces en la encefalopatía hepática aguda causan la remisión de muchas de las anomalías neurológicas crónicas, no por completo pero en una extensión que permite al paciente funcionar mejor.

Se cree que la lesión parenquimatosa en la enfermedad crónica representa simplemente el grado más grave de un proceso patológico cuya forma más leve se refleja en una hiperplasia astrocítica sola.

Kernícterus

El kernícterus, con anterioridad una causa frecuente de coreoatetosis congénita, ahora está casi eliminado. Se estudia en la página 878.

Hipoparatiroidismo

Este trastorno y el seudohipoparatiroidismo (pág. 834) se mencionaron en relación con los trastornos metabólicos hereditarios. Antes la causa ordinaria del hipoparatiroidismo era la remoción quirúrgica de las glándulas paratiroides durante la tiroidectomía subtotal, aunque siempre se observaron también casos idiopáticos. El empleo más diseminado de las radiaciones y la farmacoterapia para la enfermedad tiroidea redujo el número de casos creados por medios quirúrgicos en proporción con los casos no quirúrgicos. Estos últimos pueden ocurrir en forma pura, al parecer como agenesia de las glándulas paratiroides con concentraciones imperceptibles de hormona paratiroidea en la sangre, o como parte del síndrome de DiGeorge de agenesia del timo y las glándulas paratiroides, órganos que se derivan embriológicamente del tercero y el cuarto surcos branquiales. El hipoparatiroidismo también es parte de un trastorno familiar en el que las deficiencias tiroidea, ovárica y de la función suprarrenal, anemia perniciosa y otros defectos se combinan, con una posible base de trastorno de los mecanismos autoinmunitarios. Otras causas son malabsorción intestinal, insuficiencia pancreática y deficiencia de vitamina D. En todos los casos las concentraciones bajas de parathormona y las respuestas normales a la hormona inyectada permiten reconocer un defecto primario en las glándulas paratiroides y distinguirlo de todos los otros trastornos en los que se observa hipocalcemia e hiperfosfatemia.

Las manifestaciones clínicas, atribuidas sobre todo a los efectos de la hipocalcemia, son tetania, parestesias, calambres musculares, espasmo laríngeo y convulsiones. Los niños con este estado patológico pueden ser irritables y mostrar cambios de la personalidad. En los adultos con hipocalcemia crónica se producen depósitos de calcio en los núcleos basales, los núcleos dentados y la corteza cerebelosa. En estos pacientes los autores observaron temblor unilateral, mano coreoatetósica persistente, rigidez bilateral, lentitud de los movimientos y postura de flexión que se parece a la enfermedad de Parkinson, y ataxia de las extremidades y la marcha, en diversas combinaciones. Tiene interés que las anomalías esqueléticas y múltiples del desarrollo que caracterizan tanto el hipoparatiroidismo como el seudohipoparatiroidismo (estatura corta, rostro redondo, cuello corto, constitución corporal fornida, acortamiento de los huesos metacarpianos y metatarsianos, y las falanges por cierre epifisario prematuro) son raras en el hipoparatiroidismo puro.

Un depósito semejante de ferrocalcita en las paredes de los vasos sanguíneos pequeños de los núcleos lenticular y dentado, y en menor extensión en otras partes del encéfalo es un hallazgo frecuente en individuos ancianos normales (enfermedad de Fahr). Ocurre también en animales. En ocasiones su magnitud es tan grave que destruye las neuronas estriatales o dentadas. En tales casos las radiografías del cráneo y en particular las imágenes de CT revelarán los depósitos. Casos de este tipo se informan desde hace muchos años (fig. 37-9, pág. 835), pero la causa de los depósitos se desconoce. Al parecer alguna proteína en las paredes capilares tiene avidez tanto por el calcio como por el hierro.

ENFERMEDADES METABÓLICAS ADQUIRIDAS QUE SE MANIFIESTAN COMO ATAXIA CEREBELOSA

Ataxia cerebelosa relacionada con mixedema

La vinculación del mixedema y la ataxia cerebelosa se menciona de manera esporádica en la bibliografía médica desde la última parte del siglo XIX. El interés por este problema se reactivó hace poco tiempo con la descripción de seis casos de este tipo efectuada por Jellinek y Kelly. Todos mostraron ataxia de la marcha; además cuatro de ellos presentaron cierto grado de ataxia de los brazos y disartria, y dos tuvieron nistagmo. Cremer y colaboradores publicaron una experiencia clínica semejante, con base en un estudio de 24 pacientes con hipotiroidismo primario o secundario.

Sólo se conocen unos cuantos informes de los cambios patológicos y éstos distan mucho de ser satisfactorios. El paciente mixedematoso descrito por Price y Netsky era también un alcohólico grave, y los signos clínicos (ataxia de la marcha y de las piernas) y los cambios patológicos (pérdida de células de Purkinje y gliosis de la capa molecular, más pronunciada en el vermis) no pueden distinguirse de los que se deben a alcoholismo y desnutrición. Encontraron diseminados por todo el CNS de su paciente cuerpos raros que contenían glucógeno, semejantes pero no idénticos a los cuerpos amiláceos. Estas estructuras, que Price y Netsky denominaron cuerpos de mixedema, se observaron también en la sustancia blanca cerebelosa de un segundo caso de mixedema; sin embargo, no se hallaron otros cambios neuropatológicos y este paciente no mostró ataxia durante su vida. Resulta difícil saber si estos cuerpos peculiares tienen algo qué ver con el mixedema. Si es así, debe ser posible demostrarlos en más de dos casos. Los autores no los han visto en un caso de mixedema estudiado con mucho cuidado, ni los han descrito otros investigadores. La medicación tiroidea corrige el defecto de la coordinación motora, lo que plantea la duda de que pudiera tratarse de una lesión estructural visible.

En el cuadro 5-1 (pág. 78) se resumen las diversas causas de ataxia cerebelosa, incluyendo las metabólicas. Los trastornos metabólicos notables, algunos hereditarios, en los que la ataxia puede ser una manifestación importante comprenden gangliosidosis GM_2, tal vez el esprue (que se comenta más adelante) y un gran número de aminoacidopatías neonatales e infantiles.

Efectos de la hipertermia sobre el cerebelo

Los efectos dañinos de la *hipertermia*, como los de la anoxia, abarcan el encéfalo de manera difusa. Sin embargo, en el caso de la hipertermia los cambios son desproporcionadamente graves en el cerebelo. Las manifestaciones agudas de la hipertermia profunda son coma y convulsiones, con frecuencia complicados por choque e insuficiencia renal. A menudo los pacientes que sobreviven a la etapa inicial de la enfermedad muestran signos de afección cerebral difusa, como confusión y parálisis seudobulbar y espástica. Estas anomalías tienden a resolverse de manera gradual y dejan al paciente con un trastorno más o menos puro de la función cerebelosa.

La descripción más amplia de los efectos patológicos de la hipertermia es la de Malamud y colaboradores. Estos autores estudiaron 125 casos mortales de golpe de calor, pero es posible que

sus observaciones puedan aplicarse también a la hipertermia de otros tipos. En los pacientes que sobrevivieron menos de 24 h los cambios consistieron sobre todo en pérdida de algunas células de Purkinje y tumefacción, picnosis y desintegración de las residuales. En los individuos que sobrevivieron más de 24 h ocurrió degeneración casi completa de las células de Purkinje, con gliosis a través de toda la corteza cerebelosa así como degeneración de los núcleos dentados. Los cambios de la corteza cerebelosa eran igualmente pronunciados en los hemisferios y el vermis. La pregunta aún sin responder consiste en saber si la temperatura sola es una causa suficiente o debe combinarse con hipoxia e isquemia. Tiene interés que los autores aún no observan este síndrome en pacientes con fiebres infecciosas, hipertermia maligna o síndrome neuroléptico maligno, ya sean los cambios neuropatológicos o el síndrome cerebeloso clínico en los sobrevivientes.

Síndromes cerebelosos relacionados con enfermedad celiaca (esprue, enteropatía por gluten)

Como se describe en la página 1142, con mayor frecuencia el vínculo neurológico con esta enfermedad suele ser una neuropatía periférica. Además una ataxia cerebelosa progresiva de la marcha y las extremidades, en ocasiones con polimioclono en relación con una enteropatía por sensibilidad al gluten, es tema de varias publicaciones. La causa subyacente es una alergia intestinal al gluten en el trigo que produce atrofia de las vellosidades de la mucosa intestinal. Se denomina enfermedad celiaca en niños y esprue en adultos. Entre 0.5 y 1% de la población causásica está afectada con el trastorno intestinal. Las características clínicas son diarrea y malabsorción pero muchos individuos son asintomáticos (véase asimismo pág. 993).

La afección neurológica puede presentarse varios años después del inicio de la enteropatía y, además de ataxia, suele incluir signos de neuropatía periférica y en algunos casos mielopatía y encefalopatía (demencia) o síntomas psiquiátricos (Hallert y col.). Cooke y Smith describieron un síndrome espinocerebeloso raro. Según Finelli y colaboradores, las anormalidades neurológicas ocurren en cerca de 10% de los casos de esprue celiaco de adultos. Este tema lo revisaron Bhatia y colaboradores y con mayor extensión Hadjivassiliou y colaboradores. Los últimos investigadores enfatizan la ocurrencia frecuente de ataxia en pacientes con sensibilidad al gluten indicada por anticuerpos circulantes a gliadina (que es otro término para gluten) y de manera más específica anticuerpos a transglutaminasa y endomisio, pero, curiosamente, a menudo sin signos francos de enfermedad intestinal. En más de 90% de los pacientes se observa también una relación de esprue con el genotipo HLA DQ2 y DQ8. Los pocos casos que se sometieron a necropsia mostraron atrofia grave del cerebelo, un hallazgo que también la MRI puede revelar. Hadjivassiliou y colaboradores observaron infiltración y manguito perivascular linfocíticos en la corteza cerebelosa y nervios periféricos en una necropsia pero no en otra, y consideraron que estas alteraciones eran representativas de lesión inmunitaria de estas partes.

A pesar de estas vinculaciones, algunos autores son escépticos respecto a una "ataxia por gluten" (véanse el editorial de Cross y Golumbek y el caso contrario de una conexión válida de Hadjivassilou y col., 2002). Los informes de mejoría de la ataxia después de instituir una dieta sin gluten son contradictorios. La situación se complica aún más porque se encontró que si bien los anticuerpos antigliadina (que no son autoanticuerpos pero se dirigen contra el gluten, que es el agente agresor) no son específicos para enfermedad celiaca, corresponden a la presencia de manifestaciones neurológicas (ataxia y neuropatía); no obstante, los autoanticuerpos antiendomisio y antitransglutaminasa marcadores de esprue tienen poca relación aparente con la presencia de enfermedad neurológica. Más confuso aun es que se afirma que la mitad de los pacientes tendrá uno u otro anticuerpo pero no enteropatía clínica, lo que obliga a practicar una biopsia de intestino delgado a fin de detectar atrofia vellosa. Se requiere una dieta sin gluten, no sólo a fin de reducir la enteropatía, si está presente, sino también para disminuir las posibilidades de desarrollo ulterior de un linfoma intestinal. Farrel y Kelly revisaron los problemas médicos relacionados con la enfermedad celiaca y el uso de pruebas de anticuerpo y biopsia intestinal.

Los autores buscaron evidencias de esprue mediante estudios de anticuerpo y biopsia intestinal en numerosos pacientes con ataxia de origen desconocido y sólo las encontraron una vez. No obstante, las pruebas presentadas en los artículos de varios autores, en particular Hadjivassiliou, sugieren que algunos casos de ataxia en adultos pueden deberse a esprue. En el diagnóstico diferencial siempre deben considerarse la degeneración cerebelosa paraneoplásica y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

La deficiencia de vitamina E puede inducir un síndrome similar con características de disfunción espinocerebelosa (véase pág. 251).

Las *operaciones de derivación yeyunoileal*, además de ocasionar artropatía, neuropatía y lesiones cutáneas vasculíticas crónicas, pueden originar crisis de confusión y ataxia cerebelosa relacionadas con acidosis láctica y anomalías del metabolismo del piruvato. La sobrealimentación y el ayuno son factores provocantes (Dahlquist y col.).

ENFERMEDAD METABÓLICA ADQUIRIDA QUE SE MANIFIESTA COMO PSICOSIS Y DEMENCIA

Ya se señaló que las formas más leves de las enfermedades que causan crisis de estupor y coma, si persisten, pueden presentarse como estados de confusión prolongada difíciles de distinguir de las demencias. Los ejemplos se relacionan con encefalopatía hepática crónica y los síndromes de hipoglucemia crónica, la hipercalcemia crónica (en caso de mieloma múltiple, cáncer metastásico y sarcoidosis) y la encefalopatía por diálisis. A diferencia de los tipos frecuentes de demencia que se describieron en el capítulo 21, las enfermedades metabólicas adquiridas casi siempre se acompañan de somnolencia, falta de atención y reducción del estado de alerta; es decir, empañamiento del sensorio y percepciones e interpretaciones imprecisas, atributos que suelen permitir la distinción entre un estado confusional encefalopático y una demencia. También es de utilidad la presencia de asterixis. Si el inicio de la enfermedad es repentino más que gradual y de duración breve, y si el tratamiento corrige el trastorno restaurando la claridad mental completa, se justifica concluir que se trata de un estado confusional; pero en cualquier momento durante la etapa activa de la enfermedad el cuadro clínico puede parecer demencia.

En los hospitales generales una crisis de estado confusional que dura días y semanas en el curso de una enfermedad médica, o después de un procedimiento quirúrgico, siempre debe despertar sospechas de uno de los estados metabólicos mencionados (o un efecto farmacológico adverso). Sin embargo, por lo general todos ellos pueden excluirse y es necesario recurrir a una interpretación bastante insatisfactoria: que la causa es una combinación de fármacos, fiebre, toxemia y trastornos metabólicos inespecíficos. La "encefalopatía séptica" que ya se describió en este capítulo se apega a esta noción ambigua.

En las encefalopatías endocrinas, que se describen más adelante, los fenómenos clínicos pueden ser aun más complejos, aunque a menudo adoptan la forma de un delirio único. Los estados confusionales pueden combinarse con agitación, alucinaciones, delirios, ansiedad y depresión, y el tiempo durante el que transcurre la

enfermedad puede ser de semanas a meses más que de días. Ciertos aspectos de las psicosis endocrinas se discuten en la página 1130.

Enfermedad de Cushing y psicosis por corticoesteroides (Véase también cap. 58)

Las alteraciones del estado mental que aparecen después de la administración de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y luego de corticoesteroides constituyen el prototipo de las psicosis yatrógenas. Las mismas alteraciones del estado mental pueden acompañar a la enfermedad de Cushing (pág. 1330).

La experiencia de los autores con esta enfermedad neuropsiquiátrica se derivó en un principio de las observaciones hechas en pacientes que recibían ACTH y después de casos tratados con prednisona por diversas enfermedades neurológicas y médicas. Con dosis bajas no suele haber ningún efecto psíquico, excepto sensación de bienestar y fatigabilidad disminuida. A dosis más elevadas (60 a 100 mg/día de prednisona) entre 10 y 15% de los pacientes se torna en extremo activo, lábil desde el punto de vista emocional e incapaz de dormir. A menos que la dosis se reduzca con prontitud a continuación se observa un cambio progresivo del humor, por lo general hacia la euforia y la hipomanía, pero a veces hacia la depresión y luego falta de atención, distracción con facilidad y confusión leve. El EEG se torna menos organizado y aparecen frecuencias más lentas. Una minoría de los pacientes experimenta alucinaciones y delirios francos, lo que da a la enfermedad una apariencia verdaderamente psicótica y plantea la sospecha de esquizofrenia o enfermedad maniacodepresiva. Sin embargo, en casi todos los casos esta mezcla de confusión y cambios del humor, acompañada de trastorno de la función cognitiva, distingue la psicosis yatrógena por corticoesteroides. La supresión de la medicación alivia los síntomas, pero la recuperación total puede requerir días o aun algunas semanas, al final de las cuales, como en todos los estados confusionales y los delirios, el paciente tiene sólo una recolección fragmentaria de los sucesos que ocurrieron durante la enfermedad.

Las bases neurológicas de este trastorno aún no se esclarecen. Su atribución a rasgos de personalidad premórbidos o a predisposición a las enfermedades psiquiátricas es plausible, pero se carece de comprobación convincente. Parte de la dificultad se encuentra en la falta de conocimientos de la función de estos agentes endocrinos en el metabolismo cerebral normal. Los autores cuentan sólo con un conocimiento incompleto, por ejemplo, respecto a la manera en que actúan para reducir el volumen del líquido edematoso cerebral alrededor de un tumor o para hacer que el encéfalo se retraiga. Hacen falta estudios críticos del metabolismo celular o subcelular y los cambios morfológicos. La radiología demuestra "atrofia cerebral" (aumento de tamaño de los ventrículos y ensanchamiento de los surcos) en los pacientes con enfermedad de Cushing y después de un periodo prolongado de tratamiento con corticoesteroides, pero la base de este cambio también es inexplicable (Momose y col.). En la mayor parte de los casos la interrupción de la administración de esteroides resultó en corrección de los síntomas y reducción del tamaño ventricular, que se comprobó mediante estudios de CT repetidos.

En los pacientes con enfermedad de Cushing causada por tumores suprarrenales o hipofisarios basófilos no es raro encontrar cambios mentales sugerentes de demencia y aumento del tamaño de los ventrículos. En estos casos también se produce una combinación peculiar de cambios del humor y trastorno de la función cognitiva. Puede ocurrir psicosis franca. Este trastorno se describe de manera más completa en el capítulo 58 y la polimiopatía acompañante se describe en el capítulo 51.

Encefalopatías tiroideas

Hipertiroidismo La neurología de la tirotoxicosis es en particular evasiva. Las alusiones a la psicosis son frecuentes en la bibliografía médica y en algunos pacientes tirotóxicos se observan confusión mental, convulsiones, ataques maniacos o depresivos y delirios. El temblor cinético es casi universal y la corea ocurre a veces en diversas combinaciones con debilidad y atrofia musculares, parálisis periódica y miastenia. A menudo en las descripciones de la corea no está claro si lo que se observó fue corea, temblor, mioclono o sólo intranquilidad. El tratamiento del hipertiroidismo restaura de manera gradual el estado mental hasta los niveles normales y por tanto deja al médico sin una explicación de lo que ocurrió en el CNS.

El término crisis o "tormenta" tiroidea se refiere a un incremento fulminante de los síntomas y los signos de tirotoxicosis —inquietud extrema, taquicardia, fiebre, vómitos y diarrea— que culmina en delirio o coma. Antes éste era un suceso posoperatorio no infrecuente en pacientes mal preparados para la intervención quirúrgica tiroidea. En la actualidad se observa sobre todo en personas con tirotoxicosis complicada bajo tratamiento inadecuado o sin tratamiento con una enfermedad médica o quirúrgica grave.

Encefalopatía de Hashimoto Brain y colaboradores describieron una encefalopatía que consistió en confusión, alteración de la conciencia y mioclono importante en pacientes con enfermedad de Hashimoto. Los detalles de este síndrome curioso los precisaron Shaw y colegas, y Chong. Algunos casos tuvieron un curso recidivante durante meses o años. Es importante señalar que la función tiroidea era normal en casi todos. Sin embargo, en estos pacientes se encuentran títulos altos de varios anticuerpos antitiroideos, en particular contra peroxidasa tiroidea y tiroglobulina; algunos individuos afectados tienen más de uno de estos anticuerpos. Ferraci y colegas encontraron evidencias de la producción de estos anticuerpos en el sistema nervioso y de su presencia en líquido espinal. No obstante, es necesario tener precaución cuando se interpreta la presencia de anticuerpos antitiroideos en sangre, ya que se detectan en muchas personas sin encefalopatía, sobre todo mujeres de edad mayor, y en dos tercios de los pacientes con enfermedad de Graves.

El síndrome que se observa más a menudo es de confusión o estupor acompañado de mioclono multifocal. En casos individuales se describen convulsiones —incluso mioclónicas y rara vez estado epiléptico no convulsivo—, hemiparesia, ataxia, psicosis y temblores inusitados, aun del paladar. Algunos informes incluyen a niños. Con frecuencia hay otros miembros de la familia con una enfermedad autoinmunitaria diferente. El aspecto mioclónico de la encefalopatía, una característica de todos los casos observados por los autores, determinó que se considerara este diagnóstico. No es raro que estos casos se confundan con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatía espongiforme subaguda). Las descripciones iniciales de la enfermedad comprendieron pleocitosis del líquido espinal y lesiones en la sustancia blanca, pero los autores no observaron estas anormalidades. Tan limitada como es la patología, en un caso estudiado después de cinco meses de enfermedad sólo se demostró activación inespecífica de células microgliales (Perrot y col.).

Tratamiento Los síntomas de encefalopatía y los títulos altos de anticuerpo responden bien a la esteroidoterapia (véase Chong). En el caso publicado por Newcomer y colaboradores se logró una reversión rápida del coma tirotóxico (y los signos corticoespinales) mediante intercambio de plasma, con una reducción concurrente de los valores de T_4 y T_3, y Boers y Colebatch publicaron resultados similares. Los anticuerpos circulantes y la respuesta a los corticoesteroides y el intercambio de plasma implican una patogénesis inmunitaria, tal vez similar a la "encefalitis límbica" paraneoplásica (véase pág. 585) y el lupus, así como a la encefalitis rara que puede acompañar al timoma.

Hipotiroidismo Como regla las personas mixedematosas son lentas para reaccionar y su actividad psicomotora se reduce; pero los

autores sólo han notado un cambio importante en la función cerebral en pacientes excepcionales. Cuando éste es el caso quedan más impresionados por la somnolencia, la falta de atención y la apatía. En dos de sus casos la somnolencia era tan extrema que los individuos afectados no podían permanecer despiertos el tiempo suficiente para tomar alimentos o para someterse a examen médico. Estos pacientes se hallaban en un estado de estupor hipotérmico, pero no exhibían ninguna otra anomalía neurológica. La somnolencia extrema puede corregirse en unos cuantos días mediante medicación tiroidea.

El hipotiroidismo se relaciona con diversos trastornos miopáticos distintivos, que se discuten en el capítulo 51. La ataxia y la neuropatía periférica que a veces se observan en los pacientes con mixedema se describieron antes y en el capítulo 46.

Cretinismo y mixedema neonatal Esta forma de hipotiroidismo grave, que ocurre durante la vida intrauterina (hipotiroidismo en la madre y el feto) o después del nacimiento como enfermedad tiroidea hereditaria o adquirida, tal vez sea el defecto mental metabólico más frecuente que puede prevenirse y corregirse mejor en todo el mundo. El cuadro 37-1 presenta un panorama de la frecuencia relativa de las diferentes alteraciones metabólicas del recién nacido. Aunque el trastorno es más común en las regiones bociógenas carentes de yodo, también puede deberse a cualquiera de diversos defectos determinados genéticamente de la síntesis de tirosina que se identificaron en años recientes (Vassart y col.). En las regiones con cretinismo endémico pueden entrar en operación factores adicionales, como ingestión generalizada de casabe, que contiene un agente bociógeno tóxico que inhibe la captación de yodo por la glándula tiroides.

Como regla los síntomas y signos de deficiencia tiroidea congénita no son reconocibles al nacimiento pero se evidencian al cabo de unas cuantas semanas; más a menudo el diagnóstico se establece por primera vez entre el sexto y el duodécimo meses de la vida. La ictericia fisiológica tiende a ser grave y prolongada (hasta de tres meses de duración) y, junto con la amplificación de la fontanela posterior y el moteado de la piel, debe plantear la sospecha de esta enfermedad.

En general se reconocen dos tipos de hipotiroidismo del principio de la vida: esporádico y endémico. El esporádico ocurre ocasionalmente en los países en desarrollo (menos de una vez por cada 4 000 recién nacidos) y es compatible con un trastorno metabólico o anatómico congénito de la glándula tiroides. Al nacer, la glándula está ausente o representada por quistes, lo que indica falla del desarrollo o lesión destructiva. En la variedad esporádica el crecimiento se detiene y el desarrollo psicomotor se retrasa al final del primer año de vida. El niño sin tratamiento presenta retraso mental importante pero se encuentra tranquilo y en buen estado; estos pacientes suelen dormir por periodos más largos que los niños sanos de su misma edad. También se retrasan las pautas del desarrollo como el momento en que comienzan a sentarse, se ponen de pie o caminan. Sus movimientos son lentos y si los reflejos osteotendinosos pueden desencadenarse, su tiempo de relajación es notablemente largo. La temperatura corporal también desciende y las extremidades están frías y cianóticas. Aunque la cabeza es pequeña, las fontanelas pueden no cerrarse hasta el sexto o séptimo año de vida y la osificación se retrasa. Este tipo de hipotiroidismo se previene mediante tratamiento con hormona tiroidea.

El *cretinismo endémico* es más frecuente en los países en desarrollo, con una incidencia estimada de 5 a 15% en estas regiones. Stanley y DeLong y colaboradores, con base en las encuestas epidemiológicas efectuadas en Ecuador, Zaire y la parte occidental de China, distinguieron dos formas de cretinismo endémico: neurológica y mixedematosa. La ocurrencia de estos tipos diferentes depende del momento de aparición, la duración y la gravedad de la deficiencia de yodo (Thilly y col.).

La *forma neurológica de cretinismo endémico* se caracteriza por grados variables de sordomudez o grados menores de pérdida auditiva, disartria, trastorno motor de rigidez espástica de la parte proximal de las extremidades y el tronco que afecta sobre todo las extremidades inferiores, y deficiencia mental de un tipo característico. En los sujetos afectados con mayor gravedad se producen también estrabismo, cifoescoliosis, subdesarrollo de los músculos de las piernas y signos de liberación del lóbulo frontal. La edad ósea, el tamaño de la cabeza y el peso son normales, y no se observa ninguno de los rasgos faciales burdos de la forma mixedematosa. Las principales características del llamado *cretinismo endémico de tipo mixedematoso* son estatura baja, microcefalia, facies tosca y retraso psicomotor. No hay sordera ni rigidez espástica de las extremidades. En los casos típicos la facies se ve pálida e hinchada; la piel, seca; el cabello, grueso, quebradizo y reseco; los párpados, engrosados; los labios, partidos y la lengua engrosada; la frente, estrecha y la base de la nariz, ensanchada. Pueden identificarse depósitos de grasa por arriba de las clavículas y las axilas. El abdomen es prominente, a menudo con hernia umbilical, y la cabeza es pequeña, una apariencia física que William Boyd describió de la manera siguiente: "La que debía ser la imagen y semejanza de Dios se convierte en la máxima expresión de miseria, todo a expensas de una tiroides demasiado pequeña."

DeLong y otros investigadores atribuyen el cretinismo neurológico a falta de yodo en la madre y el feto durante el segundo y tercer trimestres de la gestación; ni la madre ni el feto elaboran tiroxina. El primer trimestre del desarrollo y una parte del segundo, que no requieren yodo o tiroxina, transcurren con normalidad y la morfología general del encéfalo es normal. Es durante el segundo trimestre, cuando los caracoles (cócleas) y la población neuronal de la corteza cerebral y de los núcleos basales están en formación, que estos elementos anatómicos sufren un daño irreparable. Los efectos de este hipotiroidismo y de la deficiencia de yodo del periodo mediofetal no pueden corregirse mediante administración de hormona tiroidea al nacimiento ni después. Esto sólo puede prevenirse mediante tratamiento con yodo a la madre antes del primer trimestre del embarazo y durante el mismo (Cao y col.). Es más probable que la forma mixedematosa del cretinismo se deba a falta de hormona tiroidea durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

El defecto mental varía entre apatía, ausencia de interacción social y estado de alerta y colaboración, pero cierto retraso del pensamiento de orden superior y de la facilidad verbal siempre es evidente. La memoria de retención y la percepción son proporcionales a la competencia intelectual global, a juzgar por el nivel de las asociaciones mentales y la capacidad para el pensamiento abstracto. El estado de la glándula tiroides varía; cerca de la mitad de los cretinos neurológicos está constituida por bociosos o tienen glándulas palpables; en el resto las glándulas son atróficas. Casi todos los cretinos mixedematosos son atireóticos. Aunque los ejemplos típicos de hipotiroidismo neurológico y mixedematoso se distinguen con facilidad, ambos tipos pueden existir en la misma región endémica y los estigmas de ambas formas quizá se reconozcan en el mismo individuo. El complejo QRS del electrocardiograma es de bajo voltaje; el EEG es más lento que lo normal, con menos actividad alfa; el CSF contiene proteínas en exceso (50 a 150 mg/100 ml) y las concentraciones séricas de T_3 y T_4, yodo fijo a proteínas y captación de yodo radiactivo son subnormales. La concentración sérica de colesterol está incrementada (300 a 600 mg/100 ml).

En la necropsia el encéfalo con cretinismo neurológico, aunque pequeño, está formado normalmente, con todas las estructuras centrales y el tallo cerebral y los surcos corticales intactos. Marinesco describió una reducción en el número de células nerviosas, sobre todo en la quinta capa cortical, pero otros investigadores aún no confirman esta observación. El empleo de técnicas de Golgi y argénticas de otro tipo muestra disminución de las distancias interneuronales (la densidad de agrupamiento está incrementada, como en la corteza inmadura) y deficiencia de neurópilo. Este último cambio se debe a pobreza de las ramificaciones y los entrecruzamientos dendríticos, y es posible que las superficies sinápticas de las células estén disminuidas (Eayrs). Al parecer la hormona tiroidea es esencial no para la formación y la migración de las neuronas, sino para el desarrollo y la organización de las dendritas y los axones.

Se cuenta con evidencias contundentes de que la administración de aceite yodado a las mujeres hipotiroideas antes y durante del primer trimestre del embarazo previene el cretinismo esporádico y endémico, como ya se mencionó. El tratamiento que se instituye durante el segundo trimestre protege el encéfalo fetal en grado variable. La terapéutica que se inicia después del principio del tercer trimestre no mejora el estado neurológico, aunque el crecimiento de la cabeza y el desarrollo de la estatura pueden mejorar un poco (Cao y col.). En el cretinismo esporádico, si el trastorno se reconoce con oportunidad, es decir, al nacimiento, y se trata de manera constante con hormonas tiroideas potentes, el desarrollo de la estatura y el mental pueden estimularse hasta niveles casi normales o normales. La extensión de la recuperación depende de la gravedad y la duración del hipotiroidismo intrauterino, es decir, su duración antes de iniciar el tratamiento y la suficiencia de éste. En la mayoría de los pacientes persiste cierto grado de deficiencia mental durante toda la vida.

Encefalopatía pancreática Este término lo introdujeron Rothermich y von Haam en 1941 para describir lo que consideraron un estado clínico bastante uniforme en pacientes con síntomas abdominales agudos referibles a enfermedad pancreática, sobre todo pancreatitis. La encefalopatía, como fue descrita, consiste en estado confusional agitado, a veces con alucinaciones y empañamiento del conocimiento, disartria y rigidez cambiante de las extremidades, fenómenos todos que fluctúan durante un periodo de horas o días. Se informa coma y cuadriplejía. La necropsia revela una variedad de lesiones; dos casos tenían mielinólisis pontina central y otros focos pequeños de necrosis y edema, hemorragias petequiales y "desmielinización" diseminada por todo el cerebro, el tallo cerebral y el cerebelo. En general estos fenómenos se atribuyen a la acción de las lipasas y las proteasas liberadas por las enzimas pancreáticas (véase la revisión de este tema de Sharf y Levy). El término *encefalopatía pancreática* se aplica también a una enfermedad depresiva que al parecer ocurre con una frecuencia desproporcionada antes que los síntomas de tumor pancreático aparezcan. En la experiencia de los autores también son notables los numerosos casos de cáncer pancreático y émbolos cerebrales secuenciales por endocarditis trombótica no bacteriana (marántica).

El estado de esta entidad, en opinión de los autores, es incierto. Pallis y Lewis también expresan reservas y sugieren que, antes de considerar con seriedad este diagnóstico en un paciente con pancreatitis aguda, debe excluirse *delirium tremens*, choque, insuficiencia renal, hipoglucemia, acidosis diabética, hiperosmolalidad e hipocalcemia o hipercalcemia, cada uno de los cuales podrían complicar la enfermedad subyacente. Otros casos se ajustan a la encefalopatía de la insuficiencia multiorgánica que se describió antes.

BIBLIOGRAFÍA

ADAMS RD, FOLEY JM: The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 32:198, 1953.

ADAMS RD, VICTOR M, MANCALL EL: Central pontine myelinolysis. *Arch Neurol Psychiatry* 81:154, 1959.

AIKAWA N, SHINOZAWA Y, ISHIBIKI K, et al: Clinical analysis of multiple organ failure in burned patients. *Burns* 13:103, 1987.

ALFREY AC, LEGENDRE GR, KAEHNY WD: The dialysis encephalopathy syndrome: Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 294:184, 1976.

AMES A, WRIGHT RL, KOWADA M, et al: Cerebral ischemia: II. The noreflow phenomenon. *Am J Pathol* 52:437, 1968.

ARIEFF AI: Hyponatremia associated with permanent brain damage. *Adv Intern Med* 21:325, 1987.

ARIEFF AI: Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 314:1529, 1986.

AUER RN: Progress review: Hypoglycemic brain damage. *Stroke* 17:699, 1986.

AUSTEN FK, CARMICHAEL MW, ADAMS RD: Neurologic manifestations of chronic pulmonary insufficiency. *N Engl J Med* 257:579, 1957.

BASILE AS, HUGHES RD, HARRISON PM, et al: Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 325:473, 1991.

BERNARD SA, GRAY TW, BUIST MD, et al: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557, 2002.

BHATIA MP, BROWN P, GREGORY R, et al: Progressive myoclonic ataxia associated with coeliac disease. *Brain* 118:1087, 1995.

BOLTON CF, YOUNG GB: *Neurological Complications of Renal Disease*. Boston, Butterworth, 1990.

BOLTON C , YOUNG GB, ZOCHODNE DW: The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 33:94, 1993.

BRAIN L, JELLINEK EH, BALL K: Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 2:512, 1966.

BURCAR PJ, NORENBERG MD, YARNELL PR: Hyponatremia and central pontine myelinosis. *Neurology* 27:223, 1977.

BURN DJ, BATES D: Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:810, 1998.

BUTTERWORTH RF, GIGUIERE JF, MICHAUD J, et al: Ammonia: Key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol* 6:1, 1987.

CAO X-Y, JIAN GX-M, DOU Z-H, et al: Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 331:1739, 1994.

CAVANAGH JB: Liver bypass and the glia, in Plum F (ed): Brain dysfunction in metabolic disorders. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 53:13, 1974.

CHOI DW, ROTHMAN SM: The role of glutamate neurotoxicity in hypoxicischemic neuronal death. *Annu Rev Neurosci* 13:171, 1990.

CHOI IS: Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 40:433, 1983.

CHONG JY, ROWLAND LP, UTIGER RD: Hashimoto encephalopathy: Syndrome or myth? *Arch Neurol* 60:164, 2003.

COOKE WT, SMITH WT: Neurologic disorders associated with adult celiac disease. *Brain* 89:683, 1966.

CREMER GM, GOLDSTINE NP, PARIS J: Myxedema and ataxia. *Neurology* 19:37, 1969.

CROSS AH, GOLUMBEK PT: Neurologic manifestations of celiac disease. *Neurology* 60:1566, 2003.

DAHLQUIST NR, PERRAULT J, CALLAWAY CW: D-Lactic acidosis and encephalopathy after jejunoileostomy: Response to overfeeding and to fasting in humans. *Mayo Clin Proc* 59:141, 1984.

DELONG GR, STANBURY JB, FIERRO-BENITEZ R: Neurological signs in congenital iodine-deficiency disorder (endemic cretinism). *Dev Med Child Neurol* 27:317, 1985.

DIMAURO S, TONIN P, SERVIDEI S: Metabolic myopathies, in Rowland LP, DiMauro S (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 18. New York, Elsevier, 1992, pp 479–526.

DOOLING EC, RICHARDSON EP JR: Delayed encephalopathy after strangling. *Arch Neurol* 33:196, 1976.

EAYRS JT: Influence of the thyroid on the central nervous system. *Br Med Bull* 16:122, 1960.

FARRELL RJ, KELLY CP: Celiac sprue. *N Engl J Med* 346:180, 2002.

FERRACCI F, MORETT OG, CANDEAGO RM, et al: Antithyroid antibodies in the CSF. Their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 60:712, 2003.

FERRENDELLI JA: Cerebral utilization of nonglucose substrates and their effect in hypoglycemia, in Plum F (ed): Brain dysfunction in metabolic disorders. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 53:113, 1974.

FINELLI PF, MCENTEE WJ, AMBLER M, KESTENBAUM D: Adult celiac disease presenting as cerebellar syndrome. *Neurology* 30:245, 1980.

FISCHER JE, BALDESSARINI RJ: Pathogenesis and therapy of hepatic coma, in Popper H, Schaffner F (eds): *Progress in Liver Disease*. New York, Grune & Stratton, 1976, pp 363–397.

FISHER KF, LEES JA, NEWMAN JH: Hypoglycemia in hospitalized patients. *N Engl J Med* 315:1245, 1986.

FISHMAN RA: Cell volume, pumps and neurologic function: Brain's adaptation to osmotic stress, in Plum F (ed): Brain dysfunction in metabolic disorders. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 53:159, 1974.

FISHMAN RA: *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992.

GRIGGS RC, SUTTON JR: Neurologic manifestations of respiratory diseases, in Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1432–1441.

HACKETT PH, ROACH RC: High-altitude illness. *N Engl J Med* 345:107, 2001.

HADJIVASSILIOU M, GRÜNEWALD RA, CHATOPADHYAY AK, et al: Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 352:1582, 1998.

HADJIVASSILIOU M, GRÜNEWALD RA, DAVIES-JONES GA: Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:560, 2002.

HALLERT C , ASTROM J: Psychic disturbances in adult celiac disease: II. Psychological findings. *Scand J Gastroenterol* 17:21, 1982.

HALLERT C , DEEREFELDT T: Psychic disturbances in adult celiac disease: I. Clinical manifestations. *Scand J Gastroenterol* 17:17, 1982.

HARRISON TR, MASON MF, RESNICK H: Observations on the mechanism of muscular twitchings in uremia. *J Clin Invest* 15:463, 1936.

HERRERA L, KAZEMI H: CSF bicarbonate regulation in metabolic acidosis: Role of HCO_3 formation in CSF. *J Appl Physiol* 49:778, 1980.

HORNBEIN TF, TOWNES BD, SCHOENE RB, et al: The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude. *N Engl J Med* 321:1714, 1989.

HUTTENLOCHER P, TRAUNER D: Reye's syndrome in infancy. *Pediatrics* 62:84, 1978.

JELLINEK EH, KELLY RE: Cerebellar syndrome in myxedema. *Lancet* 2: 225, 1960.

JOHNSON GM, SCURLETIS TD, CARROLL NB: A study of sixteen fatal cases of encephalitis-like disease in North Carolina children. *N C Med J* 24:464, 1963.

JONES EA, BASILE AS: Does ammonia contribute to increased GABAergic neurotransmission in liver failure? *Metab Brain Dis* 13:351, 1998.

KARP BI, LAURENO R: Pontine and extrapontine myelinolysis: A neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine* 72: 359, 1993.

KRANE EJ, ROCKOFF MA, WALLMAN JK, WALSDORF HU: Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 312:1147, 1985.

KREIGER D, KREIGER S, JANSEN O, et al: Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 346:270, 1995.

LANCE JW, ADAMS RD: The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 87:111, 1963.

LAURENO R: Central pontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *Ann Neurol* 13:232, 1983.

LAURENO R: Neurologic syndromes accompanying electrolyte disorders, in Goetz CG et al (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 19. Amsterdam, Elsevier, 1993, pp 545–573.

LEDERMAN RS, HENRY CE: Progressive dialysis encephalopathy. *Ann Neurol* 4:199, 1978.

LEVY DE, BATES D, CARONNA JJ: Prognosis in nontraumatic coma. *Ann Intern Med* 94:293, 1981.

LIDOFSKY SD, BASS NM, PRAGER MC, et al: Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology* 16:1, 1992.

LYON G, DODGE PR, ADAMS, RD: The acute encephalopathies of obscure origins in infants and children. *Brain* 84:680, 1961.

MADDREY WC, WEBER FL JR, COULTER AW, et al: Effects of keto analogues of essential amino acids in portal-systemic encephalopathy. *Gastroenterology* 71:190, 1976.

MALAMUD N, HAYMAKER W, CUSTER RP: Heat stroke: A clinico-pathologic study of 125 fatal cases. *Mil Surg* 99:397, 1946.

MALOUF R, BRUST JCM: Hypoglycemia: Causes, neurological manifestations, and outcome. *Ann Neurol* 17:421, 1985.

MARINESCO G: Lesions en myxoedeme congenitale avec idiotie. *L'Encephale* 19:265, 1924.

MARKS R, ROSE FC: *Hypoglycemia*. Oxford, Blackwell, 1965.

MARSHALL JR: Neuropsychiatric aspects of renal failure. *J Clin Psychiatry* 40:181, 1979.

MCDERMOTT W, ADAMS RD: Episodic stupor associated with and Eck fistula in the human with particular reference to the metabolism of ammonia. *J Clin Invest* 33:1, 1954.

MCKEE AC, WINKELMAN MD, BANKER BQ: Central pontine myelinolysis in severely burned patients: Relationship to serum hyperosmolality. *Neurology* 38:1211, 1988.

MOMOSE KJ, KJELLBERG RN, KLIMAN B: High incidence of cortical atrophy of the cerebral and cerebellar hemisphere in Cushing's disease. *Radiology* 99:341, 1971.

MORGAN MY, JAKOBOVITS AW, JAMES IM, SHERLOCK S: Successful use of bromocriptine in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 78:663, 1980.

MULLEN KD: Benzodiazepine compounds and hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 325:509, 1991.

MYERS RAM, SNYDER SK, EMHOFF TA: Subacute sequelae of carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 14:1163, 1985.

NAYLOR CD, O'ROURKE K, DETSKY AS, BAKER JP: Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Gastroenterology* 97:1033, 1989.

NELSON PB, SEIF SM, MAROON JC, ROBINSON AG: Hyponatremia in intracranial disease: Perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg* 55:038, 1981.

NEWCOMER J, HAIRE W, HARTMAN CR: Coma and thyrotoxicosis. *Ann Neurol* 14:689, 1983.

NORENBERG MD: Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 13:319, 1998.

OPPENHEIMER BS, FISHBERG AM: Hypertensive encephalopathy. *Arch Intern Med* 41:264, 1928.

PALLIS CA, LEWIS PD: *The Neurology of Gastrointestinal Disease*. London, Saunders, 1974.

PARKINSON IS, WARD MK, KERR DNS: Dialysis encephalopathy, bone disease and anemia: The aluminum intoxication syndrome during regular hemodialysis. *J Clin Pathol* 34:1285, 1981.

PERROT X, FIRAUD P, BIACABE A-G, et al: Encephalopathie d'Hashimoto: Une observation anatomo-clinique. *Rev Neurol* 158:461, 2002.

PLUM F, POSNER JB: *Diagnosis of Stupor and Coma*, 3rd ed. Philadelphia, Davis, 1980.

PLUM F, POSNER JB, HAIN RF: Delayed neurological deterioration after anoxia. *Arch Intern Med* 110:18, 1962.

POMIER-LAYRARGUES G, ROSE C , SPAHR L, et al: Role of manganese in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 13:311, 1998.

PRICE TR, NETSKY MG: Myxedema and ataxia: Cerebellar alterations and "neural myxedema bodies." *Neurology* 16:957, 1966.

PROCKOP LD: Hyperglycemia: Effects on the nervous system, in Vinken PJ, Bruyn BW(eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 27: *Metabolic and Deficiency Diseases of the Nervous System*. Part I. Amsterdam, North-Holland, 1976, pp 79–99.

RASKIN NH, FISHMAN RA: Neurologic disorders in renal failure. *N Engl J Med* 294:143, 204, 1976.

REYE RDK,MORGAN G, BARAL J: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A disease entity in childhood. *Lancet* 2:749, 1963.

Ropper AH, Gress DR, Diringer MN, et al: Hypoxic-ischemic cerebral injury, in *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 260–277.

Rothermich NO, Von Haam E: Pancreatic encephalopathy. *J Clin Endocrinol* 1:872, 1941.

Rothstein JD, Herlong HF: Neurologic manifestations of hepatic disease. *Neurol Clin* 7:563, 1989.

Schoch HJ, Fischer S, Marti HH: Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. *Brain* 125:2549, 2002.

Sharf B, Levy N: Pancreatic encephalopathy, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans H (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 27: *Metabolic and Deficiency Diseases of the Nervous System*. Part I. Amsterdam, North-Holland, 1976, pp. 449–458.

Shaw PJ, Walls TJ, Neman MB, et al: Hashimoto's encephalopathy: A steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers—Report of 5 cases. *Neurology* 41:228, 1991.

Shaywitz BA, Rothstein P, Venes JL: Monitoring and management of increased intracranial pressure in Reye syndrome: Results in 29 children. *Pediatrics* 66:198, 1980.

Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS: Osmotic demyelination syndromes following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 314:1555, 1986.

Summerskill WHJ, Davidson EA, Sherlock S, Steiner RE: The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and extensive portal collateral circulation. *Q J Med* 25:245, 1956.

Thilly CH, Bourdoux PP, Due DT, et al: Myxedematous cretinism: An indicator of the most severe goiter endemias, in Medeiros-Neto G, Gaitan E (eds): *Frontiers in Thyroidology*. New York, Plenum Press, 1986, pp 1081–1084.

Thomas PK, King RH, Feng SF, et al: Neurological manifestations in chronic mountain sickness: The burning feet-burning hands syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:447, 2000.

Tom MI, Richardson JC: Hypoglycaemia from islet cell tumor of pancreas with amyotrophy and cerebrospinal nerve cell changes. *J Neuropathol Exp Neurol* 10:57, 1951.

Trauner DA: Treatment of Reye syndrome. *Ann Neurol* 7:2, 1980.

Van Woerkom W: La cirrhose hepatique avec alterations dans les centres nerveux evoluant chez des sujets d'age moyen. *Nouv Iconogr Salpétrière* 27:41, 1914.

Vassart G, Dumont JE, Refetoff S: Thyroid disorders, in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2883–2928.

Victor M, Adams RD, Cole M: The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine* 44:345, 1965.

Victor M, Laureno R: Neurologic complications of alcohol abuse: Epidemiologic aspects, in Schoenberg BS (ed): *Advances in Neurology*. Vol 19. New York, Raven Press, 1978, pp 603–617.

Victor M, Rothstein J: Neurologic manifestations of hepatic and gastrointestinal diseases, in Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1442–1455.

Volhard F: Clinical aspects of Bright's disease, in Berglund H et al (eds): *The Kidney in Health and Disease*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1935, pp 665–673.

Von Hosslin C, Alzheimer A: Ein Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der Westphal-Strumpellschen Pseudosklerose. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 8:183, 1912.

Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 347:1057, 2002.

Wegierko J: Typical syndrome of clinical manifestations in diabetes mellitus with fatal termination in coma without ketotic acidemia: So-called third coma. *Pol Tyg Lek* 11:2020, 1956.

Weiner WJ, Klawans HL: Hyperthyroid chorea, in Vinken PJ, Bruyn BW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 27: *Metabolic and Deficiency Diseases of the Nervous System*. Part I. Amsterdam, North-Holland, 1976, pp 279–281.

Wijdicks EFM, Plevak DJ, Rakela J, Wiesner RH: Clinical and radiologic features of cerebral edema in fulminant hepatic failure. *Mayo Clin Proc* 70:119, 1995.

Wilkinson DS, Prockop LD: Hypoglycemia: Effects on the nervous system, in Vinken PJ, Bruyn BW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 27: *Metabolic and Deficiency Diseases of the Nervous System*. Part I. Amsterdam, North-Holland, 1976, pp 53–78.

Wilson SAK: Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 34:295, 1912.

Winkelman MD, Ricanati ES: Dialysis encephalopathy: Neuropathologic aspects. *Hum Pathol* 17:823, 1986.

Wright DG, Laureno R, Victor M: Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 102:361, 1979.

Young E, Bradley RF: Cerebral edema with irreversible coma in severe diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 276:665, 1967.

Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al: Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. *Stroke* 31:86, 2000.

Zieve L: Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2:147, 1987.

CAPÍTULO 41

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO A CAUSA DE DEFICIENCIA NUTRICIONAL

Entre los trastornos nutricionales, los del sistema nervioso ocupan una posición de interés e importancia especiales. Los primeros estudios del beriberi, al cambiar el siglo, posibilitaron en gran medida el descubrimiento de la tiamina y en consecuencia el establecimiento del concepto moderno de las enfermedades por deficiencia. Una serie de adelantos notables en la ciencia de la nutrición siguió al descubrimiento de las vitaminas. A pesar de este progreso, varias enfermedades por carencia nutricional —y en particular las del sistema nervioso— aún representan un problema de salud mundial de proporciones importantes. En las comunidades del Lejano Oriente, en las que la dieta consiste sobre todo en arroz muy refinado, aún se observa una alta incidencia de beriberi. En otros países en desarrollo las enfermedades por deficiencia son endémicas, resultantes de privación dietética crónica. Además es alarmante contemplar los efectos finales de la inanición masiva sobre el sistema nervioso, que abarca naciones enteras del continente africano.

A muchos médicos les sorprende el hecho de que las enfermedades por deficiencia también sean frecuentes en Estados Unidos y otras partes del mundo occidental. Esto se atribuye en gran parte a la prevalencia del alcoholismo. Causas hasta cierto punto menos frecuentes son las modas dietéticas y los trastornos de la absorción de nutrimentos dietéticos (que ocurren en pacientes con esprue no tropical o enfermedad celiaca, anemia perniciosa o exclusión quirúrgica de partes del tubo digestivo para el tratamiento de la obesidad o por otros motivos). Por último, están las deficiencias inducidas por el empleo de antagonistas de las vitaminas o ciertos fármacos, como la hidracida del ácido nicotínico (INH), que se utiliza para tratar la tuberculosis e interfiere con la función enzimática de la piridoxina.

Consideraciones generales

El término *deficiencia* se emplea en todo este capítulo en su sentido estricto para designar los trastornos resultantes de la *falta de uno o varios nutrimentos esenciales en la dieta o de un factor condicionante que incrementa la necesidad de estos nutrimentos*. Los más importantes de éstos son las vitaminas, de manera más específica los miembros del grupo B: tiamina, ácido nicotínico, piridoxina, ácido pantoténico, riboflavina, ácido fólico y cobalamina (vitamina B_{12}). La mayor parte de las enfermedades por deficiencia no puede relacionarse con la falta de una sola vitamina (una excepción notable es la degeneración combinada subaguda de la médula espinal, causada por deficiencia de vitamina B_{12}). Por lo general se reconocen los efectos de diversas deficiencias vitamínicas. Esta afirmación no debe ocultar el hecho de que en realidad ciertas manifestaciones particulares de la enfermedad por deficiencia (p. ej., parálisis oculares de la enfermedad de Wernicke) se vinculan con deficiencia de un nutrimento específico, ni tampoco debe disminuir la necesidad de identificar estas relaciones.

Sin embargo, las enfermedades nutricionales del sistema nervioso no son sólo cuestión de privación vitamínica. Casi siempre se añaden los signos generales de la desnutrición, como anomalías circulatorias y pérdida de grasa subcutánea y masa muscular. Más aún, la falta total de vitaminas, como en la inanición, rara vez se acompaña de los síndromes clásicos de deficiencia como beriberi o pelagra; se requiere cierta cantidad de alimentos para producirlos. La ingestión excesiva de carbohidratos en relación con lo que se recibe de tiamina favorece el desarrollo de un estado de deficiencia de esta última. Todas las enfermedades por deficiencia, incluso las del sistema nervioso, se ven influidas por factores como ejercicio, crecimiento, embarazo e infección, que incrementan la necesidad de nutrimentos esenciales, y por trastornos del hígado y el tubo digestivo, que pueden interferir con la síntesis y la absorción de estos nutrimentos.

Como se mencionó antes, el alcoholismo es un factor importante en la producción de las enfermedades nutricionales del sistema nervioso. El alcohol actúa sobre todo mediante el desplazamiento de los alimentos de la dieta, pero también al añadir calorías de los carbohidratos (el alcohol se quema casi por completo como los carbohidratos), lo que incrementa la necesidad de tiamina. Asimismo se cuenta con evidencias de que el alcohol trastorna la absorción de tiamina y otras vitaminas por el tubo digestivo.

En lactantes y niños pequeños la reducción de la ingesta de proteínas y calorías (la llamada desnutrición de proteínas y calorías, o DPC) tiene un efecto devastador sobre el crecimiento corporal. El que la DPC trastorne también el crecimiento del encéfalo con efectos consecuentes sobre el desarrollo intelectual y la conducta no es tan fácil de afirmar. Los datos relacionados con este asunto se estudian en la última parte de este capítulo.

Aun si se asume que las enfermedades carenciales del sistema nervioso pueden ocurrir en forma pura, y se describen así en las páginas siguientes, más a menudo se añaden los síntomas de otras carencias; es decir, las enfermedades carenciales ocurren en varias combinaciones. La afección de los sistemas nervioso central y periférico también es característica de las enfermedades nutricionales, una situación que sólo comparten con algunas enfermedades metabólicas hereditarias.

En este capítulo se discuten las siguientes enfermedades por deficiencia:

1. Enfermedad de Wernicke y psicosis de Korsakoff (*deficiencia de tiamina).*
2. Polineuropatía nutricional (beriberi neuropático, *quizá relacionado con carencia de tiamina).*
3. Ambliopía carencial (neuropatía óptica nutricional; ambliopía por “tabaco-alcohol”).
4. Pelagra con acento en la ataxia espástica espinal y encefalopatía [*deficiencia de ácido nicotínico (niacina)*].
5. Síndrome de ambliopía, neuropatía dolorosa y dermatitis bucogenital (el llamado síndrome de Strachan).
6. Degeneración combinada subaguda de la médula espinal (carencia de vitamina B_{12}).
7. Trastornos neurológicos por *deficiencia de piridoxina y tal vez otras vitaminas B* (ácido pantoténico, riboflavina, ácido fólico).
8. *Trastornos* hereditarios del metabolismo *de la vitamina E*.

Además se llama la atención sobre varios trastornos neurológicos precisos en los que la carencia nutricional puede tener una función, aunque aún no se comprueba: 1) degeneración cerebelosa

"alcohólica", 2) degeneración primaria del cuerpo calloso (enfermedad de Marchiafava-Bignami) y 3) mielinólisis central pontina y extrapontina, que se vincula de modo más cercano con la corrección rápida de hiponatremia, como se comentó en el capítulo anterior. También se hacen algunos comentarios respecto a la DPC, los trastornos neurológicos consecuentes a la malabsorción intestinal y las enfermedades hereditarias raras que responden a las vitaminas. Las deficiencias de oligoelementos, por su rareza, no se describen; sólo la deficiencia de yodo (cretinismo) tiene gran importancia para el ser humano y se discute en el capítulo referente a enfermedades metabólicas adquiridas. Fowden y colaboradores revisaron las deficiencias de otros elementos.

Síndrome de Wernicke-Korsakoff

La enfermedad de Wernicke y el estado amnésico de Korsakoff son trastornos neurológicos frecuentes que se reconocen desde el decenio de 1880. La *enfermedad de Wernicke* (originalmente llamada polioencefalitis hemorrágica superior) se caracteriza por nistagmo, parálisis del nervio abductor y de la mirada conjugada, ataxia de la marcha y confusión mental. Estos síntomas se desarrollan en forma aguda o subaguda y pueden ocurrir de manera aislada o, más a menudo, en diversas combinaciones. La enfermedad de Wernicke se debe a deficiencia nutricional, de manera más específica una deficiencia de tiamina, y se observa sobre todo, aunque no sólo, en alcohólicos.

El *estado amnésico de Korsakoff* (psicosis de Korsakoff) se refiere a un trastorno mental único en el que la memoria de retención se trastorna fuera de proporción con otras funciones cognoscitivas en un individuo por lo demás alerta y responsivo. Con más frecuencia este trastorno amnésico, como la enfermedad de Wernicke, se relaciona con alcoholismo y desnutrición, pero puede ser un síntoma de otras diversas enfermedades que tienen su base en lesiones de las porciones talámica medial o inferomedial de los lóbulos temporales, como infarto en el territorio de las ramas del lóbulo temporal de las arterias cerebrales posteriores, daño al hipocampo por paro cardiaco, tumores del tercer ventrículo o encefalitis por herpes simple. Las alteraciones de la memoria de tipo Korsakoff también pueden aparecer después de lesiones que afectan el núcleo septal basal del lóbulo frontal. La interrupción transitoria de la capacidad de retención de la memoria de tipo Korsakoff puede ser la manifestación más evidente de epilepsia de lóbulo temporal, trauma craneoencefálico con conmoción y una alteración única conocida como amnesia global transitoria. La base anatómica del síndrome de Korsakoff se describe con mayor detalle en el capítulo 21.

En el paciente alcohólico y deficiente desde el punto de vista nutricional el estado amnésico de Korsakoff suele acompañarse de enfermedad de Wernicke. Dicho de otra manera, la *psicosis de Korsakoff* es la manifestación psíquica de la enfermedad de Wernicke. Por esta razón, y por otras que se mencionan más adelante, el término *enfermedad de Wernicke* o *encefalopatía de Wernicke* debe aplicarse a un complejo sintomático constituido por oftalmoparesia, nistagmo, ataxia y estado apático confusional agudo. Si se añade un defecto duradero del aprendizaje y la memoria, el complejo sintomático recibe con propiedad el nombre *síndrome de Wernicke-Korsakoff*.

Nota histórica En 1881, Carl Wernicke describió por primera vez una enfermedad de inicio repentino caracterizada por parálisis de los movimientos oculares, ataxia de la marcha y confusión mental. Se dijo que además se presentaban tumefacción de los discos ópticos y hemorragias retinianas. Este investigador hizo sus observaciones en tres pacientes, dos de los cuales eran alcohólicos y uno, una mujer joven con vómitos persistentes tras la ingestión de ácido sulfúrico. En cada uno de estos pacientes sobrevinieron estupor progresivo y coma, que culminaron con la muerte. Los cambios patológicos descritos por Wernicke consistieron en hemorragias punteadas que afectaban de manera primordial la sustancia gris alrededor del tercer y el cuarto ventrículos, y el acueducto de Silvio; consideró que estos cambios eran de naturaleza inflamatoria y confinados a la sustancia gris, de aquí su designación "polioencefalitis hemorrágica superior". Con la creencia de que Gâyet describió un trastorno idéntico en 1875, los autores franceses a menudo emplean el término *Gâyet-Wernicke*. Esta asignación no se justifica puesto que los signos clínicos y los cambios patológicos del paciente de Gâyet eran distintos de aquellos de los pacientes de Wernicke en todos los detalles esenciales.

Asimismo otros escritores, a partir de Magnus Huss en 1852, hicieron referencia casual a un trastorno de la memoria durante la evolución del alcoholismo crónico. Sin embargo, la primera descripción amplia de este trastorno fue la que el psiquiatra ruso S. S. Korsakoff plasmó en una serie de artículos publicados entre 1887 y 1891 (véase la referencia de Victor y Yakovlev para encontrar la traducción al inglés y los comentarios). Korsakoff insistió en las relaciones entre "neuritis" (un término empleado en esa época para todos los tipos de enfermedad nerviosa periférica) y el trastorno característico de la memoria, que consideraba "dos facetas de la misma enfermedad" y que denominó "psicosis polineurítica". Pero también señaló otros aspectos, que por lo general los investigadores subsecuentes rechazaron, en el sentido de que no es necesario que la neuritis acompañe al síndrome amnésico característico y que ambos trastornos podían afectar a pacientes tanto no alcohólicos como alcohólicos. Sus descripciones clínicas son notablemente completas y resulta muy difícil mejorarlas en la actualidad. Tiene interés que ni Wernicke ni Korsakoff se percataron de las relaciones entre la enfermedad de Wernicke y la psicosis polineurítica de Korsakoff. En 1897, Murawieff postuló por primera vez que la causa de ambos trastornos era una sola. Bonhoeffer estableció las relaciones clínicas estrechas en 1904 al señalar que encontró neuritis y psicosis amnésica en todos los casos de enfermedad de Wernicke. La confirmación de estas relaciones con bases patológicas se hizo mucho más tarde (para encontrar más detalles, véase la monografía de Victor y col.).

Características clínicas La incidencia de síndrome de Wernicke-Korsakoff no puede establecerse con precisión, pero hasta hace unos años fue un trastorno frecuente a juzgar por la experiencia de los autores. En el *Cleveland Metropolitan General Hospital*, por ejemplo, en una serie consecutiva de 3 548 necropsias en adultos (durante el periodo de 1963 a 1976), el colega de los autores M. Victor encontró las lesiones patognomónicas en 77 casos (2.2%). La enfermedad afecta a los varones con una frecuencia apenas un poco mayor que a las mujeres y la edad de inicio se distribuye con bastante uniformidad entre los 30 y los 70 años. Aunque la incidencia del síndrome de Wernicke-Korsakoff disminuyó de manera importante entre los alcohólicos en los últimos dos decenios, se presenta con una frecuencia cada vez mayor en individuos no alcohólicos con diferentes características clínicas, en especial de tipo yatrógeno.

La tríada de características clínicas descrita por Wernicke —oftalmoplejía, ataxia y trastornos de la mentalidad y el conocimiento— aún tiene utilidad clínica en tanto se sospeche el diagnóstico y se busquen sus signos con cuidado. A menudo la enfermedad inicia con ataxia, seguida en pocos días o semanas por confusión mental; en otros casos la ataxia, el nistagmo y la oftalmoparesia, con confusión o sin ella, pueden comenzar más o menos al mismo tiempo. Con menos frecuencia la única manifestación de la enfermedad es un solo componente de la tríada. El tratamiento a tiempo con tiamina previene el componente amnésico permanente de la enfermedad. A continuación se describen las principales manifestaciones.

Anomalías oculares El diagnóstico de enfermedad de Wernicke se establece con mayor facilidad con base en los signos oculares. Éstos consisten en: 1) nistagmo que es tanto horizontal como vertical, 2) debilidad o parálisis de los músculos rectos laterales y 3)

debilidad o parálisis de la mirada conjugada. Por lo general se observa alguna combinación de esas anomalías (véase cap. 14).

Después del nistagmo, la alteración ocular más frecuente es la debilidad del recto lateral, que es bilateral pero no siempre simétrica y se acompaña de diplopía y estrabismo interno. Con parálisis completa de los músculos rectos laterales, el nistagmo está ausente al principio con los ojos en abducción, pero se evidencia conforme la debilidad mejora. La parálisis de la mirada conjugada varía desde un simple nistagmo con la desviación extrema de los ojos hasta pérdida completa de los movimientos oculares en esa dirección. Esto se aplica tanto a los movimientos horizontales como verticales y las anomalías de los primeros son un poco más frecuentes. La parálisis de la mirada hacia abajo es una manifestación inusual, pero se observa un patrón que simula oftalmoplejía internuclear. En las etapas avanzadas de la enfermedad puede haber pérdida completa de los movimientos oculares, y las pupilas, aunque por lo general indemnes, pueden tornarse mióticas y no reactivas. En ocasiones ocurren ptosis, hemorragias retinianas pequeñas, afección del mecanismo de enfoque de cerca y de lejos, y evidencias de neuropatía óptica, pero los autores nunca han observado papiledema en esta enfermedad. Aunque los signos oculares mencionados son muy característicos de la enfermedad de Wernicke, la desaparición del nistagmo y la mejoría de la oftalmoparesia después de unas horas o uno o dos días de la administración de tiamina confirman el diagnóstico.

Ataxia En esencia la ataxia es de la bipedación y la marcha, y durante la etapa aguda de la enfermedad puede ser tan intensa que al paciente le resulta imposible levantarse o andar sin apoyo. Los grados de menor intensidad se caracterizan por bipedación de base muy ancha y marcha lenta, insegura y de pasos cortos; en los grados más leves se manifiesta sólo marcha en tándem. La infrecuencia relativa de ataxia de una extremidad y temblor de intención contrasta con el trastorno franco de la locomoción; cuando se presentan es más probable que se desencadenen mediante la prueba de talón contra rodilla que por la de dedo contra nariz. La disartria silabeante se presenta sólo rara vez.

Trastornos del conocimiento y la mentalidad Estos trastornos se encuentran en alguna forma en todos los pacientes, salvo en una proporción de 10%. Pueden reconocerse varios tipos relacionados de trastornos de la mentalidad y el conocimiento. El más frecuente por mucho es el *estado confusional global*. El paciente se encuentra apático, no presta atención y es indiferente a sus alrededores. Su habla espontánea es mínima y deja muchas preguntas sin responder o interrumpe la conversación y cae dormido de manera repentina, aunque puede despertarse sin dificultad. La forma en que plantea las preguntas muestra su desorientación en tiempo y lugar, su identificación errónea de quienes lo rodean y su incapacidad para captar la situación inmediata. Muchas observaciones del paciente son irracionales y carecen de consistencia de un momento a otro. Si su interés y atención pueden mantenerse el tiempo suficiente para garantizar la ejecución adecuada de las pruebas, se encontrará que también la memoria y la capacidad de aprendizaje están trastornadas. En respuesta a la administración de tiamina o de una dieta adecuada, el paciente se torna con rapidez más alerta y atento y más capaz de participar en las pruebas mentales. Luego la anomalía más prominente es la de la memoria de retención (estado amnésico de Korsakoff).

Cerca de 15% de los pacientes muestra los signos de abstinencia de alcohol, es decir, alucinaciones y otros trastornos de la percepción, confusión, agitación, temblor e hiperactividad de la función del sistema nervioso vegetativo. Estos síntomas son de naturaleza evanescente y por lo general de grado leve.

Aunque la somnolencia es un aspecto frecuente del estado confusional global, es raro que el estupor y el coma sean manifestaciones *iniciales* de la enfermedad de Wernicke. Sin embargo, si los signos incipientes de la enfermedad no se reconocen y el paciente no recibe tratamiento, ocurre una depresión progresiva del estado de conocimiento, con estupor, coma y muerte en cuestión de una o dos semanas, justo como sucedió en los casos originales de Wernicke. Las series de necropsia de pacientes con enfermedad de Wernicke están llenas de casos de este último tipo, con frecuencia no diagnosticados en vida (Harper; Torvik y col.).

Algunos pacientes están alertas y responden desde el momento en que se les ve por primera vez, y ya exhiben las características del estado amnésico de Korsakoff. En un número pequeño de estos pacientes el estado amnésico es la única manifestación del síndrome y los signos oculares o atáxicos (distintos al posible nistagmo) no pueden discernirse. El trastorno de la memoria, que constituye el aspecto crónico e incapacitante del síndrome de Wernicke-Korsakoff, se describe más adelante.

Estado amnésico Como se indicó en el capítulo 21, la parte central del trastorno amnésico es un defecto del aprendizaje (*amnesia anterógrada*) y pérdida de los recuerdos (*amnesia retrógrada*). El defecto en el aprendizaje (memorización) puede ser muy grave. Por ejemplo, es posible que el paciente sea incapaz de extraer de su memoria tres hechos simples (como el nombre del examinador y la fecha y la hora del día) a pesar de intentos incontables; el individuo puede repetir cada hecho como se le presenta, lo que indica que comprende lo que se quiere de él y que su "registro" está intacto, pero tal vez haya olvidado el primer hecho cuando se repite el tercero. Sin embargo, puede ocurrir cierto aprendizaje sutil; por ejemplo, con las pruebas repetidas el paciente puede aprender a escribir un modelo o a plantear sus dilemas, a pesar de que no hay recuerdos del aprendizaje de la tarea.

La amnesia anterógrada siempre está acoplada con un trastorno de los recuerdos pasados o remotos (amnesia retrógrada). Este último trastorno suele ser grave, aunque rara vez completo, y abarca un periodo que antecede al inicio de la enfermedad por varios años. De manera característica se retienen unos cuantos sucesos aislados y la información pasada, pero éstos se relacionan sin tomar en cuenta los intervalos que los separaron o su secuencia temporal apropiada. Por lo general el paciente "telescopia" los acontecimientos, a veces en sentido contrario. Este aspecto del trastorno de la memoria adquiere notoriedad conforme la etapa inicial de la enfermedad (confusional global) cede y sobreviene cierta mejoría de la función de la memoria; esto puede explicar algunos casos de confabulación (véase después).

Es probable que los recuerdos del pasado reciente se trastornen en forma más grave que los del pasado remoto (regla de Ribot); el lenguaje, las operaciones numéricas, los conocimientos adquiridos en la escuela y todas las acciones habituales están preservados. Esto no quiere decir que todos los recuerdos remotos estén intactos. Estos últimos no pueden someterse a prueba con tanta facilidad como los recuerdos más recientes y por tanto ambos son difíciles de comparar. Los autores creen que existen brechas e imprecisiones en los recuerdos del pasado distante en casi todos los casos de estado amnésico de Korsakoff y que muchos de ellos experimentan trastornos graves.

Debe insistirse que el trastorno cognoscitivo del paciente de Korsakoff no puede explicarse en términos de pérdida de la memoria nada más, aunque ésta es la pérdida funcional de importancia más crítica. Las pruebas psicológicas ayudan a valorar ciertas funciones cognoscitivas y de percepción que tienen muy poca relación con la memoria. El tipo de falla más constante se vincula con las pruebas de simbolismos digitales y, en menor medida, con cálculos aritméticos y disposición de cubos. Como regla general los pacientes con enfermedad de Korsakoff no están conscientes de su enfermedad y su apatía e indiferencia son características, lo que se manifiesta por falta de espontaneidad e iniciativa, e indiferencia ante todo objeto o persona que lo rodea. Sin embargo, el individuo tiene capacidad hasta cierto punto normal para razonar con los datos que tiene delante.

En general se considera que la *confabulación* es una característica específica de la psicosis de Korsakoff. La validez de esta

afirmación depende en gran medida de la forma como se defina la confabulación y las opiniones a este respecto no son uniformes. Las observaciones del colega de los autores M. Victor no apoyan el concepto de que los pacientes con enfermedad de Korsakoff llenan las brechas en su memoria con confabulaciones. Esta afirmación es incontrovertible en tanto existan brechas en la memoria y el paciente haga cualquier cosa para llenar el sitio de las respuestas correctas. Sin embargo, difícilmente ofrecen la explicación. Tal vez no sea correcta la implicación de que la confabulación es un intento deliberado de esconder el defecto de la memoria a causa de vergüenza o por algún otro motivo. De hecho, parece que lo que en realidad ocurre es lo contrario: la tendencia a confabular se reduce conforme el paciente mejora y se percata más de su defecto de la memoria.

En la experiencia de los autores la confabulación se relaciona con dos etapas del síndrome de Wernicke-Korsakoff: la etapa inicial, en la que la enfermedad está dominada por confusión general profunda, y la etapa de convalecencia, en la que el paciente recuerda fragmentos de sus experiencias pasadas en una forma distorsionada. Los sucesos que quedaron separados por intervalos prolongados se yuxtaponen o relacionan fuera del orden correcto, de modo que su narración tiene un aspecto improbable o ficticio. La designación de este defecto como confabulación o como defecto particular de la memoria de retención es cuestión académica. La confabulación suele estar ausente en el estado crónico estable de la enfermedad. Éstos y otros aspectos de la confabulación se tratan con mayor amplitud en la monografía de Victor y colaboradores.

Otras anomalías clínicas Se encuentran signos de *neuropatía periférica* en más de 80% de los pacientes con el síndrome de Wernicke-Korsakoff. En la mayoría de ellos la enfermedad neuropática es leve y no explica el trastorno de la marcha, pero puede ser tan grave que resulte imposible someter a prueba la bipedación y la marcha. Los signos francos de cardiopatía del beriberi son raros a pesar de la frecuencia de la neuropatía periférica. No obstante, las indicaciones de trastorno de la función cardiovascular como taquicardia, disnea de esfuerzo, hipotensión postural y anomalías electrocardiográficas menores son comunes; a veces el paciente fallece de manera repentina, tras apenas un pequeño esfuerzo. Estos individuos pueden mostrar elevación del gasto cardiaco acompañada de resistencia vascular periférica baja, anomalías que se corrigen después de la administración de tiamina. *Hipotensión postural* y síncope son hallazgos frecuentes en la enfermedad de Wernicke, y quizá se deban a trastorno de la función del sistema nervioso vegetativo, de manera más específica a un defecto de la emisión de impulsos simpáticos (Birchfield). También pueden observarse *hipotermia* leve, pérdida de la libido e impotencia. Los pacientes con estado amnésico de Korsakoff pueden tener *discriminación olfatoria trastornada* demostrable. Es probable que este déficit, como la notable apatía que se presenta en la mayoría de los pacientes de Wernicke, sea atribuible a una lesión del núcleo medial dorsal del tálamo y sus conexiones, y no a una lesión del sistema olfatorio periférico (Mair y col.).

Hallazgos de laboratorio auxiliares Las lesiones agudas del síndrome de Wernicke-Korsakoff, tanto las talámicas mediales como las periacueductales, pueden demostrarse mediante imágenes de resonancia magnética (MRI) (Donnal y col.; Varnet y col.). Los cambios son más evidentes en las imágenes FLAIR y ponderadas T2, pero también en secuencias ponderadas por difusión; merece la pena resaltar las últimas porque en estas imágenes es posible confundir las alteraciones de la enfermedad de Wernicke con infarto. Las imágenes son en particular útiles en los pacientes en que se presentó estupor o coma o en quienes los signos oculares y atáxicos no son obvios de otra manera (Victor, 1990). Las alteraciones en las imágenes son reversibles con la mejoría clínica.

En los casos no complicados del síndrome de Wernicke-Korsakoff el CSF es normal o muestra sólo elevación modesta del contenido de proteínas. Los valores de proteínas mayores de 100 mg/100 ml o la pleocitosis deben sugerir la presencia de una enfermedad complicada —el hematoma subdural, la infección meníngea y encefalitis herpética son las más frecuentes.

La función vestibular, según se mide por la respuesta a las pruebas calóricas estándar de agua helada, está afectada en todos los casos en la etapa aguda de la enfermedad de Wernicke (Ghez). Sin embargo, el vértigo no es una queja. El término *paresia vestibular* se aplica a esta anomalía de la función, que es bilateral y en cierto grado simétrica. Quizás explique el desequilibrio grave durante la etapa inicial de la enfermedad.

El *piruvato sanguíneo* se eleva en los casos no tratados de enfermedad de Wernicke, pero la actividad de la *transcetolasa sanguínea* es un índice más preciso de la deficiencia de tiamina. La transcetolasa, una de las enzimas del cortocircuito del monofosfato de hexosa, requiere pirofosfato de tiamina (TPP) como cofactor. En los sujetos adultos normales los valores de transcetolasa (expresados como la sedoheptulosa-7-fosfato que se produce por mililitro por hora) varían de 90 a 140 mg y el efecto del TPP entre 0 y 10%, según el grado de complementación vitamínica. Antes de la aplicación de tratamiento específico con tiamina los pacientes con enfermedad de Wernicke muestran reducción notable de su actividad de transcetolasa (hasta de una tercera parte de los valores normales) y un efecto notable del TPP (hasta de 50%). Los valores se restablecen a la normalidad en unas cuantas horas tras la administración de tiamina y suelen alcanzarse por completo en un plazo de 24 h.

Blass y Gibson describieron una anomalía adicional de la transcetolasa. Observaron que la transcetolasa en los fibroblastos cultivados de cuatro alcohólicos con enfermedad de Wernicke-Korsakoff fijaba el TPP con menor avidez que la transcetolasa de las líneas control. Al parecer este defecto en la transcetolasa sería insignificante si la dieta fuera adecuada, pero dañino si la dieta fuera baja en tiamina. Estos hallazgos, corroborados por Mukherjee y colaboradores, sugieren un factor hereditario en la génesis de la enfermedad de Wernicke- Korsakoff y quizás explican por qué sólo un pequeño porcentaje de los alcohólicos con deficiencias nutricionales desarrolla esta enfermedad.

Apenas cerca de la mitad de los pacientes con enfermedad de Wernicke-Korsakoff muestra anomalías EEG, que consisten en actividad lenta difusa leve a moderada. El flujo sanguíneo cerebral total y el consumo cerebral de oxígeno y glucosa pueden reducirse mucho en las etapas agudas de la enfermedad, y persistir después de varias semanas de tratamiento (Shimojyo y col.). Estas observaciones indican que las reducciones significativas del metabolismo del encéfalo no siempre se reflejan en anomalías EEG o en depresión del estado del conocimiento, y que este último es más una función del sitio en que se localiza la lesión que del grado global del defecto metabólico.

Evolución de la enfermedad La tasa de mortalidad durante la etapa aguda de la enfermedad de Wernicke fue de 17% en la serie de pacientes de Victor y Adams. Las defunciones se atribuyeron sobre todo a insuficiencia hepática e infección (neumonía, tuberculosis pulmonar y septicemia las más frecuentes). Sin duda algunas muertes se debieron a los efectos de la deficiencia de tiamina que alcanzaron una etapa irreversible.

La mayoría de los pacientes responde de una manera bastante predecible a la administración de tiamina, como se describe más adelante. Como ya se mencionó, la mejoría más impresionante es la de las manifestaciones oculares. A menudo la recuperación *inicia* en plazo de horas después de administrar la tiamina y casi siempre en varios días. Este efecto es tan constante que la falta de respuesta de las parálisis oculares a la tiamina debe plantear dudas acerca del diagnóstico de enfermedad de Wernicke. Las parálisis del sexto nervio, la ptosis y las parálisis de la mirada vertical se recuperan

por completo, en una o dos semanas en la mayor parte de los casos, pero en ocasiones el nistagmo vertical persiste durante varios meses. Las parálisis de la mirada horizontal se recuperan por completo como regla, pero un nistagmo horizontal fino persiste como secuela permanente de la enfermedad en 60% de los casos. En este sentido el nistagmo horizontal es único entre los signos oculares.

La mejoría de la ataxia es hasta cierto punto retrasada en comparación con los signos oculares. Cerca de 40% de los pacientes se recupera por completo de este trastorno. Los restantes se recuperan de manera incompleta o no lo hacen y quedan con una marcha lenta, de base amplia y pasos arrastrados, e incapacidad para caminar en tándem. Los trastornos residuales de la marcha y el nistagmo horizontal ofrecen un medio para identificar los casos oscuros y crónicos de demencia como los de origen alcohólico-nutricional. La función vestibular mejora casi al mismo ritmo que la ataxia de la marcha y la recuperación es usual pero no siempre completa.

Los síntomas tempranos como apatía, somnolencia y confusión global desaparecen de manera invariable, y cuando sucede así lo hacen con mayor claridad los defectos de la memoria y el aprendizaje. Una vez que el trastorno de la memoria se establece, se recupera por completo o casi por completo en sólo 20% de los pacientes. Los restantes quedan con grados variables de incapacidad permanente.

Con base en lo anterior es evidente que la enfermedad de Wernicke y la psicosis de Korsakoff no son enfermedades separadas, sino que *los signos oculares y atáxicos cambiantes y la transformación del estado confusional global en un síndrome amnésico son simples etapas sucesivas en un solo proceso patológico*. Ciento cincuenta y siete (84%) de 186 pacientes de la serie de los autores que se presentaron con enfermedad de Wernicke y sobrevivieron a la etapa aguda mostraron esta sucesión de acontecimientos clínicos. Como corolario, una encuesta de pacientes alcohólicos con psicosis de Korsakoff en un hospital estatal mental descubrió que en la mayoría el trastorno comenzó con los síntomas de la enfermedad de Wernicke y que cerca de 60% exhibió los estigmas oculares, cerebelosos o de ambos tipos de la enfermedad de Wernicke muchos años después del inicio. No es posible invocar el mismo tipo de continuo a fin de explicar la degeneración cerebelosa alcohólica-nutricional que con mayor frecuencia se presenta como una enfermedad independiente y no una residual de la ataxia de la enfermedad de Wernicke.

Hallazgos neuropatológicos y correlación clinicopatológica Los pacientes que mueren en las etapas agudas de la enfermedad de Wernicke tienen lesiones simétricas en las regiones paraventriculares del tálamo y el hipotálamo, los cuerpos mamilares, la región periacueductal del mesencéfalo, el piso del cuarto ventrículo (en particular en las regiones de los núcleos motores dorsales del vago y los núcleos vestibulares) y el vermis cerebeloso superior. Las lesiones se encuentran de manera consistente en los cuerpos mamilares y con menos constancia en los otros sitios. Los cambios microscópicos se caracterizan por grados variables de necrosis de las estructuras parenquimatosas. Las células nerviosas se pierden dentro de la zona necrótica, pero suelen quedar unas cuantas; algunas de éstas se encuentran lesionadas pero otras están intactas. Las fibras mielínicas se afectan más que las neuronas. Estas alteraciones se acompañan de una prominencia de los vasos sanguíneos, aunque en algunos casos al parecer hay una proliferación endotelial primaria y evidencias de hemorragia petequial reciente o antigua. En las áreas de lesión parenquimatosa se observa proliferación astrocítica y microglial. Se encontraron hemorragias definidas en sólo 20% de los casos de los autores y muchos de ellos al parecer eran de naturaleza agónica. Los cambios cerebelosos consisten en degeneración de todas las capas de la corteza, en particular de las células de Purkinje; esta lesión suele confinarse a las partes superiores del vermis, pero en los casos avanzados también se afecta la corteza de la mayor parte de las porciones anteriores de los lóbulos anteriores. Tiene interés el hecho de que las lesiones de la encefalomielopatía de Leigh —un trastorno mitocondriásico que comprende el metabolismo del piruvato— que se encuentran (pág. 843) guardan un parecido muy cercano con las de la enfermedad de Wernicke tanto en su distribución como en sus características histológicas.

Las parálisis de los músculos oculares y de la mirada se atribuyen a lesiones de los núcleos de los nervios sexto y tercero, y el tegmento adyacente, y el nistagmo a lesiones en las regiones de los núcleos vestibulares. Estas últimas son también la causa de la pérdida de las respuestas calóricas y tal vez del trastorno burdo del equilibrio que caracteriza a la etapa inicial de la enfermedad. La falta de destrucción importante de células nerviosas en estas regiones explica la mejoría rápida y el grado elevado de recuperación de las funciones oculomotora y vestibular. La ataxia persistente de la bipedación y la marcha se debe a lesión de la parte superior del vermis del cerebelo; la ataxia de los movimientos individuales de las piernas puede atribuirse a extensión de la lesión hasta las partes anteriores de los lóbulos anteriores. La hipotermia, que a veces ocurre como una característica de presentación de la enfermedad de Wernicke, quizá sea atribuible a lesiones de los núcleos posteriores y posterolaterales del hipotálamo (las lesiones efectuadas de manera experimental en estas partes producen hipotermia o poiquilotermia en los monos).

La topografía de los cambios neuropatológicos en pacientes que mueren durante las etapas crónicas de la enfermedad, cuando los síntomas amnésicos predominan, es muy semejante a los cambios que se observan en las etapas agudas de la enfermedad de Wernicke. Además de las diferencias esperadas en la edad y en las reacciones gliales y vasculares, la única distinción importante tiene que ver con la afección o la falta de ella de los núcleos mediales dorsales del tálamo. Las porciones mediales de estos núcleos se afectaron de manera consistente en los pacientes de los autores que experimentaron el estado amnésico de Korsakoff durante su vida; estos núcleos no se comprometieron en los pacientes sin síntomas amnésicos persistentes en la serie de Victor y Adams. Los cuerpos mamilares estaban afectados en todos los pacientes, tanto en aquellos con el defecto amnésico como sin él. Estas observaciones sugieren que las lesiones que causan el trastorno de la memoria son las de los tálamos, sobre todo de los núcleos dorsales mediales (y sus conexiones con los lóbulos temporales mediales y los núcleos amigdaloides, es decir, un estado amnésico talámico), y no de los cuerpos mamilares, como se afirma con frecuencia. Es notable que las formaciones hipocámpicas, el sitio donde se produce el daño en muchos otros tipos de pérdida de memoria de Korsakoff, estén intactas.

Tratamiento del síndrome de Wernicke-Korsakoff La enfermedad de Wernicke constituye una urgencia médica y su reconocimiento (e incluso la sospecha de su presencia) demanda *administración inmediata de tiamina*. El empleo inmediato de tiamina impide el progreso de la enfermedad e invierte las lesiones que aún no progresan hasta el punto del cambio estructural fijo. Como ya se insistió, la administración de tiamina es de importancia crucial para prevenir el desarrollo de un estado amnésico irreversible en los pacientes que muestran signos oculares y ataxia nada más.

Aunque 2 a 3 mg de tiamina pueden ser suficientes para modificar los signos oculares, se requieren dosis mucho mayores para mantener la mejoría y restituir las reservas agotadas —50 mg por vía intravenosa y 50 mg por vía intramuscular— y esta última dosis se repite todos los días hasta que el paciente reasuma una dieta normal.

A fin de evitar precipitar enfermedad de Wernicke, también se ha constituido en una práctica estándar en departamentos de urgencias administrar 50 a 100 mg de tiamina en forma concurrente si se utilizan líquidos intravenosos que contienen glucosa. Asimismo es aconsejable proporcionar vitaminas B a pacientes alcohólicos que se atienden por otras razones en el departamento de urgencias. El alcohólico crónico (o el no alcohólico con vómitos persistentes)

agota sus reservas corporales de tiamina en cuestión de siete a ocho semanas, momento en el que la administración de glucosa puede precipitar enfermedad de Wernicke o causar una forma temprana del padecimiento que progresa con rapidez. El tratamiento ulterior de la enfermedad de Wernicke comprende el empleo de una dieta equilibrada y todas las vitaminas del complejo B porque el paciente suele experimentar deficiencias de otras vitaminas además de la tiamina.

Puede surgir un problema en el tratamiento una vez que el paciente se recuperó de la enfermedad de Wernicke y la psicosis amnésica se vuelve prominente. Como se mencionó antes, sólo una minoría de estos pacientes (menos de 20% en el grupo estudiado por los autores) se recupera; más aún, en esos pacientes el inicio de la recuperación puede retrasarse varias semanas, y aun meses, y después proseguir con mucha lentitud durante un periodo de muchos meses más. La extensión a la que los síntomas amnésicos se recuperarán no puede pronosticarse con precisión durante las etapas agudas de la enfermedad; el médico debe ser precavido y no internar al paciente en un hospital mental. Tiene interés que el paciente alcohólico de enfermedad de Korsakoff, tras cierto grado de recuperación, rara vez demanda alcohol pero beberá el que se le ofrezca.

Enfermedad infantil de Wernicke-beriberi Con este término se designa una enfermedad aguda y con frecuencia mortal de los lactantes, que hasta hace poco era muy común entre las comunidades consumidoras de arroz del Lejano Oriente. Afecta sólo a los lactantes que se alimentan al pecho, por lo general entre el segundo y el quinto meses de la vida. Los síntomas cardiacos agudos dominan el cuadro clínico, pero en muchos casos se describen síntomas neurológicos (afonía, estrabismo, nistagmo, contracción espasmódica de los músculos faciales y convulsiones). Este síndrome puede corregirse de manera impresionante mediante la administración de tiamina, de modo que algunos autores prefieren llamarlo *síndrome de deficiencia aguda de tiamina en el lactante*. En los pocos estudios neuropatológicos de esta enfermedad se identifican cambios similares a los de la enfermedad de Wernicke del adulto.

El beriberi infantil no guarda una relación consistente con el beriberi en la madre. Los lactantes de madres con signos obvios de beriberi pueden ser muy normales. A la inversa, las madres de lactantes con beriberi pueden estar libres de la enfermedad. La ausencia de beriberi en las madres de los lactantes afectados sugirió que el beriberi infantil podía deberse a un factor tóxico de la leche materna, pero tal factor, si es que existe, nunca se ha aislado. Sin embargo, las concentraciones de tiamina en la leche de estas mujeres aún no se determinan.

Rara vez las manifestaciones clínicas del beriberi de la lactancia representan un estado dependiente de la tiamina hereditario (autosómico recesivo), que responde a la administración continua de dosis masivas de esta vitamina (Mandel y col.; véase también cuadro 41-3).

POLINEUROPATÍA NUTRICIONAL (BERIBERI NEUROPÁTICO)

La mayoría de los médicos occidentales tiene sólo una mínima noción acerca del beriberi, que recuerdan como un trastorno mal definido y con predominio cardiaco que ocurre entre las personas orientales que se alimentan con arroz. De hecho el beriberi es una entidad clínica definida que no se confina a ninguna región particular del mundo. En esencia es una enfermedad del corazón y los nervios periféricos (que pueden afectarse por separado), con edema o sin él, y esta última característica brinda la base para la división clásica en las formas "húmedas" y "secas". Las manifestaciones cardiacas varían desde taquicardia y disnea de esfuerzo hasta insuficiencia cardiaca rápidamente mortal. Esta última es la manifestación más dramática del beriberi, pero es poco frecuente. En este capítulo se estudia la afección de los nervios periféricos, o *beriberi neuropático*, designación que se empleará.

Durante la última parte del siglo XIX se estableció que el beriberi es en esencia un trastorno degenerativo de los nervios periféricos gracias a los estudios clásicos de los investigadores holandeses Eijkman, Pekelharing y Winkler, y Grijns. Sólo después que el beriberi ganó aceptación como enfermedad nutricional (lo que siguió al descubrimiento de las vitaminas por Funk en 1911), se sospechó que también la neuropatía de los alcohólicos era de origen nutricional. Diversos autores comentaron las semejanzas entre el beriberi y la neuropatía alcohólica, pero fue Shattuck, en 1928, quien habló por primera vez con seriedad de las relaciones de ambos trastornos. Sugirió que la "polineuritis del alcoholismo crónico se debe sobre todo a la falta de ingesta o de asimilación de los alimentos que contienen una cantidad suficiente de vitamina B… y puede considerarse con propiedad como beriberi verdadero". Strauss ofreció evidencias convincentes de que la "neuritis alcohólica" no se debe al efecto neurotóxico del alcohol. Permitió a 10 pacientes continuar su consumo diario de whisky mientras consumían una dieta bien equilibrada complementada con levadura y concentrados de vitamina B; los síntomas nerviosos periféricos mejoraron en todos los casos. Las observaciones de los autores se inclinan en favor del concepto de Strauss de que la polineuropatía alcohólica es en esencia una enfermedad nutricional.

Características clínicas La sintomatología de la polineuropatía nutricional es diversa. De hecho muchos pacientes son asintomáticos y las evidencias de afección de los nervios periféricos sólo se encuentran en el examen clínico o electromiográfico. En la última circunstancia los signos neuropáticos son de grado leve y consisten en delgadez e hipersensibilidad de los músculos de las piernas, pérdida o depresión de los reflejos de Aquiles y quizá de los reflejos rotulianos, y a veces embotamiento de la sensación de dolor y del tacto en parches sobre los pies y las espinillas.

No obstante, casi todos los pacientes son sintomáticos; debilidad, parestesias y dolor son sus quejas usuales. Los síntomas son de inicio insidioso y progreso lento, pero en ocasiones parecen evolucionar o empeorar con rapidez, en cuestión de días. Los síntomas tempranos suelen referirse a las porciones distales de las extremidades y progresan en sentido proximal si la enfermedad no se trata. Las extremidades inferiores siempre se afectan más pronto y con mayor gravedad que las superiores. Más a menudo la manifestación principal es algún tipo de incapacidad motora, pero las quejas principales son dolor y parestesias en cerca de la cuarta parte de los pacientes. El síndrome doloroso es importante en los pacientes que los autores atendieron en años recientes. El malestar adopta diversas formas: dolor sordo constante de los pies o las piernas, dolores agudos y lancinantes de duración momentánea, como los de la tabes dorsal, sensaciones de calambres o rigidez de los músculos de los pies y las pantorrillas, o sensaciones de bandas alrededor de las piernas. La frialdad de los pies es una queja frecuente, pero por completo subjetiva. Son mucho más molestas las sensaciones de calor o "quemadura" que afectan sobre todo las plantas de los pies y con menos frecuencia las superficies dorsales de éstos. La gravedad de las disestesias fluctúa y por lo general empeora con los estímulos por contacto, en ocasiones a un grado que el paciente no puede caminar o soportar el contacto de la ropa a pesar de la preservación relativa de la fuerza motora. Este síndrome se designa con el término *pies ardientes*, pero no resulta muy adecuado puesto que el paciente se queja también de otro tipo de parestesias y dolor, y estos síntomas también pueden abarcar tanto las manos como los pies.

La exploración descubre grados variables de pérdida motora, sensitiva y de los reflejos. Como lo sugieren los síntomas, los signos son simétricos, por lo general más graves en las porciones distales que en las proximales de las extremidades, y a menudo se confinan a las piernas. La afección desproporcionada de la fuerza motora puede ser impresionante y adoptar la forma de caída del pie y la muñeca; pero aun en estos pacientes también los múscu-

los proximales suelen estar afectados (lo indica la dificultad para levantarse de la posición en cuclillas). En otros pacientes todos los músculos de las piernas se afectan de manera más o menos igual y en unos cuantos más la debilidad parece ser más grave en los músculos proximales. La parálisis absoluta de las piernas se observa en muy pocos casos; es mucho más frecuente la inmovilidad causada por contracturas a nivel de las rodillas y los tobillos. La hipersensibilidad de los músculos a la presión, que se desencadena con mayor facilidad en los pies y en las pantorrillas, es un hallazgo muy característico. Los reflejos tendinosos profundos de las piernas casi siempre se pierden, aun cuando la debilidad es leve. En ocasiones los reflejos tendinosos en los brazos están preservados a pesar de la pérdida de la fuerza en las manos. En los pacientes que experimentan dolor y disestesias como manifestaciones predominantes y en los que la pérdida motora es ligera, los reflejos rotuliano y del tobillo pueden retenerse e incluso con mayor viveza que la normal.

La transpiración excesiva de las plantas y las superficies dorsales de los pies, y las superficies volares de las manos y los dedos es una manifestación frecuente de la neuropatía nutricional inducida por el alcohol. En ocasiones el cuadro se acompaña de hipotensión postural. Estos síntomas indican afección de las fibras nerviosas simpáticas periféricas.

La pérdida o el trastorno sensitivo pueden incluir todas las modalidades, aunque una puede afectarse fuera de proporción en relación con las demás. Los síntomas del paciente no permiten predecir qué modo de la sensación es el que se afecta de manera desproporcionada. En los pacientes con trastornos de la sensibilidad superficial (es decir, tacto, dolor y temperatura), los límites entre la sensación trastornada y la normal no son precisos, sino que se disipan en forma gradual sobre una extensión vertical considerable de las extremidades.

Los pacientes en los que el dolor es el síntoma que sobresale no constituyen un grupo definido en términos de sus signos neurológicos. El dolor y las disestesias pueden ser acentuados en los pacientes con grados graves o ligeros de pérdida motora, de los reflejos y sensitiva. El término *hiperestésica* se emplea a menudo para designar la forma exquisitamente dolorosa de la neuropatía, pero no es una buena elección; como se señaló en la página 118, el médico suele ser capaz, mediante estímulos graduados con finura, de demostrar un incremento del umbral de los estímulos dolorosos, térmicos y táctiles en la zona "hiperestésica". Sin embargo, una vez que el estímulo se percibe, tiene una cualidad dolorosa y difusa desagradable (hiperpatía). La evocación táctil de dolor o ardor es un ejemplo de alodinia.

En la mayoría de los pacientes con polineuropatía nutricional sólo están afectadas las extremidades y no suelen incluirse los músculos abdominales, torácicos y bulbares; no obstante, los autores encontraron dos casos con pérdida sensorial en un patrón en escudo sobre la parte anterior del tórax y el abdomen. Ronquera y voz débil y disfagia por afección de los nervios vagos pueden añadirse al cuadro clínico en los casos más avanzados de neuropatía.

En el cuadro 41-1, que está basado en el estudio de Victor de 189 pacientes alcohólicos con deficiencias nutricionales, puede obtenerse cierta idea de la incidencia de las anomalías motoras, reflejas y sensitivas, y de las combinaciones en que se producen. Es notable el hecho de que sólo 66 (35%) de los 189 pacientes mostraron el cuadro clínico de polineuropatía completo, es decir, trastorno simétrico o pérdida de los reflejos tendinosos, la sensibilidad y la fuerza motora que afecta más las piernas que los brazos y los segmentos distales más que los proximales de las extremidades. En los pacientes restantes los signos motores, reflejos y sensoriales se produjeron en diversas combinaciones, como se indica en el cuadro 41-1.

Edema por estancamiento, pigmentación, brillantez y adelgazamiento de la piel de las partes distales de las piernas y los pies son hallazgos frecuentes en los pacientes con formas graves de neuropatía. Se describen cambios distróficos mayores en forma de úlceras perforantes plantares y destrucción indolora de los huesos y las articulaciones de los pies (neuropatía ulceroosteolítica; "antepiés de Charcot"), pero ocurren rara vez. Se cree que las causas de la artropatía neuropática son el traumatismo repetido en las partes insensibles y la infección sobrepuesta.

Cuadro 41-1
Hallazgos clínicos en la polineuropatía nutricional

ANOMALÍA NEUROPÁTICA	PIERNAS (189 CASOS)	BRAZOS (57 CASOS)
Sólo pérdida de reflejos	45 (24)[a]	6 (10)[b]
Pérdida de la sensibilidad nada más	10 (5)	10 (18)
Debilidad sola	—	5 (9)
Debilidad y pérdida de la sensibilidad	2 (1)	10 (18)
Pérdida de reflejos y la sensibilidad	40 (21)	2 (3)
Pérdida de la sensibilidad, motora y de los reflejos	66 (35)	17 (30)
Datos incompletos	26 (14)	7 (12)

[a]Las cifras entre paréntesis indican el porcentaje de 189 casos.
[b]Las cifras entre paréntesis indican el porcentaje de 57 casos.

El CSF suele ser normal, aunque en un pequeño número de casos se encuentra una elevación modesta de las proteínas. Los datos electromiográficos (EMG) consisten en grados leves a moderados de conducción motora y sensitiva lenta, y reducción notable de las amplitudes de los potenciales sensitivos de acción; las velocidades de conducción motora en los segmentos distales de los nervios pueden reducirse, en tanto que la conducción en los segmentos proximales es normal. Los músculos desnervados muestran potenciales de fibrilación.

Características patológicas El cambio patológico esencial es de degeneración axónica, con destrucción tanto del axón como de la vaina de mielina. Asimismo es posible que ocurra desmielinización segmentaria, pero sólo en una proporción pequeña de las fibras. El último cambio puede ser difícil de discernir en los cortes teñidos para mielina de troncos nerviosos completos, pero es posible observarlo en las fibras nerviosas que se separan entre sí teñidas con osmio. Los cambios más pronunciados se notan en las partes distales de las fibras mielínicas más largas y de mayor tamaño del nervio crural y, en menor extensión, en el humeral. En los casos avanzados los cambios degenerativos se extienden hasta las raíces nerviosas anteriores y posteriores. También los nervios vagos y frénicos, y los troncos simpáticos paravertebrales pueden afectarse en los casos avanzados.

Las células del asta anterior y de los ganglios de las raíces dorsales experimentan cromatólisis, que indica lesión axónica. En algunos casos pueden verse cambios degenerativos de las columnas posteriores que tal vez sean secundarios a los cambios de las raíces dorsales.

Fisiopatología El factor o los factores nutricionales causantes de la neuropatía del alcoholismo y el beriberi aún no se definen con precisión. Diversos investigadores pusieron en duda la idea de que la tiamina era la vitamina antineurítica a causa de las dificultades para producir neuropatía periférica en los mamíferos mediante una dieta deficiente en tiamina. Muy pocos de los experimentos en animales efectuados para aclarar este asunto son satisfactorios desde los puntos de vista nutricional y patológico. No obstante, diversos estudios en aves y seres humanos indican que la deficiencia no complicada de tiamina puede ocasionar enfermedad de los nervios periféricos. La necesidad de aceptar o rechazar la función específica de la tiamina se volvió menos urgente cuando se demostró, tanto en animales como en seres humanos, que la deficiencia de piridoxina o de ácido pantoténico también podría dar por resultado degeneración de los nervios periféricos (véase Swank y Adams).

De cuando en cuando se plantea la interrogante de que la polineuropatía en el paciente alcohólico puede deberse a los efectos

tóxicos directos del alcohol y no a deficiencia nutricional (véase, p. ej., Denny-Brown y Behse y Buchthal). Las evidencias que apoyan este criterio no son concluyentes sobre bases clínicas o experimentales (véase la sección introductoria sobre neuropatía nutricional en la referencia a Strauss). Aunque los datos que presentaron Koike y colegas en fecha reciente, ostensiblemente a favor de una neuropatía alcohólica verdadera, sugieren que la tiamina no es la causa inmediata, en opinión de los autores no presentan un apoyo convincente de un efecto tóxico directo del alcohol. El lector interesado encontrará una crítica detallada de este tema en los capítulos de Victor y Windebank en la segunda y la tercera ediciones, respectivamente, de *Peripheral Neuropathy* editadas por Dyck y colaboradores.

Tratamiento y pronóstico La primera consideración es proporcionar nutrición adecuada en la forma de una dieta balanceada complementada con vitaminas del complejo B. Tiene la misma importancia asegurarse de que el paciente obedece la dieta prescrita. Si el individuo no puede comer a causa de vómitos persistentes u otras complicaciones gastrointestinales, es necesario instituir nutrición parenteral; las vitaminas pueden administrarse por vía intramuscular o añadirse a los líquidos intravenosos.

La presión de las ropas de cama puede evitarse mediante un armazón que separe las piernas de las sábanas cuando el dolor y la hipersensibilidad de los pies son las quejas principales. Es posible que el malestar de las extremidades se relacione con su inmovilidad, en cuyo caso deben moverse de manera pasiva con frecuencia. El ácido acetilsalicílico o el acetaminofeno suelen ser suficientes para controlar la hiperpatía; en ocasiones debe administrarse codeína a dosis de 15 a 30 mg. Es obvio que los opiáceos y los analgésicos sintéticos que producen adicción deben evitarse. Algunos pacientes de los autores con dolor ardiente intenso (semejante a la causalgia) en los pies se beneficiaron con el bloqueo de los ganglios simpáticos lumbares o mediante la inyección epidural de analgésicos. En la experiencia de los autores, la respuesta a fenitoína, carbamacepina y gabapentina no ha sido consistente. Los medicamentos bloqueadores adrenérgicos tienen poco valor y la mexiletina, un beneficio incierto.

La regeneración de los nervios periféricos, que puede requerir muchos meses, será útil si se permitió que los músculos experimentaran contractura y las articulaciones quedaran fijas. En los casos de parálisis grave deben aplicarse a los brazos, las manos, las piernas y los pies moldes ajustados a su forma durante los periodos de reposo. Es posible evitar la presión sobre los talones y los codos mediante el almohadillado de las férulas y girando al paciente a menudo, o pidiéndole que él lo haga. Tan pronto como el estado general de éste lo permita, deben movérseles las extremidades en forma pasiva a todos los límites varias veces al día. Pueden adoptarse medidas fisioterapéuticas más vigorosas conforme la función se recupere.

La recuperación de la polineuropatía nutricional es un proceso lento. En los casos más leves la función motora puede restablecerse de modo considerable en unas cuantas semanas. En las formas graves quizá pasen varios meses antes que el paciente pueda volver a caminar sin ayuda. Las características sensoriales y el dolor en particular pueden recuperarse de modo más lento, lo que requirió un año en uno de los pacientes observados hace poco tiempo por los autores. La lentitud de la recuperación plantea un problema especial en el paciente alcohólico, en el que el gran peligro para la mejoría sostenida es la readopción de la bebida y una dieta inadecuada. Por tanto, es necesario hacer los arreglos adecuados para la vigilancia estrecha del paciente durante esta convalecencia tan prolongada y tediosa.

Pelagra

En los primeros años del decenio de 1900 la pelagra alcanzó proporciones epidémicas en el sudeste de Estados Unidos y entre la población alcohólica de los grandes centros urbanos. Desde 1940 la prevalencia de la pelagra disminuyó en gran medida gracias al criterio general de enriquecer el pan con niacina. No obstante, la pelagra aún es una enfermedad frecuente entre los vegetarianos de los países en desarrollo que comen derivados del maíz y entre la población negra de Sudáfrica (Bomb y col., Shah y col., Ronthal y Adler). En los países desarrollados la pelagra casi se confina a los alcohólicos (Ishii y Nishihara, Spivak y Jackson, Serdaru y col.).

Características clínicas en casos típicos La forma por completo desarrollada de pelagra afecta la piel, el tubo digestivo y los sistemas hemopoyético y nervioso. Los primeros síntomas pueden confundirse con los de neurosis. Insomnio, fatiga, nerviosismo, irritabilidad y sensaciones de depresión son quejas frecuentes; la exploración puede descubrir embotamiento mental, apatía y trastorno de la memoria. En ocasiones una psicosis confusional aguda domina el cuadro clínico. Es posible que estos síntomas progresen hasta demencia si no se tratan. La pelagra no sólo puede producir mala salud, sino que a veces es resultado de ella, en virtud de la anorexia y el rechazo de los alimentos que acompañan a ciertas enfermedades mentales. La característica dermatológica, que a menudo permite establecer un diagnóstico seguro, es una *dermatitis descamativa en áreas expuestas al sol*. Puede acompañarse de diarrea y glositis u otras formas de afección de las mucosas. (De ahí la tríada aliterativa demencia-dermatitis-diarrea.) Las manifestaciones de la *médula espinal* aún no se describen con claridad; en general los signos pueden referirse a las columnas tanto posteriores como laterales, en especial a las primeras. Los signos de *afección de los nervios periféricos* son hasta cierto punto menos frecuentes e indistinguibles de los de beriberi neuropático.

Cambios patológicos Se disciernen con mayor facilidad en las grandes células de la corteza motora, las células de Betz y, en menor extensión, en las células piramidales más pequeñas de la corteza, las grandes células de los núcleos basales, las células de los núcleos motores craneales y dentados, y las células del asta anterior de la médula espinal. Las células afectadas aparecen tumefactas y redondeadas, con núcleos excéntricos y pérdida de los cuerpos de Nissl (a menudo aludida como “reacción axónica”). En el material patológico de Hauw y colaboradores los cambios cromatolíticos fueron pronunciados al máximo en los núcleos del tallo cerebral (reticulares superiores y pontinos) y no en las células de Betz. Estos autores concluyeron que tales cambios no se debían a una lesión axónica retrógrada, pero no hicieron comentarios respecto al estado de la médula espinal.

Las lesiones medulares espinales de la pelagra adoptan la forma de degeneración simétrica de las columnas dorsales, en especial las de Goll, y en menor grado de los fascículos corticoespinales. Esta degeneración de la columna posterior, que afecta sistemas particulares de fibras, tal vez sea secundaria a degeneración de las células de los ganglios de las raíces dorsales o las raíces posteriores. La razón de la degeneración de los fascículos corticoespinales no está clara. Los pocos estudios de los nervios periféricos en caso de pelagra descubrieron cambios como los observados en alcohólicos y otros pacientes con deficiencia nutricional.

Etiología Desde 1937, cuando Elvehjem y colaboradores demostraron que el ácido nicotínico curaba la lengua negra, una enfermedad del tipo de la pelagra en perros, se sabe que esta vitamina es eficaz para el tratamiento de la pelagra. Muchos años antes Goldberger demostró los efectos curativos de las proteínas dietéticas y propuso que la pelagra se debía a falta de aminoácidos específicos (véase Terris). Ahora se sabe que la pelagra puede ser resultado de una deficiencia de ácido nicotínico o de triptófano, aminoácido precursor del ácido nicotínico. Un miligramo de ácido nicotínico se forma a partir de 60 mg de triptófano, proceso en el que la piridoxina es esencial. (Puesto que la niacina puede biosintetizarse a partir del triptófano, en términos estrictos no es un trastorno carencial vitamínico.) La relación del metabolismo de la niacina con el trip-

tófano explica la ocurrencia frecuente de pelagra en personas que subsisten principalmente del maíz, que sólo contiene cantidades pequeñas de triptófano y niacina —parte de la niacina se encuentra en forma unida y no disponible para la absorción.

Debe señalarse que en los sujetos de experimentación las manifestaciones cutáneas, gastrointestinales y neurasténicas de la pelagra sólo se produjeron cuando se les alimentó con dietas deficientes en triptófano o niacina; estas dietas no causaron las anomalías neurológicas (Goldsmith). Como corolario, sólo las manifestaciones dérmicas, gastrointestinales y neurasténicas responden al tratamiento con niacina y triptófano; los trastornos neurológicos en los sujetos pelagroides son recalcitrantes al tratamiento prolongado con ácido nicotínico, aunque el trastorno de los nervios periféricos puede responder de manera subsecuente al tratamiento con tiamina. La degeneración de los nervios periféricos y los cambios corticales cerebrales únicos de la pelagra se indujeron en el mono mediante una dieta deficiente en piridoxina (Victor y Adams, 1956). Swank y Adams describieron una degeneración de los nervios periféricos en cerdos alimentados con una dieta deficiente en piridoxina y ácido pantoténico, y Vilter y colaboradores produjeron polineuropatía en humanos al volverlos deficientes en piridoxina; estos sujetos manifestaron además dermatitis seborreica y glositis (indistinguible de la observada en la deficiencia de niacina), y la queilosis y la estomatitis angular que suelen atribuirse a la deficiencia de riboflavina. Estas observaciones indican que ciertas manifestaciones linguales y cutáneas de la pelagra también pueden producirse en la deficiencia de piridoxina o de otras vitaminas del complejo B, y que es más probable que las manifestaciones neurológicas de la pelagra se deban a deficiencia de piridoxina.

En el caso especial de la enfermedad de Hartnup, que se asemeja a la pelagra en muchos aspectos como la dermatitis, se cree que la deficiencia de niacina resulta de una mayor excreción de metabolitos del indicán y el indol (véase pág. 818).

Síndrome espinal nutricional espástico y atáxico Este síndrome se observa a veces en alcohólicos con deficiencia nutricional. Los principales signos clínicos son debilidad espástica de las piernas con ausencia de los reflejos abdominales e incremento de los reflejos tendinosos, clono, reacciones plantares extensoras y pérdida de las sensaciones de posición y vibratorias. En la experiencia de los autores este síndrome suele relacionarse con otros trastornos nutricionales, como enfermedad de Wernicke y neuropatía periférica y óptica. En los campos de prisioneros de guerra se observó el "síndrome espástico" acompañado de cambios mentales y emocionales, disminución de la visión y en ocasiones rigidez muscular generalizada, confusión, coma y muerte. Puesto que el último síndrome aún no se estudia desde el punto de vista anatomopatológico, es imposible afirmar si las lesiones son iguales o diferentes a las de la pelagra o el síndrome de Strachan, que se describe más adelante.

Los síndromes de paraparesia espástica tropical y latirismo, otra forma de paraplejía espástica frecuente en la India y ciertas partes de África, se consideraron por muchos años como enfermedades de origen nutricional, pero en la actualidad se sabe que son ocasionadas por un virus y una toxina respectivamente. Éstos y otros tipos de paraplejía espástica tropical se mencionan con mayor detalle con las enfermedades de la médula espinal (cap. 44). Una enfermedad crónica tropical de los nervios periféricos, denominada "neuropatía atáxica de Nigeria", se atribuye a la ingestión de cassava destoxificada de manera inadecuada (Osuntokun). Otra forma de ataxia espástica llamada "konzo" se atribuye a la producción de cianuro por un glucósido tóxico consumido por individuos con deficiencia de proteínas. El diagnóstico diferencial de ataxia espástica es muy amplio e incluye en especial esclerosis múltiple.

Encefalopatía por deficiencia de ácido nicotínico Bajo este título Jolliffe y colaboradores describieron en 1940 un síndrome cerebral agudo de pacientes alcohólicos que consiste en empañamiento del conocimiento que progresa hasta rigidez extrapiramidal y temblores (rigidez en "rueda dentada") de las extremidades, reflejos de empuñadura y de succión incontrolables, y coma. Algunos de estos pacientes tenían manifestaciones francas de deficiencia nutricional, como enfermedad de Wernicke, pelagra, escorbuto y polineuropatía. Estos autores concluyeron que la encefalopatía representaba una forma aguda de deficiencia de ácido nicotínico, puesto que la mayoría de sus pacientes se recuperaba cuando recibía una dieta con contenido bajo de vitamina B complementada con glucosa y solución salina por vía intravenosa y grandes dosis de ácido nicotínico. Sydenstricker y colaboradores (1938) informaron antes los efectos saludables del ácido nicotínico sobre el estado falto de reacción observado en pacientes ancianos desnutridos y Spillane (1947) describió un síndrome similar y la respuesta al ácido nicotínico en una población árabe indigente del Medio Oriente.

El estado de estos síndromes y sus relaciones por la pelagra no están claros. Las características clínicas, nutricionales y patológicas nunca se delinearon de manera precisa. En fecha más reciente Serdaru y colaboradores informaron 22 supuestos ejemplos de este síndrome en la población alcohólica de la Clínica de Salpêtrière en París, todos diagnosticados en forma retrospectiva tras el hallazgo, en el material de necropsia, de cambios similares a la pelagra en las células nerviosas. Los estados confusionales, la rigidez oposicional (*gegenhalten*), la ataxia y el polimioclono fueron marcados, un cuadro muy semejante al descrito por Jolliffe y colaboradores (véase antes). Las reacciones cutáneas estaban ausentes. Los autores no encontraron casos idénticos entre los pacientes desnutridos de las poblaciones alcohólicas de Boston y Cleveland.

Ambliopía por deficiencia (neuropatía óptica nutricional), "ambliopía por tabaco y alcohol" (Véase también cap. 13)

Estos términos se refieren a una forma característica de trastorno visual resultante de deficiencia nutricional. El defecto de la visión no se debe a una anormalidad de la córnea u otras partes del mecanismo de refracción, sino a una lesión del nervio óptico más o menos confinada a la región del fascículo papilomacular.

De manera característica el paciente se queja de visión mortecina o borrosa para los objetos tanto cercanos como distantes, que evoluciona en forma gradual durante un periodo de varios días o semanas. La exploración descubre reducción de la agudeza visual por escotomas centrales o centrocecales, que son más grandes para los objetos de prueba de colores que para los blancos. En algunos casos se observa palidez de la porción temporal del disco óptico. Estas anomalías son bilaterales y burdamente simétricas, y pueden progresar hasta ceguera y atrofia óptica irreversible si se dejan sin tratamiento. Con dieta nutritiva y complementos vitamínicos la mejoría ocurre en todos los casos excepto en los más crónicos; el grado de recuperación depende de la gravedad de la ambliopía y sobre todo de su duración antes que se instituya el tratamiento.

Aunque la deficiencia causal precisa no puede determinarse, las bases nutricionales de este trastorno se establecieron lejos de toda duda durante la Segunda Guerra Mundial y el conflicto de Corea, cuando se observaron casos innumerables de prisioneros de guerra que quedaron confinados por periodos prolongados bajo condiciones de privación dietética grave. Fisher describió las lesiones de los nervios ópticos en cuatro de estos pacientes que fallecieron por causas no relacionadas 8 a 10 años después del inicio de la ambliopía. En cada caso ocurrió pérdida de mielina y cilindroejes restringida a la región de las fibras papilomaculares. Tres de los cuatro casos tenían además desmielinización de las columnas posteriores de la médula espinal, sin duda expresión de la polineuropatía sensitiva acompañante.

En el mundo occidental se observa con poca frecuencia un trastorno visual indistinguible desde los puntos de vista clínico y patológico del notado en los prisioneros de guerra, en especial entre

los alcohólicos desnutridos. Durante muchos años se ha hecho referencia a este fenómeno como *ambliopía por tabaco y alcohol*, con la implicación de que la pérdida visual se debe a los efectos tóxicos del alcohol, el tabaco o ambos. En realidad las evidencias de que la llamada ambliopía por tabaco y alcohol se debe a deficiencia nutricional y no a exposición a agentes tóxicos son abrumadoras. Sin embargo, aún no se identifica un nutrimento específico. Se cuenta con pruebas en seres humanos y en animales de que bajo ciertas condiciones la deficiencia de una o más de las vitaminas del complejo B —como tiamina, vitamina B_{12} y quizá riboflavina— puede producir cambios degenerativos de los nervios ópticos, una situación que se aplica también a los nervios periféricos.

En el decenio de 1960 se popularizó una teoría que sostiene que los efectos combinados de la deficiencia de vitamina B_{12} y el envenenamiento con cianuro (generado en el humo del tabaco) son los causantes de la "ambliopía por tabaco". La deficiencia de vitamina B_{12} es una causa rara aunque indudable de neuropatía óptica (pág. 994), pero las suposiciones de que el cianuro y otras sustancias del humo del tabaco ejercen un efecto dañino sobre los nervios ópticos no reciben apoyo ni de la lógica ni de los datos experimentales (véanse las revisiones de Potts y Victor). Desde el punto de vista clínico algunos casos de atrofia óptica hereditaria de Leber pueden confundirse con "ambliopía por tabaco y alcohol", un error que debe evitarse puesto que ahora el primer padecimiento puede identificarse con certeza mediante pruebas de DNA mitocondriásico.

Los brotes recientes de neuropatía óptica al parecer nutricional o quizá tóxica se presentaron en Cuba durante 1991-1993 y en Tanzania. En ambos brotes la neuropatía óptica a menudo se relacionó con neuropatía periférica; por ello estos trastornos se consideran a continuación, con el síndrome de Strachan.

Síndrome de ambliopía, neuropatía dolorosa y dermatitis bucogenital (síndrome de Strachan)

Falta por considerar un síndrome neurológico que casi con certeza es de origen nutricional, pero que no se ajusta desde el punto de vista clínico al beriberi y la pelagra, las enfermedades clásicas por deficiencia. Este síndrome lo observó primero Strachan en 1897 entre los cosechadores de caña de azúcar de Jamaica. Los principales síntomas en sus pacientes consistían en dolor, adormecimiento y parestesias de las extremidades; objetivamente había ataxia de la marcha, debilidad, agotamiento y pérdida de los reflejos tendinosos profundos y la sensibilidad de las extremidades. La visión deficiente y los trastornos de la audición también eran hallazgos comunes, lo mismo que la inflamación y la excoriación de las uniones mucocutáneas de la boca. Este trastorno, denominado "neuritis de los jamaiquinos", se reconoció con prontitud en otras partes del mundo, en especial entre las poblaciones hiponutridas de los países tropicales. A continuación se observaron muchos casos de este síndrome en la población sitiada de Madrid durante la Guerra Civil Española y entre los prisioneros de guerra de África del Norte y el Lejano Oriente durante la Segunda Guerra Mundial.

Como ya se indicó, un brote masivo de un trastorno similar que afectó a más de 50 000 personas ocurrió en Cuba durante el periodo de 1991 a 1993. La relación de esta epidemia con una privación dietética diseminada y la respuesta saludable de los síntomas tanto ópticos como nerviosos periféricos al tratamiento con vitaminas B sugieren una causa nutricional (véase *Morbidity and Mortality Weekly Report* y el informe del *Cuba Neuropathy Field Investigation Team* citado en la bibliografía). Poco después Plant y colaboradores informaron un brote similar de neuropatía óptica y periférica en Tanzania.

Las descripciones clínicas de estas fuentes variadas no son del todo uniformes, pero todas comparten ciertas características y otras ocurren con la frecuencia suficiente para permitir la descripción de un síndrome neurológico y su identificación con el descrito por Strachan. El trastorno central es una afección de los nervios periféricos y ópticos. El primer caso consiste sobre todo en síntomas y signos sensitivos, y el segundo se caracteriza por evolución subaguda de la falla de la visión que, si no se trata, puede proseguir hasta ceguera completa y palidez de los discos ópticos. En general la sordera y el vértigo son raros, pero en algunos brotes entre prisioneros de guerra estos síntomas tuvieron la frecuencia suficiente para ganarse el epíteto "mareo de los campos de concentración". El síndrome difiere del beriberi en todos estos aspectos. Junto con los signos neurológicos pueden verse grados variables de estomatoglositis, degeneración corneal y dermatitis genital (síndrome bucogenital). Estas lesiones mucocutáneas son distintas a las que se observan en la pelagra y la deficiencia de riboflavina.

Se han efectuado sólo unos cuantos estudios neuropatológicos de este síndrome. Además de los cambios en el fascículo papilomacular del nervio óptico, la anomalía más constante es la pérdida de fibras mielínicas en cada columna de Goll adyacente a la línea media. Fisher interpretó este cambio para indicar una degeneración de los procesos centrales de las neuronas sensitivas bipolares de los ganglios de las raíces dorsales. El hecho de que la neurona sensitiva primaria sea el sitio principal del trastorno neuropático es compatible con la sintomatología de predominio sensitivo. Los autores encuentran difícil trazar una línea divisoria precisa entre la neuropatía nutricional periférica (y óptica) y el síndrome de Strachan.

Manifestaciones neurológicas de la deficiencia de vitamina B_{12}

La carencia de vitamina B_{12} (cobalamina) puede afectar la médula espinal, el encéfalo y los nervios ópticos y periféricos, y originar uno de los síndromes neurológicos clásicos. La médula espinal suele ser la primera y a menudo la única. Por lo general el término *degeneración combinada subaguda* (DCS) se reserva para la lesión de la médula espinal ocasionada por la deficiencia de vitamina B_{12} y sirve para distinguirla de otros diversos tipos de enfermedad de la médula espinal que afectan las columnas posteriores y laterales (y que se designan laxamente como *enfermedad general combinada*). Hasta qué punto la neuropatía periférica es el principal componente de la enfermedad o secundaria al daño de las fibras de entrada o salida en la médula espinal es motivo de discusión, pero las evidencias histopatológicas disponibles favorecen la primera hipótesis.

Los efectos hematológicos de la deficiencia de vitamina B_{12} —es decir, *anemia perniciosa*— y sus manifestaciones neurológicas son distintivas puesto que no son resultado de falta dietética de esta vitamina sino de incapacidad para transferir las cantidades minúsculas de este nutrimento a través de la mucosa intestinal, lo que Castle denominó de modo correcto "inanición en medio de la plenitud". En la enfermedad clásica, esta falla se deriva de la falta crónica de un factor intrínseco, que secretan (junto con el ácido clorhídrico) las células parietales de la mucosa gástrica y que transporta cobalamina (factor extrínseco en la dieta) hasta el íleon, donde se absorbe hacia el sistema portal. Esto se conoce como *deficiencia condicionada*, puesto que la produce la falta de un factor intrínseco.

En ocasiones las manifestaciones hematológicas y neurológicas de la deficiencia de vitamina B_{12} complican otros trastornos de malabsorción: esprue no tropical o enfermedad celiaca, resecciones gástricas o ileales extensas, proliferación de las bacterias intestinales en las "asas ciegas", anastomosis, divertículos y otros trastornos que ocasionan estasis intestinal, e infestación por la tenia de los peces que metaboliza la cobalamina (*Diphyllobothrium latum*). Se observan casos raros de deficiencia de vitamina B_{12} en

lactovegetarianos y lactantes amamantados por madres que experimentan deficiencia de vitamina B_{12}; la deficiencia de esta vitamina puede deberse también a un trastorno genético raro de la mutasa de metilmalonilcoenzima A (CoA) (cuadro 41-2).

Aquí también debe mencionarse que la interferencia con la sintetasa de metionina, una enzima dependiente de la metilcobalamina, se produce por exposición crónica a óxido nitroso. Este gas induce tanto un estado megaloblástico como las características neurológicas de la degeneración combinada subaguda. En los días modernos está enfermedad se presenta en personal de quirófanos (los autores la han visto en enfermeras de anestesia), a veces en dentistas y en quienes abusan del gas. Se desconoce si un depósito marginal preexistente de vitamina B_{12} es un factor predisponente. También se describen casos de degeneración combinada subaguda en pacientes con depósitos marginales de B_{12} que recibieron anestesia general con óxido nitroso durante la intervención quirúrgica. Los valores séricos de B_{12} suelen encontrarse en el límite normal bajo, pero las mediciones del ácido metilmalónico están elevadas (véase más adelante).

Manifestaciones clínicas Ocurren síntomas de enfermedad del sistema nervioso en la mayoría de los pacientes que experimentan anemia perniciosa. Primero el paciente percibe debilidad general y parestesias que consisten en hormigueo, “pinchazos de agujas” u otras sensaciones descritas en forma vaga. Las parestesias afectan manos y pies, con más frecuencia las primeras, tienden a ser constantes y de progreso sostenido, y ocasionan mucho malestar. Conforme la enfermedad progresa, la marcha se vuelve inestable y se desarrollan rigidez y debilidad de las extremidades, en particular de las piernas. Si la enfermedad no se trata, se presenta una paraplejía atáxica, con grados variables de espasticidad.

Al principio de la enfermedad, cuando sólo hay parestesias, quizá no se encuentren signos objetivos. Más tarde la exploración descubre un trastorno de las columnas posteriores y laterales de la médula espinal, sobre todo de las primeras. *Desde luego la pérdida del sentido de vibración es un signo más constante*; es más pronunciado en los pies y las piernas que en las manos y los brazos, y a menudo se extiende sobre el tronco. Por lo general también el sentido de posición se trastorna. Los signos motores, que suelen limitarse a las piernas, incluyen pérdida simétrica leve de la fuerza en los músculos proximales de las extremidades, espasticidad, cambios en los reflejos tendinosos, clono y reacciones plantares extensoras. Al principio se encuentra que los reflejos rotuliano y de Aquiles están disminuidos con la misma frecuencia que aumentados, y aun pueden no existir. Con el tratamiento los reflejos pueden normalizarse o volverse hiperactivos. Primero la marcha es predominantemente atáxica, y más tarde atáxica y espástica.

La pérdida de la sensibilidad superficial por debajo de un nivel segmentario del tronco puede ocurrir en casos aislados, lo que indica afección de los fascículos espinotalámicos, pero este hallazgo

Cuadro 41-2
Mecanismos mediante los que la malabsorción puede relacionarse con enfermedad neurológica

DEFECTO GASTROINTESTINAL	SUSTANCIA MALABSORBIDA	TRASTORNO NEUROLÓGICO RELACIONADO
Lesiones gástricas localizadas:		
Anemia perniciosa	Vitamina B_{12}	Mielopatía, neuropatía óptica, etc.
Falta congénita de factor intrínseco	Vitamina B_{12}	Mielopatía, neuropatía, etc.
Gastrectomía parcial	Vitamina B_{12}	Mielopatía, neuropatía, etc.
	Vitamina D	Miopatía osteomalácica
Lesiones del intestino delgado:		
Predominantemente proximales	¿Vitaminas hidrosolubles?	¿Hipovitaminosis B?
	Vitamina D	¿Miopatía osteomalácica?
	Ácido fólico	Tal vez ninguno
Predominantemente distales	Vitamina B_{12}	Neuropatía, mielopatía, etc.
Difusas		Mioclono, ataxia, etc.
Contaminación bacteriana del intestino delgado (diverticulosis yeyunal, síndrome de asa ciega, estrecheces)	Vitamina B_{12}	Neuropatía, mielopatía, etc.
Defectos congénitos de la absorción	Aminoácidos “neutros”	Enfermedad de Hartnup
	Triptófano	Síndrome del “pañal azul”
	Metionina	Enfermedad de orina de “malta fermentada”
	Ácido fólico	Retraso mental, convulsiones, ataxia, coreoatetosis
	Vitamina B_{12}	Neuropatía, mielopatía
Trastornos del transporte transmucoso relacionados con esteatorrea:	Vitaminas liposolubles	Xeroftalmía
Causas endocrinas		Queratomalacia
Después de radiaciones		¿Miopatía osteomalácica?
Inducidos por fármaco		
Síntesis defectuosa de quilomicrones con malabsorción intestinal prolongada	Vitamina E (el hígado no sintetiza la lipoproteína portadora)	Degeneración espinocerebelosa de la enfermedad de Bassen-Kornzweig con polineuropatía
Infiltración de los centros vellosos	Grasas (liberación defectuosa de quilomicrones)	Encefalopatía de la enfermedad de Whipple
Competencia por nutrimentos esenciales (p. ej., tenia del pez)	Vitamina B_{12}	Neuropatía, mielopatía

FUENTE: reproducido de Pallis y Lewis, con autorización.

siempre debe sugerir la posibilidad de alguna otra enfermedad de la médula espinal. No obstante, dos de los pacientes de los autores describieron una sensación similar a una banda alrededor del tórax. Es posible que el defecto de la sensibilidad cutánea adopte la forma de una sensación táctil, dolorosa y térmica trastornada sobre las extremidades con distribución distal, lo que implica a los nervios periféricos, pero estos datos también son hasta cierto punto raros. El fenómeno de Lhermitte (parestesias en la porción inferior de la columna vertebral o a través de los hombros inducidas por la flexión rápida del cuello) es un hallazgo infrecuente.

La afección del sistema nervioso en caso de degeneración combinada subaguda es casi simétrica, y los trastornos sensitivos preceden a los motores; la afección con predominio motor al principio y la asimetría definida de los hallazgos motores y sensitivos que persiste durante semanas o meses siempre deben despertar dudas respecto al diagnóstico.

Los *signos mentales* son frecuentes y varían entre irritabilidad, apatía, somnolencia, desconfianza e inestabilidad emocional hasta una psicosis confusional o depresiva notable, o deterioro intelectual. Lindenbaum y colaboradores informaron casos con síntomas neuropsiquiátricos que respondían a la vitamina B_{12}, sin anomalías de la médula espinal o los nervios periféricos. En el material clínico de los autores los síntomas de demencia no fueron frecuentes y siempre siguieron al trastorno de médula espinal.

En ocasiones el *trastorno visual* a causa de neuropatía óptica puede ser la manifestación inicial y única de la anemia perniciosa. El examen descubre escotomas cecocentrales burdamente simétricos y atrofia óptica en los casos más avanzados (pág. 215). El hecho de que los potenciales visuales evocados puedan ser anormales en los pacientes deficientes en vitamina B_{12} sin signos clínicos de trastorno visual sugiere que las vías visuales pueden afectarse con mayor frecuencia que lo que la exploración neurológica sola revela. Un número reducido de pacientes tiene síntomas de disfunción autónoma, incluso incontinencia urinaria e impotencia.

El CSF suele ser normal; en algunos casos se observa un ligero aumento de las proteínas. El EMG revela retraso de la conducción sensorial o disminución de la amplitud de los potenciales sensoriales. De acuerdo con Hemmer y colaboradores, los potenciales evocados somatosensoriales casi siempre muestran retraso de la conducción o ausencia de respuesta; estos cambios se recuperan con el tratamiento. Una característica muy notable informada por estos autores es el hallazgo de que la señal T2 en la MRI delimita las columnas posteriores de la médula espinal (fig. 41-1). En dos de los casos de los autores, habían tomado la forma de alteraciones lineales bien definidas dentro de las columnas posteriores en gammagramas axiles de la médula cervical.



Figura 41-1. Corte sagital de la columna vertebral en la MRI, imagen reforzada en T2 en la que se observa degeneración subaguda combinada con modificación de la señal en las columnas (funículos) posteriores. El paciente presentó notable disminución de la sensibilidad a la vibración y la posición y signo de Romberg; los reflejos tendinosos estaban preservados y no se encontraron signos de lesión de nervios periféricos o del fascículo corticoespinal. (Cortesía del doctor James Corbett.)

Cambios neuropatológicos El proceso patológico toma la forma de una degeneración difusa, aunque desigual, de la sustancia blanca de la médula espinal y a veces del encéfalo. El suceso histológico más temprano es tumefacción de las vainas de mielina, que se caracteriza por formación de vacuolas intramielínicas y separación de las laminillas de la mielina. A esto sigue coalescencia de focos pequeños de destrucción tisular para formar focos de mayor tamaño, lo que imparte a los tejidos el aspecto vacuolado a manera de tamiz, una apariencia que también se observa en la mielopatía por sida y con menos frecuencia en el lupus eritematoso. El proceso degenerativo afecta tanto las vainas de mielina como los axones, las primeras con mayor claridad y quizás antes que los segundos. Hay relativamente poca gliosis en las lesiones tempranas, pero es más pronunciada en las más crónicas, sobre todo en las que se destruyó tejido considerable. Los cambios inician en las columnas posteriores de los segmentos cervical inferior y torácico superior de la médula espinal, y se extienden desde esta región hacia arriba y hacia abajo de la médula así como a las columnas laterales y anteriores. Las lesiones no se limitan a sistemas específicos de fibras dentro de los funículos posteriores y laterales, sino que se diseminan de modo irregular por la sustancia blanca. Por esta razón el término *enfermedad de sistemas combinados*, que a menudo se emplea para designar la mielopatía de la anemia perniciosa, es menos apropiado que el término *degeneración combinada subaguda*.

En casos raros se encuentran focos de degeneración esponjosa en los nervios y el quiasma ópticos, y en la sustancia blanca central del encéfalo (Adams y Kubik). Los nervios periféricos pueden mostrar pérdida de mielina, pero no se cuenta con evidencias inequívocas de que los axones o cilindroejes se afecten en grado importante.

Victor y Laureno demostraron que los monos que se alimentan con una dieta deficiente en vitamina B_{12} durante un periodo prolongado desarrollan cambios neuropatológicos indistinguibles de los de la degeneración combinada subaguda en el ser humano (Agamanolis y col.). El tiempo necesario para la producción de los cambios del sistema nervioso central en el mono —33 a 45 meses— es equivalente al requerido para agotar las reservas de vitamina B_{12} de los pacientes con anemia perniciosa en los que el tratamiento parenteral con vitamina B_{12} se interrumpió. Es notable que los

monos privados de vitamina B_{12} no se tornen anémicos a pesar del periodo prolongado de deficiencia de esta vitamina. Además, en contraste con el trastorno humano, la afección de los nervios ópticos es de gravedad particular en el mono y es probable que preceda a la degeneración de la médula espinal. Las lesiones de los nervios ópticos aparecen primero sobre los fascículos papilomaculares, en las porciones retrobulbares de los nervios; luego se extienden más allá de los confines de este fascículo y en sentido caudal por los nervios, el quiasma y los tractos ópticos. Estos cambios son muy similares a los de la "ambliopía por tabaco y alcohol" (véase antes). Los nervios periféricos no se afectan en la deficiencia de vitamina B_{12} producida de manera experimental.

Las parestesias, el trastorno de la sensibilidad profunda y la ataxia se deben a lesiones de las columnas posteriores. Debilidad, espasticidad, aumento de los reflejos tendinosos y signos de Babinski dependen de que los fascículos corticoespinales se afecten. El fascículo espinotalámico puede participar en el proceso patológico, lo que explica el descubrimiento ocasional de un nivel sensitivo para el dolor y la temperatura en el tronco, como ya se mencionó. El trastorno distal y simétrico de la sensibilidad superficial y la pérdida de reflejos tendinosos que ocurren en algunos pacientes se explican mejor mediante el compromiso de los nervios periféricos y se reflejan en los estudios de conducción nerviosa (véase más adelante en "Diagnóstico").

Patogénesis La *metilcobalamina* es un cofactor esencial en la conversión de la homocisteína y la metionina. Un trastorno de esta reacción ocasionado por deficiencia de cobalamina parece ser la causa de falla de la síntesis de DNA que explica las anomalías hematológicas y en particular la producción de megaloblastos. Sin embargo, como las neuronas no se dividen, esta secuencia de acontecimientos químicos no explica las anomalías del sistema nervioso central. Una de las funciones mejor comprendidas de la vitamina B_{12} es su participación como coenzima en la reacción de la mutasa de metilmalonil-CoA. En esta reacción, que es una etapa clave del metabolismo del propionato, la metilmalonil-CoA se transforma en succinil-CoA, que luego entra en el ciclo de Krebs. La falta o deficiencia de la enzima mutasa de metilmalonil-CoA dependiente de la cobalamina produce acumulación de metilmalonil-CoA y propionil-CoA, su precursora. Según esta teoría, la propionil-CoA desplaza la succinil-CoA, que es el agente cebador ordinario para la síntesis de ácidos grasos de cadena uniforme, y resulta en la inserción anómala de ácidos grasos de cadena extraña en los lípidos de la membrana, como los que se encuentran en las vainas de mielina. Es concebible que esta anomalía bioquímica sea subyacente a las lesiones de las fibras mielínicas que caracterizan la enfermedad. Sin embargo, Carmel y colaboradores describieron una forma hereditaria de deficiencia de cobalamina en la que la actividad de la mutasa de metilmalonil-CoA era normal, a pesar de la presencia de anomalías neurológicas típicas. En su opinión la falla primaria es de metilación de la homocisteína en metionina, es decir, una falla de la reacción de sintetasa de metionina, para la que la coenzima metilcobalamina es necesaria.

Las evidencias en favor de esta última opinión provienen de las observaciones de que la administración prolongada de óxido nitroso (N_2O) puede ocasionar no sólo cambios megaloblásticos en la médula (Amess y col.), sino también una polineuropatía sensitivomotora a menudo combinada con signos de afección de las columnas posteriores y laterales de la médula espinal (Layzer). Es probable que el N_2O produzca sus efectos al inactivar la enzima sintetasa de metionina que depende de la metilcobalamina. Jandl, Carmel y colaboradores, y Beck discutieron éstas y otras hipótesis.

La función de la *deficiencia de folato* en la génesis de la enfermedad de células falciformes es aún más incierta. Se comete un error al tratar la anemia perniciosa con ácido fólico; este procedimiento corrige la anemia, pero puede empeorar las lesiones de la médula espinal o causarlas. No obstante, se conocen unos cuantos ejemplos de lesiones cerebrales y de médula espinal indistinguibles de las que se deben a deficiencia de vitamina B_{12} en pacientes con metabolismo defectuoso del folato, tanto en adultos con deficiencia adquirida (Pincus) como en niños con un error metabólico innato (Clayton y col.).

Diagnóstico Las principales consideraciones diagnósticas de las características sensoriales y motoras combinadas son espondilosis cervical (pág. 1073), esclerosis múltiple de la médula cervical (pág. 778), rarezas como el estado de portador femenino de suprarrenoleucodistrofia (suprarrenomieloneuropatía, pág. 836) y enfermedad sistémica combinada sin carencia de B_{12} (pág. 1078). La última de ellas se refiere a un proceso mielopático oscuro que afecta las columnas posterior y lateral de manera subaguda pero sin relación con ninguna forma de carencia de B_{12} o desarreglo enzimático vinculado. Informes recientes sugieren que es posible que este proceso resulte de un tipo adquirido de deficiencia de cobre que no se conoce por completo. En los casos de los autores ha sido tan frecuente como el tipo clásico secundario a carencia de B_{12}. Esta entidad se menciona en la página 1078 con otras enfermedades de la médula espinal.

El obstáculo principal para el *diagnóstico oportuno* es la falta de paralelismo que puede existir entre los signos hematológicos y los neurológicos, que ocurre sobre todo en pacientes que recibieron folato dietético o medicinal. La anemia puede estar ausente, a veces por muchos meses, en los pacientes que no han tomado folato. En un estudio retrospectivo de 141 pacientes con anomalías neuropsiquiátricas causadas por deficiencia de cobalamina, se encontraron 19 en los que el valor del hematócrito y el volumen corpuscular medio eran normales (Lindenbaum y col.); en estos pacientes casi siempre se observaron anomalías morfológicas sutiles —leucocitos polimorfonucleares hipersegmentados y megaloblastosis en los frotis de médula ósea— tras la búsqueda cuidadosa.

Diagnóstico de laboratorio La concentración sérica de cobalamina debe medirse en todos los casos en que se sospeche el diagnóstico de deficiencia de vitamina B_{12}. La prueba microbiológica (mediante *Euglena gracilis*) es la forma más precisa para medir el contenido de vitamina B_{12}, pero el método requiere mucho tiempo, es engorroso y se sustituyó en gran medida por las pruebas comerciales de dilución de radioisótopos (la prueba quimioluminiscente de muy bajo costo es un poco menos dependiente). Con el radioinmunoensayo, por lo general los niveles en suero de menos de 100 pg/ml se relacionan con síntomas y signos neurológicos de deficiencia de vitamina B_{12}. Los niveles inferiores a 200 pg/ml que no se relacionan con síntomas demandan estudios adicionales de deficiencia de cobalamina. Sin embargo, aun niveles séricos de 200 a 300 pg/ml pueden relacionarse (en 5 a 10% de los casos) con deficiencia de cobalamina. Es probable que las concentraciones séricas altas de metabolitos de la cobalamina-ácido metilmalónico (límites normales, 73 a 271 nmol/L) y homocisteína (límites normales, 5.4 a 16.2 mmol/L) sean los indicadores más seguros de una deficiencia intracelular de cobalamina y pueden utilizarse para corroborar el diagnóstico (Allen y col.; Lindenbaum y col.). Debe insistirse en que la concentración sérica de cobalamina no es una medición de la cobalamina corporal total. En un paciente que deja de absorber la cobalamina que ingiere, las concentraciones séricas pueden mantenerse dentro de límites normales durante mucho tiempo a pesar de las reservas tisulares decrecientes. En pacientes que recibieron vitamina B_{12} por vía parenteral, la prueba de Schilling en dos etapas es un indicador más seguro de carencia de cobalamina porque descubre un defecto en la absorción de la vitamina; no obstante, para el diagnóstico rutinario la prueba de Schilling se sustituyó por la medición de anticuerpos contra factor intrínseco y células parietales.

En casi todos los casos se observa aclorhidria con anemia perniciosa; su presencia puede detectarse mediante la medición

del nivel de gastrina en suero. Cerca de 90% de los pacientes con deficiencia de cobalamina también presenta anticuerpos contra las células parietales del estómago, pero esta prueba da resultados falsos positivos con frecuencia. Aunque el hallazgo de anticuerpos séricos contra el factor intrínseco es muy específico para el diagnóstico, por desgracia sólo se encuentra en 60% de los casos en la mayor parte de las series.

Es posible que en pacientes con gastritis atrófica o después de una gastrectomía subtotal ocurran valores bajos de cobalamina. Se piensa que en estos casos la malabsorción se debe a falta de extracción de esta última de los alimentos más que a una falla del mecanismo del factor intrínseco ("malabsorción de cobalamina de los alimentos"); puesto que la absorción de cobalamina libre es normal, la prueba de Schilling no se altera (Carmel). La infección de la mucosa gástrica con *Helicobacter pylori* se relaciona en algunos casos. También hay defectos hereditarios en el gen de factor intrínseco que lo tornan ineficaz.

Los resultados de las pruebas de conducción nerviosa varían en los pacientes con deficiencia de vitamina B_{12}. La conducción nerviosa puede ser normal al principio de la evolución de la DCS, pero en la experiencia de los autores la mayoría de los pacientes con síntomas neurológicos presenta retraso de la conducción sensorial distal; otros autores refieren disminución de la amplitud y signos menores de desnervación, sugestivos de cambio axónico. En los pacientes con estudios de nervios periféricos normales los potenciales evocados somatosensoriales suelen mostrar alteraciones atribuibles a retraso en la conducción central, lo que implica que las columnas (funículos) posteriores son la causa de los síntomas sensoriales (Fine y Hallett). En casos avanzados la conducción motora y las respuestas tardías pueden afectarse en un grado leve. Dichas ambigüedades son reflejo de la inconsistencia y la dificultad para entender la función de los componentes neuropáticos periféricos en esta enfermedad.

Como se mencionó, la MRI puede mostrar lesiones en las columnas posteriores que se extienden en particular a través de la médula cervical y torácica alta, y con menor frecuencia en las columnas laterales. Sin embargo, la frecuencia de estos hallazgos se desconoce y su ausencia no se considera una prueba en contra del diagnóstico.

Tratamiento El diagnóstico de degeneración subaguda combinada demanda la administración inmediata de vitamina B_{12} y proseguir con el tratamiento durante el resto de la vida del paciente. En casos de anemia perniciosa se administran al paciente 1 000 μg de cianocobalamina o hidroxicobalamina por vía intramuscular cada día durante varios días. La conducta usual es repetir la inyección cada semana durante un mes y a continuación mensualmente por el resto de la vida del paciente. Aunque la mayor parte de la cobalamina que se inyecta se excreta, estos pacientes deben inundarse con la vitamina porque la restitución de las reservas de ésta es una función directa de la dosis.

Sin embargo, en los últimos años se examinó el concepto de evitar ciertas formas de deficiencia de B_{12} mediante la administración parenteral, y se sugirió como una alternativa para el tratamiento de sostén el uso de cobalamina oral en dosis de 500 a 1 000 μg al día. Numerosos estudios destacan la efectividad de esta estrategia en el paciente mayor con absorción deficiente de B_{12} y en personas con dietas limitadas, como los vegetarianos, pero los autores expresan reservas en cuanto al uso de la restitución oral en el tratamiento de la anemia perniciosa con manifestaciones neurológicas.

El factor más importante que influye en la respuesta al tratamiento es la duración de los síntomas antes de iniciar la terapéutica; edad, sexo y grado de anemia son factores de relativa importancia. La mejoría de mayor magnitud se produce en los pacientes en quienes el trastorno de la marcha ha estado presente durante menos de tres meses y la recuperación puede ser completa si el tratamiento se instituye dentro de las pocas semanas que siguen al inicio de los síntomas. Todos los síntomas y signos neurológicos pueden mejorar, sobre todo durante los tres a seis primeros meses del tratamiento, y luego, con mayor lentitud, durante el año siguiente o incluso más tiempo. Casi todos los casos experimentan cierto grado de mejoría después del tratamiento, aunque a veces, en los de duración más prolongada, lo mejor que puede lograrse es la detención del progreso.

Otros trastornos neurológicos causados por deficiencias de las vitaminas del complejo B

Deficiencia de piridoxina (vitamina B_6) En los pacientes tuberculosos se encuentra un tipo especial de polineuropatía nutricional como una complicación del tratamiento con hidracida de ácido isonicotínico (INH; isoniacida). En el pasado reciente se observó una neuropatía similar en pacientes hipertensos tratados con hidralacina.

La ocurrencia de neuropatía causada por la INH se reconoció al principio del decenio de 1950, poco después de la introducción de este fármaco en el tratamiento de la tuberculosis. La neuropatía se caracterizaba por parestesias y dolor ardoroso de los pies y las piernas, seguido de debilidad de estas partes y pérdida de los reflejos del talón. Rara vez también las manos se afectaban con el empleo sostenido del fármaco. Biehl y Vilter aclararon la naturaleza de la neuropatía inducida por isoniacida. Encontraron que su administración ocasionaba excreción notable de piridoxina y que la administración de piridoxina en conjunto con la INH prevenía el desarrollo de la neuropatía. Como resultado de esta medida preventiva sencilla, en la actualidad se observan muy pocos ejemplos de neuropatía inducida por isoniacida. La hidralacina, muy relacionada en cuanto a su estructura con la isoniacida, causa la formación de complejos de piridoxal e isoniacida (hidrazonas), lo que determina que el piridoxal (forma principal de la vitamina B_6) no esté disponible para los tejidos. La neuropatía responde de manera favorable a la interrupción del fármaco y la administración de piridoxina.

Además la deficiencia grave de piridoxina produce *convulsiones* tanto en animales como en seres humanos. Swank y Adams observaron este fenómeno por primera vez en los cerdos y después en lactantes que se mantenían con una fórmula láctea carente de piridoxina. En la página 288 se estudia un trastorno convulsivo del periodo neonatal que responde a la piridoxina.

Toxicidad de la piridoxina De manera paradójica, el *consumo de grandes cantidades de piridoxina* (por caprichos de comidas y vitaminas) también puede causar una neuropatía o ganglionopatía periférica sensorial (Schaumburg y col.; Albin y col.). No hay debilidad; los síntomas, que incluyen ataxia y arreflexia, son puramente sensoriales y pueden ser muy incapacitantes. Los síntomas pueden extenderse al tronco, la piel cabelluda y la cara. La regla es la mejoría cuando se suspende el medicamento. Es probable que el trastorno se deba al efecto tóxico directo de la piridoxina en células ganglionares de la raíz dorsal.

Deficiencia de ácido pantoténico Swank y Adams indujeron una neuropatía con predominio sensorial, de nuevo en cerdos y más tarde en seres humanos, mediante la deficiencia de ácido pantoténico (constituyente de la coenzima A), según lo informaron Bean y colaboradores. En algunos pacientes la administración de ácido pantoténico corrige las disestesias dolorosas del síndrome de "pies ardientes".

Deficiencia de riboflavina Si la deficiencia de riboflavina produce o no síntomas neurológicos es motivo de controversias. Antes se afirmaba que la glositis, la queilosis y la neuropatía se debían a deficiencia de esta vitamina, pero sus efectos nunca pudieron aislarse. Antozzi y colaboradores informaron que podía ocasionarse un trastorno metabólico semejante al síndrome de Reye mediante la deficiencia de riboflavina y que se corregía con la administración de riboflavina sola. Los lactantes afectados

estaban hipoglucémicos, hipotónicos y experimentaban crisis de debilidad y pérdida de la capacidad de reaccionar. Antozzi y colaboradores registraron también casos de la enfermedad en niños mayores y adultos que la manifestaban como una polimiopatía del almacenamiento de lípidos causada por deficiencia o malabsorción de riboflavina. Al parecer una alteración del metabolismo de la flavina trastornó tanto la oxidación beta de los ácidos grasos como los complejos de las cadenas respiratorias I y II. La concentración sérica de fosfato de creatina era normal en estos individuos, pero la de carnitina estaba reducida. La administración oral de 200 mg de riboflavina y 4 g de carnitina al día alivió los síntomas. Los autores no tienen experiencia con este tipo de casos.

Deficiencia de folato A pesar de la frecuencia de carencia de ácido fólico y sus efectos hematológicos, su función en la patogénesis de la afección del sistema nervioso aún no se establece sin lugar a duda (véanse las revisiones de Crellin y col., y Carney). La polineuropatía que en ocasiones complica la administración prolongada de fenitoína se atribuye también, con bases inciertas, a la deficiencia de folato. Botez y colaboradores describieron a un grupo de 10 pacientes con polineuropatía sensorimotora (cuatro también tenían afección de la médula espinal) tal vez secundaria a malabsorción intestinal; todos los pacientes mejoraron en el transcurso de varios meses en tanto recibían grandes dosis de ácido fólico. Sin embargo, esta experiencia es única. Ya se mencionó el posible efecto de la carencia de folato en la patogénesis de la afección de la médula espinal, en relación con la carencia de vitamina B_{12}, y Carney discutió su posible participación en la afección psiquiátrica. Si estos casos de deficiencia de folato, degeneración combinada subaguda o alteraciones mentales ocurren, deben ser raros.

En resumen, está bien establecido que la polineuropatía suele deberse a una carencia de cuatro vitaminas B cuando menos —tiamina (tal vez aunada a otras carencias vitamínicas), piridoxina, ácido pantoténico y vitamina B_{12}— y a un exceso extremo de piridoxina. En opinión de los autores, aún no se demuestra que la carencia de roboflavia causa lesiones del sistema nervioso central o periférico.

Trastornos por deficiencias de vitaminas liposolubles

Carencia de vitamina E Es de dos tipos: un defecto en la absorción intestinal y una deficiencia inherente de enzimas hepáticas que bloquea la incorporación de la vitamina en lipoproteínas. Un trastorno neurológico raro de la infancia, que en esencia consiste en degeneración espinocerebelosa en relación con polineuropatía y retinopatía pigmentaria, se atribuye a la deficiencia de vitamina E consecuente a la malabsorción intestinal de grasas prolongada (Muller y col., Satya-Murti y col.). El mismo mecanismo se propone para explicar los trastornos neurológicos que a veces complican la abetalipoproteinemia (pág. 827), la enfermedad fibroquística (Sokol y col.), la enfermedad esprue celiaco (pág. 977) y las resecciones intestinales extensas (Harding y col.). También se observa deficiencia de vitamina E en niños pequeños con enfermedad hepatobiliar colestásica crónica (Rosenblum y col.). Ataxia, pérdida de los reflejos tendinosos, oftalmoparesia, debilidad de los músculos proximales con elevación de la cinasa de creatina y disminución de la sensibilidad son las manifestaciones usuales. Estos síntomas son referibles a partes del sistema nervioso y la musculatura que se encuentran enfermos en los animales privados de vitamina E: degeneración de las columnas de Clark, los fascículos espinocerebelosos, las columnas (funículos) posteriores, los núcleos de Goll (grácil) y de Burdach (cuneiforme), y las raíces sensitivas (Nelson y col.). La distribución de las lesiones puede explicarse por las diferencias locales de la concentración natural de vitamina E en diversas partes de los sistemas nervioso y muscular. En los niños afectados la función neurológica mejora después de la complementación diaria a largo plazo con grandes dosis de vitamina E.

En los últimos años se publicaron varios casos de una forma hereditaria de degeneración espinocerebelosa atribuible a un metabolismo de la vitamina E hereditario pero condicionado que puede simular bastante el fenotipo de ataxia de Friedreich (deficiencia familiar aislada de vitamina E). En estos pacientes son normales la absorción y el transporte de vitamina E al hígado pero la incorporación hepática de tocoferol (la forma activa de vitamina E) en proteínas de densidad muy baja es defectuosa (Traber y col.). La anormalidad se siguió hasta una mutación en el gen para la proteína de transferencia de tocoferol, localizada en el cromosoma 8q (Gotoda y col.). En cierto sentido es una carencia vitamínica condicionada por una mutación genética. Una característica importante de estos casos es que la administración oral prolongada de grandes dosis de vitamina E suele detener y aun revertir la progresión de la ataxia (Gabsi y col.).

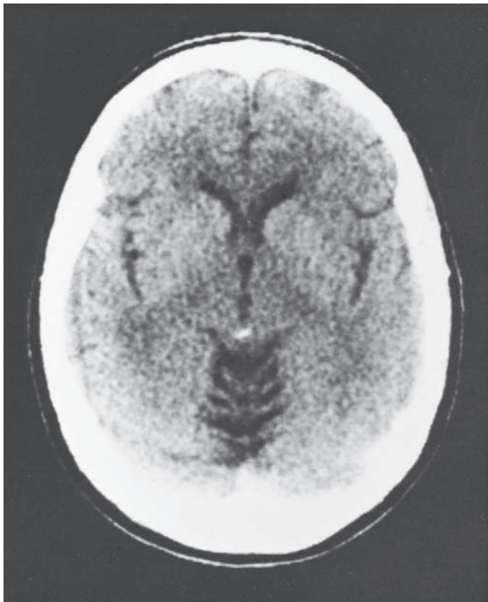
Vitaminas A y D Se describen trastornos por carencia o exceso de estas vitaminas liposolubles, pero son raros. En ocasiones ocurren deficiencias de vitamina A con síndromes de malabsorción, que causan deterioro de la visión. El *exceso de vitamina A* en niños o adultos puede ocasionar el síndrome de *seudotumor cerebral* (pág. 538). La carencia de vitamina D suele relacionarse con hipoparatiroidismo o un estado de malabsorción que conduce a hipocalcemia, debilidad muscular proximal y raquitismo.

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO DE PROBABLE ORIGEN NUTRICIONAL NO COMPROBADO

Los trastornos que constituyen esta categoría, como lo indica el título anterior, tienen sólo una relación causal incierta con el defecto nutricional. Se encuentran sobre todo en alcohólicos, pero su relación con el alcohol tal vez no sea fundamental puesto que cada uno de ellos se observa también en pacientes no alcohólicos. La creencia de que estos trastornos son de origen nutricional se basa en ciertas evidencias indirectas: 1) por lo general un periodo prolongado de hiponutrición, relacionado con pérdida importante de peso, precede a la enfermedad neurológica. En tales casos como los vinculados con el alcoholismo, la cantidad de alcohol consumido no necesita ser grande, pero la privación dietética siempre es importante. 2) A menudo la exploración al principio de la enfermedad descubre evidencias físicas generales de hiponutrición y presencia de trastornos neurológicos de causa nutricional conocida. 3) Ciertos atributos de los cambios neuropatológicos —a saber, su evolución subaguda, la simetría y la constancia de su localización— son los aspectos que caracterizan a los trastornos neurológicos de etiología nutricional comprobada. 4) Los mismos síndromes se observan en ocasiones en sujetos no alcohólicos bajo condiciones de deficiencia dietética. 5) Hay cuando menos una respuesta parcial a la corrección del trastorno nutricional.

Degeneración cerebelosa "alcohólica"

Este término se refiere a un tipo frecuente y uniforme de degeneración cerebelosa de los alcohólicos. Su incidencia casi duplica la de la enfermedad de Wernicke pero, a diferencia de esta última, es mucho más frecuente en varones que en mujeres. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por desviación y marcha de base amplia, grados variables de inestabilidad del tronco y ataxia de las piernas, los brazos están afectados en menor grado o no lo están.



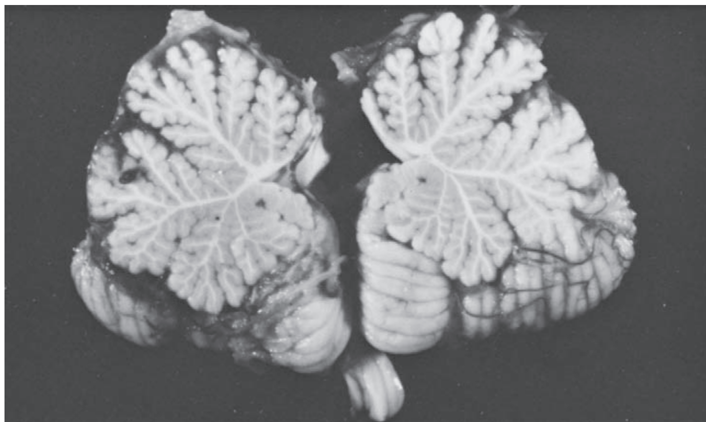


Figura 41-2. Imágenes de CT de un paciente alcohólico de 60 años de edad en las que se observa prominencia de los surcos cerebelosos de la línea media. El paciente experimentó marcha de base amplia y ataxia de las piernas durante muchos años. La muerte sobrevino por infarto del miocardio. El cerebelo, cortado en el plano mediosagital (*abajo*), muestra atrofia folial del vermis anterosuperior, característica de la degeneración cerebelosa alcohólica.

Nistagmo y disartria son signos poco frecuentes. Además del temblor atáxico (de intención), puede observarse temblor de los dedos o las manos similar a uno de los dos tipos del temblor parkinsoniano, pero que sólo aparece cuando las extremidades se colocan en ciertas posturas sostenidas. Mauritz y colaboradores demostraron que en estos casos la inestabilidad del tronco consiste en un balanceo rítmico específico de 3 Hz en la dirección anteroposterior; en contraste, los pacientes con lesiones de los hemisferios cerebelosos sólo muestran inestabilidad postural ligera sin preponderancia direccional.

En la mayor parte de los casos, el síndrome cerebeloso evoluciona durante un periodo de varias semanas o algunos meses, tras lo cual permanece sin cambios por muchos años. En otros se desarrolla con mayor rapidez o más lentitud, pero en ellos la enfermedad también termina por estabilizarse. A veces el trastorno cerebeloso progresa de manera saltatoria, con empeoramiento de los síntomas en relación con las infecciones graves o un ataque de *delirium tremens*.

Las *alteraciones anatomopatológicas* consisten en una degeneración de todos los elemenos neurocelulares de la corteza del cerebelo pero en particular de células de Purkinje en las superficies anterior y superior del vermis. La atrofia del cerebelo se observa fácilmente mediante CT (fig. 41-2) y MRI.

Dos formas particulares de este síndrome no se han enfatizado lo suficiente. En una de ellas las anomalías clínicas se limitan a inestabilidad de la bipedación y la marcha, sin que los movimientos individuales de las extremidades se afecten. En estos casos los cambios patológicos se restringen a las porciones anterosuperiores del vermis. Un segundo tipo es agudo y de naturaleza transitoria. En éste, salvo por su reversibilidad, los síntomas cerebelosos son idénticos a los que caracterizan a la forma crónica fija de la enfermedad. En este tipo transitorio el trastorno es sólo de la función (“lesión bioquímica”) y tal vez no progrese hasta el punto de los cambios estructurales fijos. Estas formas de enfermedad cerebelosa, y en particular las variedades restringida e irreversible, no pueden distinguirse de las manifestaciones cerebelosas de la enfermedad de Wernicke con bases patológicas o clínicas. Los autores opinan que la ataxia cerebelosa de la enfermedad de Wernicke y la conocida como *degeneración cerebelosa alcohólica* representan el mismo proceso patológico, y que el primer término es aplicable cuando las anomalías cerebelosas se relacionan con signos oculares y mentales, y el último cuando el síndrome cerebeloso no se vincula con otras manifestaciones. Es muy probable que la degeneración cerebelosa alcohólica se deba a deficiencia nutricional y no a los efectos tóxicos del alcohol u otras causas, por las razones que se indicaron antes. Puesto que la ataxia cerebelosa suele mejorar en cierto grado bajo la influencia de la tiamina sola (véase antes, “Síndrome de Wernicke-Korsakoff”), tal vez la deficiencia de esta vitamina sea la causa de la lesión cerebelosa, pero tal afirmación aún no se demuestra.

Enfermedad de Marchiafava-Bignami (degeneración primaria del cuerpo calloso)

En 1903, los patólogos italianos Marchiafava y Bignami describieron una alteración única del cuerpo calloso en tres pacientes alcohólicos. En cada caso los cortes coronales del encéfalo fijo descubrieron una decoloración rosada grisácea de la porción central del cuerpo calloso en toda su extensión longitudinal. Al microscopio, se demostró que la lesión se confinaba a la lámina media (que constituye cerca de dos terceras partes del espesor del cuerpo calloso), en la que había pérdida de mielina con preservación relativa de los axones; los macrófagos eran abundantes en la zona alterada, y seguía proliferación astrocítica. Las observaciones clínicas en estos pacientes fueron unas cuantas e incompletas. En 1907 Bignami describió un caso en el que la lesión del cuerpo calloso se acompañaba de una lesión similar en la porción central de la comisura anterior.

A estos informes tempranos les siguió una serie de artículos que confirmaron y amplificaron los datos clínicos y patológicos originales. Hacia 1922 la bibliografía italiana consignaba cerca de 40 casos de este trastorno (Mingazzini). Con una excepción, todos los casos informados eran varones y todos ellos eran bebedores insaciables. Bebían vino tinto la mayor parte del tiempo, pero también ingerían otras bebidas alcohólicas. A partir de 1936, con el informe de King y Meehan, la enfermedad se reconoció en todo el mundo y se abandonó la creencia de que tenía predilección por los bebedores de vino tinto y una predisposición racial especial o una restricción geográfica.

Características patológicas La enfermedad de Marchiafava-Bignami se define con mayor facilidad por sus aspectos patológicos más que por sus características clínicas. La alteración principal se localiza en la porción media del cuerpo calloso, que a simple vista se ve un tanto enrarecida, hundida y de color rojizo o gris amarillento, según su edad. En la porción anterior del cuerpo calloso la lesión tiende a ser más grave en la línea media que en sus porciones laterales; sin embargo, en el esplenio puede ocurrir lo contrario. La lesión más crónica adopta la forma de un surco o una cavidad gris de localización central, con colapso de tejido circundante y reducción del espesor del cuerpo calloso. A la vista del microscopio, correspondientes con las lesiones macroscópicas, se observan zonas delimitadas con claridad de desmielinización, con afección variable de los axones o cilindroejes y abundancia de macrófagos grasos con gliosis en todos los bordes. Los cambios inflamatorios están ausentes.

Con mucha menor frecuencia se encuentran lesiones de naturaleza similar en las porciones centrales de las comisuras anterior y posterior, y en los pedúnculos medios del cerebelo. Estas zonas de destrucción de la mielina siempre están rodeadas por un reborde de sustancia blanca intacta. La predilección de este proceso patológico por los sistemas de fibras comisurales es notable, pero desde luego no se confina a estas fibras. Se observan lesiones de colocación simétrica en las columnas de Goll (gráciles), los pedúnculos cerebelosos superiores y los hemisferios cerebrales, que afectan el centro semioval y que se extienden, en algunos casos, hasta la sustancia blanca de las circunvoluciones (giros) adyacentes. Como regla, la cápsula interna y la corona radiada, las fibras arqueadas subcorticales y el cerebelo están indemnes. Algunos casos presentan las lesiones de la ambliopía debidas a deficiencia (véase antes) y otros, las lesiones de la enfermedad de Wernicke.

Muchos de los casos informados, señalados por primera vez por Jequier y Wildi, comprenden lesiones corticales de un tipo especial: las neuronas en la tercera capa de las cortezas de los lóbulos frontales y temporales desaparecieron y fueron sustituidas por gliosis fibrosa. Morel, quien describió por primera vez esta *esclerosis laminar cortical*, no notó ninguna relación con la enfermedad de Marchiafava-Bignami. No obstante, cuando Jequier y Adams revisaron sus casos originales (sin publicar), todos tenían la enfermedad de Marchiafava-Bignami. En un informe subsecuente de Delay y colaboradores que comprendió 14 casos de esclerosis laminar cortical la lesión cortical también se relacionó de manera consistente con una lesión en el cuerpo calloso. Los autores creen que las lesiones corticales son secundarias a la degeneración del cuerpo calloso.

Características clínicas Esta enfermedad afecta a las personas en las partes madura y tardía de la vida. Con pocas excepciones los pacientes son varones y alcohólicos crónicos graves. Por lo demás las características clínicas de la enfermedad son muy variables, y aún no se establece un síndrome definido de tipo uniforme. Muchos pacientes llegaron a la asistencia médica en estado de estupor terminal o coma que impidió la valoración neurológica detallada. En otros casos el cuadro clínico estaba dominado por las manifestaciones de la embriaguez crónica y la abstinencia del alcohol: temblor, convulsiones, alucinosis y *delirium tremens*. En algunos de estos pacientes, tras la desaparición de los síntomas de abstinencia, no pudieron encontrarse signos de enfermedad neurológica, incluso en la etapa final de la enfermedad, que persistió por varios días o semanas. En otro grupo más se describe una demencia progresiva que evoluciona con lentitud durante tres a seis años antes de la muerte del paciente. Trastornos emocionales que culminan en actos de violencia, apatía notable, perversiones morales y delitos sexuales se observan en estos pacientes; disartria, movimientos lentos e inestables, incontinencia de esfínteres transitoria, hemiparesias y trastornos aprácticos o afásicos se sobreponen en otros. La última etapa de la enfermedad se caracteriza por declinación física, convulsiones, estupor y coma. Un aspecto impresionante de estos déficit neurológicos variados en algunos pacientes es su tendencia hacia la remisión cuando la nutrición se restaura.

En dos casos que llegaron a la atención de los autores las manifestaciones clínicas eran en esencia las de la enfermedad bilateral del lóbulo frontal: lentitud motora y mental, apatía, reflejos de empuñadura y succión acentuados, rigidez oposicional (*gegenhalten*), incontinencia y marcha lenta y titubeante de base amplia. En ambos pacientes las anomalías neurológicas evolucionaron durante cerca de dos meses y ambos se recuperaron de estos síntomas al cabo de unas cuantas semanas de hospitalización. Murieron varios años después como resultado de hepatopatía y hematoma subdural respectivamente. En cada caso la necropsia descubrió una lesión antigua típica de la enfermedad de Marchiafava-Bignami confinada a la porción central de las partes más anteriores del cuerpo calloso, pero debe observarse con mucho cuidado para ver la línea gris de gliosis.

En vista de la gran variabilidad del cuadro clínico y el oscurecimiento de las anomalías mentales y neurológicas sutiles en muchos individuos por los efectos de la embriaguez crónica y otros trastornos neurológicos alcohólicos, es comprensible que el diagnóstico de enfermedad de Marchiafava-Bignami resulte difícil. De hecho rara vez se establece durante la vida, pero los estudios de CT y MRI revelaron algunos ejemplos típicos pero no sospechados (véase Kawamura y col.). En algunos casos estudiados en forma secuencial la MRI descubrió desmielinización, tumefacción y necrosis del cuerpo calloso con extensión a la sustancia blanca subcortical. En casos raros, estos hallazgos se revirtieron con el tiempo después de vitaminoterapia, con atrofia callosal residual (Gambini). La ocurrencia, en un alcohólico crónico, de un síndrome del lóbulo frotal o un complejo sintomático que indica un diagnóstico de tumor frontal o del cuerpo calloso pero en quien los síntomas remiten debe sugerir el diagnóstico de enfermedad de Marchiafava-Bignami. El aspecto en la imagen puede confundirse con esclerosis múltiple o gliomatosis cerebral.

Patogénesis y etiología Originalmente la enfermedad de Marchiafava-Bignami se atribuía a los efectos tóxicos del alcohol, pero ésta es una explicación poco probable en vista de la prevalencia del alcoholismo y la rareza de la degeneración del cuerpo calloso. Más bien las lesiones callosas distintivas no se observan con otras neurotoxinas. Muy rara vez ejemplos indudables de enfermedad de Marchiafava-Bignami ocurren en individuos abstemios, de modo que el alcohol podría no ser un factor indispensable. Se propone una etiología nutricional, por las razones ya mencionadas, pero el factor deficiente aún no se identifica. Informes de mejoría en unos pocos casos después de la administración de tiamina subrayan esta opinión. Los mecanismos que participan en la necrosis selectiva de áreas particulares de la sustancia blanca aún no se identifican. Es posible que la enfermedad de Marchiafava-Bignami, como la mielinólisis pontina central (a la que se parece desde el punto de vista histológico), tenga que considerarse en un capítulo distinto al de las enfermedades nutricionales cuando su mecanismo se conozca.

Desnutrición de proteínas y calorías (DPC) y retraso mental

Por las descripciones precedentes el lector se habrá percatado que el sistema nervioso rara vez se afecta por una deficiencia nutricional excepto cuando se somete a la influencia del alcoholismo crónico, y en estos casos el problema esencial es de desequilibrio dietético: insuficiencia de vitaminas del complejo B con ingesta calórica adecuada o casi adecuada. Aunque es cierto que el CNS resiste los efectos de la inanición mejor que otros órganos y sistemas, se cuenta con evidencias crecientes de que la privación dietética grave durante las etapas críticas del desarrollo del encéfalo puede ocasionar un

Cuadro 41-3
Trastornos hereditarios que responden a las vitaminas y que afectan el sistema nervioso

VITAMINA	TRASTORNO	DOSIS TERAPÉUTICA	DEFECTO ENZIMÁTICO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS
Tiamina (B_1)	Cetoaciduria de cadena ramificada	5 a 20 mg	Descarboxilasa de los cetoácidos de cadena ramificada	Letargo, coma
	Acidosis láctica	5 a 20 mg	Carboxilasa de piruvato	Retraso mental
	Acidemia pirúvica	5 a 20 mg	Deshidrogenasa de piruvato	Ataxia cerebelosa
	Anemia	50 mg	—	Las mismas que en beriberi de la lactancia y la infancia por deficiencia de tiamina
Piridoxina (B_6)	Homocistinuria	>25 mg	Sintasa de cistationina	Retraso mental, accidentes vasculares cerebrales, psicosis
	Convulsiones infantiles	10 a 50 mg	Descarboxilasa de ácido glutámico	Convulsiones
	Aciduria xanturética	5 a 10 mg	Cinureninasa	Retraso mental
Cobalamina (B_{12})	Aciduria metilmalónica	1 000 g	Apoenzima de mutasa de metilmalonil-CoA	Letargo, coma, retraso psicomotor
	Aciduria metilmalónica con homocistinuria	>500 g	Defectos de la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina	Detención del desarrollo, ataxia cerebelosa
Ácido fólico	Anemia megaloblástica	<0.05 mg	Deficiencia de folato	Retraso mental
	Deficiencia de formiminotransferasa	>5 mg	Malabsorción intestinal de formiminotransferasa	Retraso mental
	Homocistinuria e hipometioninemia	>10 mg	Reductasa de N^5 y N^{10}-metilenotetrahidrofolato	Síndrome esquizofrénico
Biotina	β-Metilcrotonilglicinuria	↑5 a 10 mg	Carboxilasa de β-metilcrotonil-CoA	Retraso mental
	Acidemia propiónica	↑5 a 10 mg	Carboxilasa de propionil-CoA	Letargo, coma
Nicotinamida	Enfermedad de Hartnup	>400 mg	Malabsorción intestinal de triptófano	Ataxia cerebelosa

FUENTE: adaptado de Rosenberg y de Matsui y colaboradores, con autorización.

trastorno permanente de la función cerebral y retraso mental. Como se estima que 100 millones de niños en el mundo están desnutridos y sufren grados variables de insuficiencias dietéticas de proteínas, calorías y de otros tipos, éste es uno de los problemas que ejercen la presión máxima sobre la medicina y la sociedad.

Se definen dos síndromes sobrepuestos en lactantes y niños desnutridos: kwashiorkor y marasmo. El *kwashiorkor* es un síndrome de los niños destetados y se debe a insuficiencia de proteínas; se manifiesta por edema (y a veces ascitis), cambios en el cabello (escasez y despigmentación) y atrofia del crecimiento. El edema se debe a hipoalbuminemia; además se observa un patrón anormal de aminoácidos sanguíneos así como hígado graso. En ocasiones hay cambios cutáneos sugerentes de pelagra o deficiencia de riboflavina. El *marasmo* se caracteriza por un grado extremo de caquexia y falla del crecimiento al principio de la lactancia. Por lo general los lactantes marásmicos se destetaron de manera temprana o su madre nunca los amamantó. Son comunes en ambos grupos de niños la apatía y la indiferencia hacia el ambiente combinadas con irritabilidad cuando se les manipula o se les mueve. Los niños son hipoactivos; incluso una vez que reciben la dieta adecuada su tendencia a perseguir los objetos con los ojos es mayor que a moverse. En una etapa de la convalecencia temprana ciertos niños con kwashiorkor pasan por una fase de rigidez y temblor para la que aún no se encuentra una explicación.

Como regla, los signos clínicos de polineuropatía o degeneración combinada subaguda de la médula están ausentes en los niños con DPC. Sin embargo, las pruebas electrofisiológicas pueden descubrir reducción de la velocidad de conducción nerviosa motora y anomalías de la conducción sensitiva (Chopra y col.). Se dice que en los niños con grados graves de DPC pueden hallarse pruebas de mielinización retrasada (persistencia sólo de las fibras mielínicas pequeñas) y desmielinización segmentaria en las biopsias del nervio safeno externo.

Es de gran interés saber si los niños rescatados de estos estados de hiponutrición mediante alimentación apropiada quedan con un encéfalo desarrollado de manera deficiente o lesionado. Este aspecto se estudió con amplitud en muchas especies de animales, así como en seres humanos, mediante métodos clínicos, bioquímicos y neuropatológicos. La bibliografía es muy abundante para revisarla aquí, pero Winick, Birch y colaboradores, Latham, y Dodge y colaboradores ofrecen críticas excelentes.

En contraste con el efecto devastador de la DPC sobre el crecimiento corporal, el peso del encéfalo sólo se reduce un poco. No obstante, con base en los experimentos en perros, cerdos y ratas, es evidente que la desnutrición prenatal y posnatal temprana retrasa la proliferación celular del encéfalo. Todas las células se afectan, aun las de oligodendroglia, con una reducción proporcional de la mielina. Asimismo, el proceso de ramificación dendrítica puede retrasarse a causa de desnutrición temprana. Un número limitado de estudios efectuados en seres humanos sugiere que la DPC tiene un efecto semejante sobre el encéfalo durante los primeros ocho meses de vida. En animales son posibles grados variables de recuperación de los efectos de la desnutrición temprana si la nutrición normal se restablece durante los periodos vulnerables. Es probable que esto también sea cierto para los seres humanos, aunque resulta difícil obtener pruebas al respecto. En todas las series de lactantes

y niños pequeños con desnutrición grave que se observaron durante un periodo de muchos años, una proporción variable quedó incapacitada desde el punto de vista escolar y con retraso mental de grado modesto; sin embargo, la mayoría se recupera (Galler). Por desgracia las consecuencias neurológicas e intelectuales de la DPC desafían la valoración precisa por las dificultades para aislar los efectos de la desnutrición grave de los producidos por infecciones, privación social, deficiencias genéticas y otros factores. La importancia relativa de estos diversos factores aún está en estudio.

Deficiencias nutricionales secundarias a enfermedades del tubo digestivo

El organismo humano no puede sintetizar las vitaminas que se sabe que son esenciales para el funcionamiento normal de los sistemas nerviosos central y periférico. Todas ellas se consumen como una parte esencial de la dieta normal y se absorben en ciertas regiones del tubo gastrointestinal. El deterioro o la falta de absorción por enfermedades del tubo digestivo originan varios síndromes de malabsorción, algunos de los cuales ya se mencionaron, por ejemplo, deficiencia de vitamina E por malabsorción. En estas enfermedades el sitio de bloqueo del transporte desde la luz del intestino varía; puede encontrarse en la superficie de los enterocitos o en su interfaz con los canales linfáticos y los capilares portales.

El cuadro 41-2, que se modificó de Pallis y Lewis, lista las enfermedades por malabsorción y sus relaciones con las anomalías intestinales. La más frecuente de todas estas enfermedades es la celiaca del adulto o esprue no tropical (enteropatía por gluten). En la experiencia de los autores, las complicaciones neurológicas de este trastorno adoptan la forma de una polineuropatía sensitiva simétrica, como se explica en la página 1142. No obstante, se describen otras complicaciones, de manera notable un síndrome cerebeloso progresivo con pérdida de células corticales, de los núcleos dentados y de los núcleos olivares. Los cambios cerebelosos pueden acompañarse de desmielinización simétrica de las columnas posteriores, que produce un trastorno espinocerebeloso semejante al de la deficiencia de vitamina E, pero en el último caso la complementación con vitamina E carece de efectos consistentes. Como se comenta en el capítulo 40, otros han advertido sobre una incidencia alta de depresión y otras alteraciones psiquiátricas en pacientes adultos con esprue celiaco. Asimismo se dice que ocurren convulsiones inexplicables.

La polineuropatía y la degeneración combinada subaguda de la médula espinal que se manifiestan por sí mismas muchos años después de la gastrectomía se encuentran sólo rara vez.

Perkin y Murray-Lyon revisaron en fecha reciente la neurología de la enfermedad gastrointestinal.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS HEREDITARIAS QUE RESPONDEN A LAS VITAMINAS (Véanse cuadro 41-3 y cap. 37)

Aunque el ser humano carece de capacidad para sintetizar las moléculas vitamínicas esenciales, puede emplearlas en una serie de reacciones químicas complejas que se dedican a la absorción intestinal, el transporte en el plasma, la entrada en los organelos de muchos órganos, la activación de las vitaminas en coenzimas y por último su interacción con ciertas proteínas apoenzimáticas específicas. Esto obliga a pensar en otro aspecto de la nutrición en el que una o más de estas etapas del uso de las vitaminas pueden ser defectuosas como resultado de una anomalía genética. Bajo estas últimas circunstancias, los signos de deficiencia vitamínica son resultado no de esta deficiencia en la dieta, sino de un mecanismo de control trastornado de manera genética. En algunos casos el defecto es nada más cuantitativo y la anomalía bioquímica puede superarse cuando el organismo recibe un gran exceso de la vitamina en cuestión. El tipo especial de deficiencia de vitamina E ya mencionado que se debe a una incapacidad hereditaria para incorporar la vitamina dentro de las lipoproteínas también corresponde a este grupo: las enfermedades que por su carácter hereditario ya se describieron en el cap. 37, "Enfermedades metabólicas hereditarias del sistema nervioso". Rosenberg elaboró una lista de las más importantes de estas enfermedades hereditarias que responden a las vitaminas, que los autores simplificaron para el lector interesado en este tema en el cuadro 41-3.

BIBLIOGRAFÍA

Adams RD, Kubik CS: Subacute degeneration of the brain in pernicious anemia. *N Engl J Med* 231:2, 1944.

Agamanolis DP, Chester EM, Victor M, et al: Neuropathology of experimental vitamin B_{12} deficiency in monkeys. *Neurology* 26:905, 1976.

Agamanolis DP, Victor M, Harris JW, et al: An ultrastructural study of subacute combined degeneration of the spinal cord in vitamin B_{12} deficient rhesus monkeys. *J Neuropathol Exp Neurol* 37:273, 1978.

Albin RL, Albers JW, Greenberg HS, et al: Acute sensory neuropathy-neuronopathy from pyridoxine overdosage. *Neurology* 37:1729, 1987.

Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J: Diagnosis of cobalamin deficiencies: I. Usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 34:90, 1990.

Amess JAL, Burman JF, Nancekievill DG, Mollin DL: Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. *Lancet* 2:339, 1978.

Antozzi C, Garavaglia B, Mora M, et al: Late-onset riboflavin-responsive myopathy with combined multiple acyl coenzyme A dehydrogenase and respiratory chain deficiency. *Neurology* 44:2153, 1994.

Bean WB, Hodges RE, Daum KE: Pantothenic acid deficiency induced in human subjects. *J Clin Invest* 34:1073, 1955.

Beck WS: Cobalamin and the nervous system. *N Engl J Med* 318:1752, 1988.

Beck WS: Neuropsychiatric consequences of cobalamin deficiency. *Adv Intern Med* 36:33, 1991.

Behse F , Buchthal F: Alcoholic neuropathy: Clinical, electrophysiological, and biopsy findings. *Ann Neurol* 2:95, 1977.

Biehl JP, Vilter RW: The effect of isoniazid on vitamin B_6 metabolism and its possible significance in producing isoniazid neuritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 85:389, 1954.

Bignami A: Sulle alterazione del corpo calloso e della commissura anteriore ritrovate in un alcoolista. *Policlinico* (sez prat) 14:460, 1907.

Birch HG, Pineiro C, Alcade E, et al: Relation of kwashiorkor in early childhood and intelligence at school age. *Pediatr Res* 5:579, 1971.

Birchfield RE: Postural hypotension in Wernicke's disease: A manifestation of autonomic nervous system involvement. *Am J Med* 36:404, 1964.

Blass JP, Gibson GE: Abnormality of a thiamine-requiring enzyme in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. *N Engl J Med* 297:1367, 1977.

Bomb BS, Bedi HK, Bhatnagar LK: Post-ischaemic paresthesiae in pellagrins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40:265, 1977.

Botez MI, Peyronnard J, Charron L: Polyneuropathies responsive to folic acid therapy, in Botez MI, Reynolds EH (eds): *Folic Acid in Neurology, Psychiatry, and Internal Medicine*. New York, Raven Press, 1979, pp 401–412.

CARMEL R: Subtle and atypical cobalamin deficiency states. *Am J Hematol* 34:108, 1990.

CARMEL R, WATKINS D, GOODMAN SI, ROSENBLATT DS: Hereditary defect of cobalamin metabolism (cb1G mutation) presenting as a neurologic disorder in adulthood. *N Engl J Med* 318:1738, 1988.

CARNEY MWP: Neuropsychiatric disorders associated with nutritional deficiencies. *CNS Drugs* 3:279, 1995.

CARTON H, KAYENBE K, KABEYA, et al: Epidemic spastic paraparesis in Bandundu (Zaire). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:620, 1986.

CHOPRA JS, DHAND UK, MEHTA S, et al: Effect of protein calorie malnutrition on peripheral nerves. *Brain* 109:307, 1986.

CLAYTON PT, SMITH I, HARDING B, et al: Subacute combined degeneration of the cord, dementia, and parkinsonism due to an inborn error of metabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:920, 1986.

COOKE WT, SMITH WT: Neurological disorders associated with adult celiac disease. *Brain* 89:683, 1966.

CRELLIN R, BOTTIGLIERI T, REYNOLDS EH: Folate and psychiatric disorder: Clinical potential. *Drugs* 45:623, 1993.

CUBA NEUROPATHY FIELD INVESTIGATION TEAM: Epidemic optic neuropathy in Cuba—Clinical characterization and risk factors. *N Engl J Med* 333:1176, 1995.

DELAY J, BRION S, ESCOUROLLE R, SANCHEZ A: Rapports entre la degenerescence du corps calleux de Marchiafava-Bignami et la sclerose laminaire corticale de Morel. *Encephale* 49:281, 1959.

DENNY-BROWN DE: The neurological aspects of thiamine deficiency. *Fed Proc* 17(suppl 2):35, 1958.

DODGE PR, PRENSKY AL, FEIGIN R: *Nutrition and the Developing Nervous System*. St Louis, Mosby, 1975.

DONNAL JF, HEINZ ER, BURGER PC: MR of reversible thalamic lesions in Wernicke syndrome. *Am J Neuroradiol* 11:893, 1990.

DREYFUS PM, MONIZ R: The quantitative histochemical estimation of transketolase in the nervous system of the rat. *Biochim Biophys Acta* 65: 181, 1962.

ELVEHJEM CA, MADDEN RJ, STRONG FM, WOOLLEY DW: Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine black tongue. *J Am Chem Soc* 59:1767, 1937.

FINE EJ, HALLETT M: Neurophysiological study of subacute combined degeneration. *J Neurol Sci* 45:331, 1980.

FISHER CM: Residual neuropathological changes in Canadians held prisoners of war by the Japanese. *Can Serv Med J* 11:157, 1955.

FOWDEN L, GARTON GA, MILLS CF: Metabolic and physiological consequences of trace element deficiency in animals and man. *Philos Trans R Soc Lond [Biol]*; 294:1, 1981.

GABSI S, GOUIDER-KHOUJA N, BELAL S, et al: Effect of vitamin E supplementation in patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Eur J Neurol*. 8:477, 2001.

GALLER JR: Malnutrition—A neglected cause of learning failure. *Postgrad Med* 80:225, 1986.

GAMBINI A, FALINI A, MOIOLA L, et al: Marchiafava-Bignami disease: Longitudinal MR imaging and MR spectroscopy study. *Am J Neuroradiol* 24:249, 2003.

GHEZ C: Vestibular paresis: A clinical feature of Wernicke's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32:134, 1969.

GOLDSMITH GA: Niacin-tryptophan relationships in man and niacin requirement. *Am J Clin Nutr* 6:479, 1958.

GOTODA T, ARITA M, ARAI H, et al: Adult-onset spinocerebellar dysfunction caused by a mutation in the gene for the α-tocopherol-transfer protein. *N Engl J Med* 333:1313, 1995.

GREEN R, KINSELLA LJ: Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology* 45:1435, 1995.

HALLERT C, ASTROM J: Psychic disturbances in adult celiac disease: II. Psychological findings. *Scand J Gastroenterol* 17:21, 1982.

HALLERT C, DEEREFELDT T: Psychic disturbances in adult celiac disease: I. Clinical manifestations. *Scand J Gastroenterol* 17:17, 1982.

HARDING AE, MATHEWS S, JONES S, et al: Spinocerebellar degeneration associated with a selective defect of vitamin E absorption. *N Engl J Med* 313:32, 1985.

HARPER C: The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia—A neuropathological study of 131 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:593, 1983.

HAUW J-J, DEBAECQUE C, HAUSSER-HAUW C, SERDARU M: Chromatolysis in alcoholic encephalopathies: Pellagra-like changes in 22 cases. *Brain* 111:843, 1988.

HEMMER B, GLOCKER FX, SCHUMACHER M, et al: Subacute combined degeneration: Clinical, electrophysiologic, and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:822, 1998.

ISHII N, NISHIHARA Y: Pellagra among chronic alcoholics: Clinical and pathological study of 20 necropsy cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:209, 1981.

JANDL JH: Cobalamin deficiency, in Jandl JH (ed): *Blood: Textbook of Hematology*, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1996, pp 259–270.

JEQUIER M, WILDI E: Le syndrome de Marchiafava-Bignami. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 77:393, 1956.

JOLLIFFE N, BOWMAN KM, ROSENBLUM LA, FEIN HD: Nicotinic acid deficiency encephalopathy. *JAMA* 114:307, 1940.

KAWAMURA M, SHIOTA J, YAGISHITA T, HIRAYAMA K: Marchiafava-Bignami disease: Computed tomographic scan and magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 18:103, 1985.

KING LS, MEEHAN MC: Primary degeneration of the corpus callosum (Marchiafava's disease). *Arch Neurol Psychiatry* 36:547, 1936.

KOIKE H, IIJIMA M, SUGIURA M, et al: Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol* 54:19, 2003.

KOPELMAN MD: Two types of confabulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:1482, 1987.

LATHAM MC: Protein-calorie malnutrition in children and its relation to psychological development and behavior. *Physiol Rev* 54:541, 1974.

LAYZER RB: Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet* 2:1227, 1978.

LEVENTHAL CM, BARINGER JR, ARNASON BG, FISHER CM: A case of Marchiafava-Bignami disease with clinical recovery. *Trans Am Neurol Assoc* 90:87, 1965.

LINDENBAUM J, HEALTON EB, SAVAGE DG, et al: Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 318:1720, 1988.

MAIR RG, CAPRA C, MCENTEE WJ, ENGEN T: Odor discrimination and memory in Korsakoff's psychosis. *J Exp Psychol* 6:445, 1980.

MANDEL H, BERNAT M, HAZANI A, NAVEH Y: Thiamine-dependent beriberi in the thalamic-reponsive anemia syndrome. *N Engl J Med* 311:836, 1984.

MARCHIAFAVA E, BIGNAMI A: Sopra un alterazione del corpo calloso osservata in soggetti alcoolisti. *Riv Patol Nerv* 8:544, 1903.

MATSUI SM, MAHONEY MJ, ROSENBERG LE: The natural history of inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med* 308:857, 1983.

MAURITZ KH, DICHGANS J, HUFSCHMIDT A: Quantitative analysis of stance in late cortical cerebellar atrophy of the anterior lobe and other forms of cerebellar ataxia. *Brain* 102:461, 1979.

MINGAZZINI G: *Der Balken*. Berlin, Springer-Verlag, 1922. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 43:183, 189, 1994.

MOREL F: Une forme anatomo-clinique particuliere de l'alcoolisme chronique: Sclerose corticale laminaire alcoolique. *Rev Neurol* 71:280, 1939.

MUKHERJEE AB, SVORONOS S, GHAZANFARI A, et al: Transketolase abnormality in cultured fibroblasts from familial chronic alcoholic men and their male offspring. *J Clin Invest* 79:1039, 1987.

MULLER DPR, LLOYD JK, WOLFF OH: Vitamin E and neurological function. *Lancet* 1:225, 1983.

NELSON JS, FITCH CD, FISHER VW, et al: Progressive neuropathologic lesions in vitamin E deficient rhesus monkey. *J Neuropathol Exp Neurol* 40:166, 1981.

OSUNTOKUN BO: Cassava diet, chronic cyanide intoxication and neuropathy in the Nigerian Africans. *World Rev Nutr Diet* 36:141, 1981.

PALLIS CA, LEWIS PD: *The Neurology of Gastrointestinal Disease*. Philadelphia, Saunders, 1974.

PERKIN CD, MURRAY-LYON I: Neurology and the gastrointestinal system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:291, 1998.

PINCUS JH: Folic acid deficiency: A cause of subacute combined system degeneration, in Botez MI, Reynolds EH (eds): *Folic Acid in Neurology, Psychiatry, and Internal Medicine*. New York, Raven Press, 1979, pp 427–433.

PLANT GT, MTANDA AT, ARDEN GB, JOHNSON GJ: An epidemic of optic neuropathy in Tanzania: Characterization of the visual disorder and associated peripheral neuropathy. *J Neurol Sci* 145:127, 1997.

POTTS AM: Tobacco amblyopia. *Surv Ophthalmol* 17:313, 1973.

RONTHAL M, ADLER H: Motor nerve conduction velocity and the electromyography in pellagra. *S Afr Med J* 43:642, 1969.

ROSENBERG LE: Vitamin-responsive inherited diseases affecting the nervous system, in Plum F (ed): *Brain Dysfunction in Metabolic Disorders*. Vol 53. New York, Raven Press, 1974, pp 263–270.

ROSENBLUM JL, KEATING JP, PRENSKY AL, NELSON JS: A progressive neurologic syndrome in children with chronic liver disease. *N Engl J Med* 304:503, 1981.

SATYA-MURTI S, HOWARD L, KROHEL G, WOLF B: The spectrum of neurologic disorder from vitamin E deficiency. *Neurology* 36:917, 1986.

SCHAUMBURG H, KAPLAN J, WINDEBANK A, et al: Sensory neuropathy from pyridoxine abuse: A new megavitamin syndrome. *N Engl J Med* 309:445, 1983.

SERDARU M, HAUSSER-HAUW C, LAPLANE D, et al: The clinical spectrum of alcoholic pellagra encephalopathy. *Brain* 111:829, 1988.

SHAH DR, SINGH SV, JAIN IL: Neurological manifestations in pellagra. *J Assoc Physicians India* 19:443, 1971.

SHATTUCK GC: Relation of beriberi to polyneuritis from other causes. *Am J Trop Med Hyg* 8:539, 1928.

SHIMOJYO S, SCHEINBERG P, REINMUTH OM: Cerebral blood flow and metabolism in the Wernicke-Korsakoff syndrome. *J Clin Invest* 46:849, 1967.

SOKOL RJ, BUTLER-SIMON N, NEUBI JE, et al: Vitamin E deficiency neuropathy in children with fat malabsorption: Studies in cystic fibrosis and chronic cholestasis. *Ann NY Acad Sci* 570:156, 1989.

SPILLANE JD: *Nutritional Disorders of the Nervous System*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1947.

SPIVAK JL, JACKSON DL: Pellagra: An analysis of 18 patients and a review of the literature. *Johns Hopkins Med J* 140:295, 1977.

STRACHAN H: On a form of multiple neuritis prevalent in the West Indies. *Practitioner* 59:477, 1897.

STRAUSS MB: Etiology of “alcoholic” polyneuritis. *Am J Med Sci* 189: 378, 1935.

SWANK RL, ADAMS RD: Pyridoxine and pantothenic acid deficiency in swine. *J Neuropathol Exp Neurol* 7:274, 1948.

SYDENSTRICKER VP, SCHMIDT HL JR, FULTON MC, et al: Treatment of pellagra with nicotinic acid: Observations in 45 cases. *South Med J* 31: 1155, 1938.

TERRIS M (ed): *Goldberger on Pellagra*. Baton Rouge, LA, Louisiana State University Press, 1964.

TORVIK A, LINDBOE CF, ROGDE S: Brain lesions in alcoholics: A neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:233, 1982.

TRABER MG, SOKOL RJ, BURTON GW, et al: Impaired ability of patients with familial isolated vitamin E deficiency to incorporate α-tocopherol into lipoproteins secreted by the liver. *J Clin Invest* 85:397, 1990.

VARNET O, DE SEZE J, SOTO-ARES G, et al: Encéphalopathie de Gayet-Wernicke: Intérêt diagnostique et pronostique de l’Imagerie par Résonance Magnétique. *Rev Neurol*. 158:1181, 2002.

VICTOR M: MR in the diagnosis of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Am J Neuroradiol* 11:895, 1990.

VICTOR M: Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism, in Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R (eds): *Peripheral Neuropathy*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1984, pp 1899–1940.

VICTOR M: Tobacco amblyopia, cyanide poisoning and vitamin B_{12} deficiency: A critique of current concepts, in Smith JL (ed): *Miami Neuroophthalmology Symposium*. Vol 5. Hallandale, FL, Huffman, 1970, pp 33–48.

VICTOR M, ADAMS RD: Neuropathology of experimental vitamin B_6 deficiency in monkeys. *Am J Clin Nutr* 4:346, 1956.

VICTOR M, ADAMS RD: On the etiology of the alcoholic neurologic diseases with special reference to the role of nutrition. *Am J Clin Nutr* 9: 379, 1961.

VICTOR M, ADAMS RD, COLLINS GH: *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1989.

VICTOR M, ADAMS RD, MANCALL EL: A restricted form of cerebellar degeneration occurring in alcoholic patients. *Arch Neurol* 1:577, 1959.

VICTOR M, LAURENO R: Neurologic complications of alcohol abuse: Epidemiologic aspects, in Schoenberg BS (ed): *Advances in Neurology*. Vol 19. New York, Raven Press, 1978, pp 603–617.

VICTOR M, MANCALL EL, DREYFUS PM: Deficiency amblyopia in the alcoholic patient: A clinicopathologic study. *Arch Ophthalmol* 64:1, 1960.

VICTOR M, YAKOVLEV PI: S. S. Korsakoff’s psychic disorder in conjunction with peripheral neuritis: A translation of Korsakoff’s original article with brief comments on the author and his contribution to clinical medicine. *Neurology* 5:394, 1955.

VILTER RW, MUELLER JF, GLAZER HS, et al: The effect of vitamin B_6 deficiency induced by desoxypyridoxine in human beings. *J Lab Clin Med* 42:335, 1953.

WINDEBANK AJ: Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism, in Dyck PJ, Thomas PK, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 1310–1321.

WINICK M: *Malnutrition and Brain Development*. New York, Oxford University Press, 1976.

CAPÍTULO 42

ALCOHOL Y ALCOHOLISMO

En la sociedad moderna la intemperancia en el consumo de alcohol produce muchos problemas, cuya importancia puede juzgarse a partir de la atención constante que recibe en las publicaciones contemporáneas, sea literarias o científicas. Estos problemas pueden dividirse en tres categorías: psicológica, médica y sociológica. El principal problema psicológico consiste en saber por qué la persona bebe en exceso, a menudo por completo consciente de que su acción tendrá como resultado lesión física e incluso la muerte. El problema médico abarca todos los aspectos de la habituación al alcohol, así como las enfermedades que resultan de su abuso. El problema sociológico se refiere a los efectos de la ingestión sostenida de bebidas alcohólicas sobre el trabajo, la familia y la comunidad del paciente. Los datos que proporciona la *Secretary of Health and Human Services* —según los cuales hasta 40% de los individuos con padecimientos médicos y quirúrgicos presenta problemas relacionados con el alcohol y que éstos representan 15% de todo el gasto total en salud (que en 1995 se calculó en 150 mil millones de dólares)— permiten delinear una idea de la magnitud de esta problemática.

No es posible separar uno del otro los problemas que origina el consumo excesivo; en consecuencia, el médico debe tener experiencia en todos los apectos de este tema. Muchas veces se requiere internamiento en una unidad de "destoxificación", un hospital general o una instalación psiquiátrica, según sea la naturaleza del trastorno clínico, y el clínico debe depender entonces de la ayuda de oficinas sociales a fin de ayudar al paciente o sus familiares.

La causa del alcoholismo aún no se aclara, aunque factores ambientales, culturales y genéticos contribuyen con toda claridad en ciertos grupos de personas. No está demostrado que un tipo específico de personalidad permita prever quién se volverá adicto al alcohol y quién no. De igual modo, todavía no se identifica ningún aspecto particular del metabolismo del alcohol que explique el desarrollo de la adicción en algunos individuos y no en otros, con la excepción posible de la deshidrogenasa de aldehído (véase más adelante). Algunas personas beben en exceso y se vuelven alcohólicas en respuesta a algún problema personal o familiar que las trastorna de manera profunda, pero muchas no lo hacen. El alcoholismo puede desarrollarse como reacción a una enfermedad depresiva, más a menudo en mujeres y menos en varones, pero la depresión es consecuencia del alcoholismo con una frecuencia mucho mayor. Sin duda, las influencias sociales y culturales son importantes en la génesis del alcoholismo, como lo evidencia, por ejemplo, la incidencia notablemente elevada de alcoholismo y problemas con la bebida en las poblaciones indias o esquimales estadounidenses, y en la disparidad de la prevalencia del alcoholismo dentro de una misma comunidad en diversos grupos étnicos. Sin embargo, ningún grupo étnico o racial o clase social o económica están exentos del alcoholismo. Los artículos de Schuckit y Mello, que se listan en la bibliografía, ofrecen revisiones críticas de las múltiples teorías etiológicas.

Se ha reconocido de forma amplia la importancia de los factores genéticos como causantes del alcoholismo. Goodwin y colaboradores estudiaron a 55 varones daneses cuyos padres biológicos eran alcohólicos y a 55 sujetos testigo cuyos padres biológicos no lo eran. Todos los individuos fueron adoptados antes de las cinco semanas de edad y no conocían a sus padres biológicos. Veinte por ciento de los descendientes de padres biológicos alcohólicos, pero sólo 5% de los sujetos testigo, se había vuelto alcohólico entre los 25 y 29 años de edad. Un estudio de adopción sueco (Bohman) y otro efectuado en Estados Unidos (Cadoret y col.) corroboraron estas observaciones. Los estudios familiares descubren un incremento de tres a cuatro veces en el riesgo de alcoholismo en los hijos e hijas de alcohólicos, y los estudios en gemelos demuestran una tasa de concordancia dos veces mayor para el alcoholismo en las parejas monocigóticas respecto de las dicigóticas. Los detalles de estos estudios pueden encontrarse en las amplias revisiones de la genética del alcoholismo de Grove y Cadoret y la de Schuckit. La búsqueda de un rasgo biológico, o marcador, que identifique a los sujetos que son genéticamente vulnerables al desarrollo de alcoholismo prosigue, pero hasta la fecha ninguno ha sido práctico o sensible lo suficiente para identificar a todas estas personas (Reich).

Varias encuestas sugieren una tasa de dependencia al alcohol de 3 a 5.5% de adultos. En Estados Unidos es posible atribuir un mínimo de 3% de muertes a causas relacionadas con el alcohol. Más notable aún, pero no menos sorprendente, es el hecho de que la intoxicación alcohólica origina cerca de 45% de los accidentes mortales en vehículos de motor y 22% de los que ocurren en el manejo de botes. Se requiere poca imaginación para concebir los estragos provocados por el alcohol en términos de disminución de la productividad, incremento de la incidencia de suicidios, accidentes, delitos, enfermedades mentales y físicas, y desintegración de la vida familiar.

FARMACOLOGÍA Y CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS

El alcohol etílico, o etanol, es el ingrediente activo de la cerveza, el vino, el whisky, la ginebra, el brandy y otras bebidas alcohólicas menos comunes. Además, los licores más potentes contienen éteres enánticos, que confieren sabor pero carecen de propiedades farmacológicas importantes, e impurezas como el alcohol amílico y el acetaldehído, que actúan como el alcohol pero son más tóxicas. Al contrario de la opinión popular, en relación con la prevención de la enfermedad de Wernicke, el contenido de vitaminas B en la cerveza y otras bebidas estadounidense es tan bajo que tiene escaso valor nutricional (Davidson).

El alcohol se metaboliza sobre todo por oxidación y menos de 10% se excreta sin modificación química por la orina, la transpiración y el aliento. La energía liberada por la oxidación del alcohol (7 kcal/g) puede utilizarse en forma tan completa como la derivada del metabolismo de otros carbohidratos. Sin embargo, las calorías por alcohol carecen de nutrientes, como proteínas y vitaminas, y no pueden utilizarse en la reparación de tejidos dañados. Con excepción del alcohol, que lo metaboliza la deshidrogenasa de alcohol en la pared gástrica, todo el alcohol que se consume se desplaza por el sistema porta al hígado, en donde varios sistemas enzimáticos pueden oxidar el alcohol de manera independiente en acetaldehído. Los más importantes de ellos, que oxidan 80 a 90% del alcohol *in vivo*, son la deshidrogenasa de alcohol (ADH) y sus isoenzimas. Esta reacción conduce a la formación de acetaldehído y la reducción de NAD en NADH. Una segunda vía menos importante incluye una catalasa, localizada en los peroxisomas y mitocondrias; una tercera vía utiliza el "sistema microsómico de oxidación del alcohol", que se localiza en particular en los microsomas del retículo endoplásmico. Aún no se establecen los detalles del proceso por el que se metaboliza el acetaldehído. Es muy probable que se convierta en acetato por acción de la deshidrogenasa de aldehído. El acetaldehído tiene varios efectos bioquímicos únicos que no produce el alcohol solo. Las personas que se ruborizan con facilidad después de consumir alcohol (chinos, japoneses y otros asiáticos)

difieren de "los que no se ruborizan" respecto del metabolismo del acetaldehído en lugar del metabolismo del alcohol. La reacción del rubor se ha rastreado hasta una deficiencia de actividad de la deshidrogenasa de aldehído (Harada y col.). Se cree que la tasa baja de alcoholismo en asiáticos se relaciona con la reacción de rubor (que es, en efecto, una reacción de alcohol-disulfiram modificada; véase más adelante), pero es difícl que éste sea el caso, ya que los indios estadounidenses, un grupo con una incidencia elevada de alcoholismo, muestran la misma reacción.

Para todas las finalidades prácticas, una vez que la absorción termina y se establece un equilibrio con los tejidos, *el etanol se oxida a una tasa constante*, *independiente de su concentración en la sangre* (cerca de 150 mg de alcohol por kilogramo de peso corporal por hora o alrededor de 29.5 ml de whisky de 45° GL por hora). En realidad se metaboliza un poco más de alcohol por hora cuando las concentraciones iniciales son muy altas y el consumo repetido de alcohol puede facilitar su metabolismo, pero estos incrementos tienen poca importancia clínica. En contraste, la tasa de oxidación del acetaldehído no depende de su concentración en los tejidos. Este hecho tiene relevancia en relación con el fármaco disulfiram, que actúa mediante la elevación de la concentración tisular necesaria para el metabolismo de cierta cantidad de acetaldehído por unidad de tiempo. El paciente que ingiere disulfiram y alcohol acumula una cantidad extraordinaria de acetaldehído, lo que le produce náuseas, vómitos e hipotensión, algunas veces de grado muy intenso e incluso mortal. Algunos otros fármacos —de manera notable, sulfonilureas, metronidazol y furazolidona— tienen efectos semejantes a los del disulfiram pero son menos potentes.

El alcohol actúa en forma directa sobre las membranas neuronales de una manera semejante a como lo hacen los anestésicos generales. Estos agentes, así como los barbitúricos y las benzodiacepinas, son liposolubles y se cree que producen sus efectos al disolverse en las membranas celulares (en relación directa con el grado de su solubilidad en lípidos). Con el consumo continuo de alcohol, las membranas neuronales se vuelven más rígidas y resistentes al efecto fluidificante del alcohol (Chin y Goldstein; Harris y col.). Sin embargo, es poco probable que estos cambios en las propiedades físicas de las membranas celulares sean suficientes por sí mismos para alterar la función celular. Quizá tengan mayor importancia los efectos del alcohol sobre los sistemas receptores de la membrana que regulan los canales de iones, en particular los canales del cloruro y el calcio. Un sitio probable que se relaciona con los efectos tóxicos agudos del alcohol es un receptor del neurotransmisor inhibitorio ácido gammaaminobutírico (GABA) y su canal de iones de cloruro relacionado. Los antagonistas de las benzodiacepinas parecen bloquear la potenciación del alcohol por el flujo de cloruro que induce el GABA. Al igual que el cloruro del GABA, los receptores del *N*-metil-D-aspartato (NMDA), que transducen las señales que emite el glutamato (transmisor excitatorio principal del encéfalo), son sensibles a las concentraciones en extremo bajas de alcohol. Se cuenta también con pruebas de que el alcohol potencia de manera selectiva las corrientes de iones del receptor 5-HT3 de la 5-hidroxitriptamina y se cree que la actividad de este receptor participa en la necesidad de buscar alcohol y drogas y la adicción misma.

El efecto de la administración crónica de alcohol consiste en incrementar el número de canales del calcio neuronales en la membrana celular; más aún, los bloqueadores del canal del calcio que el paciente recibe durante la administración crónica de alcohol previenen el aumento de los canales del calcio neuronales y el desarrollo de tolerancia al alcohol (Dolin y Little). Little y colaboradores demostraron la importancia de estos hallazgos: mostraron que los bloqueadores de los canales del calcio, administrados a animales intoxicados de manera crónica tras la abstinencia, inhiben las convulsiones que causa esta última.

Desde luego, los mecanismos moleculares que participan en la génesis de la intoxicación por alcohol y la tolerancia a éste son mucho más complejos de lo que las observaciones anteriores podrían indicar (véanse las revisiones de Charness y de Samson y Harris). La bibliografía actual referente a este tema es numerosa y muchas veces contradictoria. Aún no se establece un concepto unificado de la función de los neurotransmisores y sus receptores y moduladores en la producción de la intoxicación por alcohol y la tolerancia. La función de los mensajeros celulares internos, que llaman la atención en el campo de las adicciones, se encuentra bajo investigación.

El alcohol no funciona como estimulante del sistema nervioso central (CNS), sino como depresor. Al parecer, algunos de los efectos tóxicos tempranos del alcohol, como locuacidad, agresividad, actividad excesiva e incremento de la excitabilidad eléctrica de la corteza cerebral (todos sugestivos de estimulación cerebral), se deben a la inhibición de ciertas estructuras subcorticales (tal vez la formación reticular de la parte alta del tallo cerebral) que de ordinario modulan la actividad de la corteza cerebral. Asimismo, la hiperactividad inicial de los reflejos tendinosos puede representar una liberación transitoria de las motoneuronas espinales en relación con los centros inhibitorios superiores. Sin embargo, con cantidades crecientes de alcohol la acción depresora se extiende para abarcar también las neuronas corticales y otras del tallo cerebral y espinales. El alcohol afecta en forma adversa todas las funciones motoras, el simple mantenimiento de la bipedación, el control del habla y los movimientos oculares o las habilidades motoras muy organizadas y complejas. Los movimientos para la ejecución de estos actos no sólo se tornan más lentos, sino que además son más imprecisos y ocurren al azar y, por lo tanto, están menos adaptados para el logro de finalidades específicas.

Además, el alcohol trastorna la eficiencia de la función mental al interferir con la rapidez de percepción y la capacidad para persistir en el procesamiento mental. El proceso de aprendizaje se enlentece y es menos eficaz. La facilidad para formar relaciones, ya sea de palabras o figuras, y la capacidad para prestar atención, mantenerla y concentrarse se atenúan. El sujeto es menos versátil para pasar por nuevas líneas apropiadas en relación con el problema que enfrenta. Por último, el alcohol trastorna las facultades de juicio y discriminación y, en última instancia, la capacidad para pensar y razonar con claridad.

Hace muchos años Miles elaboró una escala que relaciona los diversos grados del trastorno funcional con las concentraciones sanguíneas de alcohol en personas *no habituadas* a éste. A una concentración sanguínea de alcohol de 30 mg/100 ml se observó euforia leve y a una de 50 mg/100 ml incoordinación ligera. La ataxia era franca cuando la concentración alcanzó 100 mg/100 ml; a 200 mg/100 ml hubo confusión y reducción del nivel de actividad mental; a 300 mg/100 ml los sujetos se encontraron estuporosos; y el nivel de 400 mg/100 ml —acompañado por anestesia profunda— fue en potencia letal. Estas cifras son válidas en tanto el contenido del alcohol en la sangre se incremente de modo sostenido durante un periodo de dos horas.

Tolerancia Debe insistirse en que una escala como la anterior casi carece de valor en el paciente alcohólico crónico puesto que no toma en cuenta la adaptación del organismo al alcohol, es decir, el fenómeno de tolerancia. Se sabe que la persona habituada puede beber más y exhibir menos efectos que el bebedor moderado o el sujeto abstemio. Este fenómeno explica las cantidades sorprendentemente grandes de alcohol que el bebedor crónico puede consumir sin mostrar signos notorios de embriaguez. Los alcohólicos de aspecto sobrio pueden tener concentraciones sanguíneas de alcohol de 400 a 500 mg/100 ml. Siempre debe considerarse el aspecto de la tolerancia cuando se juzgue la importancia de una sola cuantificación de la concentración sanguínea de alcohol como índice de la capacidad funcional.

Los mecanismos que subyacen a la tolerancia apenas empiezan a comprenderse. Se cuenta con pocas pruebas de que el aumento del metabolismo del alcohol pueda explicar en forma adecuada el grado de tolerancia que se observa en los sujetos alcohólicos. Un incremento del grado de adaptación neuronal al alcohol es una

explicación más probable. Como se mencionó antes, los factores que participan en este proceso de adaptación son la creciente resistencia de las membranas neuronales a los efectos "fluidificantes" del alcohol y un aumento del número de canales del calcio en las membranas celulares neuronales.

EFECTOS CLÍNICOS DEL ALCOHOL SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

El alcoholismo se acompaña de un gran número de trastornos neurológicos. El factor común a todos ellos es, por supuesto, el abuso de alcohol, pero el mecanismo por el que éste produce sus efectos varía de manera notable de un grupo de trastornos a otro y en muchos casos, como se comentó en el capítulo anterior, el problema esencial es una carencia nutricional. La clasificación siguiente se basa en su mayor parte en mecanismos conocidos.

I. Intoxicación por alcohol: embriaguez, coma, excitación ("intoxicación patológica"), "lagunas mentales".
II. Síndrome de abstinencia o supresión: temblor, alucinosis, convulsiones, *delirium tremens*.
III. Enfermedades nutricionales del sistema nervioso secundarias al alcoholismo (cap. 41).
   A. Síndrome de Wernicke-Korsakoff
   B. Polineuropatía.
   C. Neuropatía óptica ("ambliopía por tabaco y alcohol").
   D. Pelagra.
IV. Enfermedades de patogenia incierta relacionadas con el alcoholismo.
   A. Degeneración cerebelosa.
   B. Enfermedad de Marchiafava-Bignami.
   C. Mielinólisis pontina central.
   D. Miopatía y cardiomiopatía "alcohólicas".
   E. Demencia alcohólica.
   F. Atrofia cerebral.
V. Síndrome de alcoholismo fetal.
VI. Trastornos neurológicos que acompañan a la cirrosis y las derivaciones portosistémicas de sangre (cap. 40).
   A. Estupor y coma hepáticos.
   B. Degeneración hepatocerebral crónica.
VII. Lesiones traumáticas del encéfalo consecutivas a intoxicación: hematoma subdural, contusión cerebral, etcétera.

Intoxicación por alcohol

Las manifestaciones usuales de la intoxicación que el alcohol produce son un lugar tan común que en realidad no requieren muchas palabras más. Consisten en grados variables de regocijo y excitación, pérdida de la autocrítica, conducta irregular, locuacidad y habla arrastrada, incoordinación de los movimientos y la marcha, irritabilidad, somnolencia y, en los casos avanzados, estupor y coma. Existen varios tipos *complicados* de intoxicación por alcohol, que se consideran más adelante.

Intoxicación patológica A pesar de lo que se dijo antes, en raras ocasiones el alcohol tiene un efecto excitatorio más que sedante. En el pasado esta reacción se conocía como *intoxicación patológica* o *complicada* y *estado paranoide alcohólico agudo*. Puesto que todas las formas de intoxicación son patológicas, *intoxicación atípica* o *intoxicación alcohólica idiosincrática* son designaciones más apropiadas. No obstante, aún se emplea con amplitud el término *intoxicación patológica*. Los límites de este síndrome aún no se establecen. En el pasado las formas variantes del *delirium tremens* y los fenómenos epilépticos, así como la conducta psicopática y delictiva, se incluían de manera indiscriminada. Ahora el término se usa en general para designar las explosiones de furia ciega y conducta agresiva y destructiva. A menudo se logra someter al paciente con grandes dificultades. El ataque termina con sueño profundo, que sobreviene de manera espontánea o en respuesta a la sedación; al despertar, el individuo no recuerda lo que sucedió. Se conocen también grados menores en los que el paciente, después de tomar varias copas, comete indiscreciones sociales graves en forma repetida. Al parecer, esta reacción puede seguir a la ingestión de una cantidad pequeña de alcohol, pero en la experiencia de los autores la cantidad siempre ha sido sustancial. A diferencia de las formas ordinarias de intoxicación por alcohol y abstinencia, esta variante atípica no ha podido producirse en sujetos de experimentación y el diagnóstico depende de los criterios arbitrarios ya mencionados.

La intoxicación patológica se ha atribuido a muchos factores, pero no hay datos importantes que apoyen cualquiera de ellos. Sin embargo, es posible una analogía entre la intoxicación patológica y la reacción paradójica algunas veces consecutiva a la administración de barbitúricos u otros fármacos sedantes. Los pocos pacientes atendidos por los autores, sobre todo varones jóvenes en edad escolar o apenas mayores, han sido dóciles y en apariencia bien ajustados cuando no beben. Por lo general, han evitado el alcohol después de un primer episodio de esta naturaleza, pero hay excepciones.

Los principales trastornos que deben diferenciarse de la intoxicación patológica son convulsiones del lóbulo temporal, que de manera ocasional se presentan como brotes de furia y violencia, y los episodios excesivos de violencia que caracterizan la conducta de ciertos sociópatas. En estos casos puede ser difícil el diagnóstico y depende de la obtención de las otras manifestaciones de epilepsia del lóbulo temporal o sociopatía. Más adelante se comenta el tratamiento.

"Lagunas mentales" alcohólicas En el lenguaje del alcohólico el término *laguna mental* se refiere a un intervalo, durante un periodo de intoxicación grave, del cual el paciente no tiene recuerdos cuando está sobrio, aunque según la observación de otros, el estado del conocimiento no estaba alterado en grado considerable durante dicho periodo. Sin embargo, no suele efectuarse una valoración sistemática de la función mental durante el periodo amnésico. Algunas observaciones indican que se deteriora la memoria de corto término (retentiva), en lugar de la memoria inmediata o de largo plazo; esta característica y la amnesia subsecuente del episodio semejan un poco el trastorno conocido como *amnesia global transitoria* (pág. 379), pero sin el interrogatorio incesante y la capacidad en actividades mentales no relacionadas con la memoria que caracterizan a esta última.

La ocurrencia de lagunas mentales es un indicador temprano y grave del desarrollo de adicción al alcohol. En la experiencia de los autores las lagunas mentales pueden aparecer en cualquier momento durante la evolución del alcoholismo, incluso durante la primera experiencia con la bebida y desde luego se observan en personas que nunca se vuelven alcohólicas. Los hechos sobresalientes son cierto grado de intoxicación que interfiere con el registro de los acontecimientos y la formación de memorias o recuerdos durante el periodo de intoxicación y una cantidad de alcohol ingerido en el consumo social moderado que rara vez produce este efecto.

Estupor y coma alcohólicos Como ya se indicó, los síntomas de la intoxicación alcohólica son resultado de la acción depresora del alcohol sobre las neuronas cerebrales y espinales. En ese sentido, el alcohol actúa sobre las células nerviosas de una manera semejante a los anestésicos generales. Sin embargo, a diferencia de estos últimos, el margen entre la dosis de alcohol que produce anestesia quirúrgica y la que deprime de manera peligrosa la respiración es muy estrecho, lo cual añade un elemento de urgencia al diagnóstico y el tratamiento de la narcosis alcohólica. Asimismo, el clínico

debe estar alerta ante la posibilidad de que los barbitúricos u otros fármacos sedantes e hipnóticos potencien los efectos depresores del alcohol. Una de las situaciones más traicioneras es la lesión traumática del encéfalo complicada por intoxicación, una circunstancia susceptible de interpretarse de modo erróneo por la causa principal incierta del estupor o coma.

Tratamiento de la intoxicación alcohólica grave El coma por intoxicación alcohólica es una urgencia médica. El principal objeto del tratamiento es evitar la depresión respiratoria y sus complicaciones, como se describe en el capítulo 17. Hay que disminuir la concentración sanguínea de alcohol a la brevedad posible. La administración antes recomendada de fructosa o insulina y glucosa con este propósito tiene poco valor. Los fármacos analépticos como las anfetaminas y diversas mezclas de cafeína y picrotoxina son antagonistas del alcohol sólo porque en realidad son estimulantes corticales cerebrales poderosos y excitantes globales del sistema nervioso y no aceleran la oxidación del alcohol. El empleo de hemodiálisis debe considerarse en los pacientes comatosos con concentraciones sanguíneas de alcohol muy elevadas (>500 mg/100 ml), en particular si se acompañan de acidosis, y en los que ingirieron al mismo tiempo metanol o etilenglicol, o alguna otra sustancia dializable. En la *intoxicación patológica* quizá sea necesario utilizar restricciones y administrar por vía parenteral diacepam (5 a 10 mg) o haloperidol (2 a 5 mg), que se repiten una vez después de 30 a 40 minutos, si es necesario.

Alcoholes metílico, amílico e isopropílico y etilenglicol El envenenamiento con alcoholes distintos al etílico es más o menos raro. El *alcohol amílico* (aceite de fusel) y el *alcohol isopropílico* se emplean en los solventes industriales y en la elaboración de los barnices, lacas y productos farmacéuticos; además, el alcohol isopropílico para efectuar fricciones puede adquirirse con facilidad. Una intoxicación puede ocurrir después de ingerir estos alcoholes o inhalar sus vapores. Los efectos de ambos son muy similares a los del alcohol etílico, pero mucho más tóxicos.

El *alcohol metílico* (metanol, alcohol de madera) es un componente de los anticongelantes y muchos combustibles y se emplea en la elaboración de formaldehído, como un solvente industrial y como adulterante de las bebidas alcohólicas, estas últimas las productoras más frecuentes de intoxicación por alcohol metílico. La oxidación del alcohol metílico hasta formaldehído y ácido fórmico se efectúa con cierta lentitud; por consiguiente, los signos de intoxicación no aparecen por varias horas o quizá se retrasen un día o más. Muchos de los efectos tóxicos son similares a los del alcohol etílico, pero además el envenenamiento grave por alcohol metílico puede generar grados notables de acidosis (con brecha aniónica). Sin embargo, las características distintivas de esta intoxicación son daño de las células ganglionares de la retina —que da lugar a escotomas y grados variables de ceguera, pupilas dilatadas no reactivas y edema de la retina— y degeneración bilateral del putamen, visible con facilidad en estudios de tomografía por computadora (CT). Quienes sobreviven pueden quedar ciegos o, menos a menudo, sufren necrosis putamínica y distonía o enfermedad de Parkinson (McLean y col.). El aspecto más importante del tratamiento es la administración intravenosa de grandes cantidades de bicarbonato de sodio a fin de revertir la acidosis. Suelen ser coadyuvantes útiles hemodiálisis y el 4-metilpirazol (véase más adelante) por el ritmo lento de oxidación del metanol.

El *etilenglicol*, un alcohol alifático, es un solvente industrial que se emplea a menudo y es el constituyente principal de los anticongelantes. En ocasiones, los alcohólicos de los barrios bajos lo consumen en esta última forma (5 000 casos de envenenamiento por año en Estados Unidos) con resultados muy negativos. Al principio, el paciente sólo parece estar ebrio, pero tras un periodo de cuatro a 12 horas, se desarrolla hiperventilación y acidosis metabólica grave, seguidas en una sucesión rápida por confusión, convulsiones, coma e insuficiencia renal. La linfocitosis del CSF es una característica primordial. La acidosis metabólica se debe a que la deshidrogenasa del alcohol convierte al etilenglicol en ácido glicólico y por tanto *produce una brecha aniónica* que refleja la presencia de esta sustancia en la sangre. (La brecha aniónica se ha definido en diferentes formas, pero la más conveniente es la diferencia entre el ion Na^+ y la suma de iones negativos, Cl^- más HCO_3^- [para este último se utiliza el CO_2 venoso]; un valor mayor de 12 se considera una brecha.) La causa de la toxicidad renal es menos clara, tal vez se deba a la formación de oxalato a partir de glicolato y al depósito de cristales de oxalato en los túbulos renales. Éstos aparecen en la orina y algunas veces en el CSF, por lo que tienen utilidad diagnóstica. Hasta hace relativamente poco tiempo la terapéutica del envenenamiento con etilenglicol consistía en hemodiálisis y administración intravenosa de bicarbonato de sodio y etanol, este último a manera de sustrato competitivo para la deshidrogenasa de alcohol. Sin embargo, el uso de etanol en este régimen es problemático. Baud y colaboradores, y en fecha más reciente Brent y colaboradores y Jacobsen, sugieren la administración intravenosa de 4-metilpirazol (fomepizol), que es un inhibidor mucho más eficaz de la deshidrogenasa de alcohol que el propio alcohol. También recomiendan esta forma de tratamiento para el envenenamiento con metanol.

Algunos de los pacientes que se recuperan de los efectos renales y metabólicos conservan defectos múltiples de los nervios craneales, en particular el séptimo y el octavo. Estas últimas anomalías se desarrollan seis a 18 días después de la ingestión del etilenglicol y se atribuyen al depósito de cristales de oxalato a lo largo de las porciones subaracnoideas de los nervios afectados (Spillane y col.).

Síndrome de abstinencia o supresión

Bajo este título se incluye al complejo sintomático caracterizado por temblores, alucinaciones, convulsiones, confusión e hiperactividad psicomotora y vegetativa. Aunque el factor más franco en la producción de estos síntomas es un periodo sostenido de ebriedad crónica, sólo es observable después de un *periodo de abstinencia relativa o absoluta* de alcohol y por ello la designación de síndrome de *abstinencia* o *supresión*. La figura 42-1 ilustra este concepto. Cada una de las manifestaciones principales del síndrome de abstinencia puede ocurrir en forma más o menos pura y así se describen, pero suele sobrevenir en diversas combinaciones. Los síntomas principales de la abstinencia se observan sobre todo en el bebedor periódico, aunque el bebedor constante no es inmune si deja de beber por algún motivo. El síndrome con todos los signos mencionados se denomina *delirium tremens*.

Temblores y síntomas acompañantes Los temblores son la manifestación más frecuente del síndrome de abstinencia y a menudo se conocen en el lenguaje popular como “sacudidas” o “escalofrío”, en combinación con irritabilidad general y síntomas digestivos, en particular náuseas y vómitos. Estos síntomas aparecen por primera vez tras varios días de ingerir alcohol, casi siempre por la mañana, después de una noche de abstinencia. El paciente “tranquiliza sus nervios” con unas cuantas copas y después queda en condiciones de beber durante el resto del día sin grandes molestias. Los síntomas vuelven en las mañanas sucesivas con gravedad creciente. La duración de la borrachera de este tipo varía en grado considerable. Después los síntomas aumentan de manera notable y llegan a su intensidad máxima 24 a 36 horas después de interrumpir por completo la ingestión de alcohol. El aspecto más franco de la enfermedad es el *temblor generalizado*.

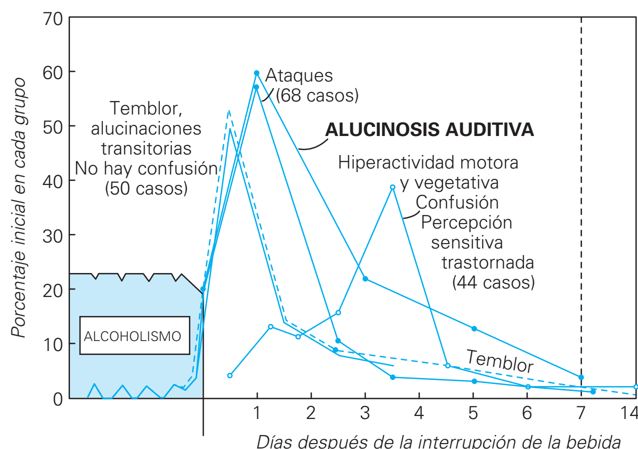


Figura 42-1. Relaciones de los trastornos neurológicos agudos con la interrupción de la bebida. El periodo de alcoholismo sombreado se acortó de manera notable y no se expresa en términos cuantitativos. La escotadura periódica en la línea basal representa los temblores, las náuseas y los otros fenómenos que ocurren después de una noche de sueño. Las relaciones temporales de los diversos grupos de síntomas con la abstinencia se explican en el texto. (Adaptada con autorización a partir de Victor M, Adams RD: The effect of alcohol on the nervous system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 32:526, 1953.)

Es de frecuencia rápida (6 a 8 Hz), ligeramente irregular y de gravedad variable, y tiende a disminuir cuando el sujeto se encuentra en un ambiente tranquilo y a incrementarse con la actividad motora o la tensión emocional. El temblor puede ser tan violento que el individuo no puede mantenerse de pie sin ayuda, hablar con claridad o comer sin que lo asistan. En ocasiones hay pocas pruebas objetivas del temblor y el individuo se queja sólo de que "se sacude por dentro".

La tez rubicunda, la anorexia, la taquicardia y el temblor ceden en gran medida en unos cuantos días, pero la tendencia a sobresaltarse con facilidad y las sacudidas de los movimientos pueden persistir durante una semana o más y quizá la sensación de incomodidad del paciente no lo abandone por completo durante 10 a 14 días. Según Porjesz y Begleiter, ciertas anomalías electrofisiológicas (disminución de las amplitudes de los potenciales sensitivos evocados y latencias prolongadas y las velocidades de conducción de los potenciales auditivos del tallo cerebral) persisten mucho después que las anomalías clínicas desaparecen.

Alucinosis Los síntomas de trastornos de la percepción ocurren en cerca de la cuarta parte de los individuos temblorosos hospitalizados. El paciente puede quejarse de "malos sueños" —crisis de pesadillas relacionadas con trastornos del sueño— que encuentra difíciles de separar de las experiencias reales. Puede interpretar de manera errónea los sonidos y las sombras o quizá los objetos familiares se deformen y adopten formas irreales (ilusiones). También puede haber más alucinaciones francas, que son de tipo puramente visual, visual y auditivo mixtos, táctiles u olfatorio, en este orden de frecuencia. Se cuenta con pocas pruebas en favor de la creencia popular de que ciertas alucinaciones visuales (sabandijas, elefantes de color rosa) son específicas del alcoholismo. En realidad, las alucinaciones abarcan todo el espectro de la experiencia visual. Más a menudo son animadas que inanimadas; pueden aparecer personas o animales en forma aislada o en conjuntos, encogidos o aumentados de tamaño, naturales y placenteros o deformados, repugnantes o aterradores. Las alucinaciones pueden ser un fenómeno aislado que dura unas cuantas horas y aparecen en forma tardía junto con otros signos de abstinencia.

Alucinaciones auditivas agudas y crónicas Un tipo especial de psicosis alcohólica, que consiste en alucinosis auditiva más o menos pura, se reconoce desde hace muchos años. Kraepelin se refirió a tal estado como "locura alucinatoria de los borrachos" o "manía alcohólica". Victor y Hope elaboraron un informe de 75 casos. Al principio la característica central de la enfermedad es la ocurrencia de alucinaciones auditivas a pesar de un sensorio por lo demás claro; es decir, los pacientes no están desorientados ni obnubilados y tienen la memoria intacta. Las alucinaciones pueden adoptar la forma de sonidos no estructurados, como zumbidos, campanilleo, disparos de arma de fuego o chasquidos (alucinaciones elementales de Bleuler), o tener una cualidad musical, como un murmullo o un canto de tono bajo. Sin embargo, las alucinaciones más comunes son voces humanas. Cuando éstas pueden identificarse a menudo se atribuyen a los familiares, los amigos o los vecinos del paciente y, en casos raros, a Dios, un aparato de radio o un radar. Las voces pueden dirigirse de manera directa al paciente, pero las más de las veces se profieren en tercera persona. En la mayor parte de los casos las voces son malignas, reprobatorias o amenazadoras y trastornan al individuo; no obstante, una proporción considerable no es desagradable y no trastorna al individuo. Para él las voces se escuchan con claridad, son muy reales y tienden a exteriorizarse, es decir, proceden de la parte trasera de un mueble o una puerta, desde el corredor o a través de una pared, una ventana o el suelo. Otra característica de la alucinosis auditiva (y también de la visual) es que la respuesta del paciente es más o menos comprensible a la luz del contenido alucinatorio. Puede llamar a la policía para buscar protección o levantar una barricada contra quienes lo atacan; incluso intenta suicidarse para evitar las amenazas de las voces. Las alucinaciones son más prominentes durante la noche y su duración varía en gran medida: son momentáneas o reaparecen de manera intermitente durante días hasta desaparecer y, en casos excepcionales, duran semanas o meses.

Mientras alucina, la mayoría de los pacientes no se percata de la irrealidad de sus alucinaciones. Con la mejoría, el sujeto empieza a dudar de la realidad de las alucinaciones y quizá se rehúse a hablar de ellas e incluso puede poner en duda su propia salud mental. La recuperación completa se caracteriza por la percepción de que las voces eran imaginarias y la capacidad para recordar, a veces con notable claridad, algunas partes del contenido anormal de los pensamientos de la crisis psicótica.

Una característica única de esta psicosis alcohólica es su evolución hasta un estado de *alucinosis auditiva crónica* en una proporción pequeña de los casos. El trastorno crónico se vuelve similar al agudo, pero los síntomas cambian después de un breve periodo, tal vez una semana o dos. El individuo se tranquiliza y resigna, aunque las alucinaciones aún lo amenazan y son anulables. Las ideas de referencia e influencia y otros delirios paranoides mal sistematizados se tornan notables. En esta etapa la enfermedad puede confundirse con esquizofrenia paranoide y, en realidad, así la identificó Bleuler. Sin embargo, hay diferencias de consideración entre ambos trastornos: la enfermedad del alcohólico se desarrolla en relación estrecha con una borrachera sostenida y los antecedentes rara vez revelan rasgos de personalidad esquizoide. Más aún, los pacientes alcohólicos con alucinaciones no se distinguen por una gran incidencia de esquizofrenia en sus familias (Schuckit y Winokur, Scott) y muchos de ellos, que Victor y Adamas valoraron mucho después de sus ataques agudos, no mostraron incidencia incrementada de esquizofrenia. Ciertas evidencias señalan que los ataques repetidos de alucinosis auditiva aguda dejan al enfermo más susceptible al estado crónico.

Convulsiones por abstinencia ("ataques de ron") Las crisis convulsivas son comunes durante la abstinencia del alcohol (es decir, la abstinencia relativa o absoluta tras un periodo de embriaguez crónica). Más de 90% de las convulsiones por abstinencia se produce en las siete a 48 horas que siguen a la interrupción del

alcoholismo, con una incidencia máxima entre las horas 13 y 24. El electroencefalograma (EEG) suele ser anormal durante el periodo de actividad convulsiva, pero se normaliza en cuestión de días, aunque el paciente puede proseguir hasta desarrollar *delirium tremens*. También durante el periodo de actividad convulsiva el sujeto es en extremo sensible a la estimulación estroboscópica; casi la mitad de los individuos responde con mioclono generalizado o una crisis convulsiva (reacción fotomiógena o fotoparoxística).

Las convulsiones que ocurren en el periodo de abstinencia tienen otras características distintas. Pueden ser únicas, pero en la mayor parte de los casos se presentan en ataques de dos a seis, algunas veces incluso más; 2% de los pacientes que estudió Victor desarrolló estado epiléptico. Las convulsiones son del tipo gran mal, esto es, convulsiones tonicoclónicas generalizadas con pérdida del conocimiento. Las convulsiones focales deben sugerir siempre la presencia de una lesión focal (más a menudo traumática), además de los efectos del alcohol. Veintiocho por ciento de los pacientes con convulsiones generalizadas por abstinencia de alcohol atendidos por los autores experimentó por último *delirium tremens* (el porcentaje es menor en otras series); las convulsiones siempre precedieron al delirio. El estado confusional posictal puede mezclarse de manera imperceptible con el inicio del delirio o bien el estado posictal desaparece en varias horas e incluso un día o más antes de que se establezca el delirio. Las convulsiones de este tipo aparecen de manera característica en personas cuyos antecedentes de alcoholismo se extienden a muchos años y deben distinguirse de las otras formas de convulsiones que inician durante la vida adulta. Se ha sugerido que los términos *ataques de ron* o *ataques de whisky* —es decir, los nombres que los alcohólicos emplean a veces— se reserven para las convulsiones con las propiedades descritas. Esto sirve para distinguir una forma de actividad convulsiva que ocurre sólo en el periodo de abstinencia inmediato de las convulsiones que tienen lugar entre una embriaguez y otra, mucho después de completar la abstinencia.

Es importante señalar que el alcohol también afecta las formas idiopática o postraumática frecuentes de la epilepsia. En estos tipos de epilepsia pueden precipitarse una crisis convulsiva o varias durante un periodo breve de ingestión de alcohol (p. ej., un fin de semana o incluso una tarde de consumo social intenso); resulta de interés que en estas circunstancias las convulsiones no se producen cuando el sujeto está intoxicado sino a la mañana siguiente, en el periodo de "sobriedad". Salvo por la disritmia transitoria en el periodo de abstinencia, la incidencia de anomalías EEG en los pacientes que tuvieron ataques de ron no es mayor que en las personas normales, en agudo contraste con los EEG de los pacientes no alcohólicos que experimentan convulsiones recurrentes.

Tratamiento y prevención de convulsiones por abstinencia Durante la abstinencia no es necesario en la mayoría de los pacientes utilizar medicamentos anticonvulsivos, ya que es posible que todo el episodio de actividad convulsiva —sea un ataque aislado o una ráfaga de convulsiones— desaparezca antes de que el individuo reciba atención médica. Suele pensarse que la administración parenteral de diacepam o fenobarbital sódico temprano en el periodo de abstinencia previene los ataques por ron en sujetos con un antecedente de este trastorno y en quienes cabría esperar que presentaran convulsiones al suprimir el alcohol. Este concepto se apoya en las observaciones de D'Onofrio y colegas, según las cuales el loracepam intravenoso (2 mg en 2 ml de salina normal) fue muy eficaz para prevenir *convulsiones recurrentes* después de una primera convulsión en el mismo periodo de abstinencia. Sólo tres de 100 pacientes que se trataron en esta forma tuvieron una segunda convulsión en el transcurso de 48 horas en comparación con 21 de 86 enfermos no tratados. La administración a largo plazo de anticonvulsivos no es necesaria ni práctica: si estos enfermos permanecen en abstinencia, casi siempre se libran de las crisis convulsivas; si reinician el consumo de alcohol, tampoco toman sus medicamentos. No es del todo seguro que la administración continua de anticonvulsivos sea capaz en verdad de prevenir las crisis convulsivas por abstinencia de alcohol. Los casos raros de estado epiléptico deben tratarse como cualquier otro de su tipo (pág. 296). El objetivo del tratamiento en los alcohólicos con antecedentes de epilepsia idiopática o postraumática debe ser la abstinencia del alcohol, ya que existe una tendencia, aun en los periodos cortos de consumo de alcohol, a precipitar crisis convulsivas. Estos individuos necesitan recibir anticonvulsivos en forma sostenida.

Delirium tremens ("DT") Éste es el más impresionante y grave de todos los trastornos alcohólicos. Se caracteriza por confusión profunda, delirios, alucinaciones vívidas, temblor, agitación y falta de sueño, además de signos de hiperactividad del sistema nervioso, es decir, pupilas dilatadas, fiebre, taquicardia y sudación profusa. En el capítulo 20 se presentan de forma detallada las características clínicas del delirio relacionado con DT y otras enfermedades que lo precipitan.

El *delirium tremens* se desarrolla en uno de varios contextos. El paciente, un bebedor crónico, puede ingresar al hospital por una enfermedad no relacionada, un accidente o una operación y se torna delirante al cabo de dos a cuatro días o incluso más. En otros casos, tras una ingestión prolongada, el sujeto puede experimentar varios días de temblores y alucinosis o una o más convulsiones e incluso puede estar en recuperación de estos síntomas cuando el *delirium tremens* se desarrolla, en forma bastante repentina como regla.

Respecto de la frecuencia del *delirium tremens*, Foy y Kay informaron una incidencia de 0.65% de todos los pacientes ingresados por otras causas en un hospital general grande. Entre 200 alcohólicos consecutivos admitidos en un hospital urbano, Ferguson y colaboradores comunicaron la presencia de *delirium tremens* en 24% de ellos; 8% de estos últimos murió, una cifra que es bastante más alta en comparación con la de los autores. Por supuesto, la incidencia registrada de *delirium tremens* varía de manera considerable de acuerdo con la población de cada hospital.

En la mayor parte de los casos, el *delirium tremens* es benigno, de corta duración y termina de forma tan repentina como empieza. El paciente, agotado por la actividad incesante y la vigilia por varios días, cae en un sueño profundo y después despierta lúcido, tranquilo y agotado, casi sin recuerdos de los sucesos del periodo delirante. Con una frecuencia algo menor, el estado delirante cede en forma gradual. En cualquier caso, cuando el *delirium tremens* ocurre como una sola crisis, la duración es de 72 horas o menos en cerca de 80% de los casos. Menos a menudo aún puede haber una o más recaídas, varias crisis de *delirium* de gravedad variable separadas por intervalos de lucidez relativa y todo el proceso dura varios días o en ocasiones hasta cuatro a cinco semanas.

En el pasado, cerca de 15% de los casos de *delirium tremens* terminaba con la muerte, pero ahora la cifra se aproxima más a 5%. Muchos de los casos mortales se relacionan con una enfermedad infecciosa o una lesión traumática, pero en otros no puede identificarse una enfermedad que complique la situación. Muchos de los pacientes mueren en un estado de hipertermia; en algunos, la muerte sobreviene de modo tan súbito que la naturaleza de los acontecimientos terminales no puede determinarse. Por lo general, los informes de mortalidad insignificante en el *delirium tremens* pueden rastrearse hasta una falla de la distinción entre el *delirium tremens* y las formas menores del síndrome de abstinencia, que son mucho más frecuentes y casi nunca producen la muerte.

Los autores comentan aquí su experiencia con el delirio consecutivo a la abstinencia de barbitúricos, que es casi idéntico al del DT, incluida la cesación repentina de los síntomas, como se comenta en la página 1022.

Existen también estados de abstinencia de alcohol, relacionados de modo estrecho con el *delirium tremens* y de una frecuencia similar, en los que una faceta del complejo del *delirium tremens* predomina hasta casi excluir todos los demás síntomas. El paciente puede sufrir tan sólo un estado transitorio de confusión menor, agitación o conducta peculiar que dura varios días o algunas semanas.

En otros casos se observa un estado alucinatorio y delirante vívido y conducta anormal coherente con las falsas creencias del sujeto. A diferencia del *delirium tremens* común, los estados atípicos suelen presentarse como una sola crisis circunscrita sin recurrencias, sólo rara vez los anteceden las convulsiones y no culminan en la muerte.

Patología El *examen patológico* es irrelevante en los pacientes con *delirium tremens*. No se hallaron edema o tumefacción encefálica en el material patológico de los autores, excepto cuando el choque o la hipoxia ocurrieron de manera terminal. El estudio de microscopia de luz no revela cambios notorios en el encéfalo, como cabría esperar en una enfermedad que en esencia es reversible. Los datos del EEG se describieron en relación con las convulsiones por abstinencia.

Hallazgos de laboratorio Rara vez la glucemia está gravemente disminuida en los estados de abstinencia del alcohol. La cetoacidosis con glucemia normal es otro dato poco común. Los trastornos de los electrólitos varían en frecuencia e importancia. Los valores séricos de sodio se alteran rara vez y más a menudo se encuentran incrementados más que disminuidos. Lo mismo puede decirse de los cloruros y el fosfato. Las concentraciones séricas de calcio y potasio disminuyeron en cerca de la cuarta parte de los pacientes de los autores. La mayoría de los individuos muestra cierto grado de hipomagnesemia, P_{CO_2} baja y pH arterial elevado, anomalías que tal vez sean importantes en la patogenia de los síntomas de abstinencia (véase después). Ocurren de manera impredecible anormalidades del CSF, así como alteraciones en los estudios de CT y MRI y pueden indicar la presencia de alguna complicación médica o quirúrgica. Un hallazgo común es el crecimiento de los ventrículos tercero y laterales (véase más adelante). La MRI es normal a menos que haya una enfermedad de Wernicke incipiente, en cuyo caso, como se describe en la página 240, pueden ser obvias lesiones en las regiones periacueductal y subtalámicas.

Patogenia de los trastornos temblorosos-alucinatorios-delirantes Por muchos años, antes de 1950, era una creencia común que estos síntomas representaban las formas más graves de intoxicación por alcohol —una idea que no satisface la lógica clínica más simple. Los síntomas de toxicidad —consistentes en habla arrastrada, conducta desinhibida, marcha vacilante, estupor y coma— son por sí mismos distintivos y, en cierto sentido, opuestos al complejo sintomático de temblor, convulsiones y delirio. A partir de las observaciones efectuadas en seres humanos y animales de experimentación resulta evidente que el factor más importante e indispensable en la génesis del *delirium tremens* y los trastornos relacionados es la abstinencia del alcohol después de un periodo de intoxicación crónica sostenida. Más aún, la aparición de los síntomas de abstinencia depende de la *disminución* de la concentración sanguínea de alcohol a partir de una previa más alta, no siempre de la desaparición completa del alcohol en la sangre.

Los mecanismos por los que la abstinencia de alcohol produce síntomas empiezan a comprenderse. Salvo en los casos menores, la etapa temprana de la abstinencia de alcohol se acompaña de disminución de la concentración sérica de magnesio e incremento del pH arterial, esto último con base en la alcalosis respiratoria (Wolfe y Victor). Es probable que el efecto compuesto de estos dos factores, ambos relacionados con hiperexcitabilidad del sistema nervioso, sea el causante de las convulsiones y los otros síntomas que caracterizan la etapa temprana de la abstinencia. Sin embargo, estos factores por sí mismos no suministran una explicación. Los mecanismos moleculares que al parecer operan en la génesis de la tolerancia al alcohol y la abstinencia de éste se estudiaron antes. El sistema gabaérgico es el referido con más firmeza, en parte porque el uso crónico de alcohol regula a la baja los receptores para este neurotransmisor inhibitorio, pero la situación no es tan simple puesto que el alcohol también inhibe al sistema glutaminérgico excitatorio.

Tratamiento del *delirium tremens* y los síntomas menores de abstinencia Los aspectos generales de la terapéutica del paciente delirante y confundido se discutieron en la página 973. De manera más específica, el tratamiento del *delirium tremens* inicia con una búsqueda cuidadosa de lesiones relacionadas (en particular traumatismo craneoencefálico con laceraciones cerebrales o hematoma subdural), infecciones (neumonía o meningitis), pancreatitis y hepatopatía. En virtud de la frecuencia y la gravedad de estas complicaciones, deben obtenerse radiografías de cráneo y tórax y rastreo por CT en la mayor parte de los casos, además de practicar punción lumbar ante la más leve sospecha de meningitis. En las formas graves de *delirium tremens* la temperatura, el pulso y la presión arterial deben registrarse a intervalos frecuentes como anticipación al colapso circulatorio periférico y la hipertermia que, además de los efectos de la lesión y la infección, suelen ser las causas de muerte en esta enfermedad. En caso de hipotensión debe actuarse con prontitud mediante el uso de líquidos intravenosos y, de ser necesario, fármacos vasopresores. La ocurrencia de hipertermia exige el empleo de un colchón de enfriamiento por evaporación, además del tratamiento específico de cualquier infección posible.

Un elemento adicional importante en el tratamiento es la corrección de los desequilibrios de líquidos y electrólitos, en particular hipopotasemia e hipomagnesemia graves. Los grados intensos de agitación y transpiración pueden requerir la administración de más de 5 L de líquido todos los días, de los cuales por lo menos 1 500 a 2 000 ml deben ser salinos isotónicos. Los electrólitos específicos y las cantidades a administrar dependen de los valores de laboratorio obtenidos. Si el sodio sérico es muy bajo, debe tenerse cuidado al elevar su concentración por el riesgo de inducir mielinólisis pontina central (véase pág. 973). La administración de glucosa es un asunto urgente en el caso raro de hipoglucemia. Los pacientes que experimentan cetoacidosis alcohólica grave y glucemia normal o sólo un poco elevada suelen recuperarse con prontitud, sin necesidad de insulina.

Debe insistirse de nueva cuenta en que *el empleo de soluciones glucosadas en pacientes alcohólicos se acompaña de un peligro especial*. La administración de glucosa por vía intravenosa puede servir para consumir las últimas reservas disponibles de tiamina y precipitar enfermedad de Wernicke, como se describió en el capítulo 41. De manera característica, estos sujetos han subsistido con una dieta desproporcionadamente alta de carbohidratos (además del alcohol, que se metaboliza por completo como carbohidrato) y baja en tiamina y sus reservas corporales de vitaminas del complejo B tal vez estén reducidas aún más a causa de gastroenteritis y diarrea. Por este motivo es una buena práctica añadir vitaminas B, en particular tiamina (que también puede suministrarse por vía intramuscular), en todos los casos que requieran glucosa administrada por vía parenteral, aunque el trastorno alcohólico bajo tratamiento, como el *delirium tremens*, no se deba a ninguna deficiencia vitamínica.

Con respecto al uso de medicamentos, es importante distinguir entre los síntomas de abstinencia leves, que son en esencia benignos y responden a casi cualquier fármaco sedante, y el *delirium tremens* manifiesto. No hay una forma segura de predecir cuándo un paciente con signos tempranos de abstinencia evolucionará hasta el estado de *delirium tremens*. En esta última situación el objetivo de la farmacoterapia es embotar la hiperactividad psicomotora, prevenir el agotamiento y facilitar la administración de líquidos parenterales y los cuidados de enfermería; nunca debe suprimirse la agitación a toda costa, puesto que hacerlo requiere una cantidad de fármaco que podría deprimir de modo profundo la respiración.

Una amplia variedad de fármacos tiene eficacia para controlar los síntomas de abstinencia. Los más aceptados en los últimos años son el clordiacepóxido, diacepam, meprobamato, hidroxicina y los medicamentos habituales clonidina y blo-

queadores adrenérgicos beta, además de los nuevos agentes anticonvulsivos como la gabapentina, que pueden disminuir los requerimientos de fármacos sedantes. Hay poco que elegir entre estos agentes en relación con su eficacia terapéutica. Más aún, se cuenta con pocos datos que indiquen que cualquiera de ellos puede prevenir la alucinosis o el *delirium tremens* o acortar la duración o alterar la tasa de mortalidad de este último trastorno (Kaim y col.). En general, deben evitarse los fármacos del grupo de la fenotiacina porque reducen el umbral convulsivo. Es probable que el uso de cualquiera de los medicamentos de la diacepina sea tan eficaz como una dosis aislada de loracepam para la supresión profiláctica de las convulsiones (véase el comentario anterior).

Cuando se requiere un medicamento parenteral, los autores prefieren 10 mg de diacepam o clordiacepóxido intravenosos, que se repiten una o dos veces a intervalos de 20 a 30 minutos hasta que el paciente está calmado y despierto; también es posible el midazolam en circunstancias controladas. Los fármacos bloqueadores beta, como propranolol y atenolol, son útiles para reducir la frecuencia cardiaca, la presión arterial y el temblor en cierto grado. La lofexidina, un agonista alfa$_2$ que bloquea centralmente los impulsos autónomos, y la clonidina también son útiles para reducir la gravedad de casi todos los síntomas de abstinencia, pero no se recomiendan como único tratamiento. Los corticoesteroides no tienen función alguna en la terapéutica del síndrome de abstinencia.

Enfermedades nutricionales del sistema nervioso (Véase el cap. 41)

El alcoholismo ofrece el terreno ideal para el desarrollo de enfermedades nutricionales del sistema nervioso. Aunque sólo una pequeña proporción de los alcohólicos experimenta alteraciones nutricionales, el número global de éstas es sustancial a causa de la frecuencia del alcoholismo. La importancia de las enfermedades por deficiencias inducidas por el alcohol se relaciona con el hecho de que pueden prevenirse y, si se las soslaya, pueden ocasionar incapacidad permanente. Estas enfermedades se describieron con amplitud en el capítulo precedente.

Trastornos de patogenia incierta relacionados con el alcoholismo

En el capítulo 41 también se describieron las llamadas *degeneración cerebelosa alcohólica* y *enfermedad de Marchiafava-Bignami*. La primera es casi con certeza de origen nutricional; en la segunda parece probable una causa nutricional y metabólica, pero aún no se establece con claridad. La mielinólisis pontina central, aunque observada a menudo en los alcohólicos, se considera de manera más apropiada con los trastornos metabólicos adquiridos (cap. 40). Ciertos padecimientos del músculo esquelético y cardiaco vinculados con el alcoholismo (*miopatía* y *cardiomiopatía alcohólicas agudas*) se describen en el capítulo 51, con las miopatías secundarias a fármacos y toxinas. Aún falta referirse a los diversos trastornos patológicos que se atribuyen al alcoholismo, pero en los que las relaciones causales con el abuso del alcohol o una deficiencia nutricional o algún otro factor no están claras.

Demencia alcohólica y atrofia cerebral El término *demencia alcohólica* se emplea con amplitud y a menudo sin distinción para designar una forma al parecer diferente de la demencia atribuible a los efectos crónicos directos del alcohol sobre el encéfalo. Por desgracia, nunca se ha delineado de manera satisfactoria desde los puntos de vista clínico o patológico un síndrome incluido bajo el título *demencia alcohólica* y sus múltiples sinónimos (*estado de deterioro alcohólico*, *psicosis alcohólica crónica*, *síndrome encefálico crónico u orgánico causado por alcohol*). En la obra *Comprehensive Textbook of Psychiatry* se define como "desintegración gradual de la estructura de la personalidad con labilidad emocional, pérdida del control y demencia" (Sadock y Sadock). Los ejemplos de tal estado muestran un grupo muy diverso de síntomas: celos y desconfianza; endurecimiento de la moralidad y otros trastornos de la personalidad y la conducta; deterioro del rendimiento en el trabajo, los cuidados personales y los hábitos de vida; y desorientación, trastornos del juicio y defectos de la función intelectual, en particular de la memoria.

En años recientes se efectuaron intentos para redefinir la demencia alcohólica. Cutting y también Lishman propusieron que el término *psicosis de Korsakoff* se limitara a los individuos con un trastorno de la memoria bastante puro de inicio agudo y que los sujetos con síntomas más globales de deterioro intelectual, de evolución gradual, se consideraran casos de demencia alcohólica. Estos son criterios diagnósticos bastante débiles. Como se señaló en el capítulo 41, la *psicosis de Korsakoff* puede tener un inicio insidioso y un progreso gradual, y los pacientes con ese trastorno, además de su defecto amnésico, muestran alteraciones de las funciones cognoscitivas que dependen poco o nada de la memoria. Lo que es más importante, en ninguno de los pacientes designados por estos autores como caso de demencia alcohólica se efectuó la exploración neuropatológica, sin la cual la valoración clínica debe considerarse arbitraria e imprecisa.

Los cambios patológicos que al parecer subyacen a la demencia alcohólica están definidos incluso con menor precisión que el síndrome clínico. Courville, cuyos escritos se citan con mucha frecuencia a este respecto, describió una serie de cambios corticales y cerebrales que atribuyó a los efectos tóxicos del alcohol. En una inspección cercana, algunos de ellos resultaron ser bastante inespecíficos y se referían tan sólo a los efectos del envejecimiento o los artefactos de la fijación y tinción de tejidos. En fecha más reciente, Harper y colaboradores informaron que el peso medio del encéfalo está disminuido en los alcohólicos y que el espacio pericerebral está incrementado, hallazgos que no hacen más que confirmar la retracción del encéfalo que es demostrable mediante estudio de CT y que el fenómeno puede revertirse con la abstinencia sostenida (véase más adelante). Además, mediante un método automatizado de cuenta de células, informaron una reducción del número de neuronas de la corteza frontal superior. Otros investigadores, que utilizaron métodos de conteo más precisos (estereológicos), no pudieron duplicar estos hallazgos (Hansen y col.; Jensen y Pakkenberg) y los estudios experimentales en animales tampoco aclaran el problema.

En la experiencia de los autores, la mayor parte de los casos que llegan a la necropsia con el diagnóstico de *demencia alcohólica* muestra las lesiones del síndrome de Wernicke-Korsakoff. A menudo se añaden lesiones traumáticas de gravedad variable. Otros casos muestran las anomalías de la enfermedad de Marchiafava-Korsakoff, encefalopatía hepática, hidrocefalia comunicante, enfermedad de Alzheimer, necrosis isquémica o alguna otra alteración que en realidad no guarda ninguna relación con el alcoholismo. En el material de los autores, el estado clínico casi siempre pudo explicarse con base en uno de estos procesos patológicos o en una combinación de ellos y no fue necesario aducir un efecto tóxico hipotético del alcohol sobre el encéfalo. Ésta es también la experiencia de Torvik y colaboradores; con pocas excepciones, como la enfermedad de Alzheimer coincidente, en el examen neuropatológico todos sus casos diagnosticados como demencia alcohólica tenían las lesiones crónicas de la enfermedad de Wernicke-Korsakoff.

En pocas palabras, el error más grave en el concepto de una demencia alcohólica primaria consiste en que carece de una afección distintiva bien definida. Hasta que llegue el tiempo en que se establezcan las bases morfológicas, debe considerarse ambi-

gua su entidad. Una descripción más detallada de este tema y de la llamada atrofia cerebral alcohólica (véase después) puede encontrarse en la revisión de Victor (1994), que se lista en la bibliografía.

La atrofia cerebral, como el "estado de deterioro alcohólico", no constituye una entidad bien definida. El concepto de atrofia cerebral alcohólica fue producto original de estudios neumoencefalográficos. Sujetos alcohólicos más o menos jóvenes, algunos con síntomas de enfermedad cerebral y otros sin ellos, mostraron a menudo ventrículos cerebrales aumentados de tamaño y fisuras muy ensanchadas, sobre todo en los lóbulos frontales (véase, p. ej., los informes de Brewer y Perrett, y Haug). Hallazgos similares se informan en alcohólicos crónicos examinados mediante CT y MRI (véase la revisión de Carlen y col.).

Las correlaciones clínicas de estos datos radiológicos no están muy claras. Las más de las veces, el descubrimiento de grandes ventrículos es sorprendente y no se reconocen síntomas o signos de enfermedad neuropsiquiátrica en el curso de las pruebas neurológicas y del estado mental ordinarias. A este respecto, las observaciones de Wilkinson tienen importancia particular. Este investigador demostró que en sujetos alcohólicos clínicamente normales las mediciones radiológicas de "atrofia encefálica" se relacionaban con la edad; una vez que el factor edad se eliminó, los datos de CT en estos sujetos no difirieron de manera significativa de los observados en los testigos no alcohólicos.

El término *atrofia cerebral alcohólica* implica que la exposición crónica del encéfalo al alcohol causa una pérdida irreversible de tejido cerebral. Por el estudio de Harper y colegas, puede ser verdad, pero debe confirmarse. La idea de la atrofia alcohólica está abierta a críticas, sobre todo si se considera que los ventrículos dilatados se han revertido en grado considerable cuando se conserva la abstinencia (Carlen y col., Lishman, Zipursky y col., Schroth y col.). Mientras este asunto no se estudie más a fondo es preferible referirse a esta alteración como incremento del tamaño ventricular asintomático y ensanchamiento de las fisuras en los alcohólicos, no tanto como atrofia cerebral.

Síndrome de alcoholismo fetal

Que el alcoholismo materno puede tener un efecto adverso sobre la descendencia es un tema recurrente en el ejercicio médico. Es probable que la primera ocurrencia documentada de esta relación sea la de Sullivan, quien informó en 1899 que la mortalidad entre los niños de madres bebedoras era más de dos veces mayor que entre los niños de las mujeres no alcohólicas de "características similares". Sullivan y más tarde Haggard y Jellinek atribuyeron el incremento de la mortalidad a influencias posnatales, como nutrición deficiente y ambiente hogareño caótico, más que a los efectos intrauterinos del alcohol. En general, la idea de que el alcoholismo materno podría ocasionar daño al feto siempre se rechazó y relegó como un tipo de superstición o suposición prejuiciada contra el alcoholismo.

Los efectos del abuso del alcohol sobre el feto se redescubrieron, por decirlo así, a finales del decenio de 1960. Lemoine y colaboradores en Francia y después Ulleland, y Jones y Smith en Estados Unidos describieron un patrón distintivo de anomalías en lactantes nacidos de madres gravemente alcohólicas. Observaron que la longitud de los lactantes afectados es pequeña en comparación con el peso y la mayoría queda por debajo del tercer percentil para la circunferencia cefálica. Se distinguen también por la presencia de fisuras palpebrales cortas (distancia acortada entre los cantos internos y externos) y pliegues epicánticos; hipoplasia maxilar, micrognatia, filtro indistinto y labio superior delgado y surcos palmares de orientación longitudinal, deformidades en flexión de los dedos y amplitud limitada de los movimientos de las otras articulaciones. Anomalías menores (por lo general defectos septales que se cierran de manera espontánea), genitales externos anómalos y labio y paladar hendidos son mucho más frecuentes en estos lactantes que en la población general. Todas estas características tienen similitudes con el síndrome descrito en una proporción de lactantes cuyas madres tomaron anticonvulsivos durante el embarazo, el "síndrome fetal por anticonvulsivos" (pág. 296). Los neonatos succionan y duermen mal y muchos de ellos son irritables, inquietos, hiperactivos y trémulos; los últimos síntomas se parecen a los de la abstinencia del alcohol, excepto porque persisten.

El primer estudio a largo plazo de niños del que se denominó *síndrome de alcoholismo fetal* (SAF) lo publicaron Jones y colaboradores. Entre 23 lactantes nacidos de madres alcohólicas la mortalidad neonatal fue de 17%; casi la mitad de los que sobrevivieron al periodo neonatal no alcanzó el peso, la longitud y la circunferencia cefálica normales o permaneció con retraso mental de diversos grados, incluso bajo condiciones ambientales óptimas. Grandes grupos de niños con SAF se han observado durante 20 años o más (véase Streissguth). Distracción, falta de atención, hiperactividad y trastorno de la coordinación motora fina son características notables en la infancia temprana. La mayoría de los niños recibe el diagnóstico de trastorno de hiperactividad con déficit de atención. El crecimiento lento de la circunferencia cefálica es un hallazgo consistente a lo largo de toda la lactancia y la infancia. Los estigmas físicos del síndrome son menos distintivos después de la pubertad, pero casi todos los adolescentes quedan con cierto grado de retraso mental y anomalías de la conducta.

Se estudiaron las anormalidades que sustentan el SAF en un número pequeño de casos y no surgieron alteraciones uniformes. Resultan interesantes observaciones como las de Ikonomidu y colaboradores que demostraron un efecto profundo de la exposición al alcohol en la deleción de millones de neuronas en el encéfalo de ratas en desarrollo por un mecanismo de apoptosis. La principal vulnerabilidad ocurre durante los periodos de sinaptogénesis, que en seres humanos se extienden del sexto mes en adelante.

Resulta notable que los lactantes nacidos de madres no alcohólicas sometidos a una restricción dietética intensa durante el embarazo (en la Segunda Guerra Mundial) fueron pequeños y con frecuencia prematuros, pero estos niños no mostraron el patrón de malformaciones que caracteriza al SAF. El alcohol cruza con facilidad la placenta en mujeres y animales; se demostró que en ratones, ratas, pollos, cerdos en miniatura y perros beagle, el alcohol tiene efectos embriotóxicos y teratógenos. En consecuencia, las pruebas apoyan hasta la fecha un efecto tóxico del alcohol, aunque aún no se excluye del todo un posible efecto tóxico del acetaldehído y el tabaquismo y un sitio de las carencias nutricionales que tal vez contribuyan.

Los casos inequívocos de SAF observados hasta la fecha sólo ocurrieron en niños nacidos de madres con alcoholismo grave (muchas de ellas con *delirium tremens* y hepatopatía) que continuaron la ingestión intensa durante todo el embarazo. Es importante señalar que es mucho menos segura una relación con grados menores de consumo de alcohol. Los datos derivados del estudio en colaboración que patrocinaron los *National Institutes of Health* indican que cerca de la tercera parte de los hijos de las mujeres muy alcohólicas experimenta SAF. Abel y Sokol estiman que la incidencia mundial de SAF es de 1.9 por cada 1 000 recién nacidos vivos y postulan que es la principal causa conocida de retraso mental en el mundo occidental. El grado de alcoholismo materno que se necesita para ocasionar el síndrome y la etapa crítica de la gestación durante la que éste se produce aún son vagos. Se calcula que los diversos efectos teratógenos descritos ocurren en el periodo embrionario, es decir, durante los dos primeros meses de la vida fetal. Otros efectos no teratógenos parecen relacionarse con los periodos de la gestación en los que el feto se expone a concentraciones en particular altas de alcohol.

Un número especial de *Alcohol Health and Research World*, publicado por los *National Institutes of Health* (vol. 18, 1994), contiene una descripción amplia de los defectos del nacimiento relacionados con el alcohol y los temas controversiales en torno de este asunto.

Complicaciones neurológicas de la cirrosis alcohólica y las derivaciones portosistémicas

Esta categoría de enfermedad alcohólica se describe en el capítulo 40, en relación con los trastornos metabólicos adquiridos del sistema nervioso.

Tratamiento de la adicción al alcohol

El problema subyacente de la dependencia de alcohol persiste después de la recuperación de las complicaciones médicas y neurológicas agudas del alcoholismo. Atender nada más las complicaciones médicas y dejar el tratamiento del problema del alcoholismo al paciente sólo es una torpeza. Casi siempre reasume la ingestión de alcohol, con la recurrencia esperada de la enfermedad médica. Por este motivo el médico debe estar preparado para afrontar la adicción o por lo menos iniciar el tratamiento.

El problema de la ingestión excesiva de alcohol es enorme, pero no siempre tan desesperado como suele considerarse (véase la revisión de O'Connor y Schottenfeld). Un error frecuente entre los médicos consiste en afirmar que el bebedor adicto representa un problema que requiere capacitación especializada en psiquiatría y un tiempo extraordinariamente prolongado. En realidad, cualquier médico interesado puede iniciar un programa terapéutico con buenos resultados si recurre a técnicas estándar para efectuar el interrogatorio, establece buenas relaciones con el paciente y programa consultas frecuentes, aunque no siempre por periodos prolongados. La posición de los autores en este tema se apoya en un estudio controlado de bebedores en quienes el tratamiento tuvo los mismos buenos resultados, ya fuera que lo efectuaran médicos generales o especialistas (Drummond y col.). O'Connor y Schottenfeld resumieron las diversas conductas en enfermas con un problema de alcoholismo pero que aún no dependen de él. Apoyan intervenciones breves y enfocadas que combaten el problema de forma directa y ofrecen asesoría empática; con frecuencia, el médico es la persona central en esta interacción.

El requisito para que el tratamiento tenga buenos resultados es la abstinencia total del alcohol; para todas las finalidades prácticas, ésta representa la única solución permanente. En general se acepta que cualquier intento de interrumpir el hábito de la bebida fracasará si el paciente continúa la ingestión. Se dice que algunos adictos al alcohol son capaces de reducir su consumo y por último beben con moderación, pero deben representar sólo una proporción pequeña de la población adicta. Los alcohólicos deben percatarse por completo de las consecuencias médicas y sociales de beber y además tienen que comprender que, a causa de cierta peculiaridad constitucional (como la del diabético, que no puede controlar el azúcar), son incapaces de beber con moderación. Estos hechos se presentan de manera muy semejante a la explicación que se ofrecería de las características esenciales de cualquier otra enfermedad; no se gana nada con adoptar una actitud punitiva o moral. Los individuos no deben tratarse como culpables de su enfermedad; parece haber cierta ventaja en hacerlos sentir que son responsables de hacer algo respecto del alcoholismo.

Diversos métodos probaron su valor en el tratamiento a corto y largo plazos de estos pacientes. Los más importantes son el ingreso en una unidad hospitalaria especial o de desintoxicación, terapia de rehabilitación, tratamiento de aversión, empleo de disulfiram y participación en organizaciones de autoayuda para recuperarse del alcoholismo. En la actualidad se cuenta con múltiples clínicas de desintoxicación y unidades hospitalarias especiales para el tratamiento del alcoholismo. El médico debe conocer todos los recursos comunitarios disponibles para tratar este problema y ha de estar preparado para aprovecharlos en los casos apropiados. La mayor parte de los programas de pacientes alcohólicos internos incluye consejo individual y grupal, enseñanza acerca de la enfermedad y la recuperación e intervención de la familia. El tratamiento de estos casos como pacientes externos (de manera individual o grupal) está a disposición, ya sea de instituciones especializadas o de terapeutas especializados que se encuentran en los centros de asistencia general de la salud mental; también suele ofrecerse consejo familiar y muchas veces es benéfico. La mayor parte del tratamiento profesional del alcoholismo en Estados Unidos incluye conocer los métodos y recurrir a Alcohólicos Anónimos (AA, véase a continuación).

El *disulfiram* interfiere con el metabolismo del alcohol, de modo que el paciente que ingiere tanto alcohol como disulfiram acumula una cantidad extraordinaria de acetaldehído en los tejidos, que resulta en náuseas, vómitos e hipotensión, a veces de grado intenso. Ya no se considera necesario demostrar estos efectos a los pacientes; basta con advertirles las reacciones graves que pueden producirse si beben mientras tienen el fármaco en el cuerpo. El tratamiento con disulfiram se instituye sólo después que el sujeto ha estado sobrio durante varios días, de preferencia más tiempo. No debe administrarse a los individuos con enfermedades cardiacas o hepáticas avanzadas. Si el paciente bebe mientras toma disulfiram la reacción que sobreviene suele ser de gravedad suficiente para requerir atención médica y de esta manera se previene una embriaguez prolongada. El disulfiram puede producir polineuropatía si su administración continúa durante meses o años, pero ésta es una complicación rara.

Algunos otros medicamentos pueden ser útiles para mantener el estado de abstinencia. El antagonista opioide naltrexona (50 mg/día) se utiliza para este propósito con resultados diversos. En Europa se ha obtenido cierto éxito con el uso del modulador del glutamato acamprosato (2 000 mg al día), pero este medicamento no está disponible en Estados Unidos. Un enfoque novedoso ha consistido en bloquear los efectos aditivos del alcohol en el sistema dopaminérgico mesolímbico mediante anticonvulsivos como el topiramato. Johnson y colegas demostraron una disminución del consumo de alcohol en pacientes que recibieron este medicamento en comparación con placebo, aunque sólo por unn periodo de 12 semanas. Swift comentó en una revisión amplia el uso de estos agentes y las posibles razones para los resultados contradictorios entre los estudios.

Alcohólicos Anónimos (AA), una institución informal para la recuperación de los alcohólicos, ha demostrado ser la fuerza única de mayor eficacia para la rehabilitación. El fundamento de esta organización se encuentra en sus "12 pasos", una serie de principios para la vida en sobriedad que dirigen al enfermo hacia la recuperación. Los postulados de AA enfatizan en particular la práctica de una restitución, la necesidad de ayudar a otros alcohólicos, la confianza en un poder superior, la creación de un grupo confesional y la creencia en que el alcohólico no puede por sí mismo resolver el problema. Aunque no se cuenta con estadísticas precisas, se señala que cerca de la tercera parte de los miembros que recurren a esta institución alcanza un estado de sobriedad prolongado o permanente. Aunque los métodos empleados por AA no son los preferidos para cada paciente, la mayoría de los que persisten consigue beneficios; el médico no debe aceptar una reacción negativa inicial del paciente para rehusarse a continuar el tratamiento de AA.

Por último, cabe señalar que muchas veces el alcoholismo se vincula con una afección psiquiátrica de otros tipos, en particular

sociopatía y enfermedad afectiva (los psiquiatras utilizan el término "diagnóstico doble" para referirse a esta combinación de psicopatologías). En el segundo caso, el humor preponderante es casi siempre depresivo, más que maniaco, y se observa más en las mujeres, quienes son más proclives a beber bajo estas condiciones que los varones. En tales circunstancias debe buscarse ayuda psiquiátrica experta, de preferencia de alguien que también esté familiarizado con las enfermedades adictivas.

Varias organizaciones gubernamentales delinearon el papel de los médicos en el cuidado de personas con problemas de alcoholismo y se resumen en el artículo de revisión de O'Connor y Schottenfeld.

BIBLIOGRAFÍA

ABEL EL, SOKOL RJ: Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies. *Drug Alcohol Depend* 19:51, 1987.

BAUD FJ, GALLIOT M, ASTIER A, et al: Treatment of ethylene glycol poisoning with intravenous 4-methylpyrazole. *N Engl J Med* 319:97, 1988.

BOHMAN M: Some genetic aspects of alcoholism and criminality. *Arch Gen Psychiatry* 35:269, 1978.

BRENT J, MCMARTIN K, PHILLIPS S, et al: Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 340:832, 1999.

BREWER C, PERRETT L: Brain damage due to alcohol consumption: An air-encephalographic, psychometric and electroencephalographic study. *Br J Addict* 66(3):170, 1971.

CADORET RJ, CAIN C, GROVE WM: Development of alcoholism in adoptees raised apart from alcoholic biologic relatives. *Arch Gen Psychiatry* 37:561, 1980.

CARLEN PL, WORTZMAN G, HOLGATE RC, et al: Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. *Science* 200:1076, 1978.

CHARNESS ME: Molecular mechanisms of ethanol intoxication, tolerance, and physical dependence, in Mendelson JH, Mello NK (eds): *Medical Diagnosis and Treatment of Alcoholism*. New York, McGraw-Hill, 1992, pp 155–199.

CHIN JH, GOLDSTEIN DB: Drug tolerance in biomembranes: A spin label study of the effects of ethanol. *Science* 196:684, 1977.

CLARREN SK, ALVORD EC JR, SUMI SM, et al: Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol. *J Pediatr* 92:64, 1978.

COURVILLE CB: *Effects of Alcohol on the Nervous System of Man*. Los Angeles, San Lucas Press, 1955.

CUSHMAN P JR, FORBES R, LERNER WD, STEWART M: Alcohol withdrawal syndrome: Clinical management with lofexidine. *Alcoholism* 9: 103, 1985.

CUTTING J: The relationship between Korsakov's syndrome and "alcoholic" dementia. *Br J Psychiatry* 132:240, 1978.

DAVIDSON CS: Nutrient content of beers and ales. *N Engl J Med* 264:185, 1961.

DOLIN SJ, LITTLE HJ: Are changes in neuronal calcium channels involved in ethanol tolerance? *J Pharmacol Exp Ther* 250:985, 1989.

D'ONOFRIO G, RATHLEV NK, ULRICH AS, et al: Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 340:915, 1999.

DRUMMOND DC, THOM B, BROWN C, et al: Specialist versus general practitioner treatment of problem drinkers. *Lancet* 336:915, 1990.

FERGUSON JA, SUELZER CJ, ECJERT GJ, et al: Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med* 11:410, 1996.

FOY A, KAY J: The incidence of alcohol-related problems and the risk of alcohol withdrawal in a general hospital population. *Drug Alcohol Rev* 14:49, 1995.

FREZZA M, DI PADOVA C, POZZATO G, et al: High blood alcohol levels in women: The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 322:95, 1990.

GESSNER PK: Drug therapy of the alcohol withdrawal syndrome, in Majchrowicz E, Noble EP (eds): *Biochemistry and Pharmacology of Ethanol*. Vol 2. New York, Plenum Press, 1979, pp 375–435.

GOLDSTEIN DB: *Pharmacology of Alcohol*. New York, Oxford University Press, 1983.

GOODWIN DW, SCHULSINGER F, MOLLER N, et al: Drinking problems in adopted and nonadopted sons of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 31: 164, 1974.

GRANT BF, HARFORD TC, CHOUP P, et al: Prevalence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence: United States, 1988. *Alcohol Health Res World* 15:91, 1991.

GROVE WM, CADORET RJ: Genetic factors in alcoholism, in Kissin B, Begleiter H (eds): *The Biology of Alcoholism*. Vol 7. *The Pathogenesis of Alcoholism*. New York, Plenum Press, 1983, pp 31–56.

HAGGARD HW, JELLINEK EM: *Alcohol Explored*. Garden City, NY, Doubleday Doran, 1942.

HANSEN LA, NATELSON BH, LEMERE C, et al: Alcohol-induced brain changes in dogs. *Arch Neurol* 48:939, 1991.

HARADA S, AGARWAL DP, GOEDDE HW: Aldehyde dehydrogenase deficiency as cause of facial flushing reaction to alcohol in Japanese. *Lancet* 2:982, 1981.

HARPER CG, BLUMBERGS PC: Brain weights in alcoholics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:838, 1982.

HARPER CG, KRIL JJ: Brain atrophy in chronic alcoholic patients: A quantitative pathologic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:211, 1985.

HARRIS RA, BAXTER DM, MITCHELL MA, et al: Physical properties and lipid composition of brain membranes from ethanol tolerant-dependent mice. *Mol Pharmacol* 25:401, 1984.

HAUG JO: Pneumoencephalographic evidence of brain damage in chronic alcoholics: A preliminary report. *Acta Psychiatr Scand* 203(suppl):135, 1968.

IKONOMIDU C, BITTIGAN P, ISHIMARU M, et al: Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* 287:1058, 2000.

ISBELL H, FRASER HF, WIKLER A, et al: An experimental study of the etiology of "rum fits" and delirium tremens. *Q J Stud Alcohol* 16:1, 1955.

JACOBSEN D: New treatment for ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 340:879, 1999.

JENSEN GB, PAKKENBERG B: Do alcoholics drink their neurons away? *Lancet* 342:1201, 1993.

JOHNSON BA, AIT-DAOUD N, BOWDEN CL, et al: Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomised controlled trial. *Lancet* 361:1677, 2003.

JONES KL, SMITH DW: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 2:999, 1973.

JONES KL, SMITH DW, STREISSGUTH AP, MYRIANTHOPOULOS NC: Outcome in offspring of chronic alcoholic women. *Lancet* 1:1076, 1974.

KAIM SC, KLETT CJ, ROTHFELD B: Treatment of acute alcohol withdrawal state: A comparison of four drugs. *Am J Psychiatry* 125:1640, 1969.

KRIL JJ, HARPER CG: Neuronal counts from four cortical regions in alcoholic brains. *Acta Neuropathol (Berl)* 79:200, 1989.

LEMOINE P, HAROUSSEAU H, BORTEYRU JP, MENUET JC: Les enfants de parents alcooliques: Anomalies observées à propos de 127 cas. *Ouest-Med* 25:477, 1968.

LISHMAN WA: Cerebral disorder in alcoholism: Syndromes of impairment. *Brain* 104:1, 1981.

LITTLE HJ, DOLIN SJ, HALSEY MJ: Calcium channel antagonists decrease the ethanol withdrawal syndrome. *Life Sci* 39:2059, 1986.

MCLEAN DR, JACOBS H, MIELKE BW: Methanol poisoning: A clinical and pathological study. *Ann Neurol* 8:161, 1980.

MELLO NK: Etiological theories of alcoholism, in Mello NK (ed): *Behavioral and Biological Research. Advances in Substance Abuse*. Vol III. Greenwich CT. JAI Press, 1983, pp 271–312.
MILES WR: Psychological effects of alcohol and man, in Emerson H (ed): *Alcohol and Man*. New York, Macmillan, 1932, p 224.
O'CONNOR PG, SCHOTTENFELD RS: Patients with alcohol problems. *N Engl J Med* 338:592, 1998.
PEIFFER J, MAJEWSKI F, FISCHBACH H, et al: Alcohol embryo- and fetopathy: Neuropathology of 3 children and 3 fetuses. *J Neurol Sci* 41: 125, 1979.
PORJESZ B, BEGLEITER H: Brain dysfunction and alcohol, in Kissin B, Begleiter H (eds): *The Biology of Alcoholism*. Vol 7. *The Pathogenesis of Alcoholism*. New York, Plenum Press, 1983, pp 415–483.
REICH T: Biologic-marker studies in alcoholism. *N Engl J Med* 318:180, 1988.
ROMERO CE, BAROHN JD, KNOX AD, et al: Barbiturate withdrawal following internet purchase of Fioricet. *Arch Neurol* 61:1111, 2004.
SADOCK BJ, SADOCK VA (eds): *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
SAMSON HH, HARRIS RA: Neurobiology of alcohol abuse. *Trends Pharmacol Sci* 13:206, 1992.
SCHROTH G, NAEGELE T, KLOSE U, et al: Reversible brain shrinkage in abstinent alcoholics, measured by MRI. *Neuroradiology* 30:385, 1988.
SCHUCKIT MA: Genetic aspects of alcoholism. *Ann Emerg Med* 15:991, 1986.
SCHUCKIT MA, WINOKUR G: Alcoholic hallucinosis and schizophrenia: A negative study. *Br J Psychiatry* 119:549, 1971.
SCOTT DF: Alcoholic hallucinosis: An aetiological study. *Br J Addict* 62: 113, 1967.
SECRETARY OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *Ninth Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health*. NIH publication no. 97-4017. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1997.
SPILLANE L, ROBERTS JR, MEYER AE: Multiple cranial nerve deficits after ethylene glycol poisoning. *Ann Emerg Med* 20:208, 1991.
STREISSGUTH AP: A long-term perspective of FAS. *Alcohol Health Res World* 18:74, 1994.
SULLIVAN WC: A note on the influence of maternal inebriety on the offspring. *J Mental Sci* 45:489, 1899.
SWIFT RM: Drug therapy for alcohol dependence. *N Engl J Med* 340:1482, 1999.
TORVIK A, LINDBOE CF, ROGDE S: Brain lesions in alcoholics. *J Neurol Sci* 56:233, 1982.
ULLELAND C: The offspring of alcoholic mothers. *Ann N Y Acad Sci* 197: 167, 1972.
VICTOR M: Alcoholic dementia. *Can J Neurol Sci* 21:88, 1994.
VICTOR M: Introductory remarks. *Ann N Y Acad Sci* 215:210, 1973.
VICTOR M: The pathophysiology of alcoholic epilepsy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 46:431, 1968.
VICTOR M, ADAMS RD: The effect of alcohol on the nervous system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 32:526, 1953.
VICTOR M, ADAMS RD, COLLINS GH: *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Other Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*. Philadelphia, Davis, 1989.
VICTOR M, HOPE J: The phenomenon of auditory hallucinations in chronic alcoholism. *J Nerv Ment Dis* 126:451, 1958.
WILKINSON DA: Examination of alcoholics by computed tomographic scans: A critical review. *Alcohol Clin Exp Res* 6:31, 1982.
WOLFE SM, VICTOR M: The relationship of hypomagnesemia and alkalosis to alcohol withdrawal symptoms. *Ann N Y Acad Sci* 162:973, 1969.
ZIPURSKY RB, LIM KO, PFEFFERBAUM A: MRI study of brain changes with short-term abstinence from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 13:664, 1989.

CAPÍTULO 43

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO POR FÁRMACOS, TOXINAS Y OTROS AGENTES QUÍMICOS

Bajo este título se encuentra un grupo de trastornos diversos del sistema nervioso que resultan de la introducción de fármacos y otras sustancias dañinas o tóxicas en el cuerpo. En términos amplios, puede calificarse a una sustancia como cualquier agente químico que afecta los procesos vivientes; empero, para las finalidades de este capítulo, la descripción se limita a las sustancias que sirven para prevenir y tratar enfermedades. Por añadidura, el neurólogo debe preocuparse por la miriada de agentes químicos que no tienen utilidad terapéutica pero que pueden afectar de modo adverso el sistema nervioso; abundan en el ambiente como productos para el hogar, insecticidas, solventes industriales y otros venenos, cuyos efectos neurológicos tóxicos deben reconocerse y tratarse. También incluidas entre las neurotoxinas figuran las que generan las bacterias y otros agentes infecciosos, lo mismo que diversas que se hallan en la naturaleza, como toxinas marinas y agentes elaborados por los animales vivientes. Estos últimos se conocen como *endógenos*, si se originan dentro del cuerpo, y *exógenos*, si se introducen en éste desde el exterior. No siempre puede establecerse de manera precisa esta división, como sucede en el caso de las toxinas que liberan ciertas bacterias después de introducirse desde el exterior (p. ej., toxina tetánica).

Sería imposible en términos prácticos, dentro de los confines de este capítulo, hablar de manera exhaustiva de los innumerables fármacos y toxinas que afectan el sistema nervioso. Se remite al lector interesado a consultar diversas monografías y las referencias bibliográficas que se encuentran al final de este capítulo. Además, todo médico debe tener como parte de su biblioteca un manual actualizado de la farmacología y toxicología.

El alcance de este capítulo se encuentra también limitado porque los efectos terapéuticos y adversos de muchos fármacos se consideran en otras partes de esta obra, en relación con síntomas y enfermedades determinados. Por lo tanto, en el capítulo 42, enfocado en el alcoholismo, se habló de los efectos tóxicos de los alcoholes etílico, metílico, amílico e isopropílico, lo mismo que los del dietilenglicol. En los capítulos 15 y 53 se describen los aspectos adversos de los antibióticos sobre las funciones coclear y vestibular y la transmisión neuromuscular, respectivamente. Muchos de los aspectos adversos indeseables de los fármacos ordinarios que se emplean en el tratamiento de los síntomas motores extrapiramidales, dolor, cefalea, convulsiones, trastornos del sueño, enfermedades psiquiátricas, etc., se consideran en los capítulos dedicados a las afecciones psiquiátricas. Los envenenamientos por cianuro y monóxido de carbono se describen en relación con la encefalopatía anóxica (cap. 40). En este capítulo se mencionan diversos agentes terapéuticos que lesionan los nervios periféricos (p. ej., cisplatino, disulfiram, vincristina, dapsona, etc.), pero se describen con mayor amplitud en el capítulo 46, sobre neuropatía periférica, y los que afectan los músculos, en el capítulo 51.

A la presentación de este tema deben precederla, de manera obligada, algunos comentarios generales sobre la acción de fármacos en el sistema nervioso y las formas selectivas en las que afectan al sistema nervioso las categorías más comunes de fármacos y agentes químicos. Las referencias al final del capítulo se proporcionan en relación con cada una de estas categorías:

1. Los principios generales que rigen la acción de fármacos en el sistema nervioso.
2. Las drogas adictivas: opiáceos y analgésicos sintéticos.
3. Fármacos sedantes e hipnóticos.
4. Fármacos antipsicóticos.
5. Fármacos antidepresivos.
6. Estimulantes.
7. Fármacos psicoactivos.
8. Toxinas bacterianas.
9. Tóxicos vegetales, venenos de animales inoculados por mordeduras y picaduras.
10. Metales pesados.
11. Toxinas industriales.
12. Agentes antineoplásicos e inmunosupresores.
13. Antibióticos de diversas clases.
14. Medicamentos cardioactivos (bloqueadores beta, derivados de la digital, amiodarona).

NEUROFARMACOLOGÍA: PRINCIPIOS GENERALES

Es de relevancia primaria la manera en la cual un agente terapéutico, de modo específico su estructura química, afecta la bioquímica y fisiología de las neuronas y sus elementos de sostén (*farmacodinamia*). El empleo razonado de cualquier fármaco requiere también conocimientos sobre la mejor vía de administración, características de su absorción, distribución por el sistema nervioso y otros órganos, biotransformaciones y excreción (*farmacocinética*). Como cada fármaco, si se administra en exceso, ejerce algunos efectos adversos, son inseparables la terapéutica y la toxicología.

Interacciones entre los fármacos y el sistema nervioso

En ningún otro campo de la neurología se pone más de manifiesto que no son idénticos todos los sistemas de neuronas. Cada uno tiene sus propias vulnerabilidades a sustancias y agentes tóxicos particulares. Este principio, que enunciaron de forma original O. y C. Vogt en su teoría denominada *patoclisis*, se ha confirmado de manera muy precisa mediante el trazado de las moléculas químicas hasta agregados específicos de neuronas. Por consiguiente, la patoclisis explica los efectos preferenciales de los anestésicos sobre las neuronas de la formación reticular de la parte alta del tallo cerebral, en la cual, con sus múltiples conexiones corticales difusas, reside el estado del conocimiento. Existen ejemplos no sólo de ciertos grupos de células nerviosas a las que destruye un agente en particular, sino también de las alteraciones de su función y tal vez de las porciones específicas de su estructura. Los fármacos pueden dirigir su acción hacia los axones terminales, dendritas, neurofilamentos o

receptores sobre las superficies presináptica y postsináptica de las neuronas, o sobre algunas de sus actividades metabólicas, por medio de las cuales sintetizan y liberan neurotransmisores o conservan su integridad celular mediante síntesis de RNA, DNA y otras proteínas. La producción del parkinsonismo por la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) es un ejemplo excelente de patoclisis, en la que un proceso patológico y una toxina sintética llevan a cabo una pérdida progresiva de neuronas nígricas que contienen melanina y un agotamiento de su neurotransmisor, la dopamina. Una extensión intrigante pero aún no establecida por completo de esta patoclisis se relaciona con la forma en que ciertas toxinas sólo afectan a personas con disposición genética a una enfermedad neurológica degenerativa.

Se han acumulado también pruebas sobre los mecanismos por los que sustancias y toxinas pueden alterar etapas particulares de formación, almacenamiento en vesículas presinápticas, secreción, captación, catabolia y resíntesis de los neurotransmisores, como dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina y otras catecolaminas. Johnston y Silverstein han resumido las opiniones actuales sobre la manera en que este transmisor y los agentes moduladores, al fijarse a los receptores en las sinapsis neuronales, son capaces de incrementar o disminuir la permeabilidad de los canales de iones y estimular o inhibir los segundos mensajeros citoplásmicos. Pueden mencionarse muchos ejemplos. Se cree que los fármacos como L-dopa, triptófano y colina actúan al aumentar la síntesis de dopamina, serotonina y acetilcolina, respectivamente. Se piensa que el baclofeno modula la liberación de ácido gammaaminobutírico (GABA), transmisor inhibitorio principal en el sistema nervioso central. El bretilio impide la secreción de noradrenalina; la toxina botulínica actúa de igual manera sobre la acetilcolina en la unión neuromuscular y la toxina tetánica sobre el GABA en las células de Renshaw de la médula espinal. Se cree que la amantadina, un agente antivírico, promueve la excreción de dopamina, guanidina y acetilcolina. Las benzodiacepinas, bromocriptina y metilfenidato se consideran agonistas de los receptores; las fenotiacinas y los anticolinérgicos actúan como antagonistas de los receptores. Ciertos fármacos fomentan la actividad de los neurotransmisores al inhibir su recaptación, como sucede por ejemplo con la clase de sustancias antidepresivas que tienen influencia relativamente selectiva sobre la recaptación de serotonina. No se debe asumir que éstos son los modos exclusivos de acción de cada uno de los fármacos mencionados, pero estos nuevos datos son instructivos e indican la futura dirección de la neurofarmacología.

Aún se carece de información acerca de los mecanismos precisos de incluso los anestésicos más comunes. Se presupone que, en virtud de su solubilidad en los lípidos, alteran propiedades fisicoquímicas de la membrana celular y así inhiben la actividad de los sistemas de receptor de membrana que regulan los canales iónicos, en especial los del cloro y calcio. En la página 309 se encuentra un comentario de los efectos clínicos de la anestesia general.

Biodisponibilidad

La mayor parte de las sustancias que actúan sobre el sistema nervioso entra en el cuerpo por la boca; en consecuencia, deben tomarse en cuenta los factores que gobiernan su absorción intestinal. Las moléculas pequeñas suelen entrar en el plasma por difusión y las de mayor tamaño por pinocitosis. Influyen en la tasa de absorción y las concentraciones sanguíneas los excipientes con los que se mezclan las sustancias farmacológicas, la presencia de alimentos, otros fármacos o enfermedades intestinales y la edad del paciente. Se requieren diversos cálculos para las vías intramuscular, subcutánea e intratecal de administración. En cierta medida, de las solubilidades de los fármacos (en lípidos o agua) dependen las vías de suministro; algunos agentes, como la morfina, se pueden administrar por muchas vías. Transportada en la sangre, la sustancia (o la toxina) llega a muchos tejidos, incluido el sistema nervioso; la fijación proteínica en el plasma tiene una influencia notable sobre la distribución. Muchos fármacos y sustancias tóxicas se fijan a la albúmina sérica y otras proteínas del suero, lo que limita la disponibilidad de la forma ionizada. Las transformaciones ordinarias de los fármacos y toxinas incluyen hidroxilación, desaminación, oxidación y desalquilación, que promueven su solubilidad y eliminación por vía renal. La mayor parte de estos procesos catalíticos tiene lugar en las células hepáticas y se vale de múltiples enzimas.

Para entrar en el compartimiento extracelular del sistema nervioso, la sustancia o el agente tóxico deben transgredir la barrera endotelial capilar estrecha (barrera hematocerebral) y la barrera entre la sangre y el líquido cerebroespinal (CSF). La inyección intratecal atraviesa estas barreras, pero a continuación el agente tiende a concentrarse en las regiones subpial y subependimaria inmediatas. El proceso de paso desde el plasma hacia el encéfalo ocurre por difusión a través de los capilares o por transporte facilitado. De las características de solubilidad de la sustancia depende su tasa de difusión.

En la siguiente explicación sobre las neurotoxinas, el lector se enfrenta de manera reiterada a diferentes fenómenos novedosos: *tolerancia* (disminución del efecto conforme se aumenta la dosis), *dependencia* y *adicción* (requerimiento insaciable), *habituación*, *búsqueda de drogas*, además de la *abstinencia* y los *efectos por abstinencia*. Éstos se describieron ya en el capítulo 42 en relación con el alcoholismo y continúa su análisis más adelante. Resulta en particular difícil referirse a sustancias como la nicotina y distinguir la habituación de la adicción, es decir, la dependencia psicológica de la física (véase más adelante).

Para hacer un empleo inteligente de cualquiera de los agentes farmacológicos descritos a continuación, el neurólogo debe conocer sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas. Los pocos ejemplos que se han ofrecido tuvieron como finalidad ofrecer una visión general de la complejidad de las interacciones entre los agentes químicos y las células del sistema nervioso. Para una información más específica se remite al lector a *The Biochemical Basis of Neuropharmacology* de Cooper, Bloom y Roth, un texto excelente que los autores han consultado en todas sus múltiples ediciones, y a *Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,* en la actualidad en su décima edición, editada por Hardman y colegas. El conocimiento de los modos de acción de los varios cientos de sustancias y toxinas que actúan sobre el sistema nervioso promete suministrar información de relevancia acerca de la fisiología y bioquímica de las neuronas y abre para su estudio el interesantísimo campo de la neurofarmacología experimental y la neuropatología.

OPIÁCEOS Y FÁRMACOS ANALGÉSICOS SINTÉTICOS

En el término opiáceos, desde un punto de vista estricto, se incluyen todos los alcaloides naturales del opio, que se preparan a partir de las cápsulas de las semillas de la planta *Papaver somniferum*. Para las finalidades clínicas, el término *opiáceos* se refiere sólo a los alcaloides que tienen un grado elevado de actividad analgésica, es decir, morfina y codeína. Los términos *opioide* y *narcótico analgésico* aluden a los fármacos que poseen acciones similares a las de la morfina. Los compuestos que son modificaciones químicas de la morfina son diacetilmorfina, o heroína (todavía el opioide del que se abusa más a menudo), hidromorfona, codeína, hidrocodona, oximorfona y oxicodona. Existe una segunda clase de opioides constituida por los analgésicos puramente sintéticos: meperidina y sus congéneres, de manera notable fentanilo, metadona, levorfanol, propoxifeno, pentazocina, difenoxilato y fenazocina. Los analgésicos sintéticos son semejantes a los opiáceos, tanto en sus efectos farmacológicos como en sus patrones de abuso, y las diferencias son en esencia cuantitativas.

Los efectos clínicos de los opioides se consideran desde dos puntos de vista: a) envenenamiento agudo y b) adicción.

Sobredosificación de opioides

A causa del empleo frecuente, y sobre todo ilícito, de los opioides, hay con frecuencia intoxicaciones con ellos. Esto sucede como resultado de la ingestión o inyección con intentos suicidas, errores de cálculo de la dosis, utilización de un producto sustitutivo o callejero contaminado o sensibilidad extraordinaria del individuo. Los niños manifiestan mayor susceptibilidad a los opioides, de modo que las dosis relativamente pequeñas pueden resultar en ellos tóxicas. Esto sucede también en los adultos con mixedema, enfermedad de Addison, hepatopatía crónica o neumonía. Puede ocurrir también envenenamiento agudo en los individuos adictos que no se percatan de que la potencia de los opioides disponibles varía de manera notoria y que la tolerancia a los opioides disminuye con rapidez después de la abstinencia de estas sustancias; al readoptar el hábito puede resultar mortal una dosis antes bien tolerada.

Las manifestaciones claramente reconocidas del envenenamiento agudo con opioides consisten en grados variables de falta de reactividad, respiraciones superficiales, frecuencia respiratoria lenta (es decir, dos a cuatro respiraciones por minuto) o respiración periódica, pupilas puntiformes, bradicardia e hipotermia. En la etapa más avanzada, las pupilas se dilatan, la piel y las mucosas se vuelven cianóticas y sobreviene la falla circulatoria. La causa inmediata de la muerte suele ser la depresión respiratoria con asfixia consecuente. Los pacientes que sufren paro cardiorrespiratorio quedan en ocasiones con todos los residuos conocidos de la encefalopatía anóxica. Los grados leves de intoxicación se expresan como anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento y pérdida del interés sexual.

Tratamiento de la sobredosis Consiste en la administración de naloxona, o el agente nalmefeno de mayor efecto, antídotos específicos de los opiáceos y también de los analgésicos sintéticos. La dosis de naloxona es de 0.7 mg/70 kg de peso corporal *por vía intravenosa*, que se repite si es necesario una o dos veces a intervalos de cinco minutos. En los casos de intoxicación con opioides muchas veces son impresionantes la mejoría de la circulación y la respiración y la corrección de la miosis. En realidad, el fracaso de la naloxona para inducir esta reacción debe poner en duda el diagnóstico de intoxicación con opioides. Si se obtiene una reacción respiratoria y pupilar adecuada a la naloxona, el paciente se somete a observación cuidadosa durante 24 horas y se le administran dosis ulteriores de naloxona (50% más elevadas que la eficaz anterior) *por vía intramuscular* y con tanta frecuencia como se requiera. La naloxona tiene poco efecto directo sobre el conocimiento, si bien el sujeto puede quedar soñoliento durante muchas horas. Esto no es dañino en tanto se conserve bien la respiración. Aunque el nalmefeno tiene una vida media en plasma de 11 horas, comparado con 60 a 90 minutos de la naloxona, no tiene ventajas claras en la práctica en urgencias. El lavado gástrico es una medida de utilidad si el fármaco se ingirió. Este procedimiento puede ser eficaz muchas horas después de la ingestión, puesto que dos de los efectos tóxicos de los opioides son el piloroespasmo y el íleo graves, que hacen que muchos de los fármacos se retengan en el estómago.

Una vez que el sujeto recupera el conocimiento pueden aparecer molestias como prurito, estornudo, lagrimeo, piloerección, dolor difuso en el cuerpo, bostezos y diarrea. Estos síntomas se pueden identificar como parte del síndrome de abstinencia o retiro de los opioides, descrito más adelante. Por lo tanto, debe indicarse un antídoto con gran precaución en el sujeto adicto que ha tomado una sobredosis de opioides, ya que en estas circunstancias podrían precipitarse fenómenos de abstinencia. Otros síntomas del uso o la abstinencia de los opiáceos que producen problemas son náuseas y dolor abdominal intenso, quizá por pancreatitis (a causa del espasmo del esfínter de Oddi). Son raras las convulsiones.

Adicción a los opioides

Hace apenas 50 años se calculó que había 60 000 personas adictas a sustancias narcóticas en Estados Unidos y que eran de modo exclusivo individuos que recibían estos fármacos por enfermedades dolorosas incurables. Esto representó un problema de salud pública relativamente pequeño en comparación con el abuso de alcohol y barbitúricos. Más aún, la adicción a los opioides era de proporciones graves sólo en unas cuantas ciudades: Nueva York, Chicago, Los Ángeles, Washington y Detroit. Desde finales del decenio de 1960 se ha observado un incremento notable de la adicción a los opioides (sobre todo heroína). No se conoce el número preciso de sujetos adictos a los opioides, pero la *Drug Enforcement Administration* calcula que son en la actualidad más de 500 000 (un número desproporcionado en la ciudad de Nueva York y algunas otras urbes de gran tamaño). El problema asume una importancia enorme cuando se reconoce que una cuarta parte de los toxicómanos es seropositiva al virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV) y es la fuente principal de transmisión del sida a recién nacidos y a la población heterosexual no adicta. Brust revisó la prevalencia y los patrones de abuso de opioides.

Etiología y patogenia Contribuyen a la génesis de la adicción a los opioides diversos factores: clase socioeconómica y perfiles psicológico y farmacológico. En la cultura occidental, los individuos más susceptibles son varones jóvenes o adolescentes delincuentes que viven en las áreas económicamente deprimidas de las grandes ciudades, pero se encuentran hoy día grandes números en los suburbios y también en las ciudades pequeñas. El inicio del consumo de opioides tiene lugar casi siempre en la adolescencia, con un nivel máximo entre los 17 y 18 años; dos terceras partes de los adictos empiezan a consumir las sustancias antes de los 21 años de edad. Casi 90% de los adictos se enfrasca en actividades criminales, a menudo para obtener su dosis diaria de sustancias, pero la mayor parte tiene antecedentes de detenciones policiacas o reclusiones en la cárcel debidas a su adicción. Asimismo, muchos de ellos acusan alteraciones psiquiátricas y las más comunes son trastorno de conducta y sociopatía ("diagnóstico doble" en la jerga psiquiátrica). Monroe y colegas, basados en el *Lexington Personality Inventory* (Inventario de la personalidad de Lexington), examinaron a un grupo de 837 adictos a los opioides y encontraron pruebas de personalidad antisocial en 42%, trastorno emocional en 29% y alteración del pensamiento en 22%; sólo 7% estaba libre de estas anormalidades. Desde luego, la vulnerabilidad a la adicción no se restringe a un tipo de personalidad.

La explicación que salta a la vista para iniciar la adicción es la relación del sujeto con adictos. Un adicto induce a otra persona a la adicción, quien luego repite el proceso. En este sentido, la adicción a los opioides es contagiosa y, como resultado de este patrón, la adicción a la heroína alcanza en estos momentos proporciones epidémicas. Una proporción pequeña, casi insignificante, de adictos es efecto de las prescripciones de sus médicos durante la evolución de una enfermedad. En consecuencia, ha habido una tendencia lamentable a no prescribir opiáceos a sujetos con dolor agudo o crónico (p. ej., dolor por cáncer) por el riesgo de adicción.

La adicción a los opioides consiste en tres etapas reconocidas: a) episodio de intoxicación o "euforia", b) dependencia farmacógena o conducta de búsqueda de la sustancia (adicción) y c) proclividad a las recaídas después de un periodo de abstinencia.

Con anterioridad se consideraron algunos de los síntomas de la intoxicación por opioides. En los pacientes con dolor intenso o ansiedad por la aparición del dolor, la administración de opioides produce una sensación extraordinaria de bienestar, estado que se ha conocido como *euforia de la morfina*. Debe insistirse en que sólo una proporción insignificante de estas personas prosigue el consumo de opioides de manera habitual después de la desaparición del dolor. La gran mayoría de los adictos potenciales no sufre enfermedades dolorosas en el momento en que inician el consumo de estas sustancias,

por lo que el término *euforia* tal vez no sea adecuado para calificar los efectos iniciales. Estas personas, después de varias repeticiones, reconocen cuando "entran en onda" a pesar de la recurrencia subsecuente de síntomas desagradables o *disfóricos* (náuseas, vómitos, desmayo, conforme el efecto de la droga desaparece). Uno de los pacientes de los autores describió el efecto inicial como "morirse e ir al cielo". La autoadministración repetida de la sustancia es el factor de mayor importancia en la génesis de la *adicción*. Sin importar cuál sea la manera como se caracterice el estado mental que se produce tras la inyección de la sustancia en un momento determinado, el individuo descubre con prontitud la necesidad de incrementar la dosis con objeto de lograr los efectos originales (*tolerancia*). Aunque quizá no vuelva a tener los efectos iniciales, la dosis progresivamente creciente de la sustancia alivia el malestar que se origina a medida que se disipan los efectos de cada inyección. De esta manera, se desarrolla una nueva necesidad *inducida de manera farmacógena*, y se autoperpetúa el consumo de los opioides. Al mismo tiempo, se produce un grado notable de *tolerancia*, de modo que se han administrado al final cantidades enormes del agente, por ejemplo 5 000 mg de morfina al día, sin que se desarrollen síntomas tóxicos.

Los criterios farmacológicos de la adicción, como se indicó en el capítulo sobre alcoholismo, son *tolerancia* y *dependencia física*. Este último término se refiere a los síntomas y signos que se ponen de manifiesto cuando se suprime la administración de la sustancia después de un periodo de consumo continuo. Estos síntomas y signos constituyen un estado clínico específico, denominado *síndrome de abstinencia* o *supresión* (véase abajo). No se han podido dilucidar los mecanismos subyacentes al desarrollo de la tolerancia y la dependencia física. Sin embargo, se sabe que los opioides activan el sistema antinociceptivo de opioides del encéfalo (encefalinas, dinorfinas, endorfinas, que son receptores específicos de opioides localizados en niveles diferentes del sistema nervioso); se describen en el capítulo 8, en el tema del dolor; véase también la revisión de Fields.

Síndrome de abstinencia de los opioides La intensidad del síndrome de *abstinencia* o *supresión* depende de las dosis del fármaco y la duración de la adicción. El inicio de los síntomas de abstinencia, en relación con la última exposición al fármaco, tiene un nexo con la vida media farmacológica de la sustancia. En el caso de la morfina, la mayoría de los individuos que reciben 240 mg al día durante 30 días o más evidencia síntomas de abstinencia moderadamente graves después de suprimir la administración de la sustancia. Pueden precipitarse signos leves de abstinencia de los opiáceos con los antagonistas de los narcóticos en personas que han recibido sólo 15 mg de morfina o una dosis equivalente de metadona o heroína tres veces al día durante tres días.

El síndrome de abstinencia que se produce en el adicto a la morfina puede tomarse como el prototipo. Las primeras ocho a 16 horas de la abstinencia suelen transcurrir sin síntomas. Al final de este periodo sobrevienen bostezos, rinorrea, sudación, piloerección y lagrimeo. Inocuos al principio, la gravedad de estos síntomas aumenta durante un periodo de varias horas y a continuación se conserva constante durante algunos días. El paciente puede ser capaz de dormir durante el periodo temprano de abstinencia, pero se encuentra inquieto y luego un aspecto prominente del cuadro es el insomnio. Aparecen dilatación de las pupilas, oleadas recurrentes de "carne de gallina" o piloerección y fasciculaciones de los músculos. El sujeto se queja de dolor en dorso, abdomen y piernas y "oleadas de calor y frío"; es frecuente que solicite más cobertores. Alrededor de las 36 horas, la inquietud se torna más intensa y suelen desarrollarse náuseas, vómitos y diarrea. Se elevan ligeramente temperatura, frecuencia respiratoria y presión arterial. Todos estos síntomas llegan a su intensidad máxima 48 a 72 horas después de la abstinencia y a continuación ceden de forma gradual. Rara vez el síndrome de abstinencia de los opioides es mortal (pone en peligro la vida sólo en lactantes). Después de siete a 10 días ya no son manifiestos los signos clínicos de abstinencia, aunque el sujeto puede quejarse de insomnio, nerviosismo, debilidad y mialgias durante varias semanas más y se pueden identificar desviaciones pequeñas de diversas variables fisiológicas con técnicas depuradas hasta durante 10 meses (abstinencia prolongada).

Habituación, el equivalente de *dependencia* emocional o psicológica, se refiere a la sustitución de todos los otros propósitos y objetivos de la vida por las actividades de búsqueda de drogas. Es esta característica la que lleva a la recurrencia, esto es, a consumir la sustancia después que los cambios fisiológicos por la abstinencia ("no intencionados") parecen desaparecer. La causa de la recurrencia no está del todo explicada. En teoría, pueden quedar fragmentos del síndrome de abstinencia como reacciones condicionadas y estos signos de abstinencia pueden precipitarse con los estímulos ambientales apropiados. En consecuencia, cuando un adicto "curado" se encuentra en una situación en la que dispone con facilidad de las sustancias o en un sitio que guarda relación con su consumo inicial de éstas, puede reafirmarse la conducta de búsqueda de la sustancia extinguida de manera incompleta.

Las características de la adicción y la abstinencia son similares desde el punto de vista cualitativo con todas las sustancias del grupo de los opiáceos y también con los analgésicos sintéticos relacionados. Las diferencias son cuantitativas y se relacionan a su vez con diferencias posológicas, potencia y duración de la acción. La heroína es dos a tres veces más potente que la morfina, pero el síndrome de abstinencia de la heroína que se observa en el ejercicio hospitalario suele ser de grado discreto a causa de la dosis baja de la sustancia en el producto callejero. La hidromorfona es más potente que la morfina y tiene una acción más breve, de allí que el adicto requiera más dosis al día, y que el síndrome de abstinencia sobrevenga y a continuación desaparezca con mayor rapidez. Los síntomas de abstinencia de la codeína, aunque definidos, son menos graves que los de la morfina. Las posibilidades de adicción al propoxifeno son insignificantes. Los síntomas de abstinencia de la metadona son menos intensos que los de la morfina y no se ponen de manifiesto hasta tres o cuatro días después de interrumpir la administración; por estos motivos se puede emplear metadona para tratar la dependencia de la morfina (véase más adelante). La adicción a la meperidina tiene importancia particular por su incidencia elevada entre los médicos y las enfermeras. No es completa la tolerancia a los efectos tóxicos del fármaco, de modo que el sujeto adicto puede manifestar temblores, fasciculaciones musculares, confusión, alucinaciones y, algunas veces, convulsiones. Los signos de abstinencia aparecen tres a cuatro horas después de la última dosis y llegan a su intensidad máxima en plazo de ocho a 12 horas, tiempo en el cual pueden ser peores que los de la abstinencia de la morfina.

En cuanto a las bases biológicas de la adicción y la dependencia física, lo que se sabe es aún muy limitado. Los experimentos en animales han ofrecido la primera introspección sobre los sistemas neurotransmisores y neuronales participantes. Como resultado de la microdiálisis de opiáceos y sus antagonistas en las estructuras centrales del encéfalo, se ha concluido de manera preliminar que se activan o deprimen bajo condiciones de exposición repetida a los opiáceos las estructuras mesolímbicas, en particular el núcleo accumbens, tegmento ventral del mesencéfalo y locus ceruleus. Por lo tanto, la exposición crónica a los opiáceos incrementa las concentraciones de ciertos mensajeros intracelulares (tal vez las proteínas G) que favorecen la actividad del AMP cíclico en el locus ceruleus y el núcleo accumbens; el bloqueo de la expresión de estas proteínas aumenta en grado notable la autoadministración de opiáceos por las ratas adictas. Como en el alcoholismo, se han relacionado ciertos subtipos de receptores de serotonina y dopamina en estructuras límbicas con los aspectos psíquicos de la adicción y habituación. Estas mismas estructuras se conciben como una vía común para el estímulo a impulsos humanos como sexo, hambre y realización psíquica. Camí y Farré revisaron los mecanismos neuroquímicos de la adicción.

El *diagnóstico* de la adicción suele establecerse cuando el paciente admite que consume y necesita sustancias. Si el enfermo oculta este hecho, el médico se basa en las pruebas colaterales,

como miosis, marcas de agujas, emaciación, cicatrices de abscesos o análisis químicos. Los adictos a la meperidina tienden a manifestar pupilas dilatadas y fasciculaciones musculares. La identificación de la morfina o derivados de opiáceos (la heroína se excreta como la morfina) en la orina es confirmación de que el sujeto se ha suministrado o ha recibido una dosis de estas sustancias en las 24 horas anteriores a la prueba. El diagnóstico de adicción a los opiáceos puede ser evidente de inmediato cuando el tratamiento de la intoxicación aguda por estas sustancias precipita un síndrome de abstinencia típico.

Tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides (dependencia física) Una conducta que ha logrado cierto éxito en los últimos 30 años fue la sustitución de metadona por opioides, en una relación de 1 mg de metadona por 3 mg de morfina, 1 mg de heroína o 20 mg de meperidina. Como la metadona es de acción prolongada y eficaz por vía oral, necesita administrarse sólo dos veces al día por esta vía: bastan 10 a 20 mg por dosis para suprimir los síntomas de abstinencia. Después de un periodo de estabilización de tres a cinco días, se reduce la dosis de la metadona y se interrumpe el fármaco tras un periodo similar. Un método alternativo, pero menos eficaz, supone emplear clonidina (0.2 a 0.6 mg dos veces al día por una semana), fármaco que contrarresta la mayor parte de los síntomas noradrenérgicos de abstinencia; empero, en esta modalidad puede ser un problema la hipotensión (Jasinski y col.).

En fechas recientes, el uso de medidas de desintoxicación rápida bajo anestesia general se ha difundido en diversas instituciones como medio para tratar la adicción a los opioides. La técnica consiste en administrar dosis crecientes de antagonistas del receptor opioide (naloxona o naltrexona) durante varias horas mientras se logra la supresión de las manifestaciones autónomas y otras del síndrome de abstinencia mediante la infusión de propofol o algún otro anestésico similar con suministro de líquidos por vía intravenosa. Los medicamentos como la clonidina y los sedantes se administran en el periodo inmediato posterior a la anestesia. Se pide al adicto que continúe la naltrexona durante varios días o semanas, una medida adoptada como parte de una de las conductas del tratamiento ambulatorio de la adicción, descritas más adelante. Este procedimiento se acompaña de riesgos considerables y han ocurrido varias muertes por cuya razón se abandonó en los hopitales de los autores. Más aún, varios pacientes no dejan de mostrar signos de abstinencia después del procedimiento y requieren hospitalización continua. Aún hay muy pocos estudios cuidadosos de la eficacia y seguridad total de este procedimiento.

Tratamiento de la habituación a opiáceos (dependencia psicológica) Este es mucho más demandante que el tratamiento de la abstinencia de los opioides y se puede lograr mejor en centros especiales y con programas enfocados por completo en el problema y de los cuales se dispone en la mayor parte de las comunidades. Los más eficaces en Estados Unidos son las clínicas ambulatorias de sostén con metadona, en las que participan más de 100 000 adictos previos a la heroína en los programas de rehabilitación aprobados por la *Food and Drug Administration*. Se administra metadona, a la dosis de 60 a 100 mg al día (suficiente para suprimir el deseo vehemente de administrarse heroína) bajo supervisión continua (menos a menudo con metadona de acción prolongada) durante meses o años. Partes integrales del programa son diversas formas de psicoterapia y consejo de servicio social (muchas veces impartido por adictos anteriores a la heroína).

Es difícil valorar los resultados del tratamiento con metadona y varían en notable medida de un programa a otro. Incluso los programas que tienen mejores resultados experimentan una tasa de abandono cercana al 25% cuando se evalúan después de varios años. De los pacientes que persisten, casi todos logran un grado elevado de rehabilitación social, es decir, tienen empleos productivos y ya no se enfrascan en conductas delictivas o la prostitución.

El criterio ordinario de los programas de metadona consiste en aceptar sólo a adictos que tienen más de 16 años de edad y antecedentes de adicción a la heroína durante al menos un año. Esto deja sin tratamiento a muchos adolescentes adictos. El número de adictos que pueden prescindir de la metadona y conservar una existencia libre de sustancias es muy pequeño. Esto significa que la gran mayoría de los adictos que participan hoy día en los programas de metadona está programada para un periodo indefinido de sostén con esta sustancia y no están claros los efectos de este régimen.

Un método alternativo de tratamiento ambulatorio de los pacientes adictos a los opioides incluye utilizar antagonistas narcóticos, de los que la naloxona y la naltrexona son los más conocidos. En consecuencia, se bloquean de modo parcial los efectos físicos de la narcomanía y es posible que haya cierto grado de condicionamiento de aversión si se producen síntomas por abstinencia. Se prefiere la naltrexona porque tiene un efecto más prolongado que la naloxona, carece casi de acciones agonistas y puede suministrarse por vía oral. Hay resultados similares con ciclazocina en un número pequeño de pacientes muy motivados; este medicamento se administra por vía oral a dosis crecientes, hasta alcanzar un máximo de 2 mg/70 kg de peso corporal. El fármaco se administra dos veces al día (durante dos a seis semanas) y después se retira en forma paulatina.

En fecha más reciente se ha puesto atención en el uso de la buprenorfina para el tratamiento de la adicción a la heroína (y cocaína). La buprenorfina es única porque posee propiedades agonistas y antagonistas de los opioides; por lo tanto, enmascara el efecto de abstinencia y sirve también como un medicamento de rechazo, al igual que la naltrexona. Además, hay evidencia, basada en estudios en animales de experimentación y en el tratamiento de pequeños números de adictos, de que puede ser de utilidad para la terapéutica de la dependencia dual: cocaína y opioides (Mello y Mendelson). La buprenorfina tiene la ventaja adicional de que puede suministrarse en forma de tableta sublingual. La FDA aprobó en fechas recientes su uso.

Complicaciones médicas y neurológicas del uso de opioides Además de los efectos tóxicos, el adicto puede presentar diversas complicaciones neurológicas e infecciosas como resultado de la inyección de sustancias contaminantes extrañas (quinina, talco, lactosa, leche en polvo y azúcares de frutas) y diversos agentes infecciosos (administrados por la inyección mediante técnicas no estériles). La más importante de estas infecciones es la secundaria al HIV, pero puede presentarse septicemia y endocarditis y hepatitis vírica. Un motivo de especial preocupación en los individuos que se inyectan heroína es la aparición de vasculitis, que induce el uso crónico de heroína y que puede provocar *obstrucción de las arterias cerebrales* y hemiplejía u otros signos cerebrales localizados. La *ambliopía* debida quizás a efectos tóxicos de la quinina, presente en la mezcla de heroína, también se ha referido en la bibliografía, además de la *mielopatía transversa* y diversos tipos de *neuropatía periférica*. La alteración de la médula espinal se manifiesta desde el punto de vista clínico por un inicio súbito de paraplejía, en el tronco, por abajo del cual las funciones motora y sensorial desaparecen o disminuyen, y retención urinaria. Desde el punto de vista patológico, ocurre una lesión necrosante aguda que afecta la sustancia gris y blanca sobre un considerable tramo vertical en el plano torácico y que en ocasiones daña la porción cervical. En algunos casos, la mielopatía sigue después de la primera inyección intravenosa de heroína tras un periodo largo de abstinencia. Los autores han observado varios casos de mielopatía cervical en individuos con estupor inducido por heroína, que a su vez provoca un prolongado periodo de inmovilidad del cuello hiperextendido sobre el respaldo de una silla o un sofá.

También se pueden encontrar algunos casos de leucoencefalopatía cerebral progresiva atribuida al consumo de heroína similar al informado en la década de 1980 en Amsterdam, consecuencia de la inhalación de pirolisado de heroína o una variedad adulterada de la sustancia (Wolters y col.; Tan y col.). En los casos de los autores, las alteraciones en la sustancia blanca se concentraron en las regiones posteriores de los hemisferios y la cápsula interna y, en un caso

notable, en la sustancia blanca del cerebelo (Ropper y Blair). También se observa una leucoencefalopatía similar en consumidores de cocaína, en algunos de quienes pudo intervenir la encefalopatía hipertensiva o una vasculopatía adrenérgica.

El daño a nervios periféricos únicos en el sitio de inyección de heroína y por compresión es también una situación relativamente común. Sin embargo, la compresión bilateral de los nervios ciáticos, por sentarse o permanecer acostado durante largo tiempo en estado estuporoso o en posición de loto "petrificado", es una situación presente en varios de los pacientes referidos por los autores. En la compresión ciática de este tipo es más frecuente que esté afectada la rama peronea que la tibial, lo cual propicia caída del pie con debilidad a la flexión plantar. Resulta más difícil entender la afección de nervios individuales, en especial el nervio radial, y la presencia de dolor en el plexo braquial, al parecer sin relación con la compresión y lejos de los sitios en donde suelen inyectarse estos individuos. Es posible que en algunos casos la vasculitis afecte nervios periféricos.

También se ha notificado una *mionecrosis* generalizada aguda acompañada de mioglobinuria e insuficiencia renal, posteriores a la inyección intravenosa de heroína adulterada. El edema muscular y la miopatía fibrosante (contractura de Volkmann) son la secuela de la trombosis venosa, resultado de la administración de heroína y sus componentes contaminantes por vías intramuscular y subcutánea. Algunas veces puede observarse inflamación masiva de una extremidad dentro de la que la heroína se inyectaba por vía subcutánea o intramuscular; la infección y trombosis venosa parecen ser las causas.

El diagnóstico de adicción a sustancias o la sospecha de éste deben hacer pensar en todo momento en la posibilidad de alguna complicación infecciosa, en especial sida, sífilis, abscesos y celulitis en el sitio de inyección, tromboflebitis séptica, hepatitis y periarteritis. Con menor frecuencia también se pueden esperar tétanos, endocarditis (sobre todo por *Staphylococcus aureus*), abscesos epidurales, meningitis, absceso cerebral y tuberculosis.

FÁRMACOS SEDANTES HIPNÓTICOS

Los fármacos de esta clase, que se conocen también como depresivos, constituyen dos grupos principales. Forman el primero los barbitúricos, meprobamato e hidrato de cloral. Estos fármacos se emplean en la actualidad muy poco y los ha sustituido en gran medida un segundo grupo, las *benzodiacepinas*, las más importantes de las cuales son el clordiacepóxido, loracepam, alprazolam, clonacepam y diacepam. En estrecha relación con los hipnóticos no benzodiacepínicos se halla el zolpidem. Las ventajas de las benzodiacepinas son su toxicidad y potencial adictivo *relativamente* bajos y sus interacciones mínimas con otras sustancias.

Barbitúricos

A pesar de la notable reducción del empleo médico de barbitúricos durante los últimos tres decenios, el empleo inapropiado de estas sustancias, en particular su consumo no médico e ilícito, conduce aún a suicidios, muertes accidentales y adicción. Antes se encontraban en el mercado para aplicación clínica cerca de 50 barbitúricos, pero en la actualidad se hallan con cierta regularidad sólo los siguientes: pentobarbital, secobarbital, amobarbital, tiopental y fenobarbital. Se abusa más a menudo de los tres primeros. Los barbitúricos también son un componente de preparados combinados para el tratamiento de la migraña (p. ej., butalbital).

Mecanismo de acción Todos los barbitúricos ordinarios se derivan del ácido barbitúrico; las diferencias entre ellos dependen de las variaciones de las cadenas laterales de la molécula original. La potencia de cada fármaco es una función de su constante de ionización y su solubilidad en lípidos. Cuanto más elevada sea la solubilidad en lípidos, mayor será la potencia del fármaco y más rápida y más breve su acción. La disminución del pH plasmático incrementa el ritmo de entrada de la forma ionizada en el encéfalo. La acción de los barbitúricos consiste en suprimir la transmisión neuronal, tal vez al aumentar la inhibición del GABA en los sitios receptores presinápticos y postsinápticos y reducir los potenciales excitatorios postsinápticos. Los puntos principales de acción en el CNS son semejantes a los del alcohol y otras sustancias productoras de coma; el trastorno del conocimiento o el coma se vinculan con la inactivación de las neuronas de la formación reticular de la parte alta del tallo cerebral. El hígado es el sitio principal del metabolismo de estos fármacos y el riñón el sitio por el que se eliminan. Todos los barbitúricos son semejantes desde el punto de vista farmacológico y difieren sólo por la rapidez con que se inicia su acción y la duración de ésta. No obstante, los problemas clínicos planteados por los barbitúricos son diferentes, según sea aguda o crónica la intoxicación.

Intoxicación aguda con barbitúricos Ésta es resultado de la ingestión de grandes cantidades de la sustancia, se trate de un accidente o un intento suicida. Este último es el acto más frecuente de la persona deprimida. La persona histérica o sociópata puede tomar una sobredosis como actitud suicida y quedar gravemente intoxicada a causa del cálculo erróneo o la ignorancia de la dosis tóxica. A menudo la sustancia se ingiere mientras el individuo se encuentra en estado de ebriedad, situación peligrosa, puesto que alcohol y barbitúricos tienen un efecto aditivo.

Los síntomas y signos varían de acuerdo con el tipo y la cantidad del barbitúrico ingerido, lo mismo que el tiempo transcurrido desde su ingestión. El pentobarbital y secobarbital ejercen sus efectos con rapidez y la recuperación es relativamente rápida. El fenobarbital induce coma con mayor lentitud y sus efectos tienden a ser prolongados. En el caso de los barbitúricos de acción prolongada, como fenobarbital y barbital, el efecto hipnótico-sedante dura seis horas o más tras una dosis común; en el caso de los de acción intermedia, como amobarbital, es de tres a seis horas; por último, en los agentes de acción breve secobarbital y pentobarbital es menor de tres horas. La mayor parte de las defunciones ocurre después de la ingestión de secobarbital, amobarbital o pentobarbital. La ingestión de más de 3.0 g de estos fármacos por un adulto en una sola vez resulta mortal, a menos que se aplique con prontitud tratamiento intensivo y capacitado. La dosis potencialmente mortal del fenobarbital es de 6 a 10 g. La concentración plasmática más baja que se relaciona con una sobredosis letal de fenobarbital o barbital es de 60 mg/ml y la de amobarbital y pentobarbital de 10 mg/ml.

En cuanto al pronóstico y el tratamiento, es de utilidad reconocer tres grados de gravedad de la intoxicación aguda con barbitúricos. La *intoxicación leve* tiene lugar después del consumo de 0.3 g de pentobarbital (la dosis hipnótica en un paciente no habituado es de 100 mg) o su equivalente. El sujeto está soñoliento o dormido, aunque despierta con facilidad si se le llama por su nombre o se le sacude. Los síntomas son similares a los de la intoxicación con alcohol. El individuo piensa con lentitud y puede sufrir desorientación menor, labilidad del humor, trastornos del juicio, habla arrastrada, marcha de ebrio y nistagmo. La *intoxicación moderada* se observa después de la ingestión de cinco a 10 veces la dosis hipnótica oral. El paciente se encuentra estuporoso, sus reflejos tendinosos suelen estar deprimidos o ausentes y sus respiraciones son lentas pero no superficiales. Conserva los reflejos corneales y pupilares, con excepciones eventuales. Por lo general, la persona puede despertarse mediante estimulación manual vigorosa; cuando despierta se encuentra confundido y disártrico y, tras unos cuantos momentos, vuelve a caer en el estupor.

La *intoxicación grave* sobreviene luego de la ingestión de 10 a 20 veces la dosis hipnótica oral. No es posible despertar al sujeto por ningún medio; es decir, está comatoso. Su respiración es lenta y superficial o irregular y puede haber edema pulmonar y cianosis. Faltan, aunque no de manera invariable, los reflejos tendinosos. La mayoría de los pacientes no reacciona a la estimulación plantar, pero cuando así sucede ésta es extensora. Con el coma profundo es posible que se anulen también los reflejos corneales y el faríngeo. De ordinario se conserva el reflejo pupilar a la luz en la intoxicación grave y se pierde sólo si el paciente se asfixia, pero en los casos avanzados las pupilas se vuelven mióticas y con reacción deficiente, como sucede en la intoxicación por opiáceos. En ese momento la respiración está muy deprimida y suelen estar abolidas las reacciones reflejas oculocefálica y oculovestibular. Durante las primeras horas del coma puede haber una etapa de posturas flexoras o extensoras o rigidez de las extremidades, reflejos hiperactivos, clono del talón y signos plantares extensores; la persistencia de estos signos indica que se ha añadido lesión anóxica al cuadro. La temperatura puede ser subnormal y el pulso es filiforme y rápido y la presión arterial se encuentra dentro de los niveles del choque. La falta de aceleración de la respiración con estímulos dolorosos es un signo ominoso.

Hay pocas situaciones distintas a la intoxicación por barbitúricos que ocasionen coma acompañado de flacidez con pupilas disminuidas de diámetro y reactivas, hipotermia e hipotensión. Una de estas situaciones es la hemorragia pontina, pero también deben considerarse en el diagnóstico diferencial situaciones tan problemáticas como un trance histérico o el estupor catatónico. La cromatografía de gas y líquido a presión elevada brinda un medio digno de confianza para identificar el tipo y la cantidad del barbitúrico que hay en la sangre. El paciente que ha ingerido alcohol puede encontrarse comatoso con concentraciones sanguíneas de barbitúricos relativamente bajas. Por lo contrario, el sujeto adicto a los barbitúricos puede manifestar sólo signos discretos de intoxicación con concentraciones sanguíneas del agente muy elevadas.

En caso de intoxicación leve, la actividad normal en el electroencefalograma está sustituida por actividad rápida (beta), con una frecuencia de 20 a 30 ciclos por segundo, y es más acentuada en las regiones frontales. En la intoxicación más grave las ondas rápidas se tornan menos regulares y se intercalan con ondas de actividad lenta de tres a cuatro por segundo; en los casos más avanzados aún ocurren periodos breves de supresión de toda la actividad separados por descargas de ondas lentas (delta) de frecuencia variable. En caso de sobredosis extrema se interrumpe toda la actividad eléctrica. Éste es un caso en el que el EEG "plano" isoeléctrico no puede considerarse signo de muerte cerebral y los efectos son por completo reversibles, a menos que sobrevenga lesión anóxica.

Tratamiento En la intoxicación leve a moderada la regla es la recuperación y no se requiere tratamiento especial, excepto para prevenir la aspiración. Si el paciente no reacciona, deben aplicarse medidas especiales para conservar la respiración y prevenir las infecciones. Se coloca una cánula endotraqueal con aspiración, según se requiera. Cualquier riesgo de depresión respiratoria o hipoventilación obliga a emplear un respirador de presión positiva.

Puede utilizarse hemodiálisis o hemofiltración con carbón activado en individuos comatosos que ingirieron barbitúricos de acción prolongada y son en particular aconsejables estos tratamientos si hay anuria o uremia. Se ha abandonado en general el tratamiento con fármacos analépticos (p. ej., picrotoxina, pentilentetrazol), que disfrutaron de un periodo breve de empleo difundido, puesto que estos fármacos no afectan el metabolismo ni la excreción de los barbitúricos.

En ocasiones, en el caso del adicto a los barbitúricos que ha tomado una sobredosis de éstos, la recuperación del coma va seguida por desarrollo de síntomas de abstinencia, como se describe más adelante.

Adicción a los barbitúricos (intoxicación crónica con barbitúricos) Al igual que otras adicciones a fármacos, la intoxicación crónica con barbitúricos tiende a desarrollarse sobre un fondo de algún trastorno psiquiátrico, más a menudo una enfermedad depresiva con síntomas de ansiedad e insomnio. Los alcohólicos encuentran que los barbitúricos alivian de manera eficaz su nerviosismo y temblor. Igual que en otras adicciones a sustancias, la incidencia de barbiturismo es en especial alta en individuos con acceso fácil a drogas, como médicos, farmacéuticos y enfermeras. La disposición fácil de medicamentos que contienen barbitúricos a través de internet puede aumentar la dependencia a estos agentes (Romero y col.).

Las manifestaciones del barbiturismo son muy parecidas a las de la intoxicación por alcohol. Los adictos a los barbitúricos piensan con lentitud, manifiestan labilidad emocional incrementada y se vuelven descuidados en su arreglo y hábitos personales. Los signos neurológicos consisten en disartria, nistagmo e incoordinación cerebelosa. Si la dosis se eleva con rapidez se evidencian los signos de intoxicación moderada o grave que se describieron con anterioridad.

Una característica distintiva de la intoxicación crónica por barbitúricos es el desarrollo de un grado notable de tolerancia. El adicto promedio ingiere cerca de 1.5 g de un barbitúrico potente todos los días y no manifiesta signos de intoxicación grave a menos que exceda esta cantidad. Sin embargo, no se desarrolla tolerancia a los barbitúricos con tanta rapidez como a los opiáceos. La mayoría de las personas puede ingerir 0.4 g al día durante tres meses sin desarrollar signos mayores de abstinencia (convulsiones o delirio). Con la dosis de 0.8 g al día durante un periodo de dos semanas a dos meses la abstinencia repentina tiene como resultado síntomas graves en la mayoría de los pacientes (véase más adelante).

Síndrome de abstinencia o supresión de barbitúricos Inmediatamente después de interrumpir la administración del barbitúrico, el enfermo parece mejorar durante un periodo de ocho a 12 horas, a medida que disminuyen los síntomas de intoxicación. A continuación sobrevienen nuevos síntomas consistentes en nerviosismo, temblor, insomnio, hipotensión postural y debilidad. En el caso de intoxicación crónica con fenobarbital o barbital, los síntomas de abstinencia pueden ponerse de manifiesto hasta 48 a 72 horas después de la última dosis. Pueden sobrevenir convulsiones generalizadas con pérdida del conocimiento, por lo general entre el segundo y el cuarto días de la abstinencia, pero algunas veces hasta seis o siete días después de suspender la administración. Puede haber una sola crisis convulsiva, varias de ellas o, rara vez, estado epiléptico. De manera característica, en el periodo de abstinencia hay una muy alta sensibilidad a la estimulación luminosa, a la cual los pacientes suelen responder con mioclono o crisis convulsivas acompañadas de alteraciones paroxísticas en el EEG. La fase convulsiva puede ir seguida directamente de un estado delirante-alucinatorio o, como ocurrió en uno de los casos de los autores (Romero y col.), de un delirio franco no diferenciable del *delirium tremens*, o es posible que haya un grado variable de mejoría después de las convulsiones antes que se manifieste el delirio. Se ha informado la muerte bajo estas circunstancias. El síndrome de abstinencia puede ocurrir en grados variables; algunos individuos tienen convulsiones y se recuperan sin desarrollar delirio y otros sufren delirio sin convulsiones precedentes.

Tratamiento de la intoxicación crónica con barbitúricos y supresión Éste debe instituirse siempre en el hospital. Si se establece el diagnóstico de adicción antes de que aparezcan los signos de abstinencia, debe determinarse en primer lugar la "dosis de estabilización". Ésta es la cantidad de un barbitúrico de acción breve requerida para inducir síntomas leves de intoxicación (nistagmo, ataxia ligera y disartria). Por lo regular basta con administrar 0.2 g de pentobarbital por vía oral cada seis horas para esta finalidad. A continuación se efectúa una supresión gradual del barbitúrico, de 0.1 g al día, y la reducción se detiene durante varios días si

sobrevienen síntomas de abstinencia. De esta manera, la persona gravemente adicta puede quedar libre del barbitúrico en 14 a 21 días. El sujeto que muestra síntomas graves de abstinencia, como convulsiones, recibe 0.3 a 0.5 g de fenobarbital por vía intramuscular y, a continuación, una cantidad suficiente para conservar un estado de intoxicación leve. Casi todos los otros medicamentos anticonvulsivos no son eficaces contra las convulsiones por abstinencia de barbitúricos, y en la experiencia de los autores las diacepinas sólo son útiles de manera parcial. A continuación la abstinencia debe efectuarse como se indicó con anterioridad. Si los síntomas de abstinencia no son graves, no es necesario reintoxicar al enfermo; más bien, el tratamiento prosigue a lo largo de las líneas establecidas para otras formas de delirio y confusión. Una vez lograda la recuperación, ya sea de la intoxicación aguda o de la crónica, es necesario valorar el problema psiquiátrico y establecer un plan terapéutico apropiado.

Hidrato de cloral

Éste es el más antiguo de los fármacos sedantes hipnóticos y uno de los más seguros, eficaces y baratos. Después de la administración oral, el hidrato de cloral se reduce con rapidez hasta tricloroetanol, que es el causante de los efectos depresivos sobre el sistema nervioso central. Una parte considerable del tricloroetanol se excreta en la orina en forma de glucuronato, lo que puede dar por resultado una prueba positiva falsa de la glucosa.

Sólo rara vez se desarrollan tolerancia y adicción al hidrato de cloral y por esa razón es una medicación apropiada para el tratamiento del insomnio. Es raro el envenenamiento con este agente y es similar a la intoxicación aguda con barbitúricos, salvo por la miosis, que se asegura es la característica en el caso del hidrato de cloral. El tratamiento se efectúa sobre las mismas líneas instituidas para el envenenamiento con barbitúricos. La muerte por intoxicación se debe a depresión respiratoria e hipotensión; los pacientes que sobreviven pueden mostrar síntomas de lesión hepática y renal.

El paraldehído, otro miembro de este grupo de fármacos sedantes, ya no se elabora en Estados Unidos y el hidrato de cloral está disponible en una presentación en elixir para uso pediátrico.

Benzodiacepinas

Con la introducción del clordiacepóxido en 1960 y la de las benzodiacepinas que ocurrió a continuación (en particular el diacepam), se han vuelto casi obsoletos los fármacos sedantes antiguos (barbitúricos, paraldehído, hidrato de cloral). En realidad, las benzodiacepinas son los fármacos prescritos más a menudo en el mundo en la actualidad. Según Hollister, 15% de todos los adultos de Estados Unidos consume una benzodiacepina por lo menos una vez al año y cerca de la mitad emplea el fármaco durante un mes o más. Como se mencionó con anterioridad, las benzodiacepinas, en comparación con los sedantes más antiguos, tienen efectos hipnóticos *relativamente* menores y potencial de abuso bajo y son *relativamente* seguras cuando se ingieren sobredosis.

Se han utilizado con amplitud las benzodiacepinas para tratar la ansiedad y el insomnio y tienen eficacia especial cuando son graves los síntomas de ansiedad. Además, se han usado para controlar la hiperactividad y la conducta destructiva de los niños y los síntomas de abstinencia del alcohol en adultos. El diacepam tiene utilidad particular para tratar a los sujetos delirantes que requieren medicación parenteral. Las benzodiacepinas poseen propiedades anticonvulsivas y la administración intravenosa de diacepam, loracepam y midazolam es un medio eficaz para controlar el estado epiléptico, como se describió en la página 297. Se ha prescrito diacepam a dosis masivas con excelentes resultados para tratar el espasmo muscular del tétanos y el síndrome del "hombre rígido" (pág. 1279). El diacepam ha tenido resultados mucho menos buenos para tratar los trastornos extrapiramidales de los movimientos y los espasmos distónicos. El alprazolam tiene un sitio central en el tratamiento de los ataques de pánico y otros estados de ansiedad, como auxiliar en algunas enfermedades depresivas y para los trastornos de la conducta en caso de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, crea al parecer más dependencia que algunos de los otros agentes de su clase.

Otras benzodiacepinas importantes son fluracepam, triazolam, cloracepato, temacepam y otras variedades más recientes, todas utilizadas con amplitud para tratar el insomnio (pág. 340); el clonacepam tiene utilidad para tratar las convulsiones mioclónicas (pág. 274) y el mioclono de intención (pág. 89). El midazolam, agente parenteral de acción breve, se usa con frecuencia para lograr la sedación breve necesaria para los procedimientos como la imagenología de resonancia magnética o la endoscopia y sirve para el tratamiento del estado epiléptico, aunque se sabe que induce paro respiratorio algunas veces. El loracepam y oxacepam son preferibles a las otras benzodiacepinas para tratar a los ancianos y a quienes padecen trastornos de la función hepática. En los últimos años han aparecido muchos otros compuestos derivados de la benzodiacepina, pero aún falta demostrar que tienen una ventaja franca sobre los originales (Hollister; Pirodsky y Cohn).

El medicamento utilizado popularmente para dormir, zolpidem, difiere en el plano estructural de las benzodiacepinas, pero es similar desde el punto de vista farmacológico.

Las benzodiacepinas, al igual que los barbitúricos, tienen una acción depresiva sobre el CNS al fijarse sobre receptores específicos en los sistemas inhibitorios del ácido gammaaminobutírico. Las benzodiacepinas actúan en concierto con el GABA para abrir los canales de iones de cloruro e hiperpolarizar las neuronas postsinápticas y reducir sus tasas de emisión. Los sitios primarios de su acción son la corteza cerebral y el sistema límbico, lo que explica sus efectos anticonvulsivos y ansiolíticos. Aunque bastante seguras a las dosis recomendadas, distan mucho de ser las ideales. A menudo producen inestabilidad de la marcha y somnolencia y, en ocasiones, hipotensión y síncope, confusión y trastornos de la memoria, sobre todo en los ancianos. Si se toman en grandes dosis, las benzodiacepinas pueden causar depresión del estado del conocimiento, similar a la que producen los otros fármacos sedantes hipnóticos, pero con menor supresión respiratoria e hipotensión. El *flumacenilo*, antagonista farmacológico específico de los efectos de las benzodiacepinas sobre el CNS, corrige rápida, aunque brevemente, la mayoría de los síntomas y los signos de sobredosificación de las benzodiacepinas. Actúa al unirse a los receptores diacepínicos en el CNS y además bloquea la activación de las sinapsis inhibitorias gabaérgicas. Asimismo, el flumacenilo posee utilidad diagnóstica en los casos de coma de causa incierta y en caso de encefalopatía hepática (pág. 968).

En los consumidores crónicos de benzodiacepinas aparecen signos indudables de dependencia física y adicción verdadera, aunque con rareza relativa, incluso en los que toman dosis terapéuticas. Los síntomas de abstinencia son muy parecidos a los observados después del consumo crónico de otros agentes sedantes (ansiedad, sobresalto con facilidad, insomnio, convulsiones), si bien quizá no surjan hasta el tercer día después de interrumpir la administración del fármaco y no alcancen la gravedad máxima hasta el quinto día (Hollister). En los consumidores crónicos de benzodiacepinas, los efectos de la abstinencia se tornan mínimos mediante la disminución gradual de la dosis durante un periodo de una a dos semanas. Sin embargo, durante años los autores han observado numerosos casos en los que la supresión de dosis moderadas de diacepinas utilizadas por mucho tiempo dio por resultado una o más convulsiones. Es probable que suceda lo anterior cuando se hospitaliza al paciente por otras razones y se omite el medicamento que acostumbra para dormir.

Derivados del ácido carbónico

Estos fármacos tienen una acción depresiva modesta y son eficaces para aliviar los grados leves de nerviosismo, ansiedad y

tensión muscular. El meprobamato es el miembro mejor conocido de este grupo. Fue el primero de los "nuevos" fármacos contra la ansiedad (posbarbitúricos), una variante química del relajante muscular débil e ineficaz mefenesina. Con las dosis promedio (400 mg tres o cuatro veces al día) el paciente es capaz de funcionar con bastante eficacia; las dosis mayores producen ataxia, somnolencia, estupor, coma y colapso vasomotor.

El meprobamato ha puesto de manifiesto las mismas desventajas que los barbitúricos, incluida la muerte por sobredosis. Puede desarrollarse adicción a este agente y, si se administran cantidades cuatro o más veces mayores que la dosis recomendada diaria durante un periodo de semanas a meses, pueden aparecer síntomas de abstinencia (incluidas las convulsiones). En virtud de esta tendencia a producir dependencia física y otras desventajas (reacciones tóxicas graves y grado elevado de sedación), rara vez se emplean en la actualidad el meprobamato y sus congéneres, salvo de manera ilícita.

Buspirona Una nueva clase de medicamentos ansiolíticos, cuyo ejemplo es el agente serotoninérgico 5-HT2 selectivo buspirona, es diferente desde los puntos de vista químico y farmacológico de la benzodiacepina, los barbitúricos u otros sedantes. Su naturaleza distintiva se confirma porque se ha observado que no bloquea el síndrome de abstinencia de otros fármacos sedantes-hipnóticos. Debido a su potencial al parecer reducido de abuso y tolerancia, no se incluye en la lista de sustancias farmacéuticas controladas en Estados Unidos, pero se conocen interacciones adversas con inhibidores de la MAO. Aún se investiga su uso con otros fármacos psicotrópicos.

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

A mediados del decenio de 1950 comenzó a emplearse en grado notorio una gran serie de agentes farmacológicos, conocidos al principio como tranquilizantes (más tarde como fármacos psicotrópicos o neurolépticos), sobre todo para el control de la esquizofrenia, los estados psicóticos relacionados con los "síndromes cerebrales orgánicos" y los trastornos afectivos (depresión y enfermedad maniacodepresiva). No se comprende del todo el mecanismo por el que estos fármacos mejoran las alteraciones del pensamiento y el afecto en los estados psicóticos, pero es posible que actúen al bloquear a los receptores postsinápticos mesolímbicos de dopamina de los que existen cuatro subtipos denominados D_1 a D_4 en membranas neuronales (véase cuadro 4-2 y comentario sobre los subtipos de receptores de dopamina en la pág. 60). Como se comenta en el capítulo 4, los receptores D_2 se localizan sobre todo en la corteza frontal, el hipocampo y la corteza límbica y los D_1 en el estriado. Es probable que el bloqueo de receptores de dopamina en el estriado suscite los efectos secundarios parkinsonianos de toda esta clase de medicamentos y el bloqueo de otro sistema dopaminérgico (tuberoinfundibular) el incremento de la secreción hipofisaria de prolactina. Estos fármacos también tienen cierto efecto bloqueador adrenérgico. En apariencia, los medicamentos antipsicóticos "atípicos" más recientes, cuyo ejemplo es la clozapina, producen el mismo grado de bloqueo de D_2 y D_3 en los lóbulos temporal y límbico al tiempo que muestran una actividad antagonista sustancialmente menor en el estriado —que explica asimismo sus efectos secundarios parkinsonianos menores. Estos fármacos también bloquean subgrupos de receptores de serotonina.

Desde la introducción de la fenotiacina clorpromacina como un agente anestésico en la década de 1950 y el descubrimiento casual de su efecto antipsicótico en la esquizofrenia, se encuentra en el mercado un gran número de medicamentos antipsicóticos para uso clínico. No se describen aquí ni se mencionan todos ellos. Algunos ganaron aceptación sólo de manera efímera y otros aún tienen que comprobar su utilidad. Desde el punto de vista químico, estos compuestos constituyen un grupo heterogéneo; ocho de ellos tienen relevancia clínica particular: a) fenotiacinas, b) tioxantinas, c) butirofenonas, d) alcaloides de la rauwolfia, e) el derivado del indol, loxapina, y una dihidroindolona única, la molindona, f) una difenilbutilpiperidina, la pimocida, g) dibenzodiacepinas, representadas por la clozapina y la olanzapina y h) un derivado del bencisoxazol, la risperidona. Los últimos cuatro fármacos aparecieron en fecha más reciente que los otros y por tanto han pasado por un ensayo clínico más limitado. La molindona y la loxapina son casi tan eficacez como las fenotiacinas en el tratamiento de la esquizofrenia y sus efectos secundarios son similares, aunque suele afirmarse que es menos probable que induzcan discinesia tardía y convulsiones. Se indica sobre todo en pacientes que no responden a los medicamentos antiguos o cuyos efectos secundarios son intolerables. Los agentes antipsicóticos de la clase de la clozapina han suscitado gran interés porque, como ya se mencionó, parecen estar relativamente libres de efectos extrapiramidales adversos. Por esta razón son muy útiles para controlar la confusión y psicosis del parkinsonismo. El otro reciente tipo de medicamentos, representado por la risperidona, también posee menos efectos adversos extrapiramidales que las fenotiacinas y un inicio de acción más rápido que los antipsicóticos habituales. La pimocida puede ser útil para el tratamiento de casos refractarios al haloperidol en el síndrome de Gilles de la Tourette (pág. 95); su principal riesgo es la tendencia a inducir arritmias cardiacas.

Fenotiacinas

Los agentes de este grupo son algunos de los tranquilizantes más prescritos: clorpromacina, promacina, triflupromacina, proclorperacina, perfenacina, flufenacina, tioridacina, mesoridacina y trifluoperacina. Además de sus efectos psicoterápicos, estos fármacos tienen otras acciones diversas, de modo que ciertos miembros de este grupo se emplean como antieméticos (proclorperacina) y antihistamínicos (prometacina).

Las fenotiacinas tienen sus aplicaciones más amplias en el tratamiento de las psicosis (esquizofrenia y, en menor grado, psicosis maniacodepresiva). Bajo la influencia de estos fármacos, muchos sujetos que de otra manera se encontrarían hospitalizados, son capaces de vivir en el hogar e incluso trabajar de manera productiva. En el hospital, el uso de estos fármacos ha facilitado en gran medida el cuidado de los pacientes hiperactivos y combativos (véanse los caps. 57 y 58 para más detalles acerca del empleo clínico de estos agentes).

Son frecuentes, y a menudo graves, los efectos adversos de las fenotiacinas. Todas estas sustancias provocan un tipo colestásico de ictericia, agranulocitosis, convulsiones, hipotensión ortostática, reacciones de sensibilidad cutánea, depresión mental y, lo que es más importante, trastornos motores extrapiramidales inmediatos o tardíos. La complicación más extrema es el síndrome neuroléptico maligno, del que se habla por separado más adelante. Se describen a continuación los tipos de síntomas extrapiramidales, mencionados también en la página 94, en relación con todas las fenotiacinas, así como con las butirofenonas y, en menor extensión, con la metoclopramida y la pimocida, que tienen la capacidad de bloquear a los receptores dopaminérgicos:

1. La principal complicación es un *síndrome parkinsoniano*: facies de máscara, temblor simétrico ligero, disminución del pestañeo, rigidez generalizada, marcha pesada y lentitud del movimiento. Estos síntomas pueden presentarse después de varios días de farmacoterapia pero con mayor frecuencia semanas

más tarde. Se presupone que la base de los signos parkinsonianos es la supresión de dopamina en el estriado (similar a los efectos de la pérdida de células nígricas dopaminérgicas que se proyectan al estriado).

2. *Reacciones discinésicas y distónicas agudas,* que se presentan como movimientos involuntarios de los músculos inferiores de la cara (sobre todo alrededor de la boca) y protrusión de la lengua (síndrome bucolingual o bucomasticatorio), disfagia, tortícolis y retrocolis, crisis oculógiras y espasmos tónicos de una extremidad. Estas complicaciones suelen ocurrir temprano en el curso de la administración del medicamento, en ocasiones después de la dosis inicial, en cuyo caso desaparecen en forma notable al suspender de inmediato el fármaco y administrar por vía intravenosa clorhidrato de difenhidramina o benztropina.
3. *Acatisia*: es una inquietud interna indicada por cambios persistentes del cuerpo y los pies e incapacidad para permanecer sentado inmóvil, de tal manera que el paciente marca el paso en el piso o mueve las piernas constantemente (véase pág. 97). De todas las fenotiacinas, la molindona tiene una tendencia especial a causar acatisia. El trastorno suele responder al propranolol oral.
4. *Discinesias tardías*: es un grupo de *complicaciones tardías y persistentes* de la terapéutica neuroléptica, que pueden continuar después de suspender el fármaco agresor, y comprende discinesias linguales-faciales-bucales-cervicales, movimientos coreoatetósicos y distónicos del tronco y las extremidades, mioclono difuso (raro), temblor peribucal (síndrome de "conejo") y disartria o anartria. Snyder postuló que los movimientos se deben a hipersensibilidad de receptores de dopamina en los núcleos basales, secundaria a bloqueo prolongado de los receptores por el medicamento antipsicótico. Baldessarini calcula que hasta 40% de los pacientes que reciben medicamentos antipsicóticos a largo plazo desarrolla discinesia tardía de cierto grado. Nunca se ha precisado una afección y es probable que el efecto se deba a alteraciones fisiopatológicas subcelulares en los núcleos basales. Más adelante se comenta el tratamiento.
5. El *síndrome neuroléptico maligno* se comenta más adelante por su gravedad y necesidad de terapia específica.

Butirofenonas

El haloperidol es el único miembro de este grupo aprobado para uso como antipsicótico en Estados Unidos. Tiene efectos terapéuticos muy similares a los de las fenotiacinas en el tratamiento de psicosis agudas y comparte los mismos efectos secundarios que las fenotiacinas, pero sin acción bloqueadora adrenérgica o muy ligera. Es un sustituto eficaz de las fenotiacinas en aquellos enfermos que no las toleran, en particular por sus efectos autónomos. Es también uno de los fármacos más adecuados para tratar el síndrome de Gilles de la Tourette (el otro fármaco es la pimocida; pág. 95) y los padecimientos de los movimientos de la corea de Huntington.

Tratamiento de los efectos secundarios neurolépticos

Como se comentó, los espasmos distónicos agudos suelen responder a la difenhidramina. La administración de fármacos antiparkinsonianos del tipo anticolinérgico (trihexifenidilo, prociclidina y benztropina) puede acelerar la recuperación de algunos de los síntomas agudos. También suele mejorar el síndrome puramente parkinsoniano, pero las discinesias tardías se consideran aparte ya que por lo general persisten meses o años y pueden ser permanentes.

Las discinesias bucales, linguales y faríngeas del tipo tardío se afectan relativamente poco con cualquier medicamento antiparkinsoniano. En unos cuantos casos de discinesia posterior a fenotiacinas ha sido útil la amantadina, en dosis de 50 a 100 mg tres veces al día. Se han intentado otros fármacos, como la benztropina, en el tratamiento de la discinesia tardía regional y más generalizada, con resultados inciertos. No obstante, casi todas las formas resistentes tienden a remitir con lentitud, incluso después de varios años de tratamiento sin éxito. Una vez que se identifica un síndrome tardío, varios clínicos experimentados recomiendan disminuir la dosis del medicamento antipsicótico a la mínima necesaria para controlar los síntomas psicóticos. Algunos informes apoyan la sustitución por uno de los medicamentos antipsicóticos "atípicos" nuevos, pero no se ha llevado a cabo un estudio sistemático de su efectividad.

En casos graves y resistentes, en particular los que incluyen distonías axiles y características incapacitantes similares, Fahn recomienda administrar el fármaco que reduce la dopamina, tetrabenacina (con acción similar a la reserpina pero más rápida y menos tóxica). Este medicamento se administra en dosis de 75 a 300 mg al día. Jankovic y Beach publicaron una tasa de éxito de 83% mediante esta conducta en discinesias tardías. En Estados Unidos no se dispone con facilidad del fármaco pero en la actualidad puede obtenerse en Canadá. El uso de dosis bajas de medicamentos antipsicóticos y días frecuentes sin ellos, en especial en los sujetos de mayor edad más susceptibles, suele ayudar a prevenir el desarrollo de discinesia tardía.

Síndrome neuroléptico maligno

Es la complicación más temible del uso de la fenotiacina y el haloperidol; se han publicado casos raros consecutivos a la institución o abstinencia de L-dopa y agentes dopaminérgicos similares. Su incidencia calculada es de sólo 0.2% de todos los individuos que reciben neurolépticos (Caroff y Mann), pero su gravedad destaca por una tasa de mortalidad de 15 a 30% si no se reconoce y trata con rapidez. Puede ocurrir días, semanas o meses después de iniciar el tratamiento neuroléptico. El síndrome consiste en rigidez, estupor, presión arterial inestable, hipertermia variable, diaforesis y otros signos de disfunción autónoma, cinasa de creatina (CK) sérica alta (hasta 60 000 unidades) y, en algunos casos, insuficiencia renal por mioglobinuria. El síndrome se observó por primera vez en pacientes tratados con haloperidol y desde entonces se ha atribuido a otros fármacos neurolépticos, en particular los derivados muy potentes de la tioxantina y las fenotiacinas (clorpromacina, flufenacina y tioridacina), pero también, en ocasiones raras, los medicamentos menos potentes que se utilizan para controlar náuseas, como la prometacina. En la actualidad es obvio que los fármacos antipsicóticos más recientes, de manera específica la olanzapina, también tienen la capacidad de inducir el síndrome, pero aún no se establece el riesgo comparado con los medicamentos antipsicóticos de la primera generación.

Si se inicia el tratamiento del síndrome neuroléptico maligno con oportunidad, cuando se altera por primera vez el conocimiento y se eleva la temperatura, la administración de bromocriptina a dosis orales de 5 mg tres veces al día (hasta 20 mg tres veces al día) interrumpe el trastorno en plazo de unas cuantas horas. Cuando no es posible continuar la medicación oral, puede salvarse la vida del paciente con dantroleno a la dosis de 0.25 a 3.0 mg por vía intravenosa. Si el coma sobreviene, choque y anuria son mortales o dejan al sujeto en un estado vegetativo. El escalofrío durante la fiebre elevada puede tener como efecto lesión muscular y mioglobinuria y el colapso circulatorio culmina algunas veces en lesión hipóxica-isquémica del encéfalo.

En el diagnóstico diferencial se incluyen meningitis, fiebre térmica, intoxicación por litio, catatonia y reacciones distónicas agudas. Por supuesto, tan pronto se reconoce cualquiera de las reacciones extrapiramidales graves debe descontinuarse el medicamento neuroléptico. Una práctica común consiste en evitar la administración futura del neuroléptico agresor, pero aún no se estudia por completo el riesgo de utilizar otra clase de agentes antipsicóticos.

El síndrome neuroléptico maligno tiene una relación incierta con la *hipertermia maligna* por sus aspectos clínicos pero asimismo su respuesta a la bromocriptina y el dantroleno (véase más adelante). La hipertermia maligna es un trastorno hereditario que, en personas susceptibles, lo desencadenan gases anestésicos y relajantes de músculo esquelético (pág. 1272). Este trastorno se describió antes de introducirse los fármacos neurolépticos y una pequeña proporción de los casos se ha relacionado con una mutación del gen receptor de rianodina en el cromosoma 19q. Asimismo, se sospecha que el síndrome neuroléptico maligno depende de un factor genético (un polimorfismo en el gen del receptor D_2); véase Suzuki y col.), tal vez consecutivo a fatiga y deshidratación. No se ha comprobado que la ocurrencia de uno de estos síndromes confiera alguna susceptibilidad al otro.

Sobra decir que se han cometido abusos con los fármacos antipsicóticos, lo cual podría sospecharse por la frecuencia con que se prescriben. Estas medicaciones tienen indicaciones específicas, señaladas con anterioridad y en los capítulos 56, 57 y 58, y el médico debe estar seguro del diagnóstico antes de recurrir a ellas. Que los fármacos neurolépticos produzcan discinesia tardía en personas no psicóticas es motivo suficiente para no prescribirlos en los casos de nerviosismo, aprensión, ansiedad y depresión leve, insomnio y las diversas reacciones psicológicas normales a las circunstancias ambientales de tensión. Estas sustancias no son curativas, ya que sólo suprimen o alivian en parte los síntomas, y no deben servir como sustitutos del empleo de otras medidas para el alivio de los estados mentales anormales o para eludir al médico.

ANTIDEPRESIVOS

Existen cuatro clases de fármacos: inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), compuestos tricíclicos, fármacos serotoninérgicos y litio que tienen utilidad particular para tratar las enfermedades depresivas. El adjetivo *antidepresivo* se refiere a su efecto terapéutico y se utiliza aquí por su uso frecuente en clínica. Sería preferible usar los términos fármacos *antidepresivos* o *contra la depresión* puesto que la palabra *depresor* es aún la denotación farmacológica, que no corresponde en todos los casos con el efecto terapéutico. Por ejemplo, los barbitúricos y el hidrato de cloral son depresivos, o depresores en el sentido farmacológico, y elevadores del humor o antidepresivos en el sentido clínico.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

La observación de que la iproniacida, un inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO), mejoraba el humor en pacientes tuberculosos, suscitó un enorme interés por los compuestos de este tipo y culminó con prontitud en su exploración para tratar la depresión. La iproniacida resultó excesivamente tóxica para el hígado y poco después se sustrajo del mercado, como sucedió con muchos inhibidores de la MAO desarrollados de manera subsecuente; empero, todavía se dispone de otros fármacos de esta clase mucho mejor tolerados. Éstos son isocarboxacida, fenelcina y tranilcipromina, estos dos últimos los empleados con mayor frecuencia. La tranilcipromina, que guarda un gran parecido químico con la dextroanfetamina, puede producir estimulación indeseable, pero el efecto adverso más común de todos los inhibidores de la MAO es la hipotensión postural. Asimismo, las interacciones con un amplio espectro de otros medicamentos y sustancias ingeridas pueden ocasionar notoria hipertensión.

La MAO se localiza sobre la superficie exterior de las mitocondrias de las neuronas y se utiliza para el catabolismo de las catecolaminas (Coyle). En el intestino y el hígado esta enzima sirve para desaminar la fenetilamina, tiramina y triptamina, productos del catabolismo de las proteínas. La inhibición de la MAO permite que estas aminas dietéticas, que tienen una acción similar a la de la anfetamina, entren en la circulación general en cantidades incrementadas y, por lo tanto, induzcan la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas y aumenten la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Tal vez más importante que su acción antidepresiva es que los inhibidores de la MAO poseen también en común la capacidad para bloquear la desaminación oxidativa intraneuronal de las aminas naturales (noradrenalina, adrenalina y serotonina) y se ha sugerido que la acumulación de estas sustancias es la causa del efecto antidepresivo. Sin embargo, los inhibidores de la MAO suprimen a otras muchas enzimas, además de ésta, y los fármacos mencionados antes tienen numerosas acciones no relacionadas con la inhibición enzimática. Más aún, no anulan a la MAO muchos agentes con efectos antidepresivos semejantes a los que producen los inhibidores de la MAO. Tampoco se puede asumir que el efecto terapéutico de estos fármacos tenga un nexo directo con la propiedad de inhibición de la MAO en el encéfalo.

Los inhibidores de la MAO se deben prescribir con gran precaución y bajo constante vigilancia de sus efectos adversos graves. En ocasiones, los resultados de su administración son excitación, inquietud, agitación, insomnio y ansiedad con la dosis ordinaria, pero más a menudo en caso de sobredosis. Surgen manía y convulsiones (sobre todo en sujetos epilépticos). Otros efectos adversos son fasciculaciones musculares y movimientos involuntarios, retención urinaria, erupciones cutáneas, taquicardia, ictericia, trastornos visuales, incremento del glaucoma, impotencia, sudación, espasmos musculares, parestesias e hipotensión ortostática de grado grave.

En los pacientes que toman inhibidores de la MAO está contraindicado el empleo de fenotiacinas, *estimulantes del CNS*, *antidepresivos tricíclicos y serotoninérgicos (véase después)*, *así como aminas simpatomiméticas y tiramina*; la combinación de un inhibidor de la MAO y cualquiera de estos fármacos o aminas puede inducir hipertensión grave, arritmias auriculares y ventriculares, edema pulmonar, enfermedad vascular cerebral e incluso la muerte. Hay aminas simpatomiméticas en algunos remedios, nebulizaciones nasales, gotas nasales empleadas a menudo contra el resfriado y en ciertos alimentos como quesos añejos, cerveza, vino tinto, arenque ahumado, sardinas, embutidos y carnes o pescado preservados. Se han observado también reacciones intensificadas a las dosis ordinarias de meperidina y otros fármacos narcóticos; hay peligro de que se deprima en grado preocupante la función respiratoria y pueden ocurrir también hiperpirexia, agitación e hipotensión pronunciada, a veces con culminación fatal. La administración simultánea de barbitúricos e inhibidores de la MAO se puede acompañar de efectos adversos impredecibles. La aparición repentina de cefalea occipital intensa, náuseas, vómitos, dilatación pupilar o visión borrosa debe sugerir una crisis hipertensiva. El tratamiento consiste en suministrar 5 mg de fentolamina, nitroprusiato, labetalol o un bloqueador del canal del calcio por vía intravenosa con lentitud para prevenir la hipotensión. No existe tratamiento para los individuos con sobredosis y estado de coma, salvo los cuidados de sostén.

En los capítulos 56 y 57 se describe de modo más extenso el empleo terapéutico de los inhibidores de la MAO.

Antidepresivos tricíclicos

Poco después de los primeros buenos resultados obtenidos con los inhibidores de la MAO apareció una nueva clase de compuestos

tricíclicos. El primero fue la imipramina y le siguió con prontitud la amitriptilina y, a continuación, la desipramina y nortriptilina. Otro derivado importante de la dibenzacepina es la carbamacepina, que se usa con amplitud para controlar las convulsiones pero que también tiene una función en el tratamiento de los dolores neuropáticos y mielopáticos y quizá de la depresión y la inestabilidad del humor. A continuación aparecieron otros diversos fármacos contra la depresión, entre ellos las variantes de los fármacos tricíclicos ordinarios (amoxapina, protriptilina, trimipramina, doxepina), los fármacos tetracíclicos (maprotilina), los bicíclicos (cimeldina) y otros (trazodona, bupropión). No puede intentarse aquí una descripción completa de estas sustancias, pero pueden consultarse las monografías de Hollister y de Pirodsky y Cohn.

No se ha podido dilucidar el modo de acción de estos agentes, pero se cuenta con pruebas de que bloquean la recaptación de los neurotransmisores amínicos, noradrenalina y serotonina. El bloqueo de este mecanismo de bomba de aminas (se ha denominado transportador plasmático presináptico), que da término de ordinario a la transmisión sináptica, permite la persistencia de sustancias neurotransmisoras en el surco sináptico y apoya la hipótesis de que la depresión endógena se debe a la deficiencia de la transmisión noradrenérgica o serotoninérgica.

Los antidepresivos tricíclicos y los serotoninérgicos, que se describen en la próxima sección, son en la actualidad los agentes más eficaces para tratar a los pacientes con enfermedades depresivas y los primeros son de utilidad particular para los que sufren depresión anérgica acompañada de hiposomnio, despertar temprano por la mañana y disminución del apetito y la libido. Los efectos adversos de los fármacos tricíclicos son mucho menos frecuentes y graves que los de los inhibidores de la MAO.

Los compuestos tricíclicos (dibenzacepina) son agentes anticolinérgicos potentes, lo que explica sus efectos adversos más marcados y graves, como hipotensión ortostática y debilidad de la vejiga urinaria. Pueden inducir también excitación del CNS, lo que tiene como efecto insomnio, agitación e inquietud, aunque estos efectos suelen controlarse fácilmente con pequeñas dosis de benzodiacepinas suministradas de manera concurrente o por las noches. Algunas veces producen ataxia y discrasias sanguíneas. Como se indicó con anterioridad, no debe administrarse un agente tricíclico con un inhibidor de la MAO; se han aducido reacciones graves cuando se administraron dosis pequeñas de imipramina a los individuos que habían interrumpido el suministro de un inhibidor de la MAO días o una semana antes. Por último, debe insistirse en que los inhibidores de la MAO y los antidepresivos tricíclicos son fármacos en extremo peligrosos cuando se toman en exceso.

Los compuestos tricíclicos son una causa frecuente de envenenamiento accidental y un instrumento suicida preferido de los pacientes deprimidos. Es frecuente que el sujeto intoxicado ingiera fármacos, caso en el cual los análisis químicos de sangre y orina tienen utilidad particular para identificar los medicamentos causantes y distinguir las concentraciones terapéuticas de las tóxicas. La mortalidad por sobredosis se debe a trastornos cardiacos, sobre todo taquiarritmias y trastornos de la conducción cardiaca (bloqueo auriculoventricular). El tratamiento consiste en aspiración gástrica e instilación de carbón activado y adición de fisostigmina para corregir las arritmias graves; la duración breve de su acción requiere la administración de dosis frecuentes. La diálisis carece de utilidad debido a las concentraciones plasmáticas bajas de estos fármacos.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y fármacos relacionados

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) constituyen una nueva clase de agentes antidepresivos; los empleados más a menudo son paroxetina, fluoxetina y sertralina, pero están bajo desarrollo otros más. Su probable acción es la supresión de la recaptación de serotonina y, en menor medida, de la noradrenalina, de manera muy semejante al efecto que ejercen los agentes tricíclicos. Esto tiene como consecuencia potenciación de las acciones de estos neurotransmisores. Dado que no se fijan con tanta avidez como los fármacos tricíclicos a los receptores muscarínicos y adrenérgicos del encéfalo, producen menos efectos adversos, pero algunos pacientes se quejan de ansiedad o insomnio cuando los toman por primera vez. *Como sucede con los agentes tricíclicos, es peligrosa la administración concomitante de inhibidores de la MAO*. Debe transcurrir un periodo de al menos una semana entre la administración de estas dos clases de fármacos para permitir la eliminación del último agente empleado. De los varios medicamentos relacionados, como venlafaxina, nefazodona, citalopram y bupropión, todos tienen una estructura que no es análoga a la de las otras categorías de antidepresores. Se piensa que actúan en forma similar a la clase de ISRS al suprimir la recaptación de serotonina y noradrenalina. Estos medicamentos más recientes comparten la mayor parte de los efectos secundarios de los fármacos ISRS, incluido el peligro de su administración concurrente con inhibidores de la MAO.

Los síntomas del “síndrome por serotonina” que se originan por ingestión excesiva o uso simultáneo de inhibidores de la MAO incluyen confusión, inquietud, mioclono, escalofrío y diaforesis, como lo señaló Sternbach.

Se ha discutido en extenso el riesgo de convulsiones relacionadas con el uso de algunos de estos medicamentos. En su mayoría, el riesgo es muy pequeño pero hay poca información para guiar su uso en epilépticos conocidos. Varios informes sugieren que en estos pacientes puede aumentar la frecuencia de convulsiones. El bupropión se ha acompañado en particular de convulsiones en casi 0.5% de los sujetos tratados con las dosis más altas (más de 400 mg/día) y este medicamento no debe utilizarse en individuos con antecedentes de convulsiones.

Los fármacos ISRS se toleran bien, pueden ser eficaces en un tiempo más breve que los agentes tricíclicos y se justifica su aceptación en este momento, aunque todavía falta precisar su utilidad terapéutica a largo plazo en comparación con la de sus predecesores (véase la revisión de Richelson). Se ha usado también la fluoxetina con buenos resultados en un grupo de niños con autismo (pág. 890). Cabe esperar en cierto grado, pero variable, estreñimiento, boca seca y disminución de la potencia sexual. Una complicación rara es la hiponatremia.

Litio

El descubrimiento de los efectos terapéuticos de las sales de litio sobre la manía ha llevado a utilizarlas con amplitud para tratar la enfermedad maniacodepresiva (trastorno bipolar). El fármaco ha resultado relativamente seguro y se vigilan sus concentraciones sanguíneas con facilidad. Su valor es mucho más claro para tratar la fase maniaca del trastorno bipolar y prevenir las recurrencias de los cambios cíclicos del humor, no tanto para el tratamiento de la ansiedad y la depresión. En el capítulo 57 se ofrecen las guías de referencia para el empleo clínico del litio. Se desconoce su mecanismo de acción, pero las evidencias experimentales indican que el litio interrumpe la liberación inducida por estímulo de noradrenalina y favorece la recaptación de esta amina; es decir, se trata del efecto opuesto a la manera en que actúan otros tipos de antidepresivos.

No es raro, cuando las concentraciones sanguíneas de litio se encuentran en los límites terapéuticos superiores, observar un temblor de acción de frecuencia rápida o asterixis, junto con náuseas, evacuaciones sueltas, fatiga, polidipsia y poliuria. Estos síntomas suelen desaparecer con el tiempo. Por arriba de la concentración de 1.5 a 2 meq/L, sobre todo en pacientes con trastornos de la función renal o en los que consumen un diurético tiacídico, sobreviene in-

toxicación grave que consiste en embotamiento del conocimiento, confusión, delirio, mareos, nistagmo, ataxia, tartamudez, fasciculaciones, mioclonos difusos y diabetes insípida nefrógena. Pueden ser también notorios el nistagmo vertical (batiente hacia abajo) y el opsoclono. Este estado clínico, que se acompaña de ondas agudas en el EEG, puede semejar la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (pág. 653), pero no debe ser un problema el diagnóstico con base en el cuadro clínico y la administración de litio. A una concentración sanguínea de litio de 3.5 meq/L, estos síntomas se sustituyen por estupor y coma, en ocasiones con convulsiones, y el resultado puede ser mortal.

La interrupción de litio en el sujeto intoxicado, que es la etapa inicial del tratamiento, no tiene como resultado desaparición inmediata de los síntomas tóxicos. Éstos pueden tardar una o dos semanas en desaparecer, en tanto que la diabetes insípida puede persistir todavía más tiempo. Promueven la excreción de litio la administración de líquidos, cloruro de sodio, aminofilina y acetazolamida. El coma por litio puede requerir hemodiálisis, que ha sido el medio más rápido para reducir su concentración sanguínea.

ESTIMULANTES

Los fármacos que actúan de manera primordial como estimulantes del CNS tienen una aplicación terapéutica relativamente limitada, pero adoptan relevancia clínica por otros motivos. Se abusa de manera notable de algunos miembros de este grupo, por ejemplo las anfetaminas, y otros no son causas infrecuentes de envenenamiento.

Anfetaminas Estos fármacos y la dextroanfetamina, su D-isómero, son analépticos poderosos (estimulantes del CNS) y, además, ejercen efectos hipertensivos, estimulantes respiratorios y depresores del apetito notorios. Tienen utilidad para tratar la narcolepsia, pero se han empleado con mucha mayor extensión y sin selección para el control de la obesidad, la abolición de la fatiga y el tratamiento de la hiperactividad en niños. Sin duda pueden corregir la fatiga, posponer la necesidad de dormir y elevar el humor, pero estos efectos no son del todo predecibles y el usuario debe pagar por el periodo de vigilia activa el precio de una fatiga aún mayor y, a menudo, la depresión. El uso intravenoso de una dosis elevada de anfetamina causa una sensación inmediata de éxtasis.

Debido a la difusión de las anfetaminas y la facilidad para obtenerlas, no son raros los casos de intoxicación aguda y crónica. Los signos tóxicos son, en esencia, una exacerbación de los efectos analépticos, como inquietud, locuacidad y actividad motora excesiva, temblor e insomnio. La intoxicación grave puede inducir alucinaciones, delirios y cambios en el afecto y los procesos del pensamiento, estado que puede llegar a ser indistinguible de la esquizofrenia paranoide. Están reconocidas con claridad la vasculitis y las hemorragias intracerebral y subaracnoidea por anfetaminas, pero son complicaciones raras de la intoxicación crónica (Harrington y col.) y pueden presentarse también de manera aguda. Estas mismas complicaciones de tipo vascular cerebral se pueden presentar con los simpatomiméticos incluidos en medicamentos adquiribles sin receta para el resfriado y bajar de peso; la fenilpropanolamina es la más notificada, aunque la efedrina y otros agentes similares rara vez tienen el mismo efecto e inducen vasculopatía. Se desconoce la patogenia de las lesiones vasculares (se han informado vasoespasmo y arteritis) y también la vinculada con la cocaína, como se describe más adelante.

El consumo crónico de anfetaminas puede ocasionar un grado elevado de tolerancia y dependencia psicológica. La interrupción de la administración de estas sustancias después de su ingestión oral o intravenosa sostenida va seguida con regularidad de un periodo de sueño prolongado (una parte desproporcionada del cual corresponde al sueño MOR), del que despierta el paciente con apetito voraz, mialgias y sensaciones de fatiga profunda y depresión. El tratamiento consiste en suspender el uso de la anfetamina y suministrar antipsicóticos. Pueden ser de utilidad los nitritos si la presión arterial está elevada de manera notoria.

Metilfenidato Este fármaco tiene la misma acción que la dextroanfetamina y sirve para tratar la narcolepsia. De manera paradójica, al igual que la anfetamina, es útil en el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de la atención en niños y su uso prolongado en dosis moderadas no causa efectos perjudiciales (véase pág. 511).

ALUCINÓGENOS

Se incluye en esta categoría un grupo heterogéneo de fármacos cuyo efecto primario es la alteración de la percepción, el humor y el pensamiento fuera de proporción en comparación con los otros aspectos de la función cognoscitiva y el conocimiento. Conforman este grupo de sustancias *la cocaína*, *los derivados del ácido lisérgico* (p. ej., dietilamida del ácido lisérgico [LSD]), *derivados de la feniletilamina* (mescalina o peyote), *psilocibina*, *ciertos derivados indólicos*, *cannabis* (marihuana), *fenciclidina* (PCP) y diversos compuestos menos importantes. Se conocen también como agentes psicoactivos o psicotomiméticos, así como alucinógenos y psicodélicos, pero ninguno de estos nombres es del todo adecuado. Nicholi y Verebey y sus colaboradores han revisado los problemas planteados por el empleo no terapéutico de estas sustancias, que ha disminuido en cierto grado aunque todavía alcanza proporciones preocupantes.

Cocaína

Se ha relegado la cocaína utilizada como anestésico local desde hace muchos años por su consumo ilícito y generalizado como estimulante y elevador del talante. Al principio se vendía esta droga como un polvo blanco adulterado con lactosa y se administraba por vía intranasal ("pericazos"); con menor frecuencia se fumaba o se inyectaba por las vías intravenosa o intramuscular. A partir de 1985 se ha registrado un alarmante incremento del consumo de cocaína, ya que desde entonces pudo disponerse con facilidad de una forma relativamente pura y barata de la base libre del alcaloide (el *crack*). Esta forma de la droga es termoestable y por tanto adecuada para fumarse. De acuerdo con la encuesta *National Household Survey on Drug Abuse*, hay un cálculo de 600 000 consumidores consuetudinarios de cocaína en Estados Unidos. (Se definió en forma arbitraria el hábito consuetudinario como el consumo en 51 o más días durante el año previo.) El número de usuarios ocasionales (menos de 12 días en el año anterior) fue de 2.4 millones de individuos. Estos datos pueden ser objeto de una considerable subestimación.

Los efectos ordinarios son sensación de bienestar, euforia, locuacidad e inquietud. Se cree que, desde el punto de vista farmacológico, la cocaína actúa como los antidepresivos tricíclicos, es decir, bloquea la recaptación presináptica de aminas biógenas y por tanto produce vasoconstricción, hipertensión y taquicardia y predispone al temblor generalizado, mioclono, convulsiones y conducta psicótica. Estas acciones, lo mismo que sus efectos inmediatos (mejoría del talante y euforia), son muy semejantes a los producidos por la dextroanfetamina (véase antes). El sujeto que abusa de la cocaína desarrolla con rapidez dependencia psicológica o habituación, esto es, incapacidad para abstenerse del consumo compulsivo frecuente ("deseo vehemente"). Las manifestaciones de dependencia física son más sutiles y difíciles de reconocer. De cualquier forma, la abstinencia de la cocaína después de un periodo de abuso crónico se acompaña regularmente de insomnio, inquietud, anorexia, depresión, hiperprolactinemia y signos de hipersensibilidad dopaminérgica, complejo sintomático que constituye un síndrome de abstinencia identificado.

No han dejado de aparecer diversas complicaciones nuevas con el consumo creciente de la cocaína. Los síntomas de intoxicación grave (sobredosis), señalados con anterioridad, pueden culminar en coma y muerte y requieren tratamiento urgente en una unidad de

cuidados intensivos, con base en las líneas indicadas para el tratamiento del coma por barbitúricos. A menudo sobrevienen convulsiones en estos casos y se tratan con mayor eficacia mediante benzodiacepinas, en comparación con los fármacos anticonvulsivos habituales. Después del consumo de cocaína, sea de manera intranasal o fumada, raras veces se han referido hemorragias subaracnoideas o intracerebrales espontáneas e infarto cerebral (Levine y col.). Estas complicaciones son al parecer efecto del vasoespasmo inducido por las acciones simpatomiméticas de la cocaína. La cocaína y las anfetaminas también producen algunas veces un estado de vasoespasmo generalizado que conduce a múltiples infartos corticales y alteraciones de la sustancia blanca de la región posterior, que son evidentes en los estudios de imagen y cuyas características son similares a las observadas en la encefalopatía hipertensiva (pág. 728). Se sabe de varios casos confirmados mediante estudio histopatológico de vasculitis y algunos con "abombamiento" de los vasos cerebrales en la arteriografía. Los autores han observado varios casos de vasoespasmo pero ninguno con vasculitis; empero, existen al parecer dos tipos diferentes de vasculopatía que pueden ser resultado del consumo de cocaína y anfetaminas (pág. 733). Roth y colaboradores han descrito los casos de 39 personas que desarrollaron rabdomiólisis aguda después de consumir cocaína; de éstos, 13 tenían insuficiencia renal aguda, disfunción hepática grave y coagulación intravascular diseminada y seis de ellos fallecieron. Algunos informes indican que la cocaína consumida durante el embarazo puede causar lesión fetal, aborto o signos persistentes de toxicidad en el recién nacido.

Otros fenómenos que pueden sobrevenir en plazo de varias horas después del consumo de cocaína son ansiedad, paranoia y diversas manifestaciones de psicosis. Lo mejor es tratar estas complicaciones con haloperidol.

Marihuana

Durante las últimas tres décadas ha disminuido la prevalencia del consumo de marihuana en Estados Unidos en cerca de la mitad, pero aún es la sustancia ilícita consumida con mayor frecuencia en ese país. Sus efectos, cuando se administra por inhalación del humo de cigarrillos o pipa, son de rápido inicio y evanescentes. Con las dosis bajas, los síntomas son similares a los de la intoxicación leve con alcohol (somnolencia, euforia, embotamiento de los sentidos y deformaciones perceptivas). Al aumentar las cantidades consumidas, los efectos son semejantes a los del LSD, mescalina y psilocibina (véase más abajo); pueden ser bastante incapacitantes durante muchas horas. Con dosis aún mayores pueden sobrevenir depresión grave y estupor, pero rara vez ocurre la muerte (para una descripción completa, véase Hollister, 1988). No se ha detectado daño al sistema nervioso después del uso crónico.

Al principio puede observarse tolerancia reversible a la marihuana (es decir, aumento de la sensibilización), pero con el consumo sostenido se desarrolla tolerancia a los efectos euforizantes. En uno de los pocos estudios experimentales sobre el consumo crónico de marihuana, los sujetos informaron sentirse "nerviosos" durante las primeras 24 horas después de la interrupción repentina de la droga, aunque no fue posible identificar signos objetivos de abstinencia.

Los efectos antieméticos y antinauseosos discretos de la marihuana añadidos a la euforia han hecho que se emplee como agente para mejorar los efectos de las quimioterapias contra el cáncer; esta acción terapéutica significativa constituye la piedra angular en la que se basa el movimiento para su legalización.

Mescalina, LSD y psilocibina

Estas sustancias producen los mismos efectos clínicos si se administran en cantidades equivalentes. Los cambios perceptivos son los más impresionantes: el consumidor describe alucinaciones visuales vívidas, alteraciones de la forma y el color de los objetos, sueños extraordinarios y sensaciones de despersonalización. Se ha descrito un incremento de la agudeza auditiva, pero son raras las alucinaciones auditivas. Es difícil valorar las funciones cognoscitivas por la falta de atención, somnolencia e incapacidad para colaborar con las pruebas mentales. Los síntomas somáticos consisten en mareos, náuseas, parestesias y visión borrosa. Son notorios los efectos simpatomiméticos, como dilatación pupilar, piloerección, hipertermia y taquicardia, y el consumidor puede manifestar además hiperreflexia, incoordinación de las extremidades y ataxia.

La tolerancia al LSD, mescalina y psilocibina se desarrolla con rapidez, incluso aunque el sujeto haga uso de ellas sólo una vez al día. Más aún, las personas que son tolerantes a cualquiera de estos tres fármacos también lo son de manera cruzada a los otros dos. La tolerancia se pierde con prontitud cuando se interrumpe la administración de estas sustancias de manera repentina, pero no sobrevienen signos característicos de dependencia física (síndrome de abstinencia). En este sentido, no se desarrolla adicción, aunque los consumidores pueden volverse dependientes de estas sustancias para encontrar apoyo emocional (dependencia psicológica o habituación).

Aunque el LSD carece de valor terapéutico y el empleo de marihuana se encuentra bajo el control de las leyes federales de narcóticos, estas sustancias las consumen los adictos a los narcóticos como sustitutos temporales de sustancias más potentes, los "narcómanos" (individuos que usan cualquier agente que altere el conocimiento) y los estudiantes universitarios y escuela superior cargados de problemas e infelices para lograr la aceptación social o por motivos que incluso ellos mismos ignoran. El consumo de estas sustancias se acompaña de diversas reacciones adversas graves que adoptan la forma de ataques agudos de pánico, estados psicóticos de acción prolongada que parecen esquizofrenia paranoide y reminiscencias (recurrencias espontáneas de la experiencia original con el LSD, precipitadas algunas veces por fumar marihuana y acompañadas por ataques de pánico). Al trastornarse las facultades de importancia clínica, el individuo está expuesto a sufrir traumatismo físico grave. No se ha podido aclarar si el consumo prolongado causa lesión permanente del sistema nervioso; hay algunos datos que sugieren que puede suceder así, pero son pocas las dudas de que puede alterar de manera permanente el estado mental de algunos individuos predispuestos desde el punto de vista psicológico. Aún no se han validado los informes que afirman que el LSD puede provocar lesión cromosómica. Hay muchas referencias acerca de que el LSD y otras sustancias similares son efectivas para tratar diversos problemas de salud mental y varias situaciones sociales, además de tener la propiedad de aumentar la capacidad intelectual, creatividad y conciencia de las personas. Hasta el momento no se han publicado estudios de diseño adecuado y válido para poder corroborar estas afirmaciones.

Fenciclidina ("polvo de ángel") y "éxtasis"

Durante los primeros años del decenio de 1970 supuso un problema de gran importancia el abuso de la fenciclidina (PCP) y sus análogos. La popularidad de estas sustancias ha disminuido de manera aguda, pero prosigue cierto empleo ilícito porque son relativamente baratas, se obtienen con facilidad y son muy potentes. (Su elaboración como anestésico veterinario se interrumpió en 1979.) La fenciclidina se consume de manera ilícita como polvo granulado, a menudo mezclada con otras sustancias, y se fuma o se inhala en "pericazos". Por lo regular se clasifica como alucinógeno, aunque además tiene propiedades estimulantes y depresivas. Los efectos de la intoxicación son semejantes a los del LSD y otros alucinógenos y la crisis esquizofrénica aguda y pueden durar varios días o hasta una semana o más. Después de la ingestión de una gran cantidad (10 mg o más) de fenciclidina se encuentra en la sangre y la orina sólo durante unas cuantas horas.

La intoxicación por sustancias ilícitas del tipo del "éxtasis" durante fiestas que duran toda la noche ("juergas") ha aumentado en los últimos años debido a que suelen considerarse seguras. Al parecer, libera serotonina y dopamina en el cerebro, lo cual induce un estado muy similar al de la cocaína. Se tienen informes de casos de crisis convulsivas, hemorragias cerebrales y psicosis en individuos antes sanos (Verebey y col.).

No es objetivo de este capítulo analizar las implicaciones legales del consumo ilícito de las sustancias mencionadas y su repercusión social, pero se pueden encontrar diversos artículos al respecto en la bibliografía.

TRASTORNOS POR TOXINAS BACTERIANAS

Las enfermedades más importantes de esta categoría son *tétanos*, *botulismo* y *difteria*. Cada una de ellas es secundaria a una toxina bacteriana en extremo poderosa que actúa, de manera principal, sobre el sistema nervioso.

Tétanos

La causa de esta enfermedad es el bastoncillo anaerobio formador de esporas *Clostridium tetani*. Los microorganismos se encuentran en el excremento de algunos seres humanos y muchos animales, en particular los caballos, que contaminan el suelo con facilidad. Las esporas pueden conservarse en estado latente durante muchos meses o incluso años pero, cuando se introducen en una herida, en especial si hay un cuerpo extraño o bacterias productoras de pus, se convierten en sus formas vegetativas que producen la exotoxina tetanoespasmina. En los países en desarrollo, el tétanos es todavía una enfermedad frecuente, sobre todo en los recién nacidos, en quienes las esporas se introducen por el cordón umbilical (*tétanos neonatal*). En Estados Unidos, la tasa de incidencia del tétanos es de un caso por cada millón de habitantes por año. Una causa importante es la inyección de heroína contaminada. Cerca de dos terceras partes de todas las lesiones que producen tétanos ocurren por rasguños profundos y heridas punzantes en el hogar y cerca de 20% en los jardines y las granjas.

Desde 1903, año en que Morax y Marie propusieron su teoría de la migración centrípeta de la toxina tetánica, se ha enseñado que la extensión hacia el sistema nervioso central se produce por los nervios periféricos, al ascender la toxina por los cilindroejes o las vainas perineurales. Los estudios modernos que utilizaron antitoxina tetánica marcada con fluoresceína descubrieron que la toxina se disemina también con amplitud por la sangre o los vasos linfáticos, lo que probablemente explica la forma generalizada de la enfermedad. Sin embargo, en caso del tétanos local, el modo probable de extensión hacia el CNS es el transporte axónico retrógrado.

Modo de acción de la toxina tetánica Al igual que la toxina botulínica, la toxina tetánica es una proteasa dependiente del cinc. Bloquea la descarga neurotransmisora al segmentar las proteínas de superficie de las vesículas sinápticas, con lo que impide la exocitosis normal del neurotransmisor. La toxina interfiere con la función del arco reflejo al bloquear los transmisores inhibitorios, sobre todo el GABA, en los sitios presinápticos en la médula espinal y el tallo cerebral. El desencadenamiento del reflejo mandibular, por ejemplo, va seguido en condiciones normales por supresión repentina de la actividad de la motoneurona, que se manifiesta en la electromiografía (EMG) como un “periodo silencioso” (véase más adelante). En el paciente con tétanos hay insuficiencia de este mecanismo inhibitorio, con aumento resultante de la activación de las neuronas que inervan los músculos maseteros (*trismo* o mandíbula trabada). De todos los sistemas neuromusculares, la inervación del masetero parece la más sensible a la toxina. No sólo los estímulos aferentes producen un efecto intensificado, sino que además anulan la inervación recíproca y se contraen músculos agonistas y antagonistas, lo que produce el espasmo muscular característico, como se expone en la página 40. Además de sus efectos generalizados sobre las motoneuronas de la médula espinal y el tallo cerebral, hay pruebas de que la toxina actúa de modo directo sobre el músculo esquelético en el sitio en el que el axón forma la placa terminal (lo que explica quizá el tétanos localizado) y también sobre la corteza cerebral y el sistema nervioso simpático, en el hipotálamo.

El periodo de incubación es muy variable, entre uno o dos días a un mes o incluso más. Los periodos prolongados de incubación se acompañan de tipos leves y localizados de la enfermedad.

Aspectos clínicos Son varios los tipos clínicos de tétanos y por lo regular se designan como local, cefálico y generalizado.

Tétanos generalizado Ésta es la forma más frecuente. Puede iniciarse como tétanos local que se generaliza después de unos cuantos días, o bien puede ser difuso desde el principio. La primera manifestación es casi siempre el trismo. En algunos casos lo precede una sensación de rigidez de la mandíbula o el cuello, fiebre ligera y otros síntomas generales de infección. La rigidez muscular localizada y los espasmos se extienden con prontitud hacia otros músculos bulbares, lo mismo que hacia los del cuello, tronco y extremidades. En todos los músculos afectados se desarrolla un estado de rigidez que no cede: el abdomen adquiere una dureza como la de una tabla, las piernas se tornan rígidas y se extienden y los labios se fruncen o retraen (*risa sardónica*); los ojos se cierran de manera parcial por la contracción de los músculos orbiculares de los ojos o las cejas se elevan por el espasmo de los músculos frontales. En este estado persistente de actividad muscular acentuada se encuentran paroxismos de contracción tónica o espasmo de los músculos (convulsiones tetánicas), que se producen de manera espontánea o como reacción al estímulo externo más ligero. Producen un dolor agónico. No se pierde el conocimiento durante los paroxismos. La contracción tónica de los grupos musculares tiene como resultado opistótonos o flexión del tronco hacia delante, flexión y aducción de los brazos, manos empuñadas y extensión de las piernas. Los espasmos de los músculos faríngeos, laríngeos o respiratorios representan la amenaza constante de apnea o sofocación. Complicaciones frecuentes son fiebre y neumonía. Resulta característica la presencia de grandes variaciones de la presión arterial y el pulso, además de diaforesis profusa debido sobre todo a la presencia de intensas contracciones musculares y quizás también al efecto directo de la toxina en el CNS. La muerte suele atribuirse a la asfixia secundaria al laringoespasmo, la insuficiencia cardiaca o el choque circulatorio, este último por la acción de la toxina sobre el hipotálamo y el sistema nervioso simpático.

Los espasmos generalizados y la rigidez del tronco y las extremidades que se desarrollan en el neonato unos cuantos días después del nacimiento deben sugerir siempre el diagnóstico de tétanos. Esta forma de la enfermedad ocurre cuando se ha manipulado sin medidas estériles el muñón del cordón umbilical en un recién nacido de una madre no inmunizada.

Tétanos local Es la forma más benigna. Los síntomas iniciales son rigidez, tensión y dolor de los músculos en la proximidad de la herida, a lo que siguen fasciculaciones y espasmos breves de los músculos afectados. El tétanos local ocurre más a menudo en relación con una herida de la mano o antebrazo y rara vez en los músculos abdominales o paravertebrales. De manera gradual se evidencia cierto grado de espasmo involuntario sostenido. Éste se califica con los términos *rigidez*, *contracciones hipertónicas* o *espasticidad tetánica*, conceptos que aluden a la tensión sostenida de los músculos afectados y la resistencia de la parte correspondiente a los movimientos pasivos. Sobrepuestos a esta actividad motora relativamente continua se reconocen espasmos intensos breves, que duran unos cuantos segundos a algunos minutos, y que ocurren de manera “espontánea” o como reacción a todas las clases de estimulación (Struppler y Adams). Al principio de la evolución de la enfermedad pueden identificarse periodos en los que los músculos afectados son blandos a la palpación y parecen encontrarse relajados. Una maniobra diagnóstica de utilidad durante esta etapa consiste en hacer que el paciente efectúe algunos movimientos voluntarios repetitivos, como abrir y cerrar la mano; como reacción a lo anterior se observa un aumento gradual de la contracción tónica y espasmo de los músculos afectados, a lo que

sigue extensión del problema hacia los grupos musculares contiguos (espasmo por reclutamiento). El fenómeno parece miotonía paradójica (pág. 1268). Incluso en caso de tétanos leve y localizado puede haber trismo ligero, que es un signo diagnóstico de referencia.

En la forma localizada los síntomas pueden persistir durante varias semanas o incluso meses. Poco a poco los espasmos se vuelven menos frecuentes y más difíciles de inducir y por último desaparecen sin dejar secuelas. Cabe esperar la recuperación completa, puesto que no ocurren cambios patológicos en músculos, nervios, médula espinal o encéfalo, incluso en las formas generalizadas más graves del tétanos.

Tétanos cefálico Esta forma de tétanos surge después de producirse heridas en la cara y la cabeza. El periodo de incubación es breve, de uno o dos días como regla. Los músculos afectados (casi siempre los faciales) se encuentran débiles o paralizados. En todo caso, durante los accesos de los espasmos tetánicos se contraen los músculos paralizados. Al parecer, el trastorno de las motoneuronas faciales es suficiente para impedir los movimientos voluntarios, pero insuficiente para evitar los impulsos reflejos poderosos que desencadenan el espasmo facial. Los espasmos pueden afectar la lengua y garganta, con disartria persistente, disfonía y disfagia. Puede aparecer oftalmoparesia pero es difícil de confirmar debido a la presencia de blefaroespasmo grave. En sentido estricto, estas formas cefálicas del tétanos son ejemplos de afección local que a menudo se torna generalizada. En una considerable proporción los casos son mortales.

Diagnóstico Éste se establece a partir de los aspectos clínicos y los antecedentes de lesión traumática. Estos últimos se descubren sólo después del interrogatorio cuidadoso, ya que la lesión fue quizá inocua y se ha olvidado. Es posible recuperar microorganismos de la herida en el momento en que el paciente recibe la atención médica; además de la EMG, las otras pruebas de laboratorio tienen poca utilidad. Puede estar elevada en grado moderado la CK sérica si la rigidez es generalizada. La EMG registrada a partir de los músculos en espasmo pone de manifiesto descargas continuas de las unidades motoras normales como las registradas después de la contracción muscular voluntaria forzada. Como se mencionó con anterioridad, es más característica del tétanos la pérdida del periodo silencioso que ocurre 50 a 100 milisegundos después de la contracción refleja. Esta pausa, producida en condiciones normales por la inhibición recurrente de las células de Renshaw, queda bloqueada por la toxina tetánica. En el tétanos generalizado la pérdida del periodo silencioso se puede demostrar casi siempre en el músculo masetero y se identifica en cualquier músculo afectado por el tétanos local. Es de interés que el periodo silencioso se preserva en el síndrome del hombre rígido (pág. 1279). Son similares a los espasmos del tétanos la tetania secundaria a la hipocalcemia, espasmos por envenenamiento con estricnina o mordedura de la araña viuda negra, trismo por trastornos dolorosos en la mandíbula y áreas contiguas, disfagia de la rabia, espasmos histéricos, rigidez y espasmos distónicos inducidos por los fármacos neurolépticos y espasmo del síndrome del hombre rígido, pero no debe ser difícil distinguirlos cuando se consideran todas las características de estos trastornos.

La tasa de defunciones por tétanos se acerca a 50% de manera global; es máxima en recién nacidos, adictos a la heroína y pacientes con la forma cefálica de la enfermedad. El sujeto suele recuperarse si no hay espasmos musculares generalizados graves durante la evolución de la anormalidad o si éstos se conservan localizados.

Tratamiento Incluye diversas medidas. Al principio se administra una dosis única de antitoxina (3 000 a 6 000 unidades de inmunoglobulina tetánica humana), lo mismo que un ciclo de 10 días de penicilina (1.2 millones de unidades de penicilina procaínica diaria), metronidazol (500 mg cada 6 h por vía intravenosa o 400 mg por vía rectal) o tetraciclinas (2 g al día). Estos medicamentos son efectivos contra las formas latentes de *C. tetani*. El tratamiento quirúrgico inmediato de la herida (extirpación o desbridación) es imprescindible junto con la infiltración de los tejidos que rodean la herida con antitoxina.

La sobrevida depende del profesionalismo y la constancia de los cuidados médicos y de enfermería en la unidad de cuidados intensivos, que son casi siempre necesarios durante varias semanas. La traqueostomía es fundamental en todos los sujetos con espasmos tónicos generalizados recurrentes sin esperar la aparición de apnea o cianosis. El individuo debe mantenerse en un ambiente lo más tranquilo posible para evitar que los estímulos externos desencadenen contracciones. Esto se puede lograr manteniendo a la persona en una habitación oscura y silenciosa, además del uso juicioso de medicamentos sedantes. Las benzodiacepinas son los fármacos más útiles para este fin; se pueden prescribir diacepam, 120 mg/día o más en varias dosis si el sujeto se encuentra intubado; o midazolam o propofol por vía intravenosa en infusión continua. Pueden ser también de utilidad los barbitúricos de acción breve (secobarbital o pentobarbital) y la clorpromacina, además de la morfina. En los casos graves se han empleado con buenos resultados baclofeno por vía intratecal y administración continua de solución de atropina por vía intravenosa; se pueden aplicar inyecciones intramusculares de toxina botulínica para el trismo y el espasmo local. La finalidad del tratamiento es suprimir los espasmos musculares y conservar al paciente soñoliento pero despierto. No deben pasar de un nivel mínimo todos los tratamientos y las manipulaciones; se planean y coordinan con cuidado y el paciente se seda de antemano.

El fracaso de estas medidas para controlar los paroxismos tetánicos exige la administración intravenosa de agentes de bloqueo neuromuscular, como pancuronio o vecuronio, a fin de abolir la actividad muscular; se instituye la medicación sedante apropiada durante el tiempo que se requiera, con conservación de la función respiratoria dependiente por completo de un respirador bajo presión positiva. En muchas instituciones se prefieren los relajantes musculares en todos los casos, excepto los menos preocupantes. Para mayores detalles sobre la atención de estos pacientes en la unidad de cuidados intensivos se recomienda leer la revisión de Farrar y colaboradores.

Todas las personas deben inmunizarse contra el tétanos y recibir una dosis de refuerzo de toxoide cada 10 años, criterio que a menudo se ha descuidado en los ancianos. Las lesiones que representan la amenaza de tétanos deben tratarse mediante una inyección de toxoide, si el sujeto no ha recibido una inyección de refuerzo durante el año precedente, y se administra una segunda dosis de toxoide seis semanas después. Cuando la persona lesionada no ha recibido una inyección de refuerzo desde la inmunización original, debe recibir una inyección de toxoide y antitoxina humana; se aplica lo mismo a la persona lesionada que nunca se ha inmunizado. Un ataque de tétanos no confiere inmunidad permanente y todos los individuos que se recuperan deben inmunizarse de manera activa.

Difteria

La difteria, enfermedad infecciosa aguda secundaria a *Corynebacterium diphtheriae*, es en la actualidad muy rara en Estados Unidos y Europa occidental. La forma faringofaucial de la enfermedad, que es el tipo clínico más frecuente, se caracteriza por formación de un exudado inflamatorio en la garganta y tráquea; en este sitio, las bacterias elaboran una exotoxina que afecta al corazón y sistema nervioso en cerca de 20% de los casos.

La infección del sistema nervioso sigue un patrón predecible (Fisher y Adams). Se inicia en el plano local, con *parálisis palatina* (voz nasal, regurgitaciones y disfagia) entre el quinto y el duodécimo días de la enfermedad. En cualquier momento durante este periodo, o poco después, pueden quedar también afectados otros nervios craneales (trigémino, facial, vago e hipogloso). Suele ocurrir *parálisis ciliar* con pérdida de la acomodación y visión borrosa, pero con preservación de la reacción a la luz, entre la segunda y la tercera semanas. Rara vez se debilitan los músculos extraoculares. Los signos de los nervios craneales pueden desaparecer sin afección ulterior del sistema nervioso, pero en ciertos casos se desarrolla una polineuropatía sensitivomotora entre la quinta y la octava

semanas del padecimiento. Este último varía en gravedad, desde una afección leve y de predominio distal de las extremidades hasta una parálisis ascendente de evolución rápida, como la del síndrome de Guillain-Barré; los datos del CSF son también similares (líquido acelular con elevación de proteínas). Los síntomas neuropáticos progresan durante una semana o dos y, si el paciente no sucumbe a la parálisis respiratoria o la insuficiencia cardiaca (cardiomiopatía), estos enfermos se estabilizan y a continuación mejoran con lentitud y casi por completo.

Los síntomas bucofaríngeos tempranos, la parálisis ciliar única con reacción pupilar a la luz relativamente conservada y la evolución subaguda de una neuropatía periférica sensitivomotora simétrica retrasada distinguen a la forma diftérica de todas las otras formas de polineuropatía. La latencia prolongada entre la infección inicial y la afección del sistema nervioso no tiene una explicación clara. En animales de experimentación, Waksman y colaboradores demostraron que la toxina llega a las células de Schwann en las partes más vascularizadas del sistema nervioso periférico en plazo de 24 a 48 horas tras la infección, pero su efecto metabólico sobre las membranas celulares se extiende durante un periodo de semanas. Como sucede en el ser humano, la toxina produce desmielinización de las partes proximales de los nervios raquídeos, en los ganglios de la raíz dorsal y las raíces raquídeas. La musculatura cardiaca y el sistema de conducción del corazón experimentan necrosis focal leve.

El origen de la infección diftérica puede ser extrafaucial, es decir, una herida penetrante, una úlcera cutánea o el ombligo. Se pueden observar también las complicaciones generales y neurológicas de la difteria faucial en la forma extrafaucial de la enfermedad, después de un periodo de latencia semejante. En consecuencia, es probable que la toxina llegue a su sitio en el sistema nervioso por la sangre; empero, por añadidura, ejerce cierta acción local, a juzgar por la parálisis palatina en los casos fauciales y por la debilidad inicial y el trastorno sensitivo en la vecindad de la herida infectada.

No se cuenta con un tratamiento específico para ninguna de las complicaciones neurológicas de la difteria. Se acepta en general que la administración de antitoxina en plazo de 48 horas después de aparecer los primeros síntomas de la infección diftérica primaria reduce la incidencia y la gravedad de las complicaciones nerviosas periféricas.

En el capítulo 46 (pág. 1128) se describe con mayor amplitud la polineuropatía diftérica.

Botulismo

El botulismo es una forma rara de enfermedad por alimentos procesados que se debe a la exotoxina del *Clostridium botulinum*. Los brotes de envenenamiento se originan más a menudo por productos preservados en el hogar, no tanto a las conservas enlatadas comerciales; la afección se atribuye a los vegetales y jamón curados en el hogar, con más frecuencia que cualquier otro producto alimenticio. Muy rara vez la fuente de la infección es una herida contaminada. Aunque la enfermedad ocurre en todas partes, más de la mitad de los brotes ocurridos en Estados Unidos se produjo en cinco estados occidentales (California, Washington, Colorado, Nuevo México y Oregon). Se han informado las *formas neonatal e infantil* de la enfermedad a causa de la absorción de la toxina formada por germinación de las esporas ingeridas (más que a la ingestión de la toxina preformada), una de cuyas fuentes más importantes es la miel de abeja contaminada. Éste puede ser el origen también en adultos.

En la actualidad está claramente establecido, a partir de las observaciones en animales y seres humanos, que el sitio primario de acción de la toxina botulínica ocurre en la unión neuromuscular, de manera más específica en las terminaciones presinápticas. La toxina interfiere con la liberación de acetilcolina desde los nervios motores periféricos por un mecanismo semejante al que funciona en la toxina tetánica en las interneuronas espinales (véase la descripción previa). El defecto fisiológico es semejante al que caracteriza al síndrome miasténico de Lambert-Eaton (pág. 1259), pero distinto al de la miastenia grave.

Los síntomas suelen aparecer en un lapso de 12 a 36 horas después de la ingestión de los alimentos contaminados. En la mayoría de los pacientes se observan anorexia, náuseas y vómitos. Como regla, los síntomas neurológicos iniciales son visión borrosa y diplopía; puede sugerir al principio el diagnóstico de miastenia grave su combinación con ptosis, estrabismo y parálisis de los músculos extraoculares, en particular del sexto nervio. Sin embargo, en el botulismo las pupilas no suelen ser reactivas. Otros síntomas de afección bulbar, como voz nasal y ronquera, disartria, disfagia e incapacidad para la fonación, sobrevienen en sucesión rápida y, a su vez, van seguidos por debilidad progresiva de los músculos de cara, cuello, tronco y extremidades e insuficiencia respiratoria. A pesar de la debilidad bucofaríngea, no es raro que se conserve el reflejo faríngeo. Se pierden los reflejos tendinosos en los casos de debilidad grave. Estos síntomas y signos evolucionan con rapidez, en plazo de dos a cuatro días como regla, y pueden confundirse con los del síndrome de Guillain-Barré. No obstante, la sensibilidad se conserva intacta y el líquido cerebroespinal no revela anomalías. Es característico del botulismo el estreñimiento grave, quizá por parálisis de la musculatura lisa del intestino. Se conserva el conocimiento durante toda la enfermedad, a menos que sobrevengan grados graves de anoxia. Con anterioridad, la mortalidad era mayor de 60% de manera sostenida, pero ha disminuido en los últimos decenios gracias a las mejoras de los cuidados intensivos de la insuficiencia respiratoria aguda y la eficacia de las antitoxinas contra *C. botulinum*.

El diagnóstico clínico se puede confirmar mediante estudios electrofisiológicos. De forma específica, hay amplitud reducida de los potenciales musculares evocados y aumento de la amplitud con la estimulación nerviosa repetitiva (lo opuesto de lo que se observa en la miastenia grave). En los sujetos que se recuperan la mejoría empieza en unas cuantas semanas, primero en los movimientos oculares y a continuación en el resto de la función nerviosa craneal. La recuperación completa de la musculatura paralizada de las extremidades y el tronco puede requerir muchos meses.

No se pueden distinguir sólo por sus efectos clínicos los tres tipos de toxina botulínica, A, B y E, de modo que el paciente debe recibir el antisuero trivalente tan pronto como se establezca el diagnóstico clínico. Esta antitoxina puede obtenerse en los *Centers for Disease Control and Prevention*, en Atlanta. Se administra por vía intravenosa una dosis inicial de 10 000 unidades después de las pruebas intradérmicas de la sensibilidad al suero de caballo, a lo que siguen dosis diarias de 50 000 unidades por vía intramuscular hasta que se inicia la mejoría.

Se ha informado que tienen utilidad el clorhidrato de guanidina (50 mg/kg) para corregir la debilidad de los músculos de las extremidades y los extraoculares. La antitoxina y guanidina cambian la evolución de la enfermedad en escasa medida y en el análisis final la recuperación depende de la eficacia de los cuidados respiratorios, la conservación del equilibrio de líquidos y electrólitos, la prevención de las infecciones y otras medidas.

La inyección de cantidades pequeñas de toxina botulínica, por una persona capacitada, debilita o paraliza el músculo durante semanas a meses. Se ha aprovechado este fenómeno para tratar las distonías localizadas (pág. 93).

INTOXICACIONES POR PLANTAS, VENENOS, MORDEDURAS Y PICADURAS DE INSECTOS

Ergotismo

Ergotismo es el nombre que se aplica al envenenamiento con el ergot, sustancia que produce el cornezuelo de centeno *Claviceps purpurea*. El ergot se emplea en terapéutica para controlar la hemorragia posparto consecutiva a atonía uterina; uno de sus alcaloides, la ergotamina,

es un fármaco que se emplea con frecuencia para tratar la migraña y un tipo de agonista de la dopamina utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson con actividad ergotamínica. La sobredosificación crónica de esta sustancia es la causa ordinaria del ergotismo; la sobredosis aguda en el estado posparto o durante el tratamiento de la migraña puede inducir un incremento alarmante de la presión arterial.

Se reconocen dos tipos de ergotismo: el *gangrenoso*, secundario a un proceso oclusivo vasoespástico de las pequeñas arterias de las extremidades, y el *convulsivo* o *neurógeno*. Este último se caracteriza por fasciculaciones, mioclono y espasmos de músculos, tras lo cual aparecen convulsiones. En los casos no mortales puede desarrollarse un síndrome neurológico de tipo tabético, con pérdida de los reflejos rotulianos y del tobillo, ataxia y trastorno de la sensibilidad profunda y superficial. Se dice que los cambios patológicos consisten en degeneración de las columnas posteriores, raíces dorsales y nervios periféricos, pero no se han descrito con precisión. Tampoco son claras las relaciones de estos cambios con los fenómenos producidos por el envenenamiento con el cornezuelo del centeno, puesto que la mayoría de los casos ha ocurrido en áreas en las que era endémica la desnutrición. Los autores no han tenido experiencia con este trastorno.

Latirismo

Se llama *latirismo* a un síndrome neurológico caracterizado por inicio relativamente agudo de dolor, parestesias y debilidad de las extremidades inferiores, con progresión hasta la paraplejía espástica permanente. Es un problema médico grave en India y algunos países norafricanos y se debe con toda probabilidad a una toxina contenida en las leguminosas del género *Lathyrus* que se consumen en exceso durante los periodos de hambruna. Este trastorno se describe con mayor amplitud con las enfermedades de la médula espinal (pág. 1083).

Envenenamiento con hongos

La cosecha de hongos silvestres, pasatiempo muy popular durante finales del verano y principios del otoño, entraña siempre el peligro de intoxicación. Son venenosas cerca de 100 especies de hongos. La mayor parte de ellos produce sólo síntomas digestivos transitorios, pero algunos elaboran toxinas que pueden ser mortales. Las más importantes de estas toxinas son los ciclopéptidos, contenidos en diversas especies de *Amanita phalloides* y *muscaria* y que constituyen más de 90% de los envenenamientos por hongos que son mortales. Estas toxinas alteran el metabolismo del RNA y producen necrosis hepática y renal. Los síntomas de intoxicación con *Amanita* suelen aparecer entre 10 y 14 horas después de la ingestión, náuseas, vómitos, cólico y diarrea, tras lo que siguen irritabilidad, inquietud, ataxia, alucinaciones, convulsiones y coma. Puede haber evidencia adicional de una polimiopatía que se presenta como una parálisis arrefléctica flácida, concentración sérica de CK elevada, disminución de los potenciales EMG y necrosis de las fibras musculares.

Otras toxinas de importancia son metilhidracina (contenida en la especie *cyromitra*) y muscarina (especies *inocybe* y *clitocybe*). La primera induce un cuadro clínico muy parecido al observado con los ciclopéptidos. Los síntomas de envenenamiento con muscarina, que aparecen en unos 30 a 60 minutos después de la ingestión son, en esencia, los de la estimulación parasimpática, consistente en miosis, lagrimeo, salivación, náuseas, vómitos, diarrea, sudación, bradicardia e hipotensión. En los casos de intoxicación grave ocurren temblor, convulsiones y delirio.

No existen antídotos eficaces contra las toxinas de los hongos. Si no se han producido vómitos deben inducirse con ipecacuana, después de lo cual se administra carbón activado por vía oral con objeto de fijar lo que quede de la toxina en la luz del tubo digestivo. Puede ser de utilidad un centro local de control de envenenamientos para identificar el hongo venenoso y su toxina. Lo que es aún más importante, debe dejarse la cosecha y la ingestión de las variedades campestres de los hongos a las personas que están absolutamente seguras de su identidad.

Envenenamiento con arraclán

Sobreviene una parálisis de rápida progresión y en ocasiones mortal después de la ingestión del pequeño fruto de una ramonácea que es nativa del norte de México y las áreas cercanas de Estados Unidos. La toxina causante produce una polineuropatía de predominio motor, quizá del tipo axónico. Salvo por la concentración normal de proteínas en el líquido cerebroespinal, el trastorno es muy similar al síndrome de Guillain-Barré y la parálisis por mordedura de garrapata (véase más adelante); su identificación depende de conocer la ingestión del fruto en las regiones endémicas.

Envenenamiento con neurotoxinas de pescado (ciguatera)

La ingestión de toxinas marinas que bloquean los canales del sodio del sistema nervioso es una forma frecuente de envenenamiento en todas las regiones costeras e islas del mundo. Es resultado de comer el pescado que se ha alimentado con dinoflagelados microscópicos que contienen la toxina. Los pescados de los arrecifes y los mariscos almacenan grandes concentraciones de estos microorganismos durante los incrementos periódicos de la población de dinoflagelados, los cuales pueden ser tan profusos que el agua circundante adquiere una tonalidad rojiza (marea roja). Aunque las toxinas son diversas (tetrodotoxina, pez globo; ciguatoxina, caracoles; saxitoxina y brevitoxina, crustáceos), los síntomas neurológicos y digestivos que aparecen después de la ingestión de los pescados o mariscos afectados son semejantes. Los síntomas iniciales consisten en diarrea, vómitos o cólicos abdominales que sobrevienen minutos a horas después de la ingestión del pescado contaminado. A éstos siguen parestesias que suelen iniciarse alrededor de la boca y que a continuación abarcan las extremidades en sentido distal. Es característica la relación entre estímulos sensoriales de calor y frío (p. ej., comer helado) con la aparición de parestesias de tipo ardoroso o descargas eléctricas. La mayoría de los pacientes informa también mialgias y dolores lancinantes. En el envenenamiento con pez globo, y en las etapas avanzadas de la intoxicación con otros animales marinos, se observa debilidad y se han informado unos cuantos casos de coma e insuficiencia respiratoria. El reconocimiento de este tipo de envenenamiento con pescados es directo en las regiones endémicas, en algunas de las cuales tiene lugar una acumulación estacional de casos. En los turistas que regresan a sus casas tras un viaje a regiones endémicas, o en las personas que consumen pescados y mariscos importados, la enfermedad puede confundirse con el síndrome de Guillain-Barré. Las parestesias peribucales prominentes deben sugerir el diagnóstico correcto. Todo lo que se requiere es tratamiento de sostén, pero parece acelerar la recuperación la administración de manitol por vía intravenosa.

Pearn revisó la bioquímica y los efectos fisiológicos y clínicos de las diversas toxinas marinas y señala una forma de intoxicación crónica desconocida para los autores, pero al parecer endémica en ciertas comunidades isleñas. Los principales efectos crónicos ostensibles son fatiga grave y debilidad asténica. El autor reconoce el problema de diferenciar este síndrome de la depresión y los casos en que los autores han consultado localmente, casi siempre corresponden a la categoría psiquiátrica.

Venenos, mordeduras y picaduras de insectos

Éstas son causas relativamente raras, pero graves, de mortalidad en Estados Unidos. Los venenos de ciertas especies de serpientes, saurios, arañas (en especial la araña viuda negra, pág. 1280) y escorpiones contienen neurotoxinas que pueden producir depresión mortal de la respiración e insuficiencia de la transmisión neuromuscular semejante a la que ocasiona el curare. En Estados Unidos

ocurren unas 8 000 mordeduras por serpientes venenosas al año. Los venenos de algunas de ellas, como el de la llamada coralillo, son neurotóxicos y causan dilatación pupilar, ptosis, parálisis oculares, ataxia y parálisis respiratoria. Los venenos de otras serpientes (de cascabel, mocasines de agua) provocan necrosis tisular y colapso circulatorio. Gold y colegas los revisaron. Los efectos graves de las *picaduras de Hymenoptera* (abejas, avispas, avispones y hormigas de fuego) se deben sobre todo a hipersensibilidad y anafilaxis. Se han notificado varios casos de infarto cerebral o del miocardio consecutivos a picaduras de abejas y avispas (Crawley y col.). Todos estos trastornos se comentan de forma detallada en *Principios de medicina interna de Harrison*.

Parálisis por mordedura de garrapatas

Este trastorno raro es consecuencia de la toxina que secreta la garrapata grávida. En Canadá y la parte noroccidental de Estados Unidos la principal causante es la garrapata de los bosques *Dermacentor andersoni*; en el sureste de Estados Unidos es la *Dermacentor variabilis*, garrapata del perro (en Australia la especie es *Ixodes holocyclus*), pero hay otras garrapatas que en ocasiones producen el mismo efecto. La enfermedad es más común y por lo general más grave en Australia que en Estados Unidos. La mayor parte de los casos se presenta en niños debido a que su reducida masa corporal los hace más susceptibles a los efectos de cantidades más pequeñas de la toxina. La enfermedad se presenta de manera casi exclusiva en la primavera cuando las garrapatas maduras se encuentran en mayor abundancia. Para que tenga lugar la enfermedad es necesario que la garrapata grávida se fije a la piel durante varios días.

La neurotoxina produce una parálisis arrefléctica flácida generalizada que aparece en plazo de uno o dos días y que se asemeja a la del síndrome de Guillain-Barré. En unos pocos casos, la parálisis va precedida por varios días de ataxia y arreflexia, pero la pérdida de la sensibilidad tiende a ser mínima. La oftalmoplejía externa que se presentó en cinco de seis niños que describieron Grattan-Smith y colaboradores no se observa casi nunca en otros casos; la oftalmoplejía interna y la debilidad de la faringe son otras manifestaciones que pueden hacer pensar en la posibilidad diagnóstica de botulismo o difteria. El CSF es normal y los estudios electrofisiológicos revelan reducción de la amplitud de los potenciales musculares de acción, pero conducción nerviosa normal o ligeramente lentificada. La ptosis prominente y la debilidad del cuello pueden también plantear la interrogante de un proceso neuromuscular, pero las pruebas repetitivas de estimulación arrojan resultados normales o manifiestan sólo disminución o incrementos ligeros en algunos casos.

Las garrapatas tienden a sujetarse del pelo, piel cabelluda o cabello enmarañado, cuello y pubis, sitios que ameritan una búsqueda cuidadosa (es común que las enfermeras y técnicos de electroencefalografía las descubran; véase Felz y col.). El diagnóstico lo consideran bastante los clínicos en áreas endémicas durante la estación de garrapatas, ya que se benefician con una mejoría rápida y notable cuando se remueve la garrapata. En algunos de los casos australianos se ha señalado un empeoramiento transitorio de la parálisis después de eliminar la garrapata.

Desde el punto de vista neurológico, el trastorno más notable que ocurre después de la mordedura de garrapata es lo que se conoce como *enfermedad de Lyme*, que es el nombre de la comunidad de Connecticut en la que se descubrió. El agente causante es *Borrelia burgdorferi*, una espiroqueta. Este padecimiento y otras enfermedades infecciosas se describen con mayor extensión en el capítulo 32 y junto con las neuropatías en el capítulo 46.

METALES PESADOS

Plomo

Las causas y las manifestaciones clínicas del envenenamiento con plomo son bastante distintas en los niños y los adultos.

Envenenamiento con plomo en niños En Estados Unidos la enfermedad ocurre más a menudo en niños de uno a tres años de edad que habitan en los barrios urbanos pobres, en los que predominan las casas viejas y deterioradas. (Se emplearon pinturas con base de plomo en la mayor parte de las casas construidas antes de 1940 y en muchas edificadas antes de 1960.) La masticación de la pintura con plomo, que procede con más frecuencia de las orillas de las ventanas y el yeso de las paredes pintadas, y su ingestión compulsiva (pica) son los factores importantes en el envenenamiento con plomo. La complicación más grave es el desarrollo de una encefalopatía aguda que produce la muerte en 5 a 20% de los casos y secuelas neurológicas y mentales permanentes en más de 25% de los sobrevivientes.

Manifestaciones clínicas Se desarrollan durante un periodo de tres a seis semanas. El niño se vuelve anoréxico, menos juguetón y menos alerta y más irritable. Estos síntomas pueden interpretarse de modo erróneo como un trastorno de la conducta o como retraso mental. Pueden añadirse vómitos intermitentes, dolor abdominal vago, torpeza y ataxia. Si estos signos incipientes de intoxicación no se reconocen y el niño continúa la ingestión de plomo, se corre el peligro de desarrollar los signos más francos de encefalopatía aguda, más a menudo durante los meses de verano por motivos que no se han dilucidado. Los vómitos se tornan más persistentes, la apatía progresa hasta somnolencia y estupor, intercalados con periodos de hiperirritabilidad; por último, aparecen convulsiones y coma. Este síndrome evoluciona durante un periodo de una semana o menos y con mayor rapidez en niños menores de dos años de edad; en los niños de mayor edad es más probable que el trastorno desarrolle crisis recurrentes y menos graves. Este síndrome clínico debe distinguirse de la meningitis tuberculosa, meningoencefalitis viral y diversas alteraciones que inducen una elevación aguda de la presión intracraneal. Por lo regular, en la encefalopatía por plomo el CSF se caracteriza por un aumento de la presión con papiledema y ligera pleocitosis linfocítica y mayor concentración de proteínas, pero la glucorraquia suele ser normal. Cabe recordar la necesidad de llevar a cabo con sumo cuidado la punción lumbar, que debe indicarse sólo cuando sea fundamental para el diagnóstico.

Diagnóstico Como los síntomas de la intoxicación con plomo son inespecíficos, el diagnóstico depende de la identificación de los factores causantes, un índice elevado de sospecha y ciertas pruebas de laboratorio. La presencia de líneas de plomo a nivel de las metáfisis de los huesos largos y el punteado basófilo de los eritrocitos son aspectos demasiado inconstantes para confiar en ellos, pero el punteado basófilo de los normoblastos de la médula ósea está incrementado de manera uniforme. El trastorno de la síntesis de hem, que es extraordinariamente sensible a los efectos tóxicos del plomo, tiene como resultado la excreción elevada de coproporfirina urinaria (CPU) y ácido delta-aminolevulínico (ALA). Estos índices urinarios y las concentraciones de plomo en el suero guardan una relación imperfecta con las manifestaciones clínicas. En la prueba de la CPU, que se efectúa con facilidad en la consulta externa y la sala de urgencias, se acidifican unos cuantos mililitros de orina con ácido acético y se agitan bien con un volumen igual de éter; si hay coproporfirina, la capa de éter revela fluorescencia rojiza bajo la luz de la lámpara de Wood. Esta prueba es intensamente positiva cuando la concentración de plomo en sangre total supera los 80 mg/100 ml. El diagnóstico se puede confirmar al promover la excreción de plomo con edetato disódico de calcio ($CaNa_2$ EDTA), que se administra en tres dosis (25 mg/kg) a intervalos de ocho horas. La excreción que rebasa los 500 mg en 24 horas indica saturnismo. La medición de la protoporfirina de cinc (PPC) en la sangre es otro medio digno de confianza para determinar la presencia y el grado de exposición al plomo. Se produce fijación de la protoporfirina del eritrocito al cinc cuando el plomo trastorna la fijación normal de la protoporfirina eritrocítica al hierro. Puede observarse también elevación de la PPC cuando está limitado el acceso al hierro por otros trastornos, como en caso de anemia ferropénica.

Patología En los niños que mueren por encefalopatía aguda por plomo, el encéfalo está tumefacto de manera masiva, con herniación

de los lóbulos temporales y el cerebelo, focos isquémicos microscópicos múltiples en cerebro y cerebelo, lesión endotelial y depósito de material proteináceo y células inflamatorias mononucleares alrededor de muchos de los vasos sanguíneos pequeños. También hay alteraciones hiperplásicas en arterias y arteriolas y, en algunos sitios, infiltrados perivasculares de linfocitos y células mononucleares. En los territorios de algunos de estos vasos hay focos de necrosis isquémica con reacción glial circundante apropiada para la edad de la lesión. Se observan alteraciones similares en el riñón.

A concentraciones sanguíneas de plomo de 70 mg/100 ml los síntomas suelen ser mínimos, pero es posible la encefalopatía aguda de manera repentina e inesperada, por lo que el niño debe hospitalizarse para someterse al tratamiento de quelación. Algunos niños con una concentración sanguínea de plomo de 50 mg/100 ml pueden mostrar síntomas de encefalopatía grave, en tanto que otros permanecen asintomáticos. En este último caso hay que tratar de descubrir y retirar la fuente de la intoxicación con plomo y someter al paciente a revisión frecuente. La gravedad de la encefalopatía por plomo se demuestra por el hecho de que muchos de los niños que caen en estupor o coma son retrasados mentales a pesar del tratamiento. Por lo tanto, la finalidad del médico es instituir el tratamiento antes que se tornen obvios los síntomas graves de la encefalopatía.

Tratamiento El plan terapéutico incluye lo siguiente:

1. Garantizar la excreción de orina, después de lo cual se restringe el tratamiento intravenoso con líquidos para satisfacer sólo las necesidades basales de agua y electrólitos.
2. En caso de encefalopatía aguda se puede indicar un tratamiento quelante combinado con 2,3-dimercaptopropanol (BAL, 12 a 24 mg/kg) y $CaNa_2$ EDTA (0.5 a 1.5 g/m^2 de superficie corporal) durante cinco a siete días. Luego se administra un ciclo de penicilamina por vía oral (40 mg/kg sin exceder de 1 g por día). En casos agudos el objetivo es reducir el nivel sérico de plomo por debajo de 40 mg/100 ml. Una vez concluida la absorción del plomo, los medicamentos quelantes sólo sirven para retirar el plomo localizado en los tejidos blandos, pero no el de los huesos, donde se encuentra la mayor parte. Cualquier enfermedad intercurrente puede producir desplazamiento del plomo desde los huesos y los tejidos blandos y precipitar una exacerbación de los síntomas de intoxicación.
3. Administrar dosis repetidas de manitol para aliviar el edema cerebral.
4. Tratar la anemia microcítica hipocrómica con hierro tras interrumpir la administración de los agentes quelantes.
5. Las convulsiones se controlan mejor mediante diacepam o midazolam por vía intravenosa.

Prevención La prevención de la reintoxicación (o intoxicación inicial) exige alejar al niño de la fuente del plomo. Aunque esto es axiomático, a menudo es difícil lograrlo a pesar de los mejores esfuerzos de los departamentos locales de salud y las trabajadoras sociales de los hospitales y las ciudades. Aun así, debe tratarse de corregir en cada caso el factor ambiental. Estos intentos, entre otros factores, han propiciado la notable disminución de la incidencia de encefalopatía aguda por plomo durante los dos últimos decenios. Aunque en la actualidad son poco frecuentes los ejemplos floridos de esta encefalopatía, la exposición excesiva al plomo (concentraciones sanguíneas >30 mg/100 ml) se conserva preponderante de manera extraordinaria y es todavía un motivo de grave preocupación para los funcionarios de salud pública. Aún existe cierta incertidumbre acerca de las concentraciones que ponen en peligro al niño. Rutter, quien revisó todas las pruebas existentes hasta 1980, concluyó que las concentraciones sanguíneas persistentes de 40 mg/100 ml pueden producir trastorno cognoscitivo ligero y, con menos certidumbre, aumento del riesgo de trastornos de la conducta. En fecha más reciente Canfield y colegas publicaron, a partir de un estudio prospectivo de 171 niños, que incluso los valores bajos pueden inducir una declinación del IQ a los tres a cinco años de edad. Es necesario confirmar estos datos antes de aceptarlos de manera general. Una complicación adicional del problema de interpretar una exposición a plomo de bajo nivel en niños con concentración sanguínea de plomo menor de 45 g/100 ml es que Rogan y colegas observaron que el tratamiento con succímero, si bien tiene éxito para reducir la concentración de plomo, no mejora la función cognoscitiva o conductual. El quelante suministrado por vía oral, succímero, está aprobado para el tratamiento ambulatorio de niños asintomáticos con niveles de plomo mayores de 45 mg/100 ml. El tratamiento dura tres semanas con determinaciones semanales de niveles de plomo sanguíneo para valorar el grado de desplazamiento del mineral a partir de los huesos y tejidos blandos (Jorgensen).

En 1988, con base en los estudios epidemiológicos y experimentales efectuados en Estados Unidos, Europa y Australia, el *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* estableció un umbral mucho más bajo para la toxicidad neuroconductual (10 a 15 mg/100 ml). Se calculó que tres a cuatro millones de niños estadounidenses tienen concentraciones sanguíneas que superan esta cifra. Needleman y colaboradores estudiaron los efectos a largo plazo de la exposición a dosis bajas de plomo en niños asintomáticos, 132 de quienes tenían niveles detectables en la dentina de los dientes deciduales (promedio de 24 mg/100 ml). Once años después se encontró que los niños padecían alteraciones de la conducta proporcionales a los niveles de plomo en sangre que presentaron a edad más temprana. En comparación con una población normal, más niños habían abandonado la escuela y evidenciaban un vocabulario y raciocinio gramatical más bajos; otros más sufrían dificultades para leer, su coordinación entre manos y ojos era más deficiente, las tasas de golpeteo con los dedos eran también más bajas y los tiempos de reacción eran más prolongados. Los autores afirmaron que eliminaron otras variables de posible confusión, como clase social baja y factores genéticos. Baghurst y colaboradores han confirmado estos datos en sus estudios a largo plazo (véase también Mahaffey). No hay estudios anatomopatológicos o de MRI adecuados de estos casos.

Intoxicación con plomo en adultos Ésta es mucho menos frecuente que en niños. Los peligros para los adultos son la exposición al polvo de sales de plomo inorgánicas y los humos resultantes de la ignición del plomo o de los procesos que requieren fundición de éste. Las industrias en las que son más probables estos peligros son las de pintura, artes gráficas, vidriado de cerámica, fundición de plomo, soldadura y elaboración de baterías eléctricas. En el pasado, los mineros y los fundidores de estaño y los trabajadores de talleres mecánicos (durante la reparación de los radiadores de automóviles, cuando se calentaban las uniones soldadas) eran los que estaban en mayor peligro. En la actualidad son más comunes otras fuentes, en ocasiones idiosincráticas. Por ejemplo, los autores encontraron un caso notable de encefalopatía por plomo en un varón de origen indio que tomaba grandes cantidades del remedio herbario Aruvedic por artritis. La primera manifestación fue una serie de convulsiones generalizadas seguidas de una encefalopatía fluctuante. Su valor sérico de plomo era de 70 mg/100 ml y la orina de 24 horas contenía 1 550 mg de plomo (lo normal es <400 mg). Había una hiperintensidad en T2 ponderada en la corteza cerebral. Whitfield y colegas revisaron 23 casos de encefalopatía por plomo en adultos. En la época de su informe casi todos los casos se debían a *moonshine* (whisky casero de destiladores recubiertos con plomo). Como se comentó, en fechas más recientes casi todos se han debido a medicamentos herbarios. Se conoce asimismo el envenenamiento combinado con plomo y arsénico por compuestos herbarios.

Las manifestaciones usuales de envenenamiento por plomo en adultos son cólicos, anemia y neuropatía periférica. La encefalopatía del tipo antes descrito es indudablemente rara. El cólico por plomo, precipitado en muchas ocasiones por una infección intercurrente o intoxicación con alcohol, se caracteriza por dolor abdominal intenso y de localización vaga, a menudo con rigidez de

los músculos abdominales pero sin fiebre o leucocitosis. El dolor reacciona a la inyección intravenosa de sales de calcio, al menos de modo temporal, aunque muy poco a la morfina. Es frecuente la anemia leve. Puede desarrollarse una línea negra de sulfuro de plomo a lo largo de los bordes gingivales. Una manifestación rara descrita en la página 1132 es la neuropatía periférica, por lo general caracterizada por caída bilateral de la muñeca.

Las pruebas diagnósticas del saturnismo en niños son aplicables en general a los adultos, con excepción de las radiografías de hueso, que carecen de valor en estos últimos. Además, el tratamiento de los adultos con agentes quelantes se sujeta a los mismos principios que en los niños.

La intoxicación con tetraetilo y tetrametilo (orgánico) de plomo, que se utilizan como aditivos de la gasolina, se debe a la inhalación de vapores de esta última. Ocurre con mayor frecuencia en trabajadores que asean tánques de depósito de gasolina. Las manifestaciones clínicas habituales son insomnio, irritabilidad, delirios y alucinaciones y puede desarrollarse un estado maniaco. No se encuentran las anomalías hematológicas del envenenamiento con plomo inorgánico y los agentes quelantes carecen de valor terapéutico. El envenenamiento con plomo orgánico casi siempre es reversible, pero se han informado defunciones. No se han descrito con claridad los cambios patológicos.

Arsénico

Antes eran causas frecuentes de intoxicación las medicaciones como la solución de Fowler (arsenito de potasio) y las arsfenaminas que se empleaban para tratar la sífilis, pero en la actualidad la causa más común es la ingestión suicida o accidental de herbicidas, insecticidas o rodenticidas que contienen acetoarsenato de cobre (verde de París) o arsenato de calcio o plomo. En las regiones rurales son fuentes habituales de envenenamiento los insecticidas en nebulizaciones que contienen arsénico. El arsénico se emplea también para la elaboración de pinturas, esmaltes y compuestos metálicos, como desinfectante de pieles y cueros, y también para el galvanizado, soldadura, criograbado y platinado del plomo. Se han informado casos ocasionales de envenenamiento en relación con estas ocupaciones. Algunas cremas tópicas y soluciones orales que se utilizan para tratar la psoriasis y otros trastornos cutáneos, así como algunos remedios herbales, contienen aún arsénico.

El arsénico ejerce sus efectos tóxicos al reaccionar con los radicales sulfhidrilo de ciertas enzimas necesarias para el metabolismo celular. Los efectos sobre el sistema nervioso son los de una encefalopatía o neuropatía periférica. Esta última puede deberse a intoxicación crónica o aparecer entre una y dos semanas después de la recuperación de los efectos de la intoxicación aguda. Toma la forma de una axonopatía distal y se describe en la página 1132. En los casos estudiados por los autores de polineuropatía por arsénico se identificó un síndrome subagudo arrefléctico sensorimotor distal. En la necropsia se observó un patrón de tinción característico de la mielina y los axones con reacción de macrófagos y células de Schwann y cromatólisis de las neuronas motoras y células ganglionares sensitivas. El aspecto del CNS era normal.

Pueden reconocerse también síntomas de encefalopatía (cefalea, somnolencia, confusión mental, delirio y convulsiones) como parte de la intoxicación, aguda o crónica. En el segundo caso se acompaña de debilidad y mialgias, hemólisis, escalofrío y fiebre, irritación de las mucosas (en los pacientes expuestos al gas de arsina), descamación difusa y líneas blancas transversales, de 1 a 2 mm de ancho, por arriba de la lúnula de cada uña (líneas de Mees). La intoxicación aguda por vía oral se acompaña de síntomas digestivos graves, colapso circulatorio y muerte en una gran proporción de los individuos. El CSF es normal. El examen del encéfalo en estos casos descubre numerosas hemorragias punteadas en la sustancia blanca. Desde el punto de vista microscópico, las lesiones consisten en necrosis capilar y zonas pericapilares de degeneración que, a su vez, se encuentran rodeadas por eritrocitos (púrpura encefálica o encefalorragia, que se conoce con el término incorrecto de encefalitis hemorrágica). Estos cambios neuropatológicos son inespecíficos de la intoxicación con arsenicales, pero se han observado en trastornos tan diversos como neumonía, septicemia por bacilos gramnegativos suscitada por infecciones de las vías urinarias, envenenamiento con sulfonamidas y fosgeno, disentería, coagulación intravascular diseminada y otros trastornos.

El diagnóstico de la intoxicación con arsenicales depende de la demostración de concentraciones elevadas de arsénico en el pelo y la orina. El arsénico se deposita en el cabello en plazo de dos semanas después de la exposición y puede permanecer ahí por largos periodos. Las concentraciones mayores de 0.1 mg de arsénico por 100 mg de pelo indican intoxicación. El arsénico se conserva también dentro de los huesos durante periodos prolongados y se excreta con lentitud en la orina y las heces. La excreción que supera 0.1 mg de arsénico por litro de orina se considera anormal; pueden registrarse concentraciones que rebasan 1 mg/L poco después de la exposición aguda. Sin embargo, los autores advierten que los individuos que consumen pescado con regularidad, como ocurre en las regiones costeras del país, pueden tener valores elevados ligeramente o moderados de arsénico y que varios padecimientos, como la neuropatía y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), pueden atribuirse de manera errónea a este hallazgo inocuo. Los valores se normalizan en el transcurso de unos cuantos meses tras suprimir el consumo de pescado.

Puede que estén elevadas las proteínas del CSF (50 a 100 mg/100 ml).

Tratamiento El envenenamiento agudo se trata con lavado gástrico, agentes vasopresores, dimercaprol (BAL), conservación de la perfusión renal y transfusiones de recambio si ocurre hemoglobinuria masiva. Una vez que surge la polineuropatía, la afecta muy poco el tratamiento con BAL, aunque reaccionan de manera favorable otras manifestaciones del envenenamiento crónico con arsenicales. Se ha advertido una recuperación gradual de la polineuropatía en los casos que estudiaron los autores.

Manganeso

El envenenamiento con manganeso es efecto de la inhalación y la ingestión crónicas de partículas de manganeso y tiene lugar en los mineros buscadores de este metal y los trabajadores que separan el manganeso de otros minerales. Se han observado diversos síndromes clínicos. Las etapas iniciales de la intoxicación pueden distinguirse por un estado confusional y alucinatorio prolongado. Más tarde los síntomas son de predominio extrapiramidal. Se describen a menudo como de tipo parkinsoniano, pero en los pacientes atendidos por los autores el parecido no fue muy grande: aspectos observados en dos mineros sudamericanos fueron marcha extraña ("marcha de gallina"), distonía y rigidez del tronco, inestabilidad postural y caídas hacia atrás. No obstante, otros investigadores han informado rigidez y torpeza de las extremidades, muchas veces con temblor de las manos, fenómeno de "rueda dentada", movimientos rítmicos burdos del tronco y la cabeza y marcha retropulsiva. Pueden añadirse al cuadro signos corticoespinales y corticobulbares. Otros aspectos clínicos son debilidad progresiva, fatigabilidad e insomnio, lo mismo que síntomas psiquiátricos (locura del manganeso). Rara vez las manifestaciones sobresalientes han sido rigidez y distonía axiles graves, como las de la enfermedad de Wilson.

Se han descrito pérdida neuronal y gliosis que afectan sobre todo el globo pálido y estriado, aunque también las cortezas frontoparietal y cerebelosa e hipotálamo, si bien no se han estudiado con cuidado estos cambios patológicos.

Tratamiento Las anomalías neurológicas no han reaccionado al tratamiento con agentes quelantes. En la forma distónica crónica de la intoxicación con manganeso se ha informado mejoría notable y sostenida con la administración de L-dopa; los sujetos con el tipo parkinsoniano más frecuente de la intoxicación con manganeso han demostrado sólo ligera mejoría, en el mejor de los casos, con L-dopa.

Mercurio

El envenenamiento con mercurio puede tener dos orígenes, uno por compuestos inorgánicos (mercurio elemental o en sales) y otro, más peligroso, por mercurio orgánico. Clarkson y colegas revisaron las fuentes de posible exposición. Entre los *compuestos orgánicos*, el metilmercurio suele ocasionar gran variedad de síntomas neurológicos graves, algunos días y hasta semanas después de la exposición, entre ellos temblor de las extremidades, lengua y labios, confusión mental y un síndrome cerebeloso progresivo con ataxia de la marcha y los brazos, temblor de intención y disartria. Se han descrito también coreoatetosis y facies parkinsoniana. Son prominentes los cambios del humor y la conducta y consisten al principio en debilidad subjetiva y fatigabilidad y, más tarde, en depresión extrema y letargo alternados con irritabilidad. Esta *variedad de envenenamiento subagudo tardío* se presenta en personal de laboratorio de química expuesto a compuestos de metilmercurio. Estas sustancias, en especial el dimetilmercurio son muy peligrosas porque se absorben a través de la piel y por inhalación, lo cual incrementa el riesgo de intoxicación grave después de un periodo de contacto breve. En un caso mortal de un químico, que publicaron Nierenberg y colaboradores, 154 días después de la exposición se presentaron ataxia de rápida progresión y estupor que evolucionó a coma. Se deterioró con mayor gravedad la función del cerebelo y se afectó la función visual.

Las alteraciones anatomopatológicas se caracterizan por degeneración notable de la capa granulosa de la corteza del cerebelo sin afección relativa de las células de Purkinje y pérdida neuronal y gliosis de la corteza calcarina y en menor grado de otras partes de la corteza cerebral similares a los casos de Minamata que se describen más adelante.

La forma crónica de *envenenamiento por mercurio inorgánico* se presenta en personas expuestas a grandes cantidades del metal, por ejemplo durante la fabricación de termómetros, espejos, lámparas incandescentes, aparatos de rayos X y bombas de vacío. Debido a que el mercurio se volatiliza a temperatura ambiente, contamina con facilidad el aire desde donde se condensa en la piel y mucosas del árbol respiratorio. El nitrato de mercurio, utilizado en la fabricación de sombreros de fieltro, y el fenilmercurio, empleado en las industrias del papel, pulpa y electroquímica, son otras fuentes de posible intoxicación de este tipo. Pueden presentarse parestesias, laxitud, confusión, incoordinación y temblor de intención que son característicos y, después de exposición continua, delirio. Otras manifestaciones son cefalea, dolor en diferentes partes del cuerpo, síntomas visuales y auditivos y signos corticoespinales, cuyo sustrato patológico se desconoce. El término *eretismo* se refiere a la timidez, pérdida de memoria e insomnio que se decía eran típicos de las personas con intoxicación crónica. Si la exposición es más que mínima durante un periodo muy largo, es muy probable que aparezcan molestias digestivas (como anorexia, pérdida de peso), así como estomatitis y gingivitis con pérdida de piezas dentales. La exposición aguda al mercurio inorgánico en grandes cantidades es todavía más corrosiva para el aparato digestivo y produce náusea, vómito, hematemesis, dolor abdominal y diarrea sanguinolenta y necrosis tubular renal.

Hay informes de algunos casos aislados de *polineuropatía* por exposición a mercurio (Albers y col., Agocs y col.) que puede ser la causa de las parestesias presentes en la mayoría de los casos y el síndrome acrodínico descrito más adelante. En las páginas 1130 y 1132 se comenta la polineuropatía vinculada con el envenenamiento por mercurio. Se dice que la inhalación de vapores de mercurio como resultado de trabajos dentales extensos, o tan sólo la presencia de un gran número de restauraciones ("enfermedad por amalgama"), afecta los nervios periféricos o causa fatiga, pero es muy dudosa la relación.

El mercurio que se encuentra en los desechos industriales ha contaminado muchas fuentes de agua municipal, y por tanto el pescado, que ingieren los seres humanos y experimentan como consecuencia envenenamiento mercurial. La llamada enfermedad de Minamata es un trastorno de esta clase. Entre 1953 y 1956 gran número de aldeanos que vivían cerca de la bahía Minamata en la Isla Kyushu, en Japón, se vieron afligidos por un síndrome consistente en mercurialismo crónico, que se investigó hasta encontrar la ingestión de peces que se habían contaminado con desechos industriales que contenían metilmercurio. Las manifestaciones clínicas ordinarias consistieron en constricción concéntrica de los campos visuales, pérdida de la audición, ataxia cerebelosa, temblores posturales y de acción y trastornos sensitivos de las piernas y brazos y, en ocasiones, de la lengua y labios. El síndrome evolucionó durante unas cuantas semanas. Desde el punto de vista patológico se encontró pérdida neuronal difusa en las cortezas cerebral y cerebelosa, más notable en las porciones anteriores de la corteza calcarina y la capa de células granulosas del cerebelo. Los estudios de tomografía por computadora en los sobrevivientes, años después del envenenamiento masivo, descubrieron áreas simétricas bilaterales de atenuación disminuida de la corteza visual y atrofia difusa de los hemisferios cerebelosos y el vermis, en particular la parte inferior de este último (Tokuomi y col.).

Se ha identificado una neuropatía dolorosa en niños (acrodinia) por exposición al mercurio contenido en la pintura interior de látex, calomel (cloruro mercuroso), polvos dentales y un fungicida mercúrico que se empleaba en el lavado de pañales (Agocs y col., Clarkson). Albers y colaboradores observaron la aparición de síntomas (disminución leve de la fuerza, temblor e incoordinación) 20 a 35 años después de la exposición al mercurio elemental. Estos autores piensan que la atrición neuronal natural con el envejecimiento ha descubierto el trastorno neurológico, una teoría que no pueden validar los autores de este libro.

Tratamiento En el *tratamiento* del envenenamiento crónico con mercurio el fármaco preferido ha sido la penicilamina, puesto que se puede administrar por vía oral y parece quelar el mercurio de manera selectiva con menor efecto sobre el cobre, que es un elemento esencial de muchos procesos metabólicos. El ácido dimercaptosuccínico, suministrado por vía oral con pocos efectos adversos, quizás sea el tratamiento más apropiado (Clarkson). Debido a que incrementa la concentración de mercurio en el encéfalo, el BAL es un agente quelante inadecuado.

Envenenamiento con fósforo y organofosforados

La función del sistema nervioso se puede trastornar como parte de un envenenamiento agudo, y a menudo mortal, con compuestos de fósforo inorgánico (que se encuentra en venenos para ratas, polvos insecticidas y cabezas de fósforos o cerillas). Tiene mayor importancia desde el punto de vista clínico la intoxicación con compuestos organofosforados, el mejor conocido de los cuales es el triortocresilfosfato (TOCP).

Los organofosforados se emplean con amplitud como *insecticidas*. Desde 1945 se han usado alrededor de 15 000 compuestos diferentes. Algunos de ellos, como el tetraetilpirofosfato, han sido la causa de brotes de primera importancia de trastornos neurológicos, sobre todo en niños. Estas sustancias tienen un efecto agudo anticolinesterásico pero no acción neurotóxica retrasada. El clorofós, que es el 1-hidroxi-2,2,2-tricloroetilfosfonato, tiene, por añadidura, una acción retrasada y aguda, al igual que el triortocresilfosfato.

El efecto *inmediato* anticolinesterásico se manifiesta con síntomas como cefalea, vómitos, sudación, calambres abdominales, salivación, sibilancias (secundarias a espasmo bronquial), miosis, debilidad y fasciculaciones musculares. La mayor parte de estos síntomas se puede corregir mediante administración de atropina y pralidoxina. El *efecto tardío* se manifiesta dos a cinco semanas después del envenenamiento agudo con el insecticida organofosforado. El cuadro toma la forma de una polineuropatía sensitivomotora (de predominio motor) simétrica distal que progresa hasta la atrofia muscular (cap. 46). La recuperación es de grado variable y a conti-

nuación, en los sujetos envenenados con TOCP, aparecen signos de lesión corticoespinal. La gravedad de la parálisis y su permanencia varían de acuerdo con la dosis recibida de triortocresilfosfato. Es motivo de discusión hasta qué punto la polineuropatía puede aparecer sin que le antecedan síntomas de toxicidad colinérgica; empero, con base en una revisión sobre el tema y un estudio en 11 pacientes expuestos a estos agentes, tres de los cuales presentaron neuropatía sensorial adquirida, Moretto y Lotti opinan que se trata de una situación muy rara.

Se ha descrito, además de los efectos neurotóxicos agudos y retrasados del fosfato orgánico, un *síndrome intermedio* (Senanayake y Karalliedde). Los síntomas sobrevienen 24 a 96 horas después de la etapa colinérgica aguda y consisten en debilidad o parálisis de los músculos proximales de las extremidades, flexores del cuello, nervios motores craneales y músculos respiratorios. La parálisis respiratoria puede resultar mortal. En los individuos que sobreviven, los síntomas paralíticos duran dos a tres semanas y luego desaparecen. Los síntomas intermedios y retrasados no reaccionan a la atropina ni a otros fármacos.

Se han informado diversos brotes importantes de envenenamiento con triortocresilfosfato. Durante la parte final de la época de la prohibición, y en menor grado poco después, se observaron brotes de parálisis alcohólica que resultaron efecto de la ingestión de un extracto de jengibre de Jamaica que se había contaminado con TOCP. Adams examinó diversos casos de "sacudidas del jengibre" muchos años más tarde y encontró sólo signos de enfermedad corticoespinal. Es posible que en la etapa temprana de esta enfermedad los ocultara la neuropatía. Otro brote tuvo lugar en Marruecos, en 1959, cuando se empleó de manera deliberada aceite lubricante que contenía TOCP para diluir el aceite de oliva. Otros diversos brotes se han debido a la ingestión de aceite de grano y de cocina guardado en envases empleados con anterioridad para almacenar TOCP y que no se habían limpiado de manera adecuada.

Se ha estudiado con amplitud el efecto del TOCP sobre el sistema nervioso periférico en animales de experimentación. En el gato se observa destrucción retrógrada de las terminaciones de las fibras nerviosas motoras mielínicas más largas, con inclusión de las provenientes de las terminaciones anuloespirales de los husos musculares (Cavanagh y Patangia). Los fascículos largos de la médula espinal manifiestan un fenómeno similar de destrucción retrógrada. Prineas advirtió que se acumulaban vesículas y túbulos anormales fijados a la membrana en el axoplasma antes de la degeneración. Estos efectos se han seguido hasta encontrar la acción inhibitoria del TOCP sobre las esterasas. Aún hay incertidumbre acerca de los detalles de estas reacciones y no se ha establecido un tratamiento para la prevención o el control de los efectos neurotóxicos.

Talio

Hacia finales del siglo XIX el talio se empleaba de manera medicinal para tratar las enfermedades venéreas, las tiñas y la tuberculosis, lo mismo que para la fabricación de rodenticidas e insecticidas. Era muy frecuente el envenenamiento. Aún se registran casos esporádicos de éste, por lo general como resultado de ingestión accidental o suicida de rodenticidas que contienen talio y, rara vez, por abuso de los agentes depilatorios. Los pacientes que sobreviven a los efectos de la intoxicación aguda desarrollan una polineuropatía sensitiva de rápida y dolorosa progresión, atrofia óptica y, en ocasiones, oftalmoplejía, a lo que sigue, 15 a 30 días después de la ingestión, alopecia difusa (pág. 1130). Este último aspecto debe sugerir siempre el diagnóstico de envenenamiento con talio, que se puede confirmar al identificar este elemento metálico en la orina. Dos de los pacientes de los autores tenían sólo una polineuropatía sensitiva grave y motora leve y alopecia, de las cuales se recuperaban un mes después. No es raro que la neuropatía tenga un componente doloroso que afecta las regiones acrales. El trastorno puede terminar con la muerte. La administración de cloruro de potasio por vía oral puede acelerar la excreción de talio.

Otros metales

Pueden producir niveles graves de intoxicación el hierro, antimonio, estaño, aluminio, cinc, bario, bismuto, cobre, plata, oro, platino y litio. Las manifestaciones principales en cada caso son digestivas o renales, pero pueden observarse ciertos síntomas neurológicos, de manera notable cefalea, irritabilidad, psicosis confusional, estupor, coma y convulsiones, en los casos de envenenamiento intenso, a menudo como acontecimientos terminales.

Los preparados de *oro*, que aún se utilizan de modo ocasional para tratar la artritis, pueden originar, después de varios meses de tratamiento, miocimia focal o generalizada y una polineuropatía simétrica de rápida progresión (Katrak y col.). Más adelante se analizan los efectos adversos del *platino* al describir los agentes antineoplásicos. Del *litio* se habló con anterioridad.

Se ha llamado la atención sobre la posible función causante de la *intoxicación con aluminio* en la denominada demencia o encefalopatía de la diálisis (pág. 971). La remoción del aluminio del agua practicada en la diálisis renal ha eliminado prácticamente este trastorno. Debe hacerse notar que los cambios neuropatológicos en la intoxicación por aluminio experimental (véase antes) no son los observados en la diálisis de la demencia. Perl y colegas han informado acumulación de aluminio en las marañas fibrilares de las neuronas de los sujetos con enfermedad de Alzheimer y en el complejo de esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo y demencia de Guam. Sin embargo, el análisis de las placas neuríticas mediante microscopio nuclear, sin usar colorantes químicos, no pudo demostrar la presencia de aluminio (Landsberg y col.). Todavía no se ha determinado la importancia de estas observaciones. Longstreth y colaboradores han descrito un trastorno neurológico progresivo consistente en temblor de intención, incoordinación y paraparesia espástica en tres pacientes que habían trabajado más de 12 años en una planta de fundición de aluminio. Empero, no se han informado casos similares atribuibles a la intoxicación con este metal.

Los compuestos orgánicos del *estaño* pueden lesionar gravemente el sistema nervioso. Se ha producido de manera experimental con *trietilestaño* edema difuso de la sustancia blanca del encéfalo y la médula espinal. Es posible que esta sustancia fuera la causa del envenenamiento masivo causado por el fármaco contaminado con trietilestaño llamado Stalinon. La enfermedad se caracterizó por gran elevación de la presión intracraneal y lesión de la médula espinal en algunos casos (Alajouanine y col.). Es mucho más rara la intoxicación con *trimetilestaño* y su signo principal consiste en convulsiones. Los estudios experimentales en ratas han demostrado pérdida neuronal en el hipocampo que *respetaba* en gran medida el sector de Sommer con afección ulterior de las neuronas de la corteza piriforme y la amígdala (véase la revisión de LeQuesne).

Se han observado crisis de una encefalopatía estereotípica en caso de *intoxicación con bismuto*, originada casi siempre por la ingestión de subgalato de bismuto. Se han informado grandes brotes en Australia y Francia (Burns y col., Buge y col.). El inicio del trastorno neurológico suele ser subagudo, con confusión leve y fluctuante, somnolencia, dificultad para concentrarse, temblorosidad y, algunas veces, alucinaciones y delirios. Al proseguir la ingestión de bismuto sobreviene un empeoramiento rápido (en 24 a 48 horas) de la confusión y la temblorosidad, junto con sacudidas mioclónicas difusas, convulsiones, ataxia e incapacidad para ponerse de pie o caminar. Estos síntomas experimentan regresión durante un periodo de unos cuantos días a unas semanas cuando se interrumpe la administración de bismuto, pero algunos pacientes han muerto a causa de intoxicación aguda. Se encontraron grandes concentraciones de bismuto en las cortezas cerebral y cerebelosa y en los grandes núcleos nerviosos de todo el encéfalo. Estas concentraciones se pueden reconocer como hiperdensidades en la CT (Buge y col.).

Toxinas industriales

Con anterioridad se habló de algunas de estas toxinas representadas por los metales pesados. Por añadidura, se emplea con amplitud un gran número de compuestos orgánicos sintéticos que inducen con frecuencia toxicidad y la lista crece de forma constante. Se remite al lector a la bibliografía al final de este capítulo, en particular el texto más actualizado, que editaron Spencer y Schaumburg, para mayores detalles relacionados con estos compuestos; aquí sólo pueden enumerarse los más importantes: difenilos clorados (p. ej., DDT) o compuestos policíclicos clorados utilizados como insecticidas, dióxido de dietileno, disulfuro de carbono, hidrocarburos halogenados (metilcloruro, tetracloroetano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y metilbromuro), naftaleno (que se emplea en los repelentes de las polillas), bencina (gasolina), benceno y sus derivados (tolueno, xileno, nitrobenceno, fenol y amiloacetato [aceite de plátano] y solventes hexacarbónicos [*n*-hexano y metil *n*-butilcetona]).

Con pocas excepciones, los efectos tóxicos agudos de estas sustancias son muy parecidos. En general, el efecto primario tiene lugar sobre tejidos no neurológicos. Los síntomas nerviosos consisten en combinaciones variables de cefalea, inquietud, somnolencia, confusión, delirio, coma y convulsiones que, como regla, ocurren de manera tardía en la enfermedad o en fase preterminal. Algunas de estas toxinas industriales (disulfuro de carbono, tetracloruro y tetracloroetano de carbono, acrilamida, *n*-hexano y dietilenglicol [Sterno; véase Rollins]) pueden causar polineuropatía que se torna obvia con la recuperación de la toxicidad aguda. La exposición crónica al disulfuro de carbono puede tener como resultado síntomas extrapiramidales. Se ha atribuido también un síndrome consistente en fatiga persistente, falta de energía, incapacidad para concentrarse, mala memoria e irritabilidad tras la exposición crónica a los solventes, pero estos síntomas son bastante inespecíficos y no se cuenta con pruebas de este síndrome provenientes de estudios experimentales o epidemiológicos convincentes.

De las toxinas industriales mencionadas, las que ocasionan con mayor probabilidad enfermedad neurológica son *tolueno* (metilbenceno) y los *hexacarbonos*. La inhalación crónica de las emanaciones que contienen tolueno (por lo general en pegamentos, en el llamado cemento de contacto o ciertas marcas de pintura en aerosol) puede producir temblor y ataxia cerebelosa graves e irreversibles y afectar los movimientos oculares (opsoclono, dismetría ocular) y de las extremidades, lo mismo que la bipedación y la marcha. Suele añadirse al cuadro trastorno cognoscitivo; en algunos pacientes surgen signos de las vías corticoespinales, neuropatía óptica progresiva, pérdida auditiva neurosensorial e hiposmia. En los estudios de CT son manifiestas la atrofia cerebral generalizada y, en particular, la atrofia cerebelosa (Fornazzari y col., Hormes y col.). Además, ha resultado evidente que la intoxicación aguda con tolueno es una causa importante de convulsiones, alucinaciones y coma en niños (King y col.).

La exposición prolongada a las concentraciones elevadas de *n*-hexano o metil-*n*-butilcetona puede provocar una neuropatía sensitivomotora, la llamada neuropatía de los inhaladores de pegamento (pág. 1132). Estos solventes se metabolizan hasta 2,5-hexanediona, que es el agente que lesiona los nervios periféricos. La neuropatía puede ser consecuencia de exposición en ciertos locales industriales (sobre todo en los que se fabrican productos de vinilo) o, más a menudo, a causa de inhalación deliberada de vapores de solventes, lacas, pegamentos o solventes de estos últimos que contienen *n*-hexano (véase también el cap. 46). El tricloroetileno impuro tiene predilección, a causa de su producto de la desintegración (dicloroacetileno), por el nervio trigémino, al que puede lesionar de manera selectiva.

El *envenenamiento con peróxido de hidrógeno,* casi siempre por ingestión accidental, causa múltiples infartos cerebrales pequeños por un mecanismo de émbolos gaseosos (Ijichi y col.). Casi todos los casos han sido reversibles. Según Humberson y colaboradores (citados por Ijichi y col.) 120 ml de peróxido de hidrógeno al 35% liberan 14 litros de oxígeno al contacto con tejido orgánico. Se afecta el pulmón y las lesiones cerebrales inequívocas consisten en burbujas muy pequeñas concentradas en áreas de vertientes parasagitales.

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOSUPRESORES

El empleo creciente de agentes antineoplásicos potentes ha dado lugar a un grupo diverso de complicaciones neurológicas, las más importantes de las cuales se resumen a continuación. En la monografía editada por Rottenberg, y en la revisión de Tuxen y Hansen, se pueden encontrar descripciones más detalladas de estos agentes, al igual que de las complicaciones neurológicas del tratamiento con corticoesteroides, inmunosupresión y radiaciones. En el capítulo 31 se mencionan algunos efectos neurotóxicos de ciertos medicamentos usados en la terapéutica de tumores cerebrales.

Vincristina

Este fármaco se emplea para tratar la leucemia linfoblástica aguda, los linfomas y algunos tumores sólidos. Su efecto tóxico más importante, y el que limita su uso como agente quimioterápico, es una neuropatía periférica. Pueden aparecer parestesias de pies, manos, o ambos, en plazo de unas cuantas semanas después de iniciarse el tratamiento; la continuación del fármaco induce una neuropatía simétrica progresiva (en particular sensitiva, con pérdida de los reflejos). Están afectados menos a menudo los nervios craneales; se han observado ptosis y parálisis de los rectos laterales del ojo, faciales y cuerdas vocales. Puede afectarse también la función del sistema nervioso vegetativo: son complicaciones frecuentes estreñimiento e impotencia y lo son menos la hipotensión ortostática, la atonía de la vejiga y el íleo adinámico. En la página 1133 se describe con mayor amplitud la polineuropatía consecutiva a la vincristina. Se han informado secreción inapropiada de hormona antidiurética y convulsiones, pero son relativamente raras.

Aunque rara vez se señala en la bibliografía, los autores observaron un caso de leucoencefalopatía posterior reversible con ceguera cortical y dolor de cabeza después de una dosis aislada de vincristina, idéntica al síndrome públicado con el uso de ciclosporina y FK-506 (fig. 43-1). Como se comenta en el capítulo 34, este aspecto radiológico se conoce bien asimismo en la encefalopatía hipertensiva. En el cuadro 43-1 se incluyen los principales fármacos referidos en este trastorno. Aún no se establece de modo satisfactorio si todos estos casos resultan de hipertensión aguda por el fármaco señalado o si son un efecto tóxico directo adicional en la sustancia blanca.

Las complicaciones nerviosas de la *vinblastina* son semejantes a las de la vincristina, pero suelen evitarse porque la supresión de la médula ósea limita la dosis del fármaco que puede usarse con seguridad. La *vinorelbina* es un alcaloide de la vinca semisintético de aparición reciente. Tiene en esencia la misma actividad antitumoral que la vincristina, pero se presupone que es menos tóxica.

Cisplatino

El cisplatino, metal pesado que inhibe la síntesis de DNA, es eficaz para tratar los tumores gonadales y de cabeza y cuello, lo mismo que los carcinomas de vejiga urinaria, próstata y mama. Los factores limitantes de la dosis son nefrotoxicidad y vómitos y neuropatía periférica (véase pág. 1133). Esta última se expresa como adormecimiento y hormigueo de los dedos de las manos y los pies,

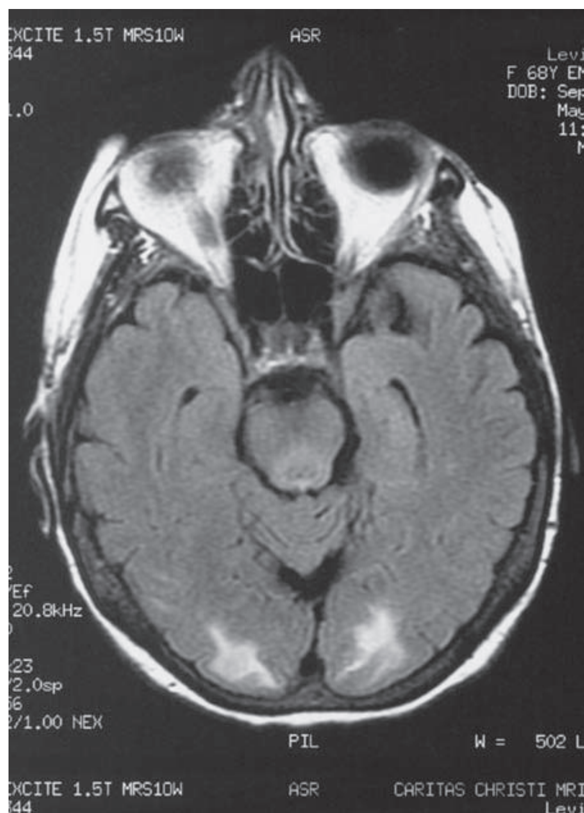


Figura 43-1. Leucoencefalopatía posterior reversible tóxica. Imagen de resonancia magnética axil RIAL en un paciente con ceguera cortical y dolor de cabeza grave días después de recibir vincristina. Este síndrome y los hallazgos radiológicos son más comunes después del uso de ciclosporina, FK-506 y otros quimioterápicos. Compárese con los estados similares de encefalopatía hipertensiva y toxemia que se muestran en la figura 34-29 en la página 729.

Cuadro 43-1
Enfermedades y fármacos relacionados con leucoencefalopatía posterior reversible

Hipertensión grave, espontánea o inducida (cap. 34)
Toxemia-eclampsia (cap. 34)
Ciclosporina
Metotrexato (intravenoso y rara vez oral)
Ciclofosfamida
FK-506
Interferón (intravenoso)
Tacrolimo
L-Asparaginasa
Cisplatino
Citarabina
Globulina inmunitaria intravenosa
Factor estimulante de colonias de granulocitos
Eritropoyetina
Quimioterapias combinadas, en particular las que incluyen ciclofosfamida o citarabina

algunas veces doloroso, síntomas que se observan cada vez con mayor frecuencia. Esta manifestación tóxica parece relacionarse con la cantidad total administrada y mejora con lentitud después de interrumpir el suministro del fármaco. Las biopsias de nervio periférico han revelado degeneración axónica primaria. Cerca de la tercera parte de los pacientes que reciben este fármaco experimenta también zumbidos o pérdida de la audición de alta frecuencia o ambas cosas. Esta ototoxicidad se vincula también con la dosis, es acumulativa y sólo reversible en ocasiones. Se ha señalado cierto efecto protector con la administración del compuesto de melanocortina ACTH (4-9), pero los beneficios observados en una prueba efectuada por Gerristen y colaboradores fueron muy discretos y quizá no justifiquen su administración de manera sistemática. Se desarrolla neuritis retrobulbar en casos raros. Se han informado convulsiones acompañadas de hiponatremia e hipomagnesemia inducidas por el fármaco.

Paclitaxel y docetaxel

Los agentes paclitaxel y docetaxel son nuevos fármacos anticancerosos derivados de la corteza del tejo occidental. Ambos fármacos tienen utilidad particular para el tratamiento de los cánceres de ovario y mama, pero poseen una gran variedad de actividades antineoplásicas. Una complicación frecuente de su administración es la neuropatía sensitiva pura o predominante. Se cree que estos fármacos causan neuropatía por su acción como inhibidores de la despolimerización de la tubulina y promueven por tanto el acoplamiento excesivo de microtúbulos dentro del axón. La neuropatía depende de la dosis y se precipita con las mayores de 200 mg/m^2 de paclitaxel y con gran variedad de niveles posológicos del docetaxel (casi siempre más de 600 mg/m^2). Los síntomas pueden iniciarse uno a tres días después de la primera dosis y afectar pies y manos de manera simultánea. Es posible también la neuropatía vegetativa (hipotensión ortostática). La neuropatía es de tipo axónico, con desmielinización secundaria, y es reversible al menos en parte después de interrumpir el suministro de los medicamentos.

Procarbacina

Este fármaco, sintetizado en un principio como inhibidor de la MAO, es un agente oral de importancia para tratar la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas y ha tenido cierta utilidad en el carcinoma broncógeno y gliomas malignos. Ha sido en particular eficaz para tratar los oligodendrogliomas. Las complicaciones nerviosas son infrecuentes y por lo regular adoptan la forma de somnolencia, confusión, agitación y depresión. En 10 a 15% de los pacientes tratados con dosis relativamente elevadas se reconocen dolor sordo difuso en los músculos proximales de las extremidades y síntomas y signos leves de polineuropatía. Se ha descrito también una ataxia reversible. La procarbacina, consumida en conjunto con fenotiacinas, barbitúricos, narcóticos o alcohol, puede producir niveles graves de sobresedación. Otras reacciones tóxicas, como hipotensión ortostática, se relacionan con la acción inhibitoria de la MAO que tiene la procarbacina.

L-Asparaginasa

La L-asparaginasa es un inhibidor enzimático de la síntesis de proteínas que se prescribe para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Los efectos neurológicos frecuentes son somnolencia, confusión, delirio, estupor, coma y lentificación difusa del EEG, se vinculan con la dosis y son acumulativos. Pueden aparecer en un lapso de un día después de iniciarse el tratamiento y desaparecer con prontitud cuando se interrumpe la administración del fármaco, o bien surgir de manera tardía, caso en el cual pueden persistir durante varias semanas. Estas anomalías deben atribuirse, al menos en parte, a los trastornos metabólicos generales inducidos por la L-asparaginasa, entre ellos la disfunción hepática.

En los últimos años se ha concedido cada vez más atención a las complicaciones vasculares cerebrales del tratamiento con L-asparaginasa, por ejemplo infarto isquémico y hemorrágico y trombosis venosa cerebral y del seno dural. Fineberg y Swenson

analizaron los aspectos clínicos de 38 casos de esta clase. Cabe atribuir las complicaciones vasculares cerebrales a las deficiencias transitorias de las proteínas plasmáticas que son importantes en la coagulación y la fibrinólisis.

5-fluorouracilo

Es un análogo de la pirimidina usado sobre todo para tratar los cánceres de mama, ovario y tubo digestivo. Una proporción pequeña de los pacientes que reciben este fármaco desarrolla mareos, ataxia cerebelosa del tronco y las extremidades, disartria y nistagmo, síntomas que son muy similares a los producidos por la citarabina (Ara-C; véase más adelante). Estas anomalías deben distinguirse de la afección metastásica del cerebelo y la degeneración cerebelosa paraneoplásica. Los efectos de este fármaco son casi siempre discretos y desaparecen en una a seis semanas después de suspender el tratamiento. No se conocen las bases anatómicas de este síndrome cerebeloso.

Metotrexato

Suministrado en dosis orales o intravenosas ordinarias, el metotrexato (MTX) no es neurotóxico. Sin embargo, si se administra por vía intratecal para tratar la leucemia o la carcinomatosis meníngeas, el MTX produce a menudo meningitis aséptica con cefalea, náuseas y vómitos, cuello rígido, fiebre y células en el líquido cerebroespinal. Muy rara vez, y al parecer como reacción idiosincrática al fármaco, la administración intratecal tiene como efecto paraplejía aguda que puede ser permanente. No se ha estudiado la patología de este trastorno.

El más preocupante y común de los problemas neurológicos que acompañan a la quimioterapia es una leucoencefalopatía o una leucomielopatía necrosantes causadas por el MTX cuando se administra en combinación con radioterapia craneal o del neuroeje (pág. 564). Ésta se desarrolla varios meses después de dosis intratecales o sistémicas altas repetidas de MTX y se sabe que han ocurrido unos pocos casos más leves sin radioterapia, es decir, con MTX oral o intravenoso solo, como el paciente que notificaron Worthley y McNeil. Los autores obervaron uno de estos casos en una mujer que recibía MTX oral por una vasculitis sistémica; no fue posible encontrar una explicación alternativa para las alteraciones dispersas de la sustancia blanca y la demencia leve. No obstante, deben ser muy raras. El síndrome pleno consiste en demencia de evolución insidiosa, parálisis seudobulbar, ataxia, déficit corticales cerebrales focales o paraplejía. Los casos más leves sólo presentan pruebas radiológicas de un cambio en la intensidad de la señal en la sustancia blanca cerebral posterior ("leucoencefalopatía posterior") que es similar a los hallazgos en imágenes consecutivos al uso de ciclosporina (véase más adelante) y en la encefalopatía hipertensiva (véase fig. 43-1). En casos graves, el encéfalo muestra focos diseminados de necrosis por coagulación de la sustancia blanca, por lo general periventriculares, que pueden detectarse mediante CT e MRI.

Otra complicación del tratamiento con MTX es la microangiopatía mineralizante (fibrosis y calcificación de los vasos pequeños, sobre todo en los núcleos basales). Puede suceder al instituir tratamiento con MTX o a causa de las radiaciones craneales, pero es en particular frecuente cuando se combinan ambas formas terapéuticas. Los autores tienen la impresión de que las lesiones necróticas graves tienen características comparables a la necrosis coagulativa de la encefalopatía por radiación (y en consecuencia pueden resultar de ellas).

Nitrosoureas

La carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU) son nitrosoureas que se emplean para tratar los gliomas cerebrales malignos. No son neurotóxicas cuando se administran en dosis intravenosas ordinarias, pero la inyección intracarotídea de los fármacos puede provocar dolor orbitario, ocular y del cuello, crisis parciales, confusión y, tal vez, déficit neurológicos focales. Exámenes *post mortem* de pacientes tratados con BCNU intravascular revelaron una vasculopatía difusa caracterizada por necrosis fibrinoide y microtrombos y focos difusos de cilindroejes tumefactos y vacuolización de mielina (Burger y col., Kleinschmidt-de Masters).

Citarabina (Ara-C)

Este fármaco, prescrito desde hace tiempo para el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda, no es neurotóxico cuando se administra a dosis diarias generales de 100 a 200 mg/m^2. Se ha demostrado que el suministro de dosis muy elevadas de este agente (hasta 30 veces las ordinarias) induce remisiones en los individuos refractarios al tratamiento ordinario, pero también provoca una degeneración cerebelosa de grado preocupante en una proporción considerable de los casos (cuatro de los 24 pacientes que informaron Winkelman y Hines). Se desarrollan ataxia de la marcha y las extremidades, disartria y nistagmo cinco a siete días después de iniciar el tratamiento con dosis elevadas y empeoran con rapidez. El examen *post mortem* ha revelado una degeneración difusa de células de Purkinje, más marcada en las profundidades de la hojas, y asimismo una degeneración en placas de otros elementos de la corteza cerebelosa. Otros pacientes que recibieron dosis altas de Ara-C desarrollaron un síndrome cerebeloso reversible, leve, con las mismas características clínicas. Se afirma que los sujetos que tienen más de 50 años de edad son mucho más proclives al desarrollo de degeneración cerebelosa que los menores de 50 años; por lo tanto, los primeros deben tratarse con una dosis más baja que los segundos (Herzig y col.).

Ciclosporina y tacrolimo (FK-506)

Estos fármacos inmunosupresores se infunden para prevenir los rechazos de los trasplantes y tratar la anemia aplásica y ciertas enfermedades inmunológicas intrínsecas. El efecto adverso quizá más común es el temblor, en especial por tacrolimo, al cual sigue en frecuencia el mioclono. Algunas veces esto crea un patrón distintivo del habla caracterizado por tartamudeo. También son comunes la cefalea y el insomnio. Las crisis convulsivas pueden ser una manifestación de intoxicación, pero en caso de trasplante de órganos e inmunosupresión de estos casos suelen haber otras causas. Wijdicks revisó los efectos neurológicos de estos compuestos. Como se comentó, después del uso de cualquiera de los fármacos (véase cuadro 43-1) puede presentarse un síndrome de leucoencefalopatía posterior que semeja encefalopatía hipertensiva —dolor de cabeza, vómitos, confusión, convulsiones y pérdida visual (ceguera cortical). La aparición en los estudios de CT e MRI de cambios simétricos en la señal y la densidad, sobre todo en la sustancia blanca posterior, concuerdan asimismo con el patrón que se observa en la encefalopatía hipertensiva. Las lesiones también pueden aparecer en el plano subcortical en los lóbulos frontales y parietales. El tratamiento con interferón del melanoma maligno y varios otros medicamentos quimioterápicos se ha vinculado con el mismo estado. Hinchey y colaboradores describieron varios de estos casos y señalaron que la ciclosporina altera la barrera hematoencefálica y que el uso del medicamento puede ocasionar secreción de líquidos e hipertensión, lo cual puede explicar el síndrome y sus cambios radiológicos. Se conocen diversos síndromes psicóticos que se acompañan de delirio, paranoia y alucinaciones visuales, también atribuibles a estos fármacos (véase Wijdicks).

Talidomida

A pesar de los efectos catastróficos de la talidomida sobre el feto en desarrollo (después de su aparición como soporífero en 1957), se

han encontrado en la actualidad varios empleos específicos para este fármaco para tratar las enfermedades inmunológicas, neoplásicas e infecciosas. Es eficaz para tratar la lepra, eritema nodoso y ulceraciones orales del sida y enfermedad de Behçet. Las aplicaciones experimentales consisten en la supresión de las reacciones de injerto contra huésped y la inhibición de la proliferación vascular en los tumores vasculares, como en cáncer de células renales. Un factor que limita su aplicación es la neuropatía sensitiva dependiente de la dosis y se recomiendan pruebas electrofisiológicas seriadas si se prescribe la medicación durante periodos prolongados. Desde luego, la talidomida nunca debe suministrarse a la mujer embarazada o que piensa estarlo.

Antibióticos y otros medicamentos

Numerosos antibióticos, agentes cardioactivos y otros fármacos pueden ocasionar efectos adversos sobre el sistema nervioso central o periférico. Algunos se describen en la página 1134. A continuación sólo se mencionan la penicilina y sus derivados como el imipenem y las cefalosporinas que pueden precipitar crisis convulsivas cuando alcanzan altas concentraciones en suero. En casi todos los casos lo anterior se favorece por insuficiencia renal concomitante.

Otros ejemplos de importancia de la toxicidad por antibióticos son la neuropatía óptica secundaria a intoxicación por etambutol, ototoxicidad e inhibición de la conducción neuromuscular por aminoglucósidos y antibióticos de fluoroquinolonas (pág. 216), neuropatía, encefalopatía y reacción similar al antabuse por alcohol en pacientes que reciben metronidazol, polineuropatía por metronidazol, neuropatía por isoniacida y neuropatía óptica y quizás neuropatía periférica secundaria a cloranfenicol. Woodruff y colegas y otros publicaron un síndrome cerebeloso curioso y reversible debido a metronidazol con cambios en la señal en la MRI en los núcleos dentados.

El más notorio de este tipo de medicamentos es el *clioquinol*, que se vendía en el mercado con el nombre de enterovioformo, usado en muchas partes del mundo para prevenir la diarrea del viajero y como tratamiento de la gastroenteritis crónica. En 1971 se dieron a conocer en algunas revistas de prestigio las primeras observaciones clínicas que relacionaban a este agente con la aparición de mielopticoneuropatía subaguda. Durante la década de 1960 se registraron más de 10 000 casos de esta enfermedad neurotóxica en Japón, de acuerdo con Tsubaki y colaboradores. La enfermedad suele manifestarse en un principio con malestar digestivo, al cual sigue entumecimiento y debilitamiento ascendente de las extremidades inferiores, pérdida del control de esfínteres y disfunción autónoma. Al final puede afectarse la visión. El inicio fue agudo en cerca de dos terceras partes de los casos y subagudo en el resto. La aparición de estas complicaciones neurológicas tuvo relación con el uso prolongado de clioquinol. En Japón, el medicamento se retiró del mercado y se reconoció la disminución de la incidencia de la mielopticoneuropatía subaguda en forma casi inmediata, lo cual confirmó el papel causal del fármaco. Por lo regular, los pacientes se recuperaron en forma parcial. En dos individuos tratados por los autores persistían la atrofia óptica y la paraparesia espástica atáxica después de varios años tras presentar la enfermedad.

Debido a que muchas veces se consulta a los neurólogos en estos casos, también se menciona aquí un efecto curioso del anestésico propofol. Se han observado convulsiones y movimientos de tipo mioclónico en un número pequeño de sujetos, tal vez como un efecto idiosincrático. En ocasiones se presentan como una sacudida menos organizada, opistótonos o movimientos involuntarios. Si bien algunos anestésicos por inhalación, como el enflurano, pueden causar convulsiones en pacientes susceptibles, el propofol no comparte los efectos activadores de los anestésicos volátiles. En la experiencia de los autores, las convulsiones ocurrieron en la primera hora después de despertar de la anestesia, pero se han publicado igual número de casos durante la inducción, el despertar o después de utilizar el fármaco (véase Walder).

BIBLIOGRAFÍA

General

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 7th ed. New York, Oxford University Press, 1996.

Dickey W, Morrow JI: Drug-induced neurological disorders. *Prog Neurobiol* 34:331, 1990.

Enna SJ, Coyle JT: *Pharmacological Management of Neurological and Psychiatric Disorders*. New York, McGraw-Hill, 1998.

Fahn S: A therapeutic approach to tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatr* 46: 19, 1985.

Goldfrank LR (ed): *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998.

Harbison RD (ed): *Hamilton and Hardy's Industrial Toxicology*, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1998.

Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.

Hollister LE: *Clinical Pharmacology of Psychotherapeutic Drugs*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990.

Jankovic J, Beach J: Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 48:358, 1997.

Johnston MV, Silverstein FS: Fundamentals of drug therapy in neurology, in Johnston MV, MacDonald RL, Young AB (eds): *Principles of Drug Therapy in Neurology*. Philadelphia, Davis, 1992, pp 1–49.

Klaassen CD (ed): *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.

Levy BS, Wegman DH: *Occupational Health: Recognizing and Preventing Work-Related Disease and Injury*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

Payne R, Pasternak GW: Pain, in Johnston MV, MacDonald RL, Young AB (eds): *Principles of Drug Therapy in Neurology*. Philadelphia, Davis, 1992, pp 268–301.

Pirodsky DM, Cohn JS: *Clinical Primer of Psychopharmacology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1992.

Rom WN (ed): *Environmental and Occupational Medicine*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.

Rosenberg NL: *Occupational and Environmental Neurology*. Boston, Butterworth-Heineman, 1995.

Spencer PS, Schaumburg HH (eds): *Experimental and Clinical Neurotoxicology*, 2nd ed. New York, Oxford, 2000.

Opiáceos y analgésicos sintéticos

American Psychiatric Association: Practical guidelines for the treatment of substance use disorders. *Am J Psychiatry* 52(suppl):1, 1995.

Ball J, Ross A: *The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatments*. New York, Springer Verlag, 1991.

Brust JCM: The nonimpact of opiate research on opiate abuse. *Neurology* 33:1327, 1983.

Camí J, Farré M: Drug addiction. *N Engl J Med* 349:975, 2003.

Fields HL: *Pain*. New York, McGraw-Hill, 1987.

Jasinski DR, Johnson RE, Kocher TR: Clonidine in morphine withdrawal. *Arch Gen Psychiatry* 42:1063, 1985.

Mello NK, Mendelson JH: Buprenorphine treatment of cocaine and heroin abuse, in Cowan A, Lewis JW (eds) *Buprenorphine: Combatting Drug Abuse with a Unique Opioid*. Wiley-Liss, 1995, pp 241–287.

Monroe JJ, Ross WF, Berzins JI: The decline of the addict as "psychopath": Implications for community care. *Int J Addict* 6:601, 1971.

TAN TP, ALGRA PR, VALK J, WOLTERS EC: Toxic leukoencephalopathy after inhalation of poisoned heroin: MR findings. *AJNR* 15:175, 1994.

WIKLER A: *Opioid Dependence: Mechanisms and Treatment*. New York, Plenum Press, 1980.

WOLTERS EC, VAN WIJNGAARDEN GK, STAM FC, et al: Leukoencephalopathy after inhaling "heroin" pyrolysate. *Lancet* 2:1233, 1982.

BARBITÚRICOS, BENZODIACEPINAS, ANTIDEPRESIVOS Y AGENTES NEUROLÉPTICOS

BALDESSARINI RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Psychosis and anxiety, in Hardman JG, Limbrin LE, Gilman AG, et al (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, chap 19, pp 447–484.

BALDESSARINI RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Depression and mania, in Hardman JG, Limbrin LE, Gilman GA, et al (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, chap 20, pp 485–520.

BALDESSARINI RJ, FRANKENBURG FR: Clozapine: A novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 324:746, 1991.

BLOOMER HA, MADDOCK RK Jr: An assessment of diuresis and dialysis for treating acute barbiturate poisoning, in Mathew H (ed): *Acute Barbiturate Poisoning*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1971, chap 15.

CAROFF SN, MANN SC: Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 77:185, 1993.

CHARNEY DS, MIHIC SJ, HARRIS RA: Hypnotics and sedatives, in Hardman JG, Limbrin LE, Gilman GA (eds): *Goodman and Gilman's Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, chap 17, pp 349–428.

COYLE JT: Psychiatric disorders, in Johnston MV, MacDonald RL, Young AB (eds): *Principles of Drug Therapy in Neurology*. Philadelphia, Davis, 1992, pp 206–225.

ENNA SJ, COYLE JT: *Pharmacological Management of Neurological and Psychiatric Disorders*. New York, McGraw-Hill, 1998.

ISBELL H, ALTSCHUL S, KORNETSKY CH, et al: Chronic barbiturate intoxication: An experimental study. *Arch Neurol Psychiatry* 64:1, 1950.

KRISANDA TJ: Flumazenil: An antidote for benzodiazepine toxicity. *Am Fam Physician* 47:891, 1993.

MARKS J: *The Benzodiazepines: Use, Overuse, Misuse, Abuse*, 2nd ed. Boston, MTP Press, 1985.

RICHELSON E: Pharmacology of antidepressants—Characteristics of the ideal drug. *Mayo Clin Proc* 69:1069, 1994.

ROMERO CE, BARON JD, KNOX AP, et al: Barbiturate withdrawal following Internet purchase of Fioricet. *Arch Neurol* 61:1111, 2004.

SNYDER SH: Receptors, neurotransmitters and drug responses. *N Engl J Med* 300: 465, 1979.

STERNBACH H: The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 148:705, 1991.

SUZUKI A, KONDO T, OTANI K, et al: Association of the TagIA polymorphism of the dopamine (D_2) receptor gene with predisposition to neuroleptic syndrome. *Am J Psych* 158:1714, 2000.

ESTIMULANTES (INCLUIDOS COCAÍNA Y ANFETAMINAS) Y FÁRMACOS PSICOMIMÉTICOS

ALTURA BT, ALTURA BM: Phencyclidine, lysergic acid diethylamide and mescaline: Cerebral artery spasms and hallucinogenic activity. *Science* 212:1051, 1981.

BALDESSARINI RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Psychosis and anxiety, in Hardman JG, Limbrin LE, Molinoff PB, et al (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, chap 18, pp 399–430.

COYLE JT: Psychiatric disorders, in Johnston MV, MacDonald RL, Young AB (eds): *Principles of Drug Therapy in Neurology*. Philadelphia, Davis, 1992, pp 206–225.

CREGLER LL, MARK H: Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 315:1495, 1986.

GAWIN FH, ELLINWOOD FH: Cocaine and other stimulants: Actions, abuse, and treatment. *N Engl J Med* 318:1173, 1988.

GREENBLATT DJ, HARMATZ JS, ZINNY MA, SHADER RI: Effect of gradual withdrawal on the rebound sleep disorder after discontinuation of triazolam. *N Engl J Med* 317:722, 1987.

HARRINGTON H, HELLER A, DAWSON D: Intracerebral hemorrhage and oral amphetamine. *Arch Neurol* 40:503, 1983.

HOLLISTER LE: Cannabis. *Acta Psychiatr Scand* 78(suppl 345):108, 1988.

HOLLISTER LE: *Clinical Pharmacology of Psychotherapeutic Drugs*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990.

HOLLISTER LE, CSERNANSKY JG: Drug-induced psychiatric disorders and their management. *Med Toxicol* 1:428, 1986.

LEVINE SR, BRUST JCM, FUTRELL N, et al: Cerebrovascular complications of the use of the "crack" form of alkaloidal cocaine. *N Engl J Med* 323:699, 1990.

MENDELSON JH, MELLO NK: Management of cocaine abuse and dependence. *N Engl J Med* 334:965, 1996.

NICHOLI AM: The nontherapeutic use of psychoactive drugs. *N Engl J Med* 308:925, 1983.

O'BRIEN CO: Drug addiction and drug abuse, in Hardman JG, Limbrin LE, Gilman AG, et al (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, chap 24, pp 621–642.

PEROUTKA SJ, NEWMAN H, HARRIS H: Subjective effects of 3-4 methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology* 1:273, 1988.

PETERSON RC, STILLMAN RC: Phencyclidine: An overview, in Peterson RC, Stillman RC (eds): *Phencyclidine (PCP) Abuse, Research*. Monograph Series 21. Washington, DC, National Institute on Drug Abuse, 1978, chap 1.

ROTH D, ALARCON FJ, FERNANDEZ JA, et al: Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. *N Engl J Med* 319:673, 1988.

VEREBEY K, ALRAZI J, JAFFE JH: Complications of "ecstasy" (MDMA). *JAMA* 259:1649, 1988.

TÉTANOS

FARRAR JJ, YEN LM, COOK T, et al: Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:292, 2000.

GRIFFIN JW: Bacterial toxins: Botulism and tetanus, in Kennedy PGE, Johnson RT (eds): *Infections of the Nervous System*. London, Butterworth, 1987, pp 83–92.

SANFORD JP: Tetanus—Forgotten but not gone. *N Engl J Med* 332:812, 1995.

STRUPPLER A, STRUPPLER E, ADAMS RD: Local tetanus in man. *Arch Neurol* 8:162, 1963.

WEINSTEIN L: Current concepts: Tetanus. *N Engl J Med* 289:1293, 1973.

DIFTERIA

FISHER CM, ADAMS RD: Diphtheritic polyneuritis: A pathological study. *J Neuropathol Exp Neurol* 15:243, 1956.

MCDONALD WI, KOCEN RS: Diphtheritic neuropathy, in Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 1412–1423.

PAPPENHEIMER AM: Diphtheria toxin. *Annu Rev Biochem* 46:69, 1977.

WAKSMAN BH, ADAMS RD, MANSMANN HC: Experimental study of diphtheritic polyneuritis in the rabbit and guinea pig. *J Exp Med* 105:591, 1957.

BOTULISMO

FERRARI ND, WEISSE ME: Botulism. *Adv Pediatr Infect Dis* 10:81, 1995.

GRIFFIN JW: Bacterial toxins: Botulism and tetanus, in Kennedy PGE, Johnson RT (eds): *Infections of the Nervous System*. London, Butterworth, 1987, pp 76–92.

HATHEWAY CL: Botulism: The present status of disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 195:55, 1995.

JANKOVIC J: Botulinium toxin in movement disorders. *Curr Opin Neurol* 7:358, 1994.

MAYER RF: The neuromuscular defect in human botulism, in Locke S (ed): *Modern Neurology*. Boston, Little, Brown, 1969, pp 169–186.

ROBLOT P, ROBLOT F, FAUCHERE JL, et al: Retrospective study of 108 cases of botulism in Poitiers, France. *J Med Microbiol* 40:379, 1994.

ENVENENAMIENTO CON HONGOS

KOPPEL C: Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicon* 31:1513, 1993.

Mushroom poisoning. *Med Lett* 26:67, 1984.

TOXINAS DE ORGANISMOS MARINOS

PEARN J: Neurology of ciguatera. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:4, 2001.

VENENOS, MORDEDURAS Y PICADURAS DE INSECTOS

CRAWLEY F, SCHON F, BROWN M: Cerebral infarctions: A rare complication of wasp sting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:550, 1999.

FELZ MW, SMITH CD, SWIFT TR: A six year old girl with tick paralysis. *N Engl J Med* 342:90, 2000.

GARCIA-MONCO JC, BENACH J: Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol* 37: 691, 1995.

GOLD BS, DART RC, BARISH RA: Bites of venomous snakes. *N Engl J Med* 347:347, 2002.

GRATTAN-SMITH PJ, MORRIS JG, JOHNSTON HM, et al: Clinical and neurophysiological features of tick paralysis. *Brain* 120:1975, 1997.

RAHN D, EVANS J (eds): *Lyme Disease*. Philadelphia, American College of Physicians, 1998.

METALES Y AGENTES INDUSTRIALES: GENERAL

DYCK PJ, THOMAS PK, GRIFFIN JW, et al (eds): Neuropathy associated with industrial agents, metals, and drugs, in *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. vol 2. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 1533–1581.

PLOMO

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY: *The Nature and Extent of Lead Poisoning in Children in the United States: A Report to Congress*. Atlanta: Department of Health and Human Services, 1988.

BAGHURST PA, MCMICHAEL AJ, WIGG NR, et al: Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years—The Port Pirie Cohort Study. *N Engl J Med* 327:1279, 1992.

CANFIELD RL, HENDERSON CR, CERY-SLECHATA DA, et al: Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 g per deciliter. *N Engl J Med* 348:1517, 2003.

GOLDMAN RH, BAKER EL, HANNAN M, KAMEROW DB: Lead poisoning in automobile radiator mechanics. *N Engl J Med* 317:214, 1987.

JORGENSEN FM: Succimer: The first approved oral lead chelator. *Am Fam Physician* 48:1496, 1993.

MAHAFFEY KR: Exposure to lead in childhood. *N Engl J Med* 327:1308, 1992.

MAHAFFEY KR, ANNEST JL, ROBERTS J, MURPHY RS: National estimates of blood lead levels: United States, 1976–1980. *N Engl J Med* 307:573, 1982.

MORTENSEN ME, WALSON PD: Chelation therapy for childhood lead poisoning. The changing scene in the 1990s. *Clin Pediatr* 32:284, 1993.

NEEDLEMAN HL: Childhood lead poisoning. *Curr Opin Neurol* 7:187, 1994.

NEEDLEMAN HL, SCHELL A, BELLINGER D, et al: The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood: An 11-year follow-up report. *N Engl J Med* 322:83, 1990.

ROGAN WJ, DIERICH KN, WARE JH, et al: The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. *N Engl J Med* 344:1721, 2001.

RUTTER M: Raised lead levels and impaired cognitive/behavioural functioning: A review of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 22(suppl 42): 1, 1980.

WHITFIELD CL, CHIEN L, WHITEHEAD JD: Lead encephalopathy in adults. *Am J Med* 52:289, 1972.

ARSÉNICO

HEYMAN A, PFEIFFER JB JR, WILLETT RW, TAYLOR HM: Peripheral neuropathy caused by arsenical intoxication. *N Engl J Med* 254:401, 1956.

JENKINS RB: Inorganic arsenic and the nervous system. *Brain* 89:479, 1966.

MOYER TP: Testing for arsenic. *Mayo Clin Proc* 68:1210, 1993.

MANGANESO

CALNE DB, CHU NS, HUANG CC, et al: Manganism and idiopathic parkinsonism: Similarities and differences. *Neurology* 44:1583, 1994.

MENA I, MARIN O, FUENZALIDA S, COTZIAS GC: Chronic manganese poisoning: Clinical picture and manganese turnover. *Neurology* 17:128, 1967.

MERCURIO

AGOCS MM, ETZEL RA, PARRISH RG, et al: Mercury exposure from interior latex paint. *N Engl J Med* 323:1096, 1990.

ALBERS JW, KALLENBACH LR, FINE LJ, et al (The Mercury Workers Study Group): Neurological abnormalities associated with remote occupational elemental mercury exposure. *Ann Neurol* 24:651, 1988.

CLARKSON TW: Mercury: An element of mystery. *N Engl J Med* 323: 1137, 1990.

CLARKSON TW: The toxicology of mercury—Current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med* 349:1731, 2003.

HARADA M: Minamata disease: Methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol* 25:1, 1995.

KARK RAP, POSKANZER DC, BULLOCK JD, BOYLEN G: Mercury poisoning and its treatment with *N*-acetyl-*dl*-penicillamine. *N Engl J Med* 285:10, 1971.

NIERENBERG DW, NORDGREN RE, CHANG MB, et al: Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury. *N Engl J Med* 338:1672, 1998.

TOKUOMI H, UCHINO M, IMAMURA S, et al: Minamata disease (organic mercury poisoning): Neuroradiologic and electrophysiologic studies. *Neurology* 32:1369, 1982.

ORGANOFOSFORADOS

CAVANAGH JB, PATANGIA GN: Changes in the central nervous system of the cat as a result of tri-*o*-cresyl phosphate poisoning. *Brain* 88:165, 1965.

JAMAL GA: Long term neurotoxic effects of organophosphate compounds. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 14:85, 1995.

MORETTO A, LOTTI M: Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:463, 1998.

PRINEAS J: The pathogenesis of the dying-back polyneuropathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 28:571, 1969.

SENANAYAKE N, KARALLIEDDE L: Neurotoxic effects of organophosphate insecticide. *N Engl J Med* 316:761, 1987.

SHERMAN JD: Organophosphate pesticides—Neurological and respiratory toxicity. *Toxicol Ind Health* 11:33, 1995.

TALIO

BANK WJ, PLEASURE DE, SUZUKI D, et al: Thallium poisoning. *Arch Neurol* 26:456, 1972.

DESENCLOS JC, WILDER MH, COPPENGER GW, et al: Thallium poisoning: An outbreak in Florida, 1988. *South Med J* 85:1203, 1992.

ORO

KATRAK SM, POLLOCK M, O'BRIEN CP, et al: Clinical and morphological features of gold neuropathy. *Brain* 103:671, 1980.

Aluminio

Landsberg JP, McDonald B, Watt F: Absence of aluminum in neuritic plaque cores in Alzheimer's disease. *Nature* 360:65, 1992.

LeQuesne PM: Toxic substances and the nervous system: The role of clinical observation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:1, 1981.

Longstreth WT, Rosenstock L, Heyer NJ: Potroom palsy? Neurologic disorder in three aluminum smelter workers. *Arch Intern Med* 145: 1972, 1985.

Perl DP, Brody AR: Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons. *Science* 208:297, 1980.

Perl DP, Gajdusek DC, Garruto RM, et al: Intraneuronal aluminium accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. *Science* 217:1053, 1982.

Estaño

Alajouanine TH, Derobert L, Thieffry S: Etude clinique d'ensemble de 210 cas d'intoxication par les sels organiques d'étain. *Rev Neurol (Paris)* 98:85, 1958.

LeQuesne PM: Metal neurotoxicity, in Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1250–1258.

Bismuto

Buge A, Supino-Viterbo V, Rancurel G, Pontes C: Epileptic phenomena in bismuth toxic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:62, 1981.

Burns R, Thomas DQ, Barron VJ: Reversible encephalopathy possibly associated with bismuth subgallate ingestion. *BMJ* 1:220, 1974.

Mendelowitz PC, Hoffman RS, Weber S: Bismuth absorption and myoclonic encephalopathy during bismuth subsalicylate therapy. *Ann Intern Med* 112:140, 1990.

Toxinas y solventes industriales

Editorial: Hexacarbon neuropathy. *Lancet* 2:942, 1979.

Elofsson SA, Gamberale F, Hindmarsh T, et al: Exposure to organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 6:239, 1980.

Fornazzari L, Wilkinson DA, Kapur BM, Carlen PL: Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. *Acta Neurol Scand* 67:319, 1983.

Hormes JT, Filley CM, Rosenberg NL: Neurologic sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology* 36:698, 1986.

Ijichi T, Iton T, Sakai R, et al: Multiple brain gas embolism after ingestion of concentrated hydrogen peroxide. *Neurology* 48:277, 1997.

King MD, Day RE, Oliver JS, et al: Solvent encephalopathy. *BMJ* 283: 663, 1981.

Rollins YD, Filley CM, McNut JT, et al: Fulminant ascending paralysis as a delayed sequela of diethylene glycol (Sterno) ingestion. *Neurology* 59:1460, 2002.

Spencer PS, Schaumburg HH: Organic solvent neurotoxicity. *Scand J Work Environ Health* 11(suppl 1):53, 1985.

Agentes antineoplásicos e inmunosupresores y antibióticos

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Clioquinol (iodochlorhxydroxyquin, Vioform) and iodoquinol (diiodohydroxyquin): Blindness and neuropathy. *Pediatrics* 86:797, 1990.

Burger PC, Kamenar E, Schold SC, et al: Encephalomyelopathy following high-dose BCNU therapy. *Cancer* 48:1318, 1981.

Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK: Toxic leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 345:425, 2001.

Fineberg WM, Swenson MR: Cerebrovascular complications of L-asparaginase therapy. *Neurology* 38:127, 1988.

Gerristen HR, Vecht CJ, van der Burg MEL, et al: Prevention of cisplatin induced neuropathy with an ACTH (4-9) analogue in patients with ovarian cancer. *N Engl J Med* 322:89, 1990.

Herzig RH, Hines JD, Herzig GP: Cellular toxicity with high-dose cytosine-arabinoside. *J Clin Oncol* 5:927, 1987.

Hinchey J, Chaves C, Appigani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 334:494, 1996.

Kaplan RS, Wiernik PH: Neurotoxicity of antineoplastic drugs. *Semin Oncol* 9:103, 1982.

Kleinschmidt-de Masters BK: Intracarotid BCNU leukoencephalopathy. *Cancer* 57:1276, 1986.

Postma TJ, Vermorken JB, Liefting AJ, et al: Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol* 6:489, 1995.

Rottenberg DA(ed): *Neurological Complications of Cancer Therapy*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1991.

Tsubaki T, Honmay Y, Hoshl M: Neurological syndrome associated with clioquinol. *Lancet* 1:696, 1971.

Tuxen MK, Hansen SW: Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs. *Cancer Treat Rev* 20:191, 1994.

Walder B, Tramer MR, Seeck M: Seizure-like phenomena and propofol. A systematic review. *Neurology* 58:1327, 2002.

Wijdicks EFM: Neurologic manifestations of immunosuppresive agents, in Wijdicks EFM (ed): *Neurologic Complications in Organ Transplant Recipients*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1999.

Winkelman MD, Hines JD: Cerebellar degeneration caused by high-dose cytosine arabinoside: A clinicopathological study. *Ann Neurol* 14:520, 1983.

Woodruff BK, Wijdicks EF, Marshall WF: Reversible metronidazole-induced lesions of the cerebellar dentate nuclei. *N Engl J Med* 346:68, 2002.

Worthley SG, McNeil JD: Leukoencephalopathy in a patient taking low dose oral methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheum* 22:335, 1995.

PARTE 5

ENFERMEDADES DE MÉDULA ESPINAL, NERVIOS PERIFÉRICOS Y MÚSCULOS

CAPÍTULO 44

ENFERMEDADES DE LA MÉDULA ESPINAL

Las enfermedades del sistema nervioso se pueden confinar a la médula espinal, en la que producen diversos síndromes distintivos. Éstos se relacionan con aspectos fisiológicos y anatómicos especiales de la médula, como su función destacada en la conducción sensitivomotora y actividad refleja relativamente primitiva, su forma cilíndrica y alargada, su tamaño de corte transversal pequeño, su envoltura meníngea firme, la localización periférica de las fibras mielinizadas cerca de la piamadre, la distribución especial de sus vasos sanguíneos y, por último, sus relaciones particulares con la columna vertebral. Woolsey y Young estimaron que puede haber cerca de 30 afecciones conocidas que dañan la médula espinal, de las cuales la mitad se observa con regularidad. Estos padecimientos se expresan por sí mismos mediante diversos síndromes reconocibles con facilidad, como se analiza más adelante en este capítulo, y algunos se vinculan sobre todo con un síndrome pero no con otros. La clasificación sindrómica de los trastornos de la médula espinal, que se adecua al plan editorial general de esta obra, facilita el diagnóstico clínico y reduce el número de exámenes básicos necesarios para su confirmación.

Los síndromes principales que se abordan en este capítulo son: a) una mielopatía sensorimotora completa o casi completa que afecte muchos de los fascículos ascendentes y descendentes, o todos ellos (mielopatía transversa); b) síndrome medular radicular y transversal doloroso combinado; c) síndrome de hemimédula (Brown-Séquard); d) síndrome medular ventral que deja indemne la función de la columna posterior; e) síndrome cervical alto y del agujero magno; f) síndrome medular central o siringomiélico; g) síndrome del cono medular, y h) síndrome de la cola de caballo (véase también págs. 1081 y 1082). Además, es útil distinguir entre las lesiones originadas dentro de la propia médula (*intramedulares*) y las que comprimen la médula desde el exterior (*extramedulares*). Ciertos procesos son proclives a producir uno u otro de estos síndromes y cada uno se describe durante la exposición de las categorías patológicas principales de la médula espinal.

En los capítulos 3, 9 (en particular la fig. 9-5) y 11, dedicados a parálisis motora, sensación somática y dorsalgia, respectivamente, se presentan las consideraciones anatómicas y fisiológicas pertinentes para la comprensión de las anomalías de la médula espinal (y la columna vertebral).

SÍNDROME DE PARAPLEJÍA O CUADRIPLEJÍA AGUDAS A CAUSA DE LESIONES TRANSVERSALES COMPLETAS DE LA MÉDULA ESPINAL (MIELOPATÍA TRANSVERSA)

Lo mejor es considerar este síndrome desde el enfoque de los traumatismos, que son la causa más frecuente, aunque también puede ser efecto de infarto o hemorragia y lesiones compresivas, necrosantes, desmielinizantes o inflamatorias (mielitis transversa) que progresan con rapidez. En las páginas que siguen se describe cada una de esas categorías de enfermedad aguda de la médula espinal. Para facilitar la exposición, los autores han incluido la mielopatía por radiaciones, que tiene una evolución subaguda.

Traumatismos de la columna vertebral y médula espinal

Durante la historia médica se ha observado que los progresos de la comprensión de las enfermedades de la médula espinal han coincidido con los periodos bélicos. El primer estudio totalmente comprobado acerca de los efectos de la sección transversal total repentina de la médula espinal fue publicado por Theodor Kocher en 1896, basado en la observación de 15 pacientes. Durante la Primera Guerra Mundial, Riddoch y más tarde Head y Riddoch ofrecieron las descripciones tradicionales de la sección transversal de la médula espinal en el ser humano; Lhermitte y Guillain y Barré reciben el crédito por refinar esas observaciones. Sin embargo, es poco lo que puede hacerse por estos individuos. Cerca de 80% muere en las primeras semanas (por infecciones) y la sobrevivencia sólo es posible cuando la lesión espinal es parcial. La Segunda Guerra Mundial constituyó un hito en el progreso de los conocimientos y el tratamiento de las lesiones de la médula espinal. El advenimiento de los antibióticos y la habilidad para controlar las infecciones de piel, vejiga y pulmones hicieron posible la supervivencia de un número mayor de soldados con lesiones de la médula espinal y ofrecieron la oportunidad para la observación a largo plazo. Los cuidados y la rehabilitación de los parapléjicos se perfeccionaron en centros especiales, como los hospitales de la *Veterans Administration* en Long Beach, Hines y West Roxbury, en Estados Unidos, y el *Stoke Mandeville National Spinal Injuries Centre*, en Inglaterra. Los estudios efectuados en esas instituciones han incrementado notablemente los conocimientos sobre la capacidad funcional de la médula espinal aislada de manera crónica. Kuhn, Munro, Martin y Davis, Guttmann, Pollock y colaboradores, que se citan en la bibliografía, han hecho contribuciones de gran importancia en este campo.

Mecanismos lesivos de la columna vertebral y médula espinal
Aunque los traumatismos pueden dañar sólo la médula espinal, de manera casi invariable también se lesiona la columna vertebral. Como se señaló en el capítulo 35, muchas veces se identifica un traumatismo craneoencefálico acompañante.

Una clasificación útil de las *lesiones traumáticas de la médula espinal* es la que las agrupa en fracturas-luxaciones, fracturas puras y luxaciones puras. La frecuencia relativa de estos tipos se aproxima a 3:1:1. Con excepción de las heridas por proyectiles de arma de fuego, esquirlas de metralla y heridas penetrantes, los golpes directos sobre la columna vertebral son causas relativamente infrecuentes de lesión espinal grave. En la vida civil, casi todos los traumatismos de médula espinal se deben a una *fuerza aplicada a distancia* respecto del sitio de la fractura y la dislocación espinales. Los tres tipos de traumatismos son efecto de un mecanismo semejante, por lo general la presión vertical de la columna vertebral a la cual se añade casi de inmediato anteroflexión (lesión por anterohiperflexión); en otros casos, el mecanismo es la conversión vertical y la retrohiperflexión (que se conoce a menudo como hiperextensión). Las variables más importantes de la mecánica de estos trastornos son la naturaleza de los huesos en el sitio traumatizado y la intensidad, dirección y punto de impacto de la fuerza aplicada.

En concordancia con el mecanismo de fuerzas aplicadas a distancia, muchas de las lesiones de la columna son producto de traumatismos de la cabeza. Si se golpea el cráneo con un objeto duro a gran velocidad, tiene lugar una fractura craneal y la calidad

elástica del cráneo absorbe, más que ningún otro factor, la fuerza del traumatismo. Cuando la fuerza es discreta pero contundente, la parte más lesionada de la columna vertebral es la sección más móvil (cervical). Si el cuello está rígido y erguido y la fuerza se aplica con rapidez sobre la cabeza, pueden fracturarse el atlas y la apófisis odontoides del axis. En caso de que la fuerza se aplique con menos velocidad, se suma un elemento de flexión o extensión.

En un *traumatismo grave con flexión* hacia delante, la cabeza se dobla de repente hacia el frente cuando se le aplica la fuerza. Las vértebras adyacentes se fuerzan entre sí en el sitio de tensión máxima. El borde anteroinferior del cuerpo vertebral superior recibe un impulso contra el anterosuperior de la vértebra de abajo y algunas veces lo parte en dos. La porción posterior del cuerpo fracturado se desplaza hacia atrás y comprime la médula. De manera concomitante, ocurre el desgarro de los ligamentos interespinosos y longitudinal posterior. Los grados menos graves de lesión por anteroflexión sólo causan luxación. La vulnerabilidad a los efectos de los traumatismos por anteroflexión (y, hasta cierto punto, por retroflexión) se incrementa cuando hay espondilosis cervical o espondilitis anquilosante, o bien una estenosis congénita del conducto raquídeo.

En las *lesiones por hiperextensión*, el mecanismo lesivo consiste en la compresión vertical de la cabeza en extensión. La fuerza se ejerce en particular sobre las estructuras posteriores de la parte media de las vértebras cervicales (C4 a C6), es decir, sobre la lámina y los pedículos, que suelen fracturarse en forma unilateral o bilateral, y sobre los ligamentos anteriores. Esta doble rotura de las estructuras de la columna vertebral propicia el desplazamiento de alguno de los cuerpos vertebrales hacia uno contiguo. Dicha luxación puede ocasionar sección espinal a la altura de la lámina de la vértebra inferior y del cuerpo de la vértebra situada encima.

Por último, es importante mencionar que este tipo de anormalidad puede ocurrir sin que haya lesión evidente o pérdida de la alineación de los cuerpos vertebrales en la radiografía. En estos casos, el grado lesivo de la médula espinal puede ser profundo y permanente, en virtud del abombamiento súbito del ligamento amarillo o la luxación transitoria de las vértebras, que después recuperan su alineación normal. Tal clase de lesión espinal, sin evidencia radiológica de fractura o luxación, es muy común en niños. El hecho de que pese a todo haya rotura de los elementos ligamentosos de apoyo se puede identificar por la flexión y extensión suave del cuello bajo control radiográfico, en que se demuestra la luxación leve de la vértebra (inestabilidad raquídea).

Las radiografías laterales simples, CT y MRI son estudios adecuados para identificar lesión espinal, aunque el desgarramiento y abombamiento de los ligamentos por luxación de las vértebras sólo pueden identificarse mediante MRI (o mielografía con medio de contraste) y la única manera de sospecharlos es a partir del grado de luxación de los cuerpos vertebrales. Como se mencionó, la inestabilidad producida por la sola rotura de ligamentos sólo se demuestra con estudios radiológicos durante la extensión o flexión cauta del cuello, aunque con MRI se pueden identificar cambios en los ligamentos traumatizados.

Otro mecanismo de lesión traumática de la médula y las raíces espinales, que incluye los extremos de la extensión y la flexión del cuello, es lo que se ha llamado lesión en punta de látigo o por rebote. Este tipo de anomalías suele ser resultado de un accidente automovilístico. Cuando el vehículo recibe un golpe intenso por detrás, la cabeza del ocupante se desplaza hacia atrás de manera incontrolable; en cambio, si el automóvil que se mueve a gran velocidad se detiene de manera repentina, hay una flexión brusca del cuello seguida por retroflexión. En esas condiciones, se dañan con más frecuencia los músculos occipitonucales y esternocleidomastoideos, además de otros elementos de sostén del cuello y cabeza, y no tanto la médula o raíces espinales. Aun así, en casos raros la lesión violenta en punta de látigo provoca cuadriparesia temporal o permanente. No está claro el mecanismo preciso de la lesión espinal en estas circunstancias; quizá se observe luxación posterior transitoria de un cuerpo vertebral, deformación con abultamiento momentáneo del ligamento amarillo o retropulsión momentánea del disco intervertebral hacia el conducto raquídeo. También en estos casos, la presencia de un conducto raquídeo cervical estrecho de manera congénita o de enfermedades de la columna vertebral, como espondilosis cervical, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante, incrementan de modo considerable el peligro de lesión de la médula y sus raíces. Este tipo de traumatismo puede agravar los síntomas espondilíticos preexistentes y convertirlos en la causa del dolor crónico. Además, se han notificado ejemplos de compresión de la médula espinal como consecuencia de hiperextensión persistente de la columna vertebral durante un periodo prolongado de estupor. Esta combinación explica algunos de los casos de cuadriplejía en los sujetos adictos a opiáceos u otras sustancias después de un periodo de falta de reacción sostenida (Ell y col.). La hipotensión arterial puede ser un factor adicional en circunstancias particulares.

Un tipo especial de lesión traumática de la médula espinal, que se atiende más a menudo en tiempo de guerra, es el que caracteriza la penetración de un proyectil de alta velocidad en el conducto vertebral y causa daño directo de la médula. En algunos casos, el proyectil choca con la columna vertebral sin entrar en el conducto raquídeo, pero sacude el contenido del tubo dural o altera en grados menores el funcionamiento de la médula. En casos raros, la onda de choque transmitida causa parálisis de la función espinal, que es del todo reversible en uno a dos días (*conmoción espinal*, descrita más adelante).

La parálisis traumática aguda también puede ser consecuencia de un mecanismo vascular. Las embolias fibrocartilaginosas pueden provocar infarto desde un disco intervertebral roto hacia las arterias o las venas radiculares de la médula. Otras veces, un aneurisma traumático disecante de la aorta ocluye las arterias segmentarias de la médula espinal, como en el caso informado por Weisman y Adams y por Kneisley.

El análisis de 2 000 casos de lesiones traumáticas de la médula espinal, recogidos por Jefferson del material médico publicado hasta 1927, puso de manifiesto que la mayor parte de los traumatismos vertebrales se produjo en la primera y segunda vértebras cervicales, cuarta a sexta cervicales, y undécima torácica a segunda lumbar. Estos sitios más frecuentes de lesión son los mismos en la actualidad. Los accidentes industriales afectan con más frecuencia las vértebras toracolumbares. El impacto de la cabeza con el cuello en flexión o retroflexión muy acentuada es la principal causa de lesión cervical, como ya se mencionó antes. Éstas no son sólo las porciones más móviles de la columna vertebral, sino también las regiones en las que los aumentos de tamaño de las áreas espinales cervical y lumbar reducen de manera notable el espacio entre las estructuras neurales y las óseas. La médula torácica es relativamente pequeña y su conducto raquídeo tiene buena capacidad; además, en esta región existe la protección adicional de las carillas articulares altas (que hacen difícil la luxación) y las limitaciones del movimiento hacia delante que impone la caja torácica.

En la experiencia de los autores, las circunstancias ordinarias de lesión de la médula espinal han sido accidentes automovilísticos, caídas (sobre todo durante la intoxicación alcohólica), heridas por proyectil de arma de fuego o arma blanca, accidentes en clavadistas, accidentes de motociclismo, lesiones industriales triturantes y traumatismos de nacimiento, en ese orden de frecuencia. La mayoría de los casos mortales se acompaña de fracturas con luxaciones o luxaciones de la columna vertebral. Las anormalidades de los segmentos C1 a C4 paralizan la respiración. Entre los casos no mortales, las fracturas y luxaciones de la parte baja de la médula cervical son el mecanismo más común de daño traumático de la médula en la vida civil.

En Estados Unidos, la incidencia anual de lesiones de la médula espinal es de cinco casos por 100 000 habitantes. Predominan los varones (4:1). Cada año mueren cerca de 3 500 personas como resultado de esta clase de traumatismos y otras 5 000 quedan con pérdida completa o casi total de la función de la médula espinal.

Patología de las lesiones de la médula espinal Como efecto de la compresión o la tensión de la médula espinal, sobrevienen destrucción de las sustancias gris y blanca y hemorragia de grado variable, sobre todo en las partes centrales más vascularizadas. Estos cambios, mejor designados con el término *necrosis traumática* de la médula espinal, son máximos a la altura de la lesión y uno o dos segmentos por arriba y debajo de ese sitio. Rara vez la médula queda seccionada en dos o la piaracnoides se desgarra. Desde los puntos de vista clínico y patológico, prácticamente carece de valor la separación de las entidades lesivas concomitantes, como hematomielia, conmoción, contusión y hematorraquis (hemorragia hacia el conducto raquídeo). A medida que cicatriza la lesión, se observa un foco gliótico o cavitación con cantidades variables de hemosiderina y pigmento de hierro. En ocasiones se desarrolla una cavitación progresiva (siringomielia traumática) que se extiende por arriba de la lesión principal después de un intervalo de meses o de años, cuyo efecto es el retraso central o un síndrome medular transversal. En las lesiones más traumáticas la más dañada es la porción central de la médula espinal junto con su sustancia gris vascular. Además, en algunos casos la lesión se restringe a las sustancias gris anterior y posterior, lo que tiene como resultado debilidad segmentaria y pérdida sensitiva en los brazos, con pocos signos de los fascículos largos. Esto es lo que se ha denominado *síndrome central de la médula cervical* (o *síndrome de Schneider*; véase más adelante). No son raros los fragmentos de este síndrome como fenómenos transitorios que se corrigen en un lapso de varios días.

Como sucede con la mayor parte de las lesiones, el efecto clínico total está constituido por un componente estructural irreversible y un trastorno reversible de la función, cada uno de magnitud variable. De las proporciones relativas de estos dos elementos dependen la extensión y permanencia de los signos clínicos.

Lesión experimental de la médula espinal La investigación de la fisiopatología de las lesiones agudas de la médula espinal data de los estudios experimentales de Allen, efectuados a principios del siglo XX. Su método consistía en dejar caer pesos determinados sobre la médula espinal cubierta por la dura de animales preparados de manera quirúrgica. Esta técnica se depuró al grado de volver posibles las mediciones precisas de la velocidad, fuerza y dirección del impulso de los objetos que se dejaban caer. Este tipo de impacto sobre la médula es de gravedad suficiente para volver al animal parapléjico de inmediato y abolir las reacciones sensitivas suscitadas desde las estructuras lesionadas, lo que indica que no se pueden conducir a continuación los potenciales de acción a través del segmento lesionado de la médula. Durante varios minutos después del impacto no es posible identificar cambios histológicos, ni con el microscopio de luz ni con el electrónico. Las primeras alteraciones tisulares consisten en hiperemia y pequeñas hemorragias en la sustancia gris central. En el plazo de una hora las hemorragias microscópicas entran en coalescencia y se tornan visibles a simple vista, y además la saturación tisular de oxígeno disminuye en la región. En cuatro horas está tumefacta la porción central de la médula espinal y el edema que se extiende invade la sustancia blanca circundante; empero, quizá no sea obvia la necrosis irreversible de la sustancia blanca sino hasta ocho horas después, observación que permitió crear numerosas conductas para dejar indemnes los fascículos largos. No parecen tener efectos importantes sobre la evolución de la anomalía las intervenciones médicas y quirúrgicas para reducir el edema de la sustancia blanca, como laminectomías y mielotomías, enfriamiento de la médula, exposición hiperbárica de ésta y administración de agentes farmacológicos. El suministro oportuno de grandes dosis de corticoesteroides es un tratamiento muy difundido pero con beneficios clínicos cuestionables (véase más adelante).

En la lesión de la médula espinal también se han referido ciertos mecanismos que se consideran operativos en la muerte de las neuronas cerebrales, entre ellos liberación de glutamato y exposición de las neuronas al calcio y otros agentes que liberan radicales libres. Este último mecanismo puede explicar el efecto saludable de las grandes dosis de corticoesteroides, más que el efecto ostensible de estos fármacos sobre el edema. Osterholm postuló que el suceso inicial en caso de lesión aguda por impacto era la secreción de noradrenalina a partir de las neuronas lesionadas en la sustancia gris central, y que la causa de las anormalidades hemorrágicas y de la médula blanca lateral era la vasoconstricción subsecuente. El trabajo experimental ulterior no pudo comprobar esas sugerencias. Asimismo, no se ha confirmado el argumento según el cual la secreción de opioides liberada en el momento del traumatismo desempeña una función relevante en la lesión tisular. El problema principal con todo el trabajo experimental radica en que no reproduce de manera fidedigna la variedad de tipos lesivos de la médula espinal en el ser humano.

Efectos clínicos de la lesión de médula espinal Cuando la médula espinal se secciona de manera repentina, total o parcialmente, de inmediato se ponen de manifiesto tres trastornos funcionales: a) se pierden de modo permanente todos los movimientos voluntarios de las partes del cuerpo que están por debajo del lugar de la lesión; b) queda abolida toda la sensibilidad proveniente de las partes más bajas (aborales), y c) se interrumpen las funciones reflejas en todos los segmentos de la médula espinal aislada. Este último efecto, llamado *choque espinal*, comprende los reflejos tendinosos y los vegetativos; es de duración variable (casi siempre de una a seis semanas) y es tan impresionante que Riddoch lo empleó como base para dividir los efectos clínicos de la sección transversal de la médula espinal en dos etapas: a) choque o arreflexia espinales y b) actividad refleja incrementada. Esta diferenciación no es tan tajante aunque sí fundamental y útil para la exposición. Las lesiones menos completas de la médula espinal originan choque espinal mínimo o nulo, situación que es válida en cualquier tipo de lesión que evoluciona con lentitud. Los signos de la sección completa de la médula se presentan con detalle en este trabajo porque además de tener utilidad práctica para conocer la evolución de los daños mencionados, ocupan un sitio especial en la neurología clásica y sirven de orientación hacia los procesos que acaecen en los tipos atraumático y de menor magnitud de daño medular.

Etapa del choque o la arreflexia espinales La pérdida de la función motora en el momento de la lesión —cuadriplejía (denominada de mejor manera tetraplejía), cuando tienen lugar traumatismos a nivel del cuarto a quinto segmentos cervicales, y paraplejía, si las lesiones ocurren en la porción torácica de la médula— se acompaña de parálisis atónica de la vejiga y el intestino, atonía gástrica, pérdida de la sensibilidad abajo de la lesión de la médula espinal, flacidez muscular y supresión completa o casi total de la actividad refleja segmentaria espinal por debajo de la lesión. Como consecuencia de su separación repentina, los elementos nerviosos por debajo de la lesión no realizan sus funciones normales. Sin embargo, no se conoce en detalle (como se advierte más adelante) la base fisiológica de esta parálisis refleja segmentaria. También se encuentra trastornado el control de la función vegetativa en los segmentos localizados debajo de la anomalía. Se pierden de modo temporal tono vasomotor, sudación y piloerección en las partes inferiores del cuerpo. La hipotensión sistémica puede ser grave y contribuir a la lesión de la médula espinal. Las extremidades inferiores pierden calor si se dejan descubiertas y se hinchan cuando permanecen a un nivel más bajo respecto del resto del cuerpo. La piel está seca y pálida, y pueden desarrollarse ulceraciones sobre las prominencias óseas. Los esfínteres de vejiga y recto se conservan contraídos en cierto grado a causa de la pérdida de la influencia inhibitoria de los centros superiores del sistema nervioso central (CNS), pero el detrusor de la vejiga y el músculo liso del recto están atónicos. Se acumula orina hasta que la presión intravesical es suficiente para superar la oposición de los esfínteres; a continuación escapan chorritos (incontinencia por rebosamiento). Se observa, además, distensión pasiva del intestino, retención de heces y ausencia de peristalsis (íleo paralítico). Se anulan o deprimen de manera significativa los reflejos genitales (erección del pene, reflejo bulbocavernoso, contracción del músculo dartos).

La duración de la etapa de arreflexia completa varía de modo considerable, como ya se mencionó. En un número pequeño de los casos (p. ej., cinco de los 29 pacientes de Kuhn) es permanente o la actividad refleja segmentaria sólo se recupera muchos meses o años después de la lesión. En estos individuos es probable la lesión de los propios segmentos espinales que están por debajo de la sección transversal, quizá por un mecanismo vascular, aunque no ha podido encontrarse una explicación definitiva. Es más probable que se pierdan los mecanismos facilitatorios del tallo cerebral y espinales y que sobrevenga aumento de la actividad inhibitoria en los segmentos aislados. En algunos sujetos se puede identificar actividad genital así como actividad flexora refleja mínima pocos días después de la lesión (en la mayoría de los pacientes, dentro de un periodo de una a seis semanas). Por lo general, el primero en recuperarse es el reflejo bulbocavernoso. La estimulación nociva de las superficies plantares induce fasciculación trémula y movimientos breves de flexión o extensión de los dedos gordos. Puede desencadenarse contracción del esfínter anal mediante estimulación plantar o perianal, y casi al mismo tiempo reaparecen otros reflejos genitales.

La explicación del choque espinal, que es breve en los mamíferos inferiores y más prolongado en los superiores, en particular los primates, parece consistir en la interrupción repentina de los sistemas segmentarios de fibras descendentes que en condiciones normales conservan a las motoneuronas espinales en estado continuo de despolarización subliminal (listas para reaccionar). En el gato y el macaco, Fulton encontró que las vías facilitadoras en cuestión son las reticuloespinales y vestibuloespinales. En estudios subsecuentes se observó que, en el macaco, puede producirse cierto grado de choque espinal si se interrumpen los fascículos corticoespinales aislados. Sin embargo, éste puede no ser el factor relevante, al menos en el ser humano, ya que el choque espinal puede ser muy leve o nulo como resultado de lesiones agudas del encéfalo y el tallo cerebral que interrumpen las vías corticoespinales. Las ondas F, reflejo del funcionamiento de las neuronas motoras de un segmento de la médula espinal, se encuentran suprimidas hasta que desaparece la espasticidad, momento en el que es muy fácil desencadenarlas.

Etapa de actividad refleja intensificada Es el cuadro neurológico más conocido que aparece varias semanas o meses después de una lesión medular. Por lo regular, en el curso de unas cuantas semanas las reacciones reflejas a la estimulación —que al principio son mínimas e incontinuas— se vuelven más potentes y fáciles de desencadenar y acaban por incluir músculos adicionales y más proximales. De manera gradual, se manifiesta el típico patrón de los reflejos de flexión intensificados: dorsiflexión del dedo gordo (signo de Babinski), extensión en abanico de los otros dedos del pie y, por último, movimientos de flexión o retirada lentos del pie, pierna y muslo, con contracción del tensor de la fascia lata (flexión triple). Para ello puede bastar la estimulación táctil del pie, pero es más efectiva la estimulación dolorosa. Retornan los reflejos de Aquiles y, a continuación, los rotulianos. La retención de orina se vuelve menos completa y ésta se expulsa a intervalos irregulares a causa de las contracciones activas del músculo detrusor. También se inicia la defecación refleja. Después de varios meses se intensifican de manera notable los reflejos de apartamiento —que llegan al punto de espasmos flexores— y se pueden acompañar de sudación profusa, piloerección y vaciamiento automático de la vejiga (y algunas veces del recto). Éste es el llamado "reflejo masivo", inducido por la estimulación de la piel de las piernas o algún estímulo interoceptivo, como vejiga llena. Los grados diversos de actividad refleja flexora intensificada pueden durar años. Es defectuosa la sudación inducida por calor, pero la provocada de manera refleja ("espinal") puede ser profusa (véase Kneisley). Es posible que en estos casos sean aún viables y estén desinhibidas las células del asta lateral en gran parte de la médula espinal torácica. Por arriba del lugar de la lesión puede estar intensificada la sudación termorreguladora, que se acompaña de enrojecimiento cutáneo, cefalea pulsátil, hipertensión y bradicardia refleja. Este último síndrome ("disreflexia vegetativa") ocurre en crisis como reacción a un estímulo particular, como la distensión de la vejiga o el recto. Se ha atribuido a la liberación refleja de adrenalina desde la médula suprarrenal y de noradrenalina desde las terminaciones simpáticas desinhibidas caudales respecto del lugar de la lesión.

Por último, se desarrollan reflejos extensores en la mayoría de los casos (18 de 22 de los pacientes de Kuhn que sobrevivieron durante más de dos años), pero de su aparición no se concluye la abolición de los reflejos flexores. Puede reconocerse sobreactividad de los músculos extensores apenas seis meses después del traumatismo, pero esto sucede, como regla, sólo después de desarrollarse por completo las reacciones flexoras. Al principio las reacciones extensoras se manifiestan en ciertos músculos de la cadera y el muslo, y más tarde en los de la pierna. En unos cuantos pacientes los reflejos extensores se organizan en reacciones de apoyo suficientes para permitir la *bipedación espinal*. Kuhn observó que al principio se podían inducir con mayor facilidad los movimientos extensores mediante el cambio repentino de la posición sedente a la supina, y más tarde mediante estímulos propioceptivos (compresión de los músculos del muslo) y estímulos táctiles de áreas extensas. Marshall, en un estudio de 44 pacientes con paraplejía espástica crónica de origen espinal, encontró todas las posibles combinaciones de reflejos flexores y extensores; el tipo de reflejo logrado depende de la intensidad y la duración del estímulo (el estímulo nocivo leve prolongado suscita un reflejo extensor ipsolateral; el estímulo breve intenso, una reacción flexora).

A partir de esas observaciones, cabe sospechar que la postura final de las piernas, en flexión o extensión, no depende sólo de que la lesión de la médula espinal sea completa o incompleta, como postuló en un principio Riddoch. La aparición de la *paraplejía en flexión* se relaciona también con la ubicación de la lesión: se observa más a menudo en las lesiones cervicales y mucho menos en las caudales. Otro aspecto importante son los espasmos flexores repetidos, que son más frecuentes con las lesiones más altas; las contracturas subsiguientes producen al final la postura flexora fija. A la inversa, la reducción de los espasmos flexores mediante eliminación de los estímulos nociceptivos (vejiga infectada, úlceras de decúbito, etc.) favorece la postura extensora de las piernas (*paraplejía en extensión*). Según Guttmann, la posición de las piernas durante las etapas incipientes de la paraplejía influye en gran medida en su postura final. Por lo tanto, la fijación prolongada de las extremidades paralizadas en aducción y semiflexión promueve la paraplejía subsecuente en flexión. Para facilitar el desarrollo de posturas extensoras, puede colocarse al individuo en pronación o llevar las piernas a la abducción y extensión. En cualquier caso, se observan posturas extensoras potentes y persistentes sólo en casos de lesiones parciales de la médula espinal.

Resulta interesante que muchos pacientes refieren síntomas sensitivos en los segmentos del cuerpo ubicados debajo de la sección medular transversal. De ese modo, el estímulo táctil arriba de la lesión puede percibirse debajo del corte transversal (sinestesia). Los sujetos describen diversas parestesias, de las cuales la más frecuente es el dolor quemante sordo en la parte baja de la espalda y el abdomen, regiones glúteas y perineo. Los autores han atendido a pacientes en los que el principal problema era el dolor testicular o rectal intenso. El dolor puede ser intenso y durar un año o más, después de lo cual cede poco a poco. Puede persistir después de la rizotomía, pero es posible suprimirlo mediante anestesia del muñón del segmento proximal (superior) de la médula espinal, según han informado Pollock y colaboradores. Por lo tanto, la transmisión de sensaciones sobre las ramas aferentes esplácnicas hasta los niveles de la médula espinal ubicadas por arriba de la lesión, que es el mecanismo propuesto, no es el más plausible.

La hiperactividad de las neuronas en los segmentos aislados de la médula espinal tiene diversas explicaciones. Una de ellas indica que se han eliminado las influencias inhibitorias suprasegmentarias a causa del corte transversal, de modo que los impulsos sensitivos

aferentes inducen reflejos nocifensivos y miotáticos fásicos y tónicos exagerados. No obstante, las neuronas aisladas se vuelven también hipersensibles a los neurotransmisores. Desde los experimentos iniciales de Cannon y Rosenblueth se ha podido demostrar que el corte de las fibras motoras simpáticas deja a las estructuras desnervadas hipersensibles a la adrenalina; estos investigadores demostraron además que las motoneuronas de los segmentos espinales aislados eran anormalmente sensibles a la acetilcolina.

Cabe esperar diversas combinaciones de déficit residuales (de las motoneuronas inferior y superior y de las neuronas sensitivas). Algunos de los cuadros clínicos resultantes son parálisis motora voluntaria completa e incompleta, parálisis atrófica flácida de los músculos de la extremidad superior (si se destruyen segmentos apropiados de la sustancia gris) con debilidad espástica de las piernas (amiotrofia con paraplejía espástica en flexión o extensión) o síndrome de Brown-Séquard parcial o rara vez completo (págs. 51 y 140), cada uno de ellos con trastorno sensitivo variable en piernas y brazos. Las lesiones cervicales altas pueden dar por resultado espasmos tónicos extremos y prolongados de las piernas a causa de la activación de los reflejos miotáticos tónicos. Bajo estas circunstancias, los movimientos voluntarios pueden precipitar una contracción intensa por varios minutos en todos los músculos flexores y extensores. La lesión segmentaria de la sustancia gris cervical baja o lumbar que destruye las neuronas inhibitorias de Renshaw puede inducir actividad en las células restantes del asta anterior, lo que tiene como efecto espasticidad espinal segmentaria. Cualquier síntoma residual que persiste después de seis meses tiende a ser permanente, aunque en una pequeña proporción de los pacientes es posible cierto retorno de la función (en particular la sensibilidad). En ocasiones se observa pérdida de las funciones motora y sensitiva por arriba de la lesión, años después del traumatismo, debido al incremento de la cavidad en el segmento proximal de la médula (véase más adelante, bajo "Siringomielia").

Lesión espinal transitoria (conmoción espinal) El término se refiere a la pérdida transitoria de la función motora, sensorial o ambas de la médula espinal, que puede durar minutos u horas, pero que en ocasiones persiste durante uno o varios días. En la mayoría de los casos, los síntomas disminuyen y no hay alteraciones neurológicas al momento de la exploración física inicial. Existen varios síndromes transitorios: debilidad bibraquial, cuadriparesia (algunas veces hemiparesia), parestesias y disestesias de distribución similar a la de los sitios de debilidad o sólo síntomas sensoriales ("sensación de ardor en las manos"). En el primero y último la sustancia gris central de la médula espinal es la afectada. Se piensa que la médula sufre deformación elástica cuando la cabeza se golpea sobre su vértice o en su porción frontal, y la columna cervical se comprime o hiperextiende; empero, estos mismos efectos se producen por traumatismo directo de la médula o una caída sobre la espalda o, cuando es de mucha intensidad, sobre la punta del cóccix. Se sabe muy poco acerca de las alteraciones patológicas o los mecanismos causantes de este síndrome transitorio irreversible.

La conmoción de la médula espinal se presenta con mayor frecuencia en atletas que practican deportes de contacto (futbol, rugby y hockey). El resultado es una mielopatía completa y reversible en el lugar de la lesión. Algunos consideran que la presencia de estrechamiento congénito del canal vertebral es un factor que predispone a la conmoción espinal e incrementa el riesgo de recurrencias. Tal y como sucede con la conmoción cerebral, en especial cuando existe el antecedente de lesiones similares, resulta difícil determinar el momento en que los individuos pueden reiniciar sus actividades deportivas. No existe información confiable para tomar ese tipo de decisión, más allá de las recomendaciones de continuar la actividad cuando el déficit es menor. En la mayoría de los casos se recomienda asegurarse de que no existió inestabilidad de la columna vertebral como efecto de la lesión. Ello se puede lograr mediante radiografías en flexión y extensión de la región afectada. Al respecto, se puede consultar la revisión publicada por Zwimpfer y Bernstein.

Síndrome medular central (síndrome de Schneider y "parálisis cruzada") En la lesión aguda central de la médula espinal, la pérdida de la función motora es, de manera característica, más grave en las extremidades superiores que en las inferiores, y la gravedad es mayor en las manos. En algunos casos se advierte disfunción vesical con retención urinaria y la pérdida de la sensibilidad suele ser ligera (quizá la única anomalía de la sensibilidad sea la hiperpatía sobre hombros y brazos). La presencia de daño en la porción central de la sustancia gris (que contiene neuronas motoras y sensitivas) da lugar a un tipo de parálisis atrófica, arrefléctica, y a pérdida segmentaria de la sensibilidad al dolor y la temperatura por interrupción de las fibras que conducen el dolor y la sensibilidad térmica. Otros casos son transitorios, como ya se mencionó. Las lesiones de cabeza y cuello en retroflexión son las que más se acompañan de este síndrome medular central, pero otras causas son hematomielia, mielitis necrosante, embolia fibrocartilaginosa y tal vez infarto causado por compresión de la arteria vertebral en la región espinal cervical (Morse).

Según Dickman y colaboradores, cerca de 4% de los pacientes que sobreviven a las lesiones de la médula cervical alta manifiesta lo que ellos denominaron "parálisis cruzada". Se trata de un estado semejante al del síndrome medular central, excepto porque la debilidad es aún más selectiva, casi limitada a los brazos, lo que se atribuye a la segregación de las fibras corticoespinales que discurren hacia los brazos (rostrales) y las piernas (caudales) dentro de la decusación. La debilidad de las extremidades superiores puede ser asimétrica o incluso unilateral; la pérdida de la sensibilidad no es sostenida. Los sujetos descritos en el material publicado sufrieron lesiones, sobre todo contusiones, del segmento situado entre C1 y C2. No siempre se puede dilucidar si la lesión está dentro del fascículo corticoespinal que se decusa o afecta la sustancia gris central; por datos de MRI se ha señalado que está afectada esta última región anatómica (Inamasu y col.). Los potenciales sensitivos evocados son normales, en tanto que puede haber signos anormales en la estimulación magnética del haz corticoespinal.

Examen y tratamiento del enfermo lesionado de la columna Es necesario basarse en los hallazgos clínicos para precisar la ubicación de las lesiones de la médula espinal y las vértebras. La parálisis diafragmática aparece en las lesiones de los tres segmentos cervicales superiores (el paro transitorio de la respiración) sin relación alguna (es frecuente en caso de traumatismos craneoencefálicos graves). La parálisis completa de los brazos y las piernas suele indicar fractura o luxación de las vértebras cervicales cuarta y quinta. Si las piernas están paralizadas y los brazos se pueden colocar en abducción y flexión, la lesión se halla, probablemente, en las vértebras cervicales quinta a sexta. La parálisis de las piernas y sólo de las manos indica una lesión en las vértebras cervicales sexta a séptima. Por debajo de la región cervical, los segmentos y las raíces de la médula espinal no guardan relación con las vértebras numeradas (fig. 44-1). La médula espinal termina frente a la primera vértebra lumbar, por lo regular en su borde rostral. Las lesiones vertebrales por debajo de esa punta suelen causar síndromes de la cola de caballo; éstos tienen mucho mejor pronóstico que las lesiones de las vértebras torácicas bajas, las cuales afectan la médula y raíces múltiples.

El grado de pérdida de la sensibilidad sobre el tronco, a juzgar por la percepción de los pinchazos de alfiler, también es una guía precisa de la gravedad de la lesión, con unas cuantas calificaciones. (Consúltense las figs. 9-2 y 9-3, que incluyen mapas de los dermatomas sensitivos.) En el caso de las lesiones de la parte baja de la médula cervical, incluso si son completas, se puede preservar la sensibilidad hasta la línea del pezón, a causa de la contribución de las ramas cutáneas C3 y C4 del plexo cervical, que inervan la piel por debajo de la clavícula. O bien, una lesión afecta las fibras más exteriores de las

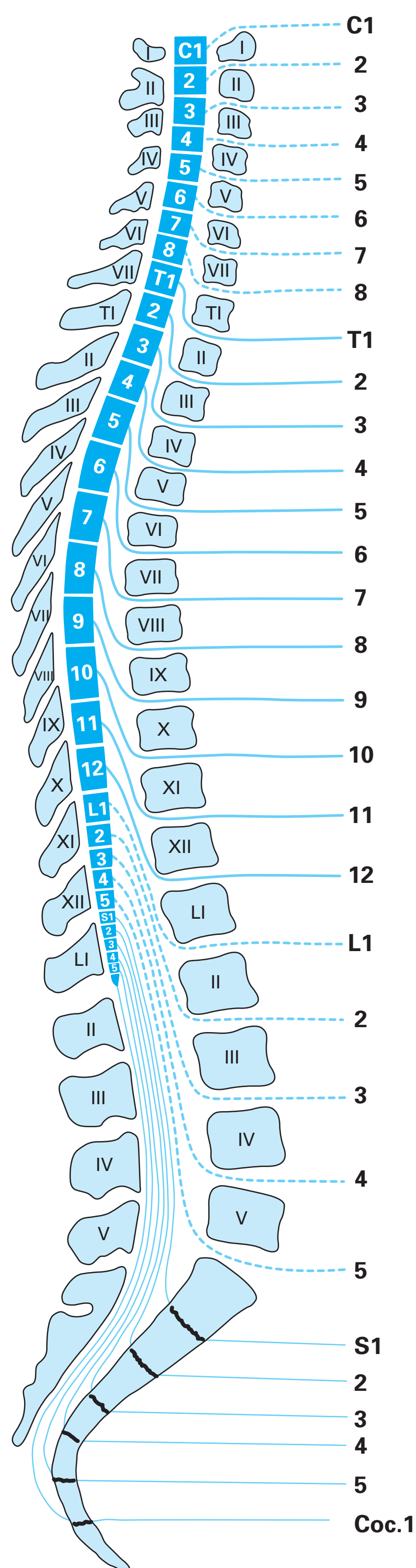


Figura 44-1. Relaciones de los segmentos y las raíces espinales con los cuerpos vertebrales y las apófisis espinosas. Las raíces cervicales (salvo C8) se proyectan a través de los agujeros situados arriba de sus cuerpos vertebrales respectivos, y las otras raíces lo hacen por debajo de esos cuerpos. (Tomada con autorización de Haymaker y Woodhall: *Peripheral Nerve Injuries*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)

vías espinotalámicas, a la vez que deja incólumes las más interiores, caso en el cual el nivel de la sensibilidad (al dolor y la temperatura) está por debajo del punto del traumatismo. En todos los casos de lesión de la médula espinal y la cola de caballo, el pronóstico para la recuperación es más favorable si se puede desencadenar cualquier movimiento o sensación durante las primeras 48 a 72 horas.

Cuando se puede examinar la columna vertebral dentro de buenos límites de seguridad, deben inspeccionarse angulaciones o irregularidades y percutir con suavidad para inducir signos de lesión ósea. Siempre debe buscarse la presencia de lesiones colaterales de tórax, abdomen y huesos largos.

Cuando se sospeche lesión medular, lo primero es evitar el desplazamiento de la columna cervical (en particular la flexión). Para ello, se debe colocar al sujeto en decúbito dorsal sobre una superficie firme y plana (de ser posible, un auxiliador debe conservar inmóvil la cabeza y el cuello) y transportarlo en un vehículo en el que pueda introducirse la camilla. Los auxiliadores deben colocar la tabla rígida debajo de la persona y rodarla con suavidad hacia un costado, sin perder la alineación de la cabeza, el cuello y el cuerpo. De preferencia, el traslado debe realizarse en una ambulancia equipada con tableros para columna vertebral, a los cuales se fija la cabeza firmemente mediante bandas de sujeción. Estas últimas ofrecen un medio más eficaz de inmovilización que los sacos de arena o los objetos similares colocados a cada lado de la cabeza y el cuello. Cuando se esté en el hospital, se debe dejar al individuo sobre la tabla rígida mientras no se obtengan radiografías laterales y estudios de CT o MRI de la columna cervical.

Se requiere una exploración neurológica cuidadosa y un registro detallado de las funciones motora, sensitiva y esfinteriana, para vigilar el progreso clínico de la lesión espinal. Una conducta frecuente es definir la anomalía de acuerdo con los estándares de la *American Spinal Injury Association* y asignarle una puntuación de la escala de Frankel:

1. Completa: pérdida motora y sensitiva por debajo de la lesión.
2. Incompleta: cierta preservación sensitiva por debajo de la zona lesionada.
3. Incompleta: funciones motora y sensitiva indemnes, pero el paciente no es funcional.
4. Incompleta: funciones motora y sensitiva indemnes y paciente funcional (se levanta y camina).
5. Recuperación funcional completa: los reflejos pueden ser anormales.

Desde luego, los sujetos de los grupos 2, 3 y 4 tienen un pronóstico más favorable para recuperar la ambulación que los del grupo 1.

Una vez valorada la gravedad de la lesión en columna y médula, en algunos centros se administran dosis considerables de metilprednisolona (inyección intravenosa directa de 30 mg/kg de peso seguida de 5.4 mg/kg cada hora) luego de ocho horas de la lesión y hasta 23 horas más. Según el *National Acute Spinal Cord Study* multicéntrico (Bracken y col.), dicha medida logra mejoría pequeña pero significativa en las funciones motora y sensitiva; a pesar de su uso extendido, después del análisis cuidadoso y repetido de los datos (Nesathurai; Hurlbert) se ha cuestionado su utilidad terapéutica y ya no se le considera una medida esencial. Asimismo, en un número reducido de pacientes, la administración de gangliósido G_{M1} (100 mg por vía intravenosa al día a partir del momento del accidente) mejora en cierto grado la recuperación final (Geisler y col.), aunque sus resultados, como en el otro tratamiento, no se han corroborado del todo.

A continuación se efectúan exámenes radiológicos para determinar la alineación de los cuerpos y los pedículos vertebrales, compresión de la médula espinal o cola de caballo (a causa de la mala alineación o desechos óseos en el conducto raquídeo) y presencia de lesión tisular en la propia médula. La MRI es el estudio ideal para revelar esos procesos patológicos, pero si no se dispone de ella o hay incertidumbre en cuanto a la compresión de la médula, la mielografía con estudio de CT es una buena alternativa. Por lo

regular, la inestabilidad de los elementos espinales puede inferirse en razón de las luxaciones o ciertas fracturas de los pedículos, las partes articulares o las apófisis transversas, aunque algunas veces es necesario efectuar flexión y extensión suaves de las zonas dañadas para obtener radiografías simples en esas posiciones.

Si la lesión de la médula espinal cervical se acompaña de luxación vertebral, se requiere tracción sobre el cuello para garantizar la alineación apropiada y conservar la inmovilización. Esto se logra mejor mediante un armazón de halo, que de todos los dispositivos empleados con esta finalidad es el que ofrece la fijación externa más rígida para la columna cervical. Este tipo de fijación suele mantenerse durante cuatro a seis semanas, después de lo cual puede cambiarse a collar rígido.

En cuanto al tratamiento quirúrgico oportuno de la lesión de la médula espinal, son dos las escuelas de pensamiento. La primera, representada por Guttmann y otros investigadores, aconseja reducción y alineación de las vértebras luxadas mediante tracción e inmovilización hasta lograr la fijación esquelética, y en seguida rehabilitación. La segunda, encabezada por Munro y más tarde Collins y Chehrazi, propone efectuar descompresión quirúrgica temprana, corregir los desplazamientos óseos y eliminar el tejido discal herniado y la hemorragia intramedular y extramedular; a menudo la columna vertebral se fija al mismo tiempo mediante un injerto óseo u otra forma de estabilización. Hoy día, la discusión acerca de la práctica de medidas quirúrgicas para descompresión aguda sigue aún sin resolución. Los datos de MRI han modificado estos enfoques empíricos al demostrar hematomas y otras causas de compresión que pueden ser tratadas con una intervención quirúrgica. Muchos cirujanos descartan este procedimiento en casos de lesiones completas de la médula espinal.

Los resultados de los planes quirúrgicos conservadores o "agresivos" han sido difíciles de comparar y no han sido evaluados con técnicas neurológicas modernas. Collins, participante del estudio hecho por los *National Institutes of Health* (NIH) sobre las medidas inmediatas en caso de lesión de médula espinal, concluyó hace 20 años que la cifra de supervivencia aumenta como consecuencia de la estabilización quirúrgica temprana de las fracturas y la fijación de la columna. Sin embargo, otros neurocirujanos no han comprobado que la discapacidad neurológica disminuya como consecuencia de una operación temprana, y cada vez más prefieren el tratamiento no quirúrgico de lesiones medulares completas y parciales (consultar, por ejemplo, Clark; Murphy y col.). Muchos neurocirujanos estadounidenses asumen una posición menos "agresiva" y difieren la operación o sólo la practican en sujetos con lesiones o fracturas compuestas o en aquellos cuyo déficit neurológico evoluciona o se empeora a pesar de la reducción y estabilización adecuadas. Sea como sea, para seguir tal medida se deben considerar las características particulares de las lesiones del paciente. Rebasa los límites de un texto de neurología como éste hacer una descripción detallada del tratamiento ortopédico y neuroquirúrgico de las fracturas-luxaciones espinales; para ello el lector debe remitirse a los textos importantes de neurocirugía y al libro de medidas neurológicas intensivas de Ropper y colaboradores que se incluye en la bibliografía.

El riesgo mayor del paciente con lesión traumática de la médula espinal tiene lugar durante la primera semana o los 10 primeros días, periodo en el cual la dilatación gástrica, íleo, choque e infección son las amenazas principales para la vida. Según Messard y colaboradores, la mortalidad disminuye con rapidez después de los tres primeros meses; más allá de ese punto, 86% de los parapléjicos y 80% de los tetrapléjicos sobreviven durante 10 años o más. La tasa de supervivencia en niños es aún más elevada según DeVivo y colaboradores, quienes encontraron que la tasa acumulativa de supervivencia a siete años en los individuos con traumatismos de la médula espinal (que habían sobrevivido por lo menos 24 horas después de la lesión) es de 87%. La edad avanzada al momento de la lesión traumática y la tetraplejía total fueron los peores signos pronósticos.

Los cuidados ulteriores del paciente con paraplejía consisten en el tratamiento de los trastornos vesicales e intestinales, cuidados de la piel, prevención de la embolia pulmonar y conservación del estado nutricional. Es posible prevenir las úlceras de decúbito mediante cambios frecuentes de posición para evitar la necrosis por presión, empleo de colchones especiales y cuidados cutáneos meticulosos. Las lesiones profundas requieren desbridación e injerto de espesor total. Al principio es necesario dejar la sonda todo el tiempo; después de varias semanas su uso puede ser intermitente (una o dos veces al día), siempre con una técnica aséptica escrupulosa. Se debe mantener la vigilancia para prevenir una infección vesical; en caso de que ésta suceda, debe tratarse con prontitud. Es frecuente la bacteriuria y no requiere tratamiento con antibióticos a menos que ocurra piuria concomitante. Los medios más eficaces para controlar la incontinencia fecal consisten en el suministro de supositorios por la mañana y enemas espaciadas de manera periódica. El dolor crónico (presente en 30 a 50% de los casos) amerita la administración de antiinflamatorios no esteroides, inyecciones de anestésicos locales y estimulación transcutánea de los nervios. Puede ser de utilidad la combinación de carbamacepina y clonacepam, o bien antidepresivos tricíclicos, en los casos de dolor quemante de las piernas y el tronco. El dolor recalcitrante puede requerir un tratamiento más enérgico, como inyecciones epidurales de analgésicos o corticoesteroides, pero incluso esas medidas suelen ser ineficaces. La espasticidad y los espasmos flexores pueden acarrear muchos problemas; suele lograrse cierto alivio mediante baclofeno, diacepam o tizanidina por vía oral. En la paraplejía espástica permanente con rigidez grave y espasmos aductores y flexores de las piernas ha sido de utilidad la administración de baclofeno por vía intratecal mediante una bomba automatizada que libera dosis de 12 a 400 mg/día. Se cree que el fármaco actúa en las sinapsis de las vías reflejas espinales (Penn y Kroin). Siempre se debe tener presente la amenaza de embolia pulmonar por trombosis venosa profunda, aunque su incidencia es en extremo baja después de los primeros meses. Algunos aspectos de importancia en la rehabilitación del paciente son fisioterapia, adiestramiento muscular y empleo apropiado de armazones, de preferencia realizados en centros especializados.

Lesión de la médula espinal por radiaciones

Una de las secuelas de la radioterapia de tumores de tórax y cuello es la necrosis tardía de médula espinal y encéfalo. Después de aplicar esa modalidad terapéutica puede surgir un síndrome de motoneurona inferior —quizá por lesión de la sustancia gris medular— que afecta a la médula en los puntos de radiación, como se describe más adelante. Estas complicaciones suelen ocurrir cuando se aplica radiación al mediastino para tratar la enfermedad de Hodgkin u otros linfomas.

Mielopatía transitoria por radiación El tipo "temprano" de mielopatía por radiaciones (que aparece tres a seis meses después de la radioterapia) se caracteriza sobre todo por parestesias de las extremidades, que se pueden precipitar o exacerbar con la flexión del cuello (fenómeno de Lhermitte). Uno de los pacientes de los autores presentó trastorno de los sentidos vibratorio y posicional en las piernas, pero sin debilidad. Las anomalías de la sensibilidad desaparecen después de unos cuantos meses y, según Jones, no van seguidas por mielopatía progresiva tardía por radiación (véase más adelante). Hasta el momento ha sido imposible definir del todo la patología, pero se cree que consiste en un aspecto esponjoso de la sustancia blanca con desmielinización y agotamiento de los oligodendrocitos.

Mielopatía progresiva tardía por radiación Ésta es una de las complicaciones más temidas de la radioterapia, y es una mielopatía progresiva que ocurre tras la radiación de los tejidos malignos en la vecindad de la médula espinal después del periodo latente característico. Es difícil precisar su incidencia porque muchos sujetos mueren a causa de la enfermedad maligna antes de que madure la lesión medular; sin embargo, se estima que ocurre en 2 a 3% de

los casos (Palmer). Según Douglas y colaboradores, los individuos sometidos a hipertermia como tratamiento del cáncer son los más proclives a la mielopatía por radiaciones.

Signos clínicos El trastorno neurológico surge seis meses o más después del ciclo de radioterapia, por lo común entre los 12 y 15 meses (incluso se han señalado periodos de latencia de 60 meses o más). El inicio es insidioso, las más de las veces con síntomas sensitivos como parestesias y disestesias de los pies o fenómeno de Lhermitte y síntomas similares en las manos en los casos de lesión de médula espinal cervical. A la pérdida de la sensibilidad suele seguir debilidad de una o ambas piernas. Al principio es notable la ausencia de dolor, en contraste con los efectos de las metástasis raquídeas. En algunos casos las anomalías de la sensibilidad son transitorias; más a menudo aparecen signos adicionales que progresan (primero con rapidez y después con mayor lentitud y de manera irregular) durante varias semanas o algunos meses y afectan las vías corticoespinales y espinotalámicas. La alteración del sistema nervioso puede asumir la forma de síndrome de Brown-Séquard, pero en su evolución puede ser rebasado por una mielopatía transversa.

Reagan y colaboradores (que han acumulado gran experiencia con dicho problema en la Clínica Mayo) han descrito otro síndrome mielopático posradiación: una amiotrofia de evolución lenta, con debilidad y atrofia de músculos y arreflexia en las zonas corporales en que se distribuyen las fibras de neuronas del asta anterior de los segmentos medulares radiados. Muchos de estos enfermos fallecen después de 12 meses del comienzo de la enfermedad. Los signos patológicos se conocen sólo de manera incompleta. Este síndrome recuerda a la mielopatía tardía por motoneurona después de lesión por electricidad o rayo, que se describe en la sección siguiente.

En la mielopatía progresiva tardía por radiación el CSF es normal, salvo por una ligera elevación del contenido de proteínas en algunos casos. El estudio de MRI demuestra una intensidad de señal anormal, disminuida en las imágenes T1 e incrementada en las T2. Muy al principio de la evolución de la mielopatía, la médula puede ponerse tumefacta y a menudo hay intensificación cuando se administra gadolinio. La lesión medular corresponde a la vía de entrada de las radiaciones, que se puede identificar de manera precisa por el efecto que tienen éstas sobre la médula de los cuerpos vertebrales. La lesión de la médula espinal tiende a ser más extensa que la lesión vascular o desmielinizante ordinarias. Éstos son aspectos de mucha importancia porque el diagnóstico erróneo de un tumor intraespinal puede dar pie a otra operación o radiaciones ulteriores sobre una médula ya lesionada.

Datos patológicos En la médula espinal se encuentra una zona irregular de necrosis por coagulación que abarca las sustancias blanca y gris (mayor en la primera), al nivel de la zona radiada y que se extiende sobre varios segmentos. Se observan grados variables de degeneración secundaria en los fascículos ascendentes y descendentes. En la mayor parte de las porciones muy dañadas de la médula son evidentes cambios vasculares que consisten en necrosis de las arteriolas o engrosamiento hialino de sus paredes con oclusión trombótica de sus luces. La mayoría de los neuropatólogos ha atribuido la lesión parenquimatosa a los cambios de los vasos sanguíneos; otros creen que el grado de cambio vascular es insuficiente para explicar el cambio parenquimatoso (Malamud y col.; Burns y col.). Desde luego, los cambios parenquimatosos más graves de la médula son típicos de infarto, pero el inicio lento, el progreso lento sostenido del trastorno clínico y la naturaleza coagulativa de la necrosis se explican por una sucesión sostenida de oclusiones vasculares. Los casos excepcionales en los que se desarrolla una mielopatía transversal en unas cuantas horas (como la describieron Reagan y col.) se explican por la oclusión trombótica de una arteria espinal de mayor tamaño.

En ocasiones los neurólogos de los centros de tratamiento de tumores afrontan casos de parálisis sensitivomotora de un miembro de desarrollo tardío (hasta 10 a 15 años después de las radiaciones) y progreso lento (predomina la debilidad motora). El trastorno supone la posibilidad de recurrencia tumoral o el desarrollo de un sarcoma local, pero la ausencia de una lesión que ocupa espacio y de dolor, así como los signos de la exploración neurológica, sugieren una neuropatía fibrosante intersticial regional. Los casos observados por los autores incluyen neuropatías de múltiples pares craneales después de radiación de tumores nasofaríngeos; neuropatías cervicales (en particular braquiales) después de cánceres de laringe y mama, y plexopatías lumbosacras y daño de la cola de caballo debido a radiación pélvica. Estos cuadros se exponen con detalle en el capítulo 46, cuando se comentan las enfermedades de los nervios periféricos.

Tratamiento y prevención Debe tenerse en mente que la mielopatía por radiaciones es una enfermedad yatrógena y que por tanto puede prevenirse. Kagan y colaboradores determinaron la tolerancia de la médula espinal del ser humano adulto a las radiaciones, para lo cual tomaron en cuenta el volumen de tejido radiado, la duración de las radiaciones y la dosis total suministrada. Después de revisar todos los casos publicados hasta 1980, concluyeron que la lesión por radioterapia puede evitarse si la dosis total se conserva por debajo de 6 000 cGy y se administra durante un periodo de 30 a 70 días, siempre que cada fracción diaria no exceda los 200 cGy y la dosis semanal no supere los 900 cGy. Es notable que, en los casos informados por Sanyal y colaboradores, la cantidad de radiaciones sobrepasó esos límites. Advertidos por estos conocimientos, los médicos tienen hoy la impresión de que la incidencia de esta complicación ha disminuido.

Diversos informes reportan mejoría temporal de la función neurológica después de la administración de corticoesteroides. Debe intentarse este tratamiento toda vez que en algunos pacientes parece detener el proceso patológico poco antes de la destrucción completa de todos los fascículos sensitivos y motores. También se ha notificado regresión de los síntomas incipientes gracias a la administración de productos del desdoblamiento de la heparina o de oxígeno hiperbásico, aunque ningún caso se ha confirmado.

Lesión de la médula espinal por corrientes eléctricas y rayos

Entre las lesiones físicas agudas de la médula espinal se incluyen las causadas por corrientes eléctricas y rayos a pesar de su rareza, y son interesantes por sus características clínicas peculiares. Las fuerzas eléctricas también lesionan el encéfalo y los nervios periféricos; los efectos en cuestión se identifican casi de inmediato porque son poco comunes. En estos casos la médula espinal es la más afectada.

Lesiones eléctricas En Estados Unidos el contacto inadvertido con corriente eléctrica produce cerca de 1 000 defunciones al año y muchas más lesiones no mortales pero graves. Cerca de la tercera parte de los accidentes mortales es consecuencia del contacto con corrientes en el hogar.

El factor del que depende la lesión del sistema nervioso es la cantidad (o amperaje) de la corriente y no sólo el voltaje, como suele creerse. En todo caso, los factores críticos son la duración del contacto con la corriente y la resistencia ofrecida por la piel (ésta se reduce si la piel está húmeda o una parte del cuerpo está sumergida en agua). La física de las lesiones eléctricas es mucho más compleja que lo que indican estas breves observaciones (consúltense las revisiones de Panse y Winkelman para una descripción más completa).

Las corrientes eléctricas y los rayos pueden lesionar cualquier parte del sistema nervioso periférico o central. Los efectos pueden ser inmediatos, pero tienen mayor interés los daños que surgen un día o seis semanas después del accidente (una semana en pro-

medio), así como un síndrome raro de daño del asta anterior que aparece años más tarde. Los efectos inmediatos parecen ser resultado del calentamiento directo del tejido nervioso. En cambio, no se ha podido aclarar la patogenia de los efectos retrasados; se han atribuido a cambios vasculares oclusivos inducidos por la corriente eléctrica, mecanismo que parece subyacente a los efectos retrasados de la radioterapia (véase más adelante). No obstante, el periodo de latencia de la mielopatía por radiaciones se mide en muchos meses, no en días, y la evolución es casi siempre progresiva más que de resolución espontánea. Es más, los pocos estudios de necropsia de mielopatía por lesiones eléctricas han descubierto desmielinización generalizada de los fascículos largos (incluso necrosis tisular en algunos segmentos) y sustancia gris relativamente indemne pero sin anomalías de los vasos sanguíneos. Con la contracción muscular vigorosa también puede haber fractura vertebral.

Panse asignó el término *parálisis atrófica espinal* al síndrome de atrofia muscular focal que ocurre con una demora de semanas a años después de un choque eléctrico. Aparece cuando la trayectoria de la corriente, por lo general de bajo voltaje, va de un brazo al otro (a través de la médula cervical) o de un brazo a una pierna. Sobrevienen de inmediato dolor y parestesias en la extremidad afectada, pero estos síntomas son transitorios. También es inmediata la debilidad leve y unilateral, seguida en varias semanas o meses por agotamiento muscular que a menudo adopta la forma de atrofia muscular segmentaria; en ocasiones el síndrome semeja la esclerosis lateral amiotrófica o mielopatía transversal (la mayoría de los pacientes presenta cierto grado de debilidad y espasticidad de las piernas). Sin embargo, los autores han detectado dos casos de debilidad atrófica profunda y asimétrica de extremidades escapulares que comenzó casi 20 años después del choque, y evolucionó en el curso de varios años sin que surgieran signos de fascículos largos, después de que se había hecho un diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica. En contraste con las lesiones por corriente de alta tensión, que afectan sobre todo la sustancia blanca espinal (véase antes), en los casos de parálisis espinal atrófica es la sustancia gris la más dañada, al menos a juzgar por los efectos clínicos.

Cuando la cabeza es uno de los puntos de contacto, el paciente puede perder el conocimiento o sufrir zumbidos, sordera o cefalea durante un periodo breve después del accidente. En un número pequeño de sobrevivientes, después de un intervalo asintomático de días a meses se identifica un inicio apopléjico de hemiplejía con afasia o síndrome estriatal o del tallo o sin ellos, quizá por oclusión trombótica de los vasos cerebrales con infarto tisular, pero esto no ha sido bien estudiado.

Lesiones por relámpago Los factores que influyen en las lesiones por relámpagos están menos definidos que los de las producidas por corriente eléctrica, aunque en ambas los efectos son similares. El riesgo de que un individuo reciba un rayo es cerca de 30 veces mayor en las zonas rurales que en las urbanas. Por lo regular, la exposición directa a un rayo causa la muerte; la exposición a un rayo que cae cerca suele producir las lesiones neurológicas que se describen más adelante. Las prominencias topográficas, como árboles, colinas y torres, son sitios habituales de descargas eléctricas y por tanto deben evitarse; si una persona se encuentra en campo abierto expuesta a ese peligro, lo recomendable es que se recline sobre un costado, se flexione y mantenga las piernas muy juntas.

Las líneas rojas arborescentes o las quemaduras de la piel indican el punto de contacto con el relámpago, pero se puede deducir la trayectoria sólo de manera aproximada a partir de las secuelas clínicas. La muerte se debe a la fibrilación ventricular o los efectos del calor desecante intenso sobre las regiones vitales del encéfalo. Los relámpagos que caen sobre la cabeza son en particular peligrosos y resultan mortales en 30% de los casos. La mayoría de las víctimas de rayos pierden al principio el conocimiento, sin importar cuál sea el sitio de contacto. Los sobrevivientes suelen recuperar el conocimiento con prontitud y por completo. Rara vez persisten durante una semana o dos la pérdida del conocimiento o el estado confusional agitado. Muchas veces se observa un trastorno de la función sensitivomotora de una extremidad o de todas ellas, que pueden estar pálidas y frías o cianóticas. Por regla general, los signos en cuestión también desaparecen, pero en algunos casos persisten o aparece una parálisis atrófica de una extremidad o parte de ella después de un intervalo asintomático de varios meses (como ocurre en las lesiones por electricidad). Es poco común que haya convulsiones persistentes.

Se han registrado casos de recuperación después de polineuropatía grave generalizada como consecuencia de lesión por un rayo, pero la única experiencia de ese tipo de los autores fue la de un paciente con lesión axónica generalizada, permanente y grave (cap. 46).

Mielopatía después de raquianestesia

Presentar este tema junto con otras formas de lesión medular responde a un intento por clasificarlo mejor. Se sabe que surge paraparesia transitoria y a menudo asimétrica después de raquianestesia duradera, pero quizá se trate de un efecto temporal de los agentes inyectados en las raíces de la cola de caballo (cap. 46). La lesión más grave y permanente es producida por la inyección inadvertida y directa del anestésico en el cono medular (Hamandi y col. y Wilkinson y col.); de inmediato (o al recuperar la conciencia, si se agregó un sedante) el paciente manifiesta debilidad de las extremidades inferiores e insensibilidad en un lado. En la MRI se identifica una lesión traumática excéntrica dentro la médula espinal caudal; tal complicación es rara pero ha surgido incluso cuando un anestesista experto se encarga del método; el problema común ha sido el intento erróneo de identificación del espacio intervertebral L3-4 en la columna. Es posible que las agujas de punta plana originen la lesión, así como las de punta con bisel cortante. La aracnoiditis por agentes irritantes también puede causar mielopatía (pág. 1078).

MIELITIS

En el siglo XIX se designaban como *mielitis* casi todas las enfermedades de la médula espinal. En 1895, Morton Prince, en el *Dercum's Textbook of Nervous Diseases*, mencionó los conceptos mielitis traumática, mielitis por compresión y otros, con lo cual agregó un significado impreciso al término. No obstante, a medida que progresaron los conocimientos de la neuropatología, la categoría se depuró hasta designar sólo las patologías verdaderamente inflamatorias.

Hoy día se sabe que la médula espinal es el sitio de un gran número de procesos inflamatorios, infecciosos o no, algunos de los cuales producen destrucción selectiva de neuronas mientras otros afectan sobre todo la sustancia blanca (trayectos); existe incluso un tipo de procesos que afecta las meninges y la sustancia blanca o conduce a necrosis de las sustancias gris y blanca. El término actual para referirse a todas esas situaciones inflamatorias es *mielitis*. Se emplean otros conceptos para indicar la distribución precisa del proceso: si se confina a la sustancia gris, la expresión apropiada es *poliomielitis*; si la afectada es la sustancia blanca, *leucomielitis*. Cuando se daña casi la totalidad del área de corte transversal de la médula, se afirma que el proceso es una *mielitis transversal*; si las lesiones son múltiples y se diseminan a lo largo de una extensión vertical, se emplean los adjetivos *difusa* o *diseminada*. El término *meningomielitis* se refiere a la inflamación combinada de las meninges y la médula espinal, y con *meningorradiculitis* se designa una afección meníngea y de las raíces combinada. El proceso inflamatorio limitado a la duramadre raquídea se conoce como *paquimeningitis*; cuando el material infectado se recupera de los espacios epidural o subdural recibe el nombre de *absceso* o

granuloma espinal epidural, según el caso. Los adjetivos *agudo, subagudo* y *crónico* denotan el tiempo de evolución de los síntomas de mielitis: más o menos días, dos a seis semanas o más de seis semanas, respectivamente. Las causas principales de las mielitis son las siguientes:

Clasificación de las enfermedades inflamatorias de la médula espinal

I. Mielitis vírica (cap. 33).
   A. Enterovirus (virus Coxsackie de los grupos A y B, poliomielitis, otros).
   B. Herpes-zoster.
   C. Mielitis del sida.
   D. Virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), herpes simple.
   E. Rabia.
   F. Arbovirus-flavivirus (japonés, del oeste del Nilo, etc.).
   G. HTLV-1 (paraparesia espástica tropical).
II. Mielitis secundaria a enfermedades bacterianas, micóticas, parasitarias y granulomatosas primarias de las meninges y la médula espinal (cap. 32).
   A. *Mycoplasma pneumoniae*.
   B. Enfermedad de Lyme.
   C. Mielitis piógena.
      1. Absceso y granuloma epidurales agudos.
      2. Absceso de médula espinal.
   D. Mielitis tuberculosa (cap. 32).
      1. Enfermedad de Pott con compresión de médula espinal.
      2. Meningomielitis tuberculosa.
      3. Tuberculoma de la médula espinal.
   E. Infecciones parasitarias y micóticas que producen granuloma epidural, meningitis localizada o meningomielitis y absceso, en especial determinadas formas de esquistosomiasis.
   F. Mielitis sifilítica (cap. 32).
      1. Meningorradiculitis crónica (tabes dorsal).
      2. Meningomielitis crónica.
      3. Sífilis meningovascular.
      4. Meningitis granulomatosa que incluye paquimeningitis espinal crónica.
   G. Mielitis sarcoide (cap. 32).
III. Mielitis (mielopatía) de tipo inflamatorio no infeccioso (cap. 36).
   A. Mielitis posinfecciosa y posvacunal.
   B. Esclerosis múltiple (MS) progresiva recidivante aguda y crónica.
   C. Mielitis necrosante subaguda y enfermedad de Devic.
   D. Mielopatía con lupus eritematoso u otras formas de conjuntivopatías y anticuerpos antifosfolípidos.
   E. Mielopatía y poliomielitis paraneoplásicas (cap. 31).

A partir de esta lista resulta evidente que se encuentran bajo consideración muchas enfermedades diferentes no del todo relacionadas, y que tal vez la descripción general no puede abarcar esa diversidad de procesos patológicos. En general, algunas de las causas más comunes son mielitis por esclerosis múltiple y cuadros posinfecciosos; este dato fue confirmado en la serie elaborada por de Seze y colaboradores. Después de descartar mielopatía o traumatismo compresivos se advirtió que 34 personas tenían esclerosis múltiple, cinco un cuadro posinfeccioso y cinco infarto medular; Nowak y colaboradores señalaron una distribución similar. Muchas de las mielitis se exponen en otras partes de este texto cuando se traten las enfermedades de las que forman parte. En este punto sólo es necesario comentar las categorías principales y describir algunos de los subtipos más frecuentes.

Mielitis por virus (Consultar cap. 33)

Los enterovirus, como el virus Coxsackie y el de la poliomielitis, el herpes-zoster, los arbovirus (como el del Nilo occidental y el de la encefalitis equina) y el del sida, son causas frecuentes de este trastorno. Los enterovirus tienen afinidad particular por neuronas de las astas anteriores de la médula y un núcleo motor del tallo encefálico (son neurotrópicos y originan un cuadro que en forma genérica ha sido llamado *poliomielitis*); por su parte, el virus herpes-zoster tiene afinidad por los ganglios de la raíz dorsal; en estos casos las alteraciones de la función se localizan en neuronas motoras y sensitivas, respectivamente, y no en los haces medulares. En la actualidad el virus del Nilo occidental también muestra propensión a lesionar neuronas del asta anterior. El inicio de estos trastornos es agudo y tiene las características de una meningomielitis febril (cap. 33). Aunque existen síntomas generales y cutáneos (en el caso del zoster), el de mayor importancia es el trastorno del sistema nervioso. El individuo sufre los efectos inmediatos de la destrucción de células nerviosas y la mejoría ocurre casi siempre conforme se recuperan las neuronas trastornadas. Más tarde durante la vida, al sobrevenir la pérdida neuronal del envejecimiento en las astas anteriores y los ganglios de la raíz dorsal, se puede incrementar la pérdida de fuerza en los músculos originalmente debilitados por la poliomielitis ("síndrome pospolio", pág. 1104).

Se han informado ejemplos un poco raros de mielitis causadas por virus del herpes simple (HSV de los tipos 1 y 2), virus de la varicela-zoster (VZV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV) y virus SV70 (conjuntivitis epidémica), algunos en pacientes con estado de inmunodeficiencia, sobre todo sida. Esta situación es más compleja desde el punto de vista clínico, ya que la mayor parte de esos agentes también puede producir una variedad posinfecciosa de mielitis, que se describe más adelante en este capítulo y se mencionó en los apartados 33 y 36. En las infecciones producidas por el HSV del tipo 2 también puede haber radiculitis lumbosacra aguda con retención urinaria, y en las producidas por VZV el cuadro es el de la ganglionitis sensitiva, vasculitis o encefalitis. En unos cuantos casos de mielitis-zoster se encuentran pruebas de necrosis inflamatoria extensa de la médula espinal con afección de las vías sensitivas y motoras. En otras palabras, en ocasiones los trastornos simulan los síndromes parapléjico agudo y transversal cuadripléjico o de panmielitis de tipo no vírico. El herpes-zoster es el mejor ejemplo. La pleocitosis de líquido cerebroespinal (CSF) y el aislamiento del DNA vírico por la reacción en cadena de polimerasa o por cultivo directo del CSF confirman el diagnóstico de infección vírica primaria, como se expone en el capítulo 33 (Dawson y Potts).

Existen otras formas raras de reacciones poliomielíticas de causa no identificada, aunque al parecer vírica. Un trastorno de esta clase se manifiesta como meningomielitis febril aguda que deja paralizadas y flácidas todas las extremidades pero incólume el tallo cerebral, y que afecta el diafragma en grado variable. Varios de estos pacientes albergaron un carcinoma o enfermedad de Hodgkin y la afección resultó ser más parecida a la de la infección vírica poliomielítica que a la de los síndromes paraneoplásicos ordinarios. Asimismo, los autores han atendido pacientes con destrucción de neuronas del asta anterior, al parecer por ataque de un enterovirus distinto del de poliomielitis (véase fig. 33-3, pág. 650).

Se ha reportado que en la llamada rabia tranquila (a diferencia de la encefalopatía por rabia "furiosa") ocurre un ataque de la sustancia blanca con parálisis sensitiva y motora por debajo del lugar

de una lesión —al igual que en una infección transmitida por la mordedura de un mono— debido al llamado *virus B*. Sin embargo, se trata de casos muy raros; por el contrario, es más común la mielopatía vírica del sida y de la infección por HTLV-1. Con estas excepciones, es posible afirmar que cualquier mielitis que se expresa intrínsecamente por disfunción de los haces motores y sensitivos al final resulta no tener origen vírico sino pertenecer a alguno de los cuadros patológicos de la categoría III (no infeccioso, inflamatorios) de la clasificación anterior. La mielopatía vacuolar peculiar del sida y la de las infecciones por HTLV en humanos se describen más adelante y en el capítulo 33.

Mielopatía vacuolar con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (véase también pág. 646) Esta nueva entidad clínica y patológica surgió conforme se aclaraba la neurología del sida. Su frecuencia es impresionante: 20 de 89 casos sucesivos de sida en los que se efectuó examen de necropsia (Petito y col.). Muchas veces los síntomas y signos clínicos de enfermedad de la médula espinal quedan ocultos por una neuropatía o uno o más trastornos cerebrales que complican el sida, ya sea a causa del HIV o de la infección por un microorganismo oportunista (enfermedad por CMV, toxoplasmosis, etc.). En cinco casos graves de mielopatía vacuolar de la serie de Petito se observó debilidad de una pierna o una pierna y un brazo, a menudo asimétrica, que se desarrolló durante un periodo de semanas, y a la cual se añadieron signos de afección de las vías sensitivas y un trastorno esfinteriano. En etapas tempranas es común la aparición de ataxia sensorial. En el CSF se observa un pequeño número de linfocitos, ligera elevación de las proteínas y en ocasiones células gigantes aberrantes.

La sustancia blanca de la médula espinal está vacuolada, de manera más grave en los segmentos torácicos. Los cordones (funículos) posterior y lateral están afectados de manera difusa. Los axones se dañan un poco menos que las vainas de mielina y se encuentran macrófagos cargados con lípidos en abundancia. En algunos casos se observan lesiones vacuolares similares en el encéfalo. Aunque las lesiones de la médula espinal se parecen a las de la degeneración combinada subaguda, las concentraciones de ácido fólico y vitamina B_{12} son normales. Se observó una lesión similar en uno de los casos de los autores de lupus eritematoso crónico.

Con frecuencia se presentan al mismo tiempo las características de demencia por sida o alguna de varias neuropatías presentes en etapas intermedia y avanzada de la enfermedad (cap. 33). Al parecer los medicamentos antirretrovíricos que retrasan la evolución del sida tienen poco efecto sobre la mielopatía y sólo son efectivos como tratamiento sintomático de la espasticidad.

Paraparesia espástica tropical causada por el virus linfotrópico T humano del tipo I Las mieloneuropatías tropicales llamaron la atención de los neurólogos hace 50 años gracias a las observaciones y los escritos de Cruickshank. Sin embargo, sólo en los últimos años se descubrió una enfermedad infecciosa e inflamatoria crónica de la médula espinal causada por el retrovirus linfotrópico T humano del tipo I (HTLV-I) y se establecieron las conexiones con la mielitis tropical. Las implicaciones clínicas de este descubrimiento son muchas y abarcan incluso las enfermedades desmielinizantes y hasta las degenerativas.

Se han reportado casos de esta enfermedad en las islas del Caribe, el sur de Estados Unidos, sur de Japón, África y Sudamérica. El cuadro clínico es de paraparesia progresiva lenta con aumento de los reflejos tendinosos y signos de Babinski; el trastorno del control esfinteriano suele ser un cambio temprano. Las características habituales son parestesias, reducción de las sensaciones vibratoria y posicional y ataxia. Unos cuantos pacientes experimentan polineuropatía acompañante, como en los casos iniciales de Cruickshank. Por lo regular están indemnes las extremidades superiores (salvo en lo que respecta a los reflejos tendinosos intensificados), así como los elementos cerebrales y del tallo cerebral.

El CSF contiene pequeñas cantidades de linfocitos tipo T (10 a 50 por milímetro cúbico) y concentraciones normales de proteínas y glucosa, y mayores de lo normal de IgG con anticuerpos contra el HTLV-I. El diagnóstico se confirma al identificar en el suero los anticuerpos contra el virus. En la MRI se observan médula espinal muy delgada y lesiones en la sustancia blanca cerebral subcortical. El estudio neuropatológico comprueba la presencia de mielitis inflamatoria con lesiones espongiformes, desmielinizantes y necróticas focales, infiltrados perivasculares y meníngeos de células inflamatorias y destrucción focal de la sustancia gris. Las columnas posteriores y haz corticoespinal son los sitios más afectados por la enfermedad, sobre todo la médula espinal torácica. Se sospecha (aunque no se ha confirmado) que la enfermedad es causada por el efecto citotóxico de la infección vírica, aunque otra posibilidad es la lesión de origen autoinmunitario.

Debido a la lenta progresión, el cuadro clínico puede confundirse con el de la paraplejía espástica progresiva hereditaria, enfermedad esporádica de neurona motora o la fase crónica de esclerosis múltiple. También guarda similitudes con la mielopatía por sida descrita antes, si bien otras características de la infección por HIV están ausentes. La paraparesia espástica tropical y el HTLV-I también deben considerarse en la categoría de enfermedades víricas (pág. 647). Se han reportado algunos casos aislados de mejoría con la administración intravenosa de concentrado de globulina gamma, pero los resultados son inconstantes y en dos de los pacientes de los autores no se obtuvo efecto alguno con ese esquema.

Mielitis secundaria a enfermedades bacterianas, micóticas, parasitarias y granulomatosas

Esta enfermedad de la médula espinal rara vez ofrece dificultades para el diagnóstico. El CSF suele ser el indicador de la causa. En la mayoría de los casos la reacción inflamatoria de las meninges raquídeas es sólo una manifestación de un proceso patológico generalizado (sistémico). La lesión espinal afecta sobre todo la piaaracnoides (leptomeningitis), duramadre (paquimeningitis) o el espacio epidural, en foma de un absceso o granuloma; en este último caso, la lesión de la médula espinal se debe a compresión e isquemia. En algunas formas agudas se afectan de manera simultánea tanto la médula como las meninges, o en todo caso predominan las lesiones medulares. La meningitis espinal crónica puede afectar las arterias o venas piales, y a medida que los vasos inflamados se trombosan sobreviene infarto (mielomalacia) de la médula espinal. La inflamación meníngea crónica puede generar fibrosis pial constrictiva progresiva (la llamada aracnoiditis espinal), que estrangula a la médula espinal. En ciertos casos se dañan de manera progresiva las raíces nerviosas espinales, en especial las lumbosacras, que tienen una exposición meníngea prolongada. Las raíces posteriores, que entran en el espacio subaracnoideo cerca de las vellosidades aracnoideas (sitio en el que se resorbe el CSF), tienden a experimentar una lesión de mayor magnitud que las anteriores (como sucede en la tabes dorsal). Resulta interesante que muchos casos de meningitis espinal crónica se mantienen asintomáticos hasta que se dañan la médula espinal o sus raíces nerviosas.

La mielitis causada por el agente de la neumonía atípica (*Mycoplasma pneumoniae*, muy rara) se considera una enfermedad posinfecciosa inmunológica, como se describe en la página 601. Sin embargo, se han encontrado porciones de DNA de ese microorganismo en el CSF muy al principio de la enfermedad (por medio de la reacción en cadena de la polimerasa), lo que sugiere más bien una infección directa de la médula espinal (cap. 32). Se desconoce si el tratamiento antibiótico altera la evolución de la enfermedad.

La *mielitis sifilítica* se expone en la página 618. Son raros los *abscesos bacterianos de la médula espinal* (mielitis bacteria-

na aguda, sobre todo en comparación con los abscesos espinales epidurales) y apenas se comienza a identificar por medio de MRI. En ocasiones se detecta una sola metástasis piógena, pero es más común hallar propagación desde un sitio quirúrgico contiguo, e infectado, o una conexión fistulosa con un absceso pararraquídeo superficial o una infección distante y bacteriemia ulterior. Como se comentó, el *absceso* y el *granuloma epidural espinal* son los representantes más notables de este grupo.

Mielitis por sarcoide (véase también la página 613) El cuadro inicial de los granulomas *sarcoides* puede ser el de una o más masas intramedulares, como en los señalamientos de Levivier y colaboradores. En la experiencia de los autores, la lesión granulomatosa (focal o multifocal) remeda un trastorno desmielinizante en cuanto a su tendencia a la recidiva y remisión, y por su respuesta notable pero inconstante a los corticoesteroides (página 614). De acuerdo con los autores, es típica la presencia de paraparesia ascendente asimétrica y las alteraciones de la vejiga. Por lo general, hay sarcoidosis diseminada y anormalidades en el CSF (aumento de las células y proteínas); también se han reportado casos de sarcoide limitado a la médula espinal antes de que aparecieran signos clínicos en el tórax (la CT de tórax evidencia casi siempre adenopatía hiliar). La mayor concentración de IgG en el CSF y la presencia de bandas oligoclonales son características pero no constantes de los casos de neurosarcoidosis; con frecuencia también hay histiocitos activados. El uso de las cifras de la enzima conversora de angiotensina (ECA) en CSF para diferenciar entre sarcoidosis y esclerosis múltiple se enfrenta con el problema de la inexistencia de valores normales para esta prueba; sin embargo, se considera que están elevadas en dos terceras partes de los casos de sarcoidosis. Las MRI son anormales, y el cono u otras zonas medulares indican lesiones en su interior. Sin embargo, el signo característico es el mayor realce de la imagen de las meninges (multifocal-subpial nodular) comparada con la de la lesión medular o las raíces nerviosas, cuadro que en cierta medida remeda al de la infiltración meníngea por neoplasia. El diagnóstico se confirma con la obtención de un fragmento de un ganglio linfático mediastínico o por el método menos conveniente de extracción de un fragmento de las meninges raquídeas y la médula subpial afectada.

Algunas veces otros trastornos granulomatosos raros han resultado efecto de una mielopatía intrínseca o, más a menudo, extrínseca compresiva, como brucelosis, xantogranulomatosis y granuloma eosinófilo. Se puede sospechar el diagnóstico si la enfermedad general es manifiesta, pero en algunos casos sólo la histología del ejemplar quirúrgico revela el proceso subyacente.

Absceso epidural espinal Este trastorno es de gran importancia porque suele pasar inadvertido o se confunde con otra enfermedad (lo que genera consecuencias negativas). Afecta a niños y adultos. Existen muchas fuentes posibles de infección del espacio epidural. El agente etiológico más frecuente es *Staphylococcus aureus*, seguido por estreptococos, bacilos gramnegativos y microorganismos anaerobios (en ese orden). La infección se disemina en el espacio epidural de la médula espinal o cuerpo vertebral a partir de una lesión en la espalda (por lo general inocua), furunculosis u otra infección de la piel, una herida o bacteriemia. Esto produce osteomielitis que se propaga hacia el espacio epidural. En ocasiones la extensión alcanza un disco intervertebral y lo infecta. Una causa frecuente es la septicemia del toxicómano después de utilizar agujas sucias o jeringas contaminadas. En otros casos, los microorganismos se introducen hasta el espacio epidural durante la operación de médula o en casos más raros a través de punción lumbar durante la anestesia medular o epidural o inyección epidural de corticoesteroides o algún otro medicamento. En este último caso el absceso se localiza por arriba de las raíces lumbares y sacras. En caso de *absceso epidural de la cola de caballo*, el dolor en la espalda puede ser muy intenso y los síntomas neurológicos mínimos, a menos que la infección avance hacia arriba hasta alcanzar la porción lumbar superior y los segmentos torácicos de la médula.

Al principio el proceso supurativo se acompaña sólo de fiebre y dolor en el dorso, casi siempre intenso; uno o varios días después aparece dolor radicular en la mayoría de los casos. Algunas veces hay cefalea y rigidez de la nuca; más a menudo el paciente sufre dolor persistente y se resiste a mover el dorso. Después de varios días se inicia una paraparesia o paraplejía de progreso rápido, junto con pérdida de la sensibilidad en las partes más bajas del cuerpo y parálisis esfinteriana. La percusión de la columna vertebral desencadena hipersensibilidad sobre el sitio infectado. En la exploración se identifican todos los signos de una lesión transversa completa o parcial de la médula, a veces con elementos de choque espinal si la parálisis evoluciona con rapidez, lo que es muy raro. El CSF obtenido por punción lumbar contiene un número relativamente pequeño de leucocitos (por lo general, menos de 100 células por milímetro cúbico), de tipo polimorfonuclear y linfocitos, salvo que la aguja haya penetrado el absceso, en cuyo caso se extrae pus. El contenido proteínico es grande (100 a 400 mg/100 ml o más), pero las cifras de glucosa son normales. Algunos datos importantes para el diagnóstico son incremento de la velocidad de eritrosedimentación y leucocitosis periférica de neutrófilos (que a menudo no se les concede gran importancia) (Baker y col.).

Tratamiento Los signos clínicos exigen de inmediato una MRI (fig. 44-2) o CT, esta última de preferencia con mielografía, para demostrar la presencia del absceso y detectar su gravedad. Si no se practica laminectomía y drenaje quirúrgico lo más pronto posible antes de que comience la parálisis, la lesión medular —que en parte proviene de la isquemia (compresión de venas, principalmente)— se torna más o menos irreversible. Como medida inicial se recomienda administrar dosis vastas de antibióticos de amplio espectro y basar el tratamiento en los datos de cultivo del material del absceso o la sangre o en el supuesto origen de las bacterias. En muchos casos el absceso epidural de la cola de caballo sin signos neurológicos puede tratarse sólo con antibióticos, aunque algunos cirujanos prefieren el drenaje, que debe efectuarse si se desarrolla osteomielitis. Cuando la anomalía primaria es la osteomielitis de un cuerpo vertebral, la extensión epidural puede afectar sólo unas cuantas raíces sensitivas y motoras de la médula, y dejar intactos los fascículos largos y otros elementos intramedulares. En algunos casos de abscesos medulares cervicales las principales anomalías neurológicas son cuello rígido, fiebre y debilidad de los músculos deltoides y bíceps. Después de destacar la urgencia del tratamiento, hay situaciones de abscesos epidurales pequeños que no comprimen la médula, y su extensión se limita a uno o dos niveles, razón por la cual los autores no han practicado una intervención quirúrgica sino que han administrado antibióticos solos. Es importante continuar durante varias semanas la antibioticoterapia y explorar al paciente en intervalos regulares, así como practicar en forma seriada estudios de MRI de la región afectada.

Incluso después de que se obtengan buenos resultados aparentes con el drenaje y la antibioticoterapia de un absceso epidural, puede surgir un síndrome de compresión medular incompleta de evolución lenta y estabilización ulterior, resultado de una reacción fibrosa y granulomatosa en el sitio quirúrgico. Resulta difícil distinguir entre esa tumoración inflamatoria y un absceso epidural residual —incluso mediante estudio de MRI con intensificación—, pero la fiebre persistente, la leucocitosis y el aumento de la segmentación eritrocítica sugieren drenaje incompleto del absceso.

También se han reportado infecciones bacterianas *espinales subdurales*, que desde el punto de vista clínico son indistinguibles de las epidurales. La mielografía de CT ofrece indicios al respecto, ya que la lesión subdural presenta un borde menos definido y una extensión vertical mayor. También es posible diferenciarlas en las imágenes de MR axiles. Las infecciones epidurales

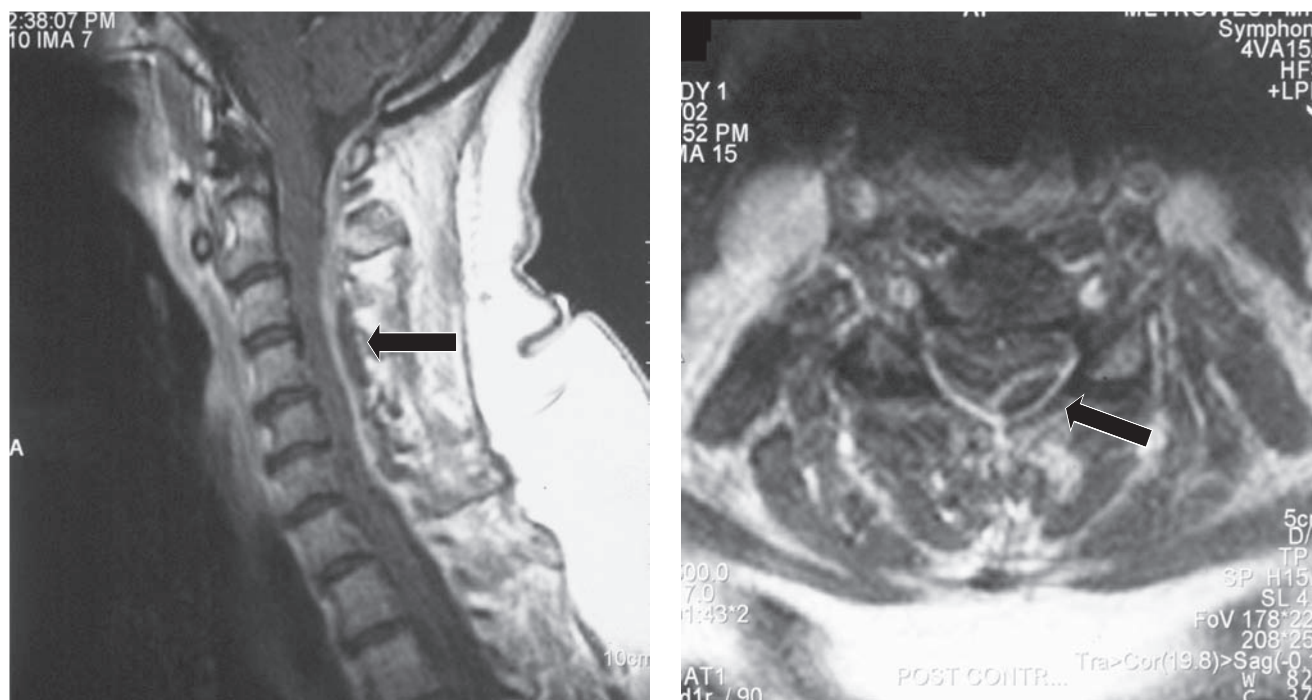


Figura 44-2. MRI de un absceso epidural espinal que comprimió la porción dorsolateral de la médula cervical. Imágenes con realce de gadolinio en T-1. Imágenes sagital (*izquierda*) y axil (*derecha*). El cúmulo piógeno destaca en la periferia y abarca varios segmentos; se le señala con flechas.

y subdurales ocultas a causa del diagnóstico tardío o tratamiento insuficiente pueden evolucionar a meningomielitis adherente crónica.

También pueden producirse en el espacio epidural *infecciones piógenas subagudas* y *granulomatosas* (tuberculosas, micóticas), como se menciona en seguida.

Absceso de médula espinal Hart describió esta entidad por primera vez en 1830, y aunque rara, para 1994 se habían informado 73 casos (Candon y Frerebeau). En algunos de ellos se registró una infección bacteriana generalizada, septicemia o endocarditis; otros, un absceso contiguo en la piel o los tejidos subcutáneos, con una fístula hacia la médula espinal a través de un agujero intervertebral. El absceso de médula espinal es una complicación rara de la disrafia espinal o de un trayecto fistuloso abierto originado durante el desarrollo. Los síntomas son indiferenciables de los del absceso epidural, es decir, dolor espinal y radicular seguido por parálisis sensitiva y motora; los datos del CSF también son los mismos. Woltman y Adson describieron el caso de un individuo en el que el drenaje quirúrgico de un absceso intramedular encapsulado favoreció la recuperación; por su parte, Morrison y colaboradores informaron un caso semejante, producido por *Listeria monocytogenes*, que se drenó con buenos resultados y en el que se suprimió la infección meníngea mediante la administración de ampicilina y cloranfenicol. La MRI es el procedimiento diagnóstico más útil.

Osteomielitis espinal tuberculosa (enfermedad de Pott) En los lugares donde la tuberculosis es endémica también es frecuente la osteítis fímica de la columna con cifosis (enfermedad de Pott). Afecta sobre todo a niños y adultos jóvenes. La osteomielitis es el resultado de la reactivación de la tuberculosis por propagación hematógena. La endarteritis infecciosa origina necrosis ósea y colapso del cuerpo de una vértebra torácica o lumbar superior (con menor frecuencia cervical), lo que da lugar a la característica deformidad cifótica angulada (fig. 44-3); cualquier inestabilidad rotatoria adicional produce una giba. Casi todos los enfermos presentan manifestaciones de infección activa, como fiebre, sudor nocturno y otros síntomas generales; en todos los casos se acelera la velocidad de eritrosedimentación. En algunos pacientes surge mielopatía compresiva como consecuencia de la deformidad de la columna, pero es poco frecuente (como dato sorprendente) y el absceso tuberculoso epidural constituye la causa más común de compresión medular (véase más adelante). Un dato inquietante en cuanto a la enfermedad de Pott es el resultado excelente que se obtiene con estabilización externa de la columna y administración prolongada de fármacos antifímicos. Las operaciones de la columna aún generan controversia, pero resultan necesarias sólo en caso de deformidades profundas o mielopatía compresiva.

Mielitis tuberculosa El tuberculoma solitario de la médula espinal es muy raro como parte de una infección generalizada. Es más frecuente que de la vértebra infectada sobresalgan pus o tejido caseoso de granulación que originan compresión epidural de la médula (paraplejía de Pott, diferente de la enfermedad del mismo nombre). En ocasiones la meningitis tuberculosa causa arteritis pial e infarto de la médula espinal. También puede surgir paraplejía antes de que se diagnostique la meningitis tuberculosa. Todas las formas mencionadas de tuberculosis se han vuelto menos frecuentes en Estados Unidos y el occidente de Europa, pero aún se reportan casos nuevos a intervalos de años en personas cuya infancia transcurrió en la India o en África. En la página 611 se presentan comentarios adicionales.

Meningomielitis por hongos y enfermedades parasitarias Las meninges raquídeas pueden afectarse por gran variedad de agentes micóticos y parasitarios. Estas infecciones son raras y algunas están erradicadas en Estados Unidos o se limitan a ciertas regiones geográficas, sobre todo entre inmigrantes. Pueden invadir el espacio epidural *Actinomyces, Blastomyces, Coccidioides* y *Aspergillus* por los agujeros intervertebrales o como extensión desde un foco



Figura 44-3. MRI de enfermedad tuberculosa de Pott en la columna. Un signo característico es la deformidad angulada de la columna torácica. (Cortesía del Dr. Randall Edgell, New York University Medical Center.)

osteomielítico vertebral. De acuerdo con la experiencia de los autores, *Cryptococcus* —que produce meningoencefalitis y en muy pocas ocasiones granuloma cerebral— rara vez produce lesión medular. Pueden ocurrir metástasis hematógenas hacia médula o meninges espinales, en caso de blastomicosis o coccidioidomicosis. En ocasiones la infección equinocócica de la parte posterior del mediastino se extiende hacia el conducto raquídeo (espacio epidural) a través de los agujeros intervertebrales, lo cual comprime la médula espinal.

La *esquistosomiasis* (*bilharziasis*) es una causa reconocida de mielitis en el Lejano Oriente, África y Sudamérica. La médula espinal es blanco de las tres formas frecuentes de *Schistosoma: S. haematobium, S. japonicum* y *S. mansoni,* aunque en particular de esta última (pág. 627). Los huevecillos de los esquistosomas inducen una mielomeningorradiculitis granulomatosa. Las lesiones destruyen las sustancias gris y blanca, y los huevecillos contenidos en las arterias y las venas producen obstrucción e isquemia (Scrimgeour y Gajdusek). Menos a menudo la formación de un granuloma localizado da lugar a un síndrome de compresión medular y, rara vez, la enfermedad adopta la forma de una mielitis transversa aguda con necrosis masiva del tejido medular (Queiroz y col.). Muchos pacientes han señalado la presencia, en la etapa anterior de la mielopatía, de una "cercariosis cutánea" pruriginosa en el sitio de penetración del parásito. Los autores han estudiado los casos de dos pacientes en los que estaba infectada la médula espinal en las regiones torácica baja y lumbar unas tres semanas después de nadar en aguas contaminadas durante unas vacaciones en África. El CSF sólo presenta elevación ligera de las proteínas y la mielografía es normal. La eosinofilia sistémica y de CSF es muy variable y no se puede depender de ella para el diagnóstico. La administración de pracicuantel detiene la evolución de la enfermedad, pero el paciente puede quedar discapacitado.

Mielitis inflamatoria no infecciosa (mielitis transversa aguda y subaguda; consultar el cap. 36 sobre enfermedades desmielinizantes)

Los trastornos de médula espinal que pertenecen a esta categoría asumen la forma sobre todo de una leucomielitis, con arreglo a su efecto de desmielinización o de necrosis en los fascículos de la médula. Al parecer, el factor decisivo de su patogenia es la perturbación de la respuesta inmunitaria, en algunos casos causada por infecciones y en otros de tipo idiopático. Se inducen diversos síndromes clínicos y la enfermedad básica se clasifica en la mayor parte de las obras de texto bajo encabezados como *mielitis transversa aguda, mielitis posinfecciosa, mielitis posvacunal, esclerosis múltiple aguda* y *mielitis necrosante*. Aunque cada uno de estos trastornos puede afectar otras partes del sistema nervioso (más a menudo los nervios ópticos o el cerebro), muchas veces los únicos signos son espinales. La distinción entre las mielitis mencionadas o mielopatías es suficiente para justificar su clasificación separada, puesto que en la mayor parte de los casos se ajustan a la forma de evolución; empero, en cualquier material clínico y patológico de gran tamaño se reconocen casos transicionales que comparten los atributos clínicos y patológicos de más de una enfermedad.

Mielitis posinfecciosa y posvacunal Los aspectos característicos de estas enfermedades son: a) su relación temporal con ciertas infecciones víricas o vacunaciones (pág. 791), b) signos neurológicos que duran varios días y c) evolución monofásica temporal, esto es, un solo ataque de varias semanas de duración con grados variables de recuperación y sin recurrencias. Estas anomalías afectan la médula espinal y el encéfalo; en este caso, el nombre correcto para este proceso es *encefalomielitis diseminada aguda* (EMDA). De acuerdo con las características clínicas de la encefalomielitis diseminada posinfecciosa y la encefalomielitis alérgica en un modelo experimental animal, la mielitis posinfecciosa es de origen inmunitario, reflejo de un ataque que se limita en cierto grado a la mielina de la médula (cap. 36).

El antecedente común en tales casos es debilidad e insensibilidad de pies y piernas (con menor frecuencia manos y brazos) que surge en un lapso de días, o a veces más, y síntomas sensitivos que ascienden desde los pies hasta el tronco. Entre los signos tempranos frecuentes se encuentran las parestesias de pies y piernas. También es común observar perturbaciones esfinterianas y lumbalgia. La asimetría leve de síntomas y signos, el grado de sensibilidad en el tronco y el signo de Babinski caracterizan a la enfermedad como mielopatía y permiten diferenciarla de una polineuropatía de solución rápida (como el síndrome de Guillain-Barré). Puede aparecer lumbalgia de grado variable, cefalea y rigidez del cuello. Casi en la mitad de los pacientes los autores identifican una enfermedad infecciosa reciente, por lo común algún síndrome de

la parte alta de las vías respiratorias muy frecuente, pero sin fiebre al momento en que inician los síntomas neurológicos. El trastorno evoluciona en el curso de días, a veces en uno solo o incluso en una a dos semanas. A pesar de la denominación *mielitis transversa,* menos de la mitad de los sujetos muestra ataque "transverso" de la médula; más a menudo se advierte un síndrome corticoespinal o espinotalámico incompleto que ataca sobre todo un lado. Como se expone más adelante, después de que se manifiesta un solo episodio, es difícil diferenciar esta mielitis del primer ataque de esclerosis múltiple.

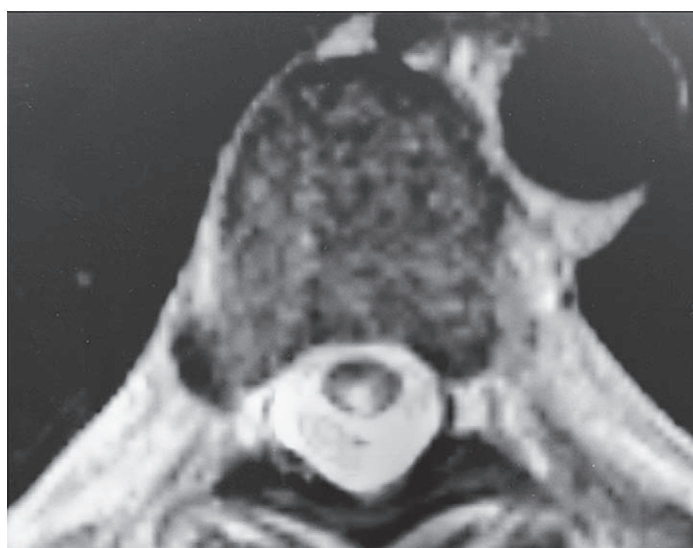
Casi siempre el CSF contiene linfocitos y otros mononucleares, a razón de 10 a 100 células por milímetro cúbico (a veces más), incremento leve de la cantidad de proteína y cifras normales de glucosa. Se pueden identificar sólo tres, cuatro o ninguna célula por milímetro cúbico, de modo que no se advierte con claridad el componente inflamatorio. Por lo común, no se detectan bandas oligoclonales. En la MRI de casi todos los casos atendidos por los autores se observan anormalidades moderadas de la señal T2 y realce leve con gadolinio que abarca dos a tres segmentos espinales. En esas regiones puede haber edema de la médula (fig. 44-4); sin embargo, los autores encontraron signos normales en la MRI de algunos de sus pacientes con mielitis leve y parcial.

En la experiencia de los autores son frecuentes las variantes clínicas del síndrome, que incluyen: cuadro parestésico casi puro con disfunción de la columna posterior y la situación contraria; paraparesia simétrica con analgesia por debajo del tronco pero sin ataque de la sensibilidad profunda (síndrome que por lo común se acompaña de infarto en la arteria espinal anterior); síndrome de pérdida sensitiva (hipoestesia) variable que abarca la pierna y muslo de un lado o ambos; mielopatía lumbosacra o sacra (síndrome del cono con analgesia "en silla de montar" y perturbaciones esfinterianas), y síndrome de Brown-Séquard parcial.

En épocas pasadas la mielitis posinfecciosa se observaba más a menudo en relación con los exantemas comunes (rubeola, roseola y varicela). Los signos neurológicos surgían en la etapa de disminución del exantema, a menudo con una recidiva leve de la fiebre. Se ha observado, como antecedente en la etapa previa a la mielitis aguda, la presencia de casi todas las enfermedades por virus de humanos, en un momento dado u otro; las más comunes son los grandes virus de DNA, como el de Epstein-Barr y el virus citomegálico, pero también se han detectado casos de hepatitis B, varicela y ataque de enterovirus y rinovirus. *Mycoplasma* tiene la peculiaridad de desencadenar la enfermedad, pero como se dijo antes, no se tiene la certeza de que ocasione infección directa y no una reacción inmunitaria posinfecciosa; la interpretación de los autores se inclina por una causa posinfecciosa. En muchos casos se parte de que existe un vínculo con una infección previa, aunque esto no ha sido corroborado. Solamente los vínculos con los virus de Epstein-Barr, citomegálico y *Mycoplasma* gozan de cierta confiabilidad debido a las regularidades de su aparición o la facilidad relativa con que se puede corroborar la existencia de una infección reciente mediante estudios serológicos. Por lo demás, la lista de infecciones previas es muy similar a la del síndrome de Guillain-Barré, con la ausencia notable de *Campylobacter jejuni*, que no ha ocasionado mielitis. Cabe suponer que la faringitis, la infección de vías respiratorias o la conjuntivitis, entre otras, con fiebre o sin ella, constituyen un elemento desencadenante de la mielitis si aparecen en los días anteriores o incluso dos a tres semanas antes de los síntomas neurológicos. La cefalea intensa con fiebre y la mielitis ulterior sugieren ataque de *Mycoplasma*, algún agente de influenza u otra neumonía atípica; las anormalidades en las pruebas de función hepática o la faringitis intensa con adenopatía cervical suelen denotar el ataque de virus de Epstein-Barr o con menor frecuencia infección por virus citomegálico.



A



B

Figura 44-4. MRI de mielitis posinfecciosa aguda en los planos sagital (*A*) y axil (*B*). Se observan cambios de la señal T2; otras imágenes mostraron intensificación leve después de la administración de gadolinio. La médula está un poco aumentada de tamaño en el lugar afectado.

Resulta más difícil entender los casos de mielitis (incluidos los demostrados mediante necropsia) en los que la enfermedad se desarrolla sin ningún antecedente aparente de infección. En ellos se desconoce hasta qué punto se trata de la fase abierta de la esclerosis múltiple del tipo descrito más adelante bajo el encabezado "Mielitis desmielinizante". De los numerosos casos con mielitis transversal referidos por los autores, menos de la mitad presenta otros signos de esclerosis múltiple después de 10 a 20 años (incidencia mucho más baja que la observada con neuritis óptica). Además, existe una *forma recidivante de mielitis*, desencadenada en ocasiones pero no siempre por una infección, que genera lesiones en otras partes del neuroeje y que, por tanto, guarda una relación ambigua con la esclerosis múltiple. Más adelante y en las páginas 778 y 791 se describe con más detalle la mielitis transversa aguda en relación con otras enfermedades desmielinizantes.

Los *cambios patológicos* asumen la forma de innumerables zonas subpiales y perivenulares de desmielinización con infiltraciones perivasculares y meníngeas de linfocitos y otros mononucleares, y la presencia de histiocitos pleomórficos junto a la adventicia y la microglia (página 772). Estos cambios, solos, no pueden diferenciarse con facilidad de los provocados por la esclerosis múltiple.

Tratamiento Una vez iniciados los síntomas es dudoso que, con excepción del tratamiento de soporte, tengan efectividad otras medidas terapéuticas. El impulso inicial del médico que asume un trastorno autoinmunitario es administrar grandes dosis de corticoesteroides, criterio al que se adhieren los autores pero sin total convencimiento. Quizá esa medida sea aconsejable, pero no existen pruebas de que ese tratamiento altere la evolución natural de la enfermedad. Los autores obtuvieron resultados diversos en varios pacientes a los que indicaron plasmaféresis y administración intravenosa de inmunoglobulina, medidas que resultaron en particular muy útiles en casos de inicio clínico explosivo.

En general, el pronóstico es mejor que lo que sugieren los síntomas iniciales. Casi siempre la enfermedad puramente mielítica mejora, algunas veces hasta un grado sorprendente, pero también hay ejemplos de secuelas graves y permanentes. El dolor en la región mediotorácica o el inicio grave repentino suelen indicar mal pronóstico (Ropper y Poskanzer). En varias ocasiones los autores confiaron en un buen pronóstico para la recuperación a largo plazo sin recaídas, para después presenciar una recrudescencia de otros síntomas en fechas ulteriores, lo que sugiere que la enfermedad original era esclerosis múltiple.

Mielitis desmielinizante (esclerosis múltiple aguda) Las lesiones de la esclerosis múltiple aguda que se manifiestan como mielitis comparten muchas de las características del tipo posinfeccioso, salvo porque sus signos clínicos evolucionan con mayor lentitud durante un periodo de una a tres semanas o más. También es incierta su relación con las infecciones previas, ausentes en la mayor parte de los casos registrados. Sólo la identificación de ataques ulteriores o lesiones adicionales detectadas por MRI o potenciales evocados indica que el cuadro básico es de desmielinización recurrente crónica, casi idéntico al tipo usual de esclerosis múltiple.

La expresión clínica típica de la mielitis desmielinizante es un adormecimiento que se extiende por uno o ambos lados del cuerpo desde los segmentos sacros hasta los pies, las superficies anteriores de los muslos y sobre el tronco, con debilidad coincidente de las piernas seguida por parálisis. A medida que el proceso avanza, también afecta la vejiga. Las alteraciones sensoriomotoras pueden extenderse y dañar los brazos; también puede demostrarse un nivel de alteración sensitiva en el tronco. Por lo regular, el CSF presenta linfocitosis leve, como en el caso de la variedad posinfecciosa, pero también puede ser normal. En el primer ataque quizá no se observen bandas oligoclonales. Bakshi y colaboradores han sugerido que en la mielitis por esclerosis múltiple los cambios en la MRI ocupan sólo unos cuantos segmentos espinales vecinos en comparación con lo observado en lesiones posinfecciosas, cuya extensión vertical es más larga; sin embargo, según la experiencia de los autores, se trata de un signo poco constante para la diferenciación. Por regla general, la esclerosis múltiple aguda espinal es relativamente indolora y afebril, y el paciente suele mejorar aunque con signos residuales. Los casos con un elemento necrótico, enfermedad de Devic y mielopatía necrótica subaguda pueden estabilizarse, pero después empeorar (véase adelante).

El diagnóstico diferencial debe incluir mielitis desmielinizante, tal como se menciona en el capítulo 36.

Tratamiento Como se describió para la esclerosis múltiple (pág. 787), los corticoesteroides pueden inducir regresión de los síntomas, algunas veces con recaídas si se interrumpe la medicación demasiado pronto (después de una a dos semanas). No obstante, otros pacientes no sufren reacción alguna y unos cuantos empeoran incluso mientras reciben la medicación. Se ha señalado que la plasmaféresis y la administración intravenosa de inmunoglobulina son medidas benéficas en algunos casos, en especial aquellos de inicio súbito (véase más adelante). Los autores han obtenido resultados demasiado variables con la plasmaféresis como para formular alguna interpretación al respecto.

Mielitis necrosante aguda y subaguda y enfermedad de Devic (pág. 781) Todo centro médico grande atiende algunos casos de este trastorno entre los muchos que se presentan con inicio agudo de cuadriplejía o paraplejía, pérdida de la sensibilidad y parálisis de esfínteres. Los signos neurológicos pueden manifestarse de manera tan precipitada que se asume una lesión vascular. En muchos otros casos la enfermedad evoluciona con más lentitud y de modo gradual en un lapso de meses o años (Katz y Ropper). Según los autores, uno de sus datos más típicos es la evolución "saltatoria", que es el mejor rasgo diferencial de otros cuadros, como un tumor intramedular. La mielopatía necrosante se diferencia de los tipos más frecuentes de mielitis transversa por la flacidez persistente y profunda de los miembros pélvicos (o escapulares si la lesión es cervical), arreflexia y atonía vesical, cuadro que indica necrosis amplia en un tramo vertical considerable de las sustancias gris y blanca de la médula. El cuadro no es el común de una lesión de médula espinal y por ello en ocasiones se le atribuye mal a un choque espinal o un cuadro por completo distinto, como el síndrome de Guillain-Barré.

La combinación de necrosis de médula espinal y neuritis óptica corresponde al síndrome descrito por Devic en 1894, llamado por él *neuromielitis óptica* (enfermedad de Devic, página 781). Casi todos los neurólogos aceptan que un síndrome clínico que afecta el nervio óptico y la médula espinal (por lo común sin necrosis) también puede ser causado por una encefalomielitis posinfecciosa y quizá con mayor frecuencia por esclerosis múltiple. Sin embargo, también cabe pensar en la enfermedad de Devic como una entidad diferente de la esclerosis, como se expone en el capítulo 36. Es posible deducir que la mielopatía necrótica subaguda sin neuritis óptica también puede resultar de esclerosis múltiple o incluso un cuadro posinfeccioso; la relación entre las entidades mencionadas es ambigua, como se expone en el capítulo 36.

En la mielopatía necrótica aislada y en la enfermedad de Devic, el CSF contiene escasos mononucleares, o incluso cientos de ellos por milímetro cúbico, y una mayor cantidad de proteínas, pero no suelen detectarse bandas oligoclonales. En algunos enfermos sólo se identifica incremento de la concentración de proteínas. Con mayor frecuencia que en la mielitis transversa posinfecciosa, la MRI denota cambios extensos de la señal y realce con gadolinio, que por lo común se extiende y abarca varios segmentos espinales (fig. 44-5). Un signo característico en los estudios de imagen realizados semanas después (o más) es la atrofia intensa de los segmentos afectados de la médula. El edema persistente de la región afectada sugiere más un tumor de la médula u otro tipo de inflamación,



Figura 44-5. MRI de mielopatía necrótica en una persona sin neuritis óptica. Meses más tarde se manifestó atrofia medular.

pero la duración del edema de la médula en casos de mielopatía necrótica no se ha logrado explicar. El electromiograma (EMG) realizado varias semanas después indica desnervación de algunos miotomas contiguos, manifestación del daño de la sustancia gris de tales segmentos. Es notable el hallazgo hecho por Lennon y colaboradores de un anticuerpo IgG sérico específico en la mitad de las personas con enfermedad de Devic. Ese anticuerpo se orienta contra los capilares del tallo encefálico y el cerebelo, pero aún falta definir su influencia en la patogenia de la enfermedad.

Como se mencionó, el signo característico observado por los autores en muchos de sus pacientes con mielopatía necrótica sin neuritis óptica consiste en una evolución subaguda y recidivante, por lo general con empeoramiento gradual caracterizado a veces por remisiones breves y limitadas. Las deficiencias neurológicas propias de la mielopatía necrótica (a diferencia de las mielitis desmielinizantes y posinfecciosas descritas antes) tienden a ser profundas y duraderas; en unos cuantos casos han alcanzado la etapa de tetraplejía flácida en término de semanas o meses.

En algunos estudios *post mortem* realizados en lapsos variables después del inicio de los síntomas la lesión resultó ser una mielitis necrosante con pérdida amplia del tejido de la médula espinal. Al parecer, en parte el perfil de la destrucción tisular es de infarto, es decir, no se limita a los bordes de las sustancias gris y blanca. A pesar de ello, en los bordes de las lesiones destructivas se detectan a menudo zonas de inflamación y desmielinización residuales. Por estas razones, los autores concuerdan con Hughes en la clasificación del trastorno dentro de las enfermedades desmielinizantes. Las lesiones más antiguas pueden dejar cavidades o colapsos en la médula espinal en un tramo vertical de 5 a 20 cm, con extensiones cónicas de necrosis al interior de la sustancia gris por arriba y por debajo del área de lesión transversa. En dos pacientes de los autores (que fallecieron muchos años después de comenzar la mielitis) se advirtieron cavidades y desmielinización antiguas así como lesiones de la sustancia blanca cerebral, datos típicos de la esclerosis múltiple. Ese tipo de casos destacan la relación "de traslape" entre los cuadros necrosantes y desmielinizantes. Como se mencionó en párrafos anteriores, los autores no han logrado una diferenciación sólida entre la mielopatía necrótica propia de la enfermedad de Devic y el cuadro idéntico que surge sin neuropatía óptica. Las lesiones del nervio óptico también corresponden a las de tipo desmielinizante. Los casos de mielopatía necrótica pura descritos por Greenfield y Turner, Hughes y en la serie de los autores (Katz y Ropper) reportan casos de pacientes de todas las edades y cualquier sexo.

Con el término mielitis necrótica subaguda, Foix y Alajouanine, y más tarde Greenfield y Turner, describieron un trastorno de varones adultos caracterizado por paraplejía amiotrófica de evolución progresiva durante varios meses. Después de algunas semanas surge, luego de la paraplejía espástica temprana, una de tipo flácido y arrefléctico. Tras la parálisis inicial se identifican pérdida de la sensibilidad, al principio disociada y a continuación completa, y pérdida del control de esfínteres. Las proteínas del CSF están muy elevadas, pero en él no hay células. Por lo anterior, este proceso se asemeja en muchas formas a la mielopatía necrosante subaguda. Los datos del estudio *post mortem* en dos de los pacientes de Foix y Alajouanine y muchos de los señalados posteriormente indican que la afección más grave se localiza en los segmentos lumbosacros. En las áreas afectadas hay necrosis intensa de las sustancias gris y blanca, con reacciones adecuadas de macrófagos y astrocitos. Sin embargo, se piensa que el signo característico es incremento en el número de vasos finos; sus paredes están engrosadas, con células y fibrosis ("angiodisplásicas"), aunque no hay oclusión del calibre interno. También las venas están engrosadas y rodeadas de linfocitos, mononucleares y macrófagos. Estos datos son difíciles de interpretar. Existe la posibilidad de que una trombosis venosa espinal forme parte de la patogenia, pero en un paciente atendido por Mair y Folkerts se observó sólo una vena espinal anterior con trombosis; en los casos publicados por Foix y Alajouanine no se detectaron vasos trombóticos. Los autores consideran que la existencia de oclusión venosa o de otros vasos no es convincente y tienden a compartir la opinión de Antoni y otros autores quienes, impresionados por el predominio del ataque de arterias y venas de grueso calibre, han reinterpretado tal proceso patológico como el de una malformación arteriovenosa (véase adelante). De mayor importancia, en casi todos los casos de mielopatía necrótica sin malformación vascular real, los cambios vasculares reflejan simplemente una respuesta neovascular a la necrosis. Sólo cuando los vasos agrandados y anormales abarcan la superficie y el parénquima vecino de la médula puede llamarse con propiedad al trastorno mielopatía de Foix-Alajouanine; los casos restantes corresponden al tipo inflamatorio-necrosante descrito en párrafos anteriores, en el que hay una respuesta neovascular secundaria a la necrosis.

En raras ocasiones se desarrolla un síndrome similar por *angitis necrosante o granulomatosa* idiopática, limitado a la médula (Caccamo y col.). En tales casos hay pleocitosis persistente y notoria y se logra cierta estabilización de la evolución clínica mediante administración de corticoesteroides. Uno de los pacientes atendido por los autores, que tenía mielitis necrosante subaguda similar que mejoró con los corticoesteroides, presentó mononu-

cleares en el CSF durante un año y falleció más tarde como consecuencia de hemorragias cerebrales inflamatorias. Se advirtieron múltiples oclusiones de vasos finos que rodeaban la médula espinal, y una *vasculitis* leve (Ropper y col.). Sólo en raras ocasiones la poliarteritis nudosa y la arteritis necrosante afectan la médula espinal.

Tratamiento En la experiencia de los autores, ninguno de los tratamientos emprendidos genera cambios notables en la enfermedad, pero otros tienen la impresión de que en casos individuales puede ser benéfica la administración de dosis elevadas de corticoesteroides, ciclofosfamida o la plasmaféresis, medidas que los autores no han dejado de aplicar en el tratamiento de sus pacientes.

Mielitis (mielopatía) con lupus eritematoso sistémico La presencia de mielopatía de evolución muy rápida o subaguda acompañada de lupus eritematoso sistémico obliga a considerar en el diagnóstico diferencial a la mielitis desmielinizante. Se presume que ésta se origina por microvasculitis de la médula espinal. Propper y Bucknall presentaron un caso similar y revisaron otros 44, de los que un paciente con lupus eritematoso desarrolló mielitis transversal después de algunos días. Se presenta dolor de espalda a la altura de la pérdida de sensibilidad, aunque los pacientes observados por los autores casi nunca manifestaron dolor. También es característica la presencia de pleocitosis y aumento de proteínas en el CSF. En la MRI se identifica inflamación segmentaria de la médula espinal. En el estudio *post mortem* de estos pacientes se reconoce vasculopatía diseminada de pequeños vasos con diferentes grados de inflamación y mielomalacia, y en casos más raros, mielopatía vacuolar.

Muchos casos, pero no todos, presentan anticuerpos antifosfolípidos; la relación de estos anticuerpos con la mielopatía es incierta (véase también pág. 735). La incidencia de mielopatía por lupus se desconoce, pero los autores atienden un caso cada pocos años.

Como se mencionó, en raras ocasiones surge mielitis con la esclerodermia (esclerosis sistémica) no descrita. Los autores de muchas publicaciones reconocen la dificultad de diferenciar entre las mielopatías de las diversas conjuntivopatías. En ocasiones se advierte una moderada respuesta a los corticoesteroides y otros fármacos inmunosupresores. Entre las manifestaciones más comunes de la esclerodermia están la mielopatía y la neuropatía, en particular la neuritis del trigémino.

Síndrome de Sjögren con mielopatía Además de las bien descritas gangliopatía de raíces posteriores y neuritis sensitiva, el síndrome de Sjögren también se acompaña de mielitis inflamatoria. En muchos casos el sujeto presenta síntomas manifiestos del síndrome mencionado (en particular el complejo seco) y en otros el diagnóstico se define con datos de estudios serológicos o al detectar la típica infiltración inflamatoria de las glándulas salivales menores (de las cuales se extrae un fragmento para biopsia, del labio). En muchos casos publicados la mielopatía remeda la mielitis de la esclerosis múltiple al grado de incluir episodios de neuritis óptica, como sucede con los pacientes descritos por Williams y colaboradores y con los de Seze y colaboradores. En varios casos esa supuesta mielitis de Sjögren es aguda, crónica o recidivante, y la MRI muestra cambios en la médula que podrían ser tomados como propios de la mielitis posinfecciosa o desmielinizante. La fórmula en el CSF varía, pero en términos generales no contiene bandas oligoclonales. Se sugiere utilizar prednisona y ciclofosfamida o clorambucil en el tratamiento.

Los autores no hacen planteamientos contundentes sobre esta entidad. Existe poco material patológico con base en el cual se pueda juzgar la "asociación" o vínculo, pero la presencia de otras lesiones inflamatorias del sistema nervioso central y periférico en la enfermedad de Sjögren vuelve factible la existencia de una mielitis. En mujeres ancianas con mielopatías poco comunes o con síntomas del complejo seco se justifican mediciones de anticuerpos (contra SS-A y SS-B) y quizá una nueva biopsia de glándulas salivales menores (en la unión de la mucosa y la epidermis en el labio inferior); sin embargo, quizá sea impráctico realizar métodos de tamizado en todos los casos, que por lo demás pueden sugerir esclerosis múltiple. Se desconoce si los datos de los autores en relación con la poca sensibilidad de los estudios serológicos en las personas con enfermedad de Sjögren y polineuropatía también son válidos en los enfermos de mielopatía (véase la página 1141).

Mielitis paraneoplásica En 1964, Mancall y Rosales fueron los primeros en mencionar la aparición de una mielitis necrótica subaguda junto con un carcinoma broncógeno. Desde esa fecha se han registrado docenas de casos, algunos relacionados con linfomas, pero se trata de casos raros. En la realidad, en sujetos con cáncer las metástasis intramedulares son una causa más común de mielopatía intrínseca que la propia enfermedad paraneoplásica, y por supuesto es mucho más frecuente una lesión compresiva. El síndrome clínico consiste en pérdida de la función motora y después de vías sensitivas de evolución rápida e indolora, a menudo con alguna perturbación de esfínteres. Los estudios de imagen muestran un área en que cambia la señal T2 en la columna o puede haber signos normales. Esto contrasta con la imagen de realce nodular de una metástasis intramedular o del ataque metastásico extradural con compresión medular. El problema importante de compresión de la médula por metástasis provenientes del espacio epidural se expone más adelante en este capítulo.

El CSF puede contener unas cuantas células mononucleares y proteínas muy aumentadas, pero en otros casos es normal. Las lesiones son de tipo necrótico y afectan tanto a la sustancia gris como a la blanca, si bien esta última es la más afectada. Hay pocas o nulas pruebas de una lesión infecciosa inflamatoria o isquémica, puesto que los vasos sanguíneos, salvo una formación modesta de manguitos de células mononucleares, son por lo demás normales. No son visibles células tumorales en CSF, meninges o tejido de la médula espinal y no se ha podido aislar ningún virus. A diferencia de lo que ocurre en muchos de los trastornos neurológicos paraneoplásicos, no existen marcadores diagnósticos en el terreno de los anticuerpos antineurales. Al parecer, tal mielopatía no es componente del espectro de encefalitis-neuropatía vinculada con anti-Hu.

En algunos casos de mielopatía paraneoplásica los cambios degenerativos son crónicos, confinados a los funículos (cordones) posteriores y laterales, y a menudo acompañados de pérdida difusa de células cerebrales de Purkinje. Este último síndrome posee una relación elevada desproporcionada con el carcinoma ovárico, pero también se ha observado en el carcinoma de otros tipos y en la enfermedad de Hodgkin. Todos los casos informados de este tipo han terminado con la muerte; los esteroides y la plasmaféresis carecen de utilidad. Se sabe de un tipo especial y raro de destrucción de las células del asta anterior de origen paraneoplásico que aparece junto con linfomas, el cual se describe con más detalle en el capítulo 31, dentro de los síndromes paraneoplásicos.

Neuronitis espinal subaguda Whitely y colaboradores han llamado la atención sobre una forma rara pero muy particular de encefalomielitis de causa no identificada, caracterizada desde el punto de vista clínico por rigidez tónica y sacudidas mioclónicas intermitentes de los músculos del tronco y las extremidades, y por espasmos dolorosos de esos músculos inducidos por los estímulos sensitivos o emocionales. Se identifican signos de afección del tallo cerebral en las etapas ulteriores de la enfermedad, que suele ser progresiva durante un periodo de varias semanas, meses, un año o más; a pesar de ello, los pacientes conservan el conocimiento. Sin embargo, en los casos observados por los autores, por lo regular hubo "confinamiento" a algunos segmentos medulares contiguos, por lo común de la zona superior del abdomen e inferior del tórax. Los datos del CSF suelen ser normales o indicar linfocitosis leve

y un mayor contenido de proteínas; quizá se trate de la misma enfermedad descrita antes por Campbell y Garland con el nombre de *neuronitis medular mioclónica aguda* y más tarde por Howell y colaboradores, como se señala en la página 89. Es importante partir de bases empíricas para diferenciar este trastorno del síndrome de *actividad continua de fibras musculares*, planteado por Isaacs, y del síndrome de *hombre rígido* (véase la página 1279) y el tétanos focal. Este último no tiene la naturaleza mioclónica ni la evolución progresiva de la neuronitis medular y, por supuesto, surge después de una infección por clostridios.

El impacto del proceso patológico tiene lugar sobre la porción cervical de la médula espinal. Los datos principales consisten en pérdida generalizada de neuronas internunciales con células del asta anterior relativamente indemnes, neuronofagia de las neuronas internunciales, gliosis reactiva y proliferación microglial, formación de manguitos linfocíticos francos sobre los vasos sanguíneos pequeños e inflamación meníngea escasa. Es menos notable la afección de la sustancia blanca.

No se ha precisado la fisiopatología de la rigidez en estos casos, pero puede deberse a la alteración de la función (o destrucción) de las células de Renshaw, con liberación de reflejos miotáticos tónicos (Penry y col.). Los espasmos dolorosos y las disestesias se relacionan en cierta medida con lesiones neuronales de las astas posteriores de la médula espinal y los ganglios de la raíz dorsal. Whitely y Lhermitte y colaboradores han planteado que los casos en cuestión quizá constituyan una forma rara y poco conocida de mielitis vírica.

Las sacudidas mioclónicas de los músculos del tronco y las extremidades en una distribución focal o segmentaria quizá se deben a lesión neuronal limitada a la médula espinal. Los autores han atendido varios de esos casos, por lo regular con mioclonías regionales en el abdomen o tórax en individuos por lo demás sanos, sin lograr establecer la causa. El CSF es normal. La combinación de anticonvulsivos y fármacos antiespásticos puede suprimir el mioclono de manera parcial, y en algunos enfermos la inyección local de toxina botulínica mejora los síntomas. En unos cuantos enfermos se presenta un síndrome que consiste en complicación de la angiografía de arteria vertebral o espinal (véase adelante). Se ha planteado la posibilidad de una variedad paraneoplásica (no del tipo de hombre rígido), como ocurrió en el caso descrito por Roobol y colaboradores, pero no se ha dilucidado del todo su naturaleza.

ENFERMEDADES VASCULARES DE LA MÉDULA ESPINAL

En comparación con el encéfalo, la médula espinal es un sitio infrecuente para enfermedades vasculares. Blackwood, en una revisión de 3 737 necropsias en el *National Hospital for Nervous Diseases* de Londres, en el periodo de 1903 a 1958, encontró sólo nueve casos, pero en los hospitales generales, como el de los autores, la incidencia (sobre bases clínicas) es un tanto mayor. Las arterias espinales no son susceptibles a la ateroesclerosis y rara vez albergan émbolos. De todos los trastornos vasculares de esa patología, los únicos que se producen con regularidad son infartos, hemorragias y malformaciones arteriovenosas, pero son raros en comparación con la mielitis desmielinizante o la compresión por un tumor. En la actualidad, casi todos los casos se relacionan con procedimientos quirúrgicos de la aorta, con frecuencia de la porción torácica, cuando ésta se pinza durante algún tiempo. La comprensión de esas anormalidades exige ciertos conocimientos acerca del riego sanguíneo de la médula espinal.

Anatomía vascular de la médula espinal El riego sanguíneo de la médula espinal proviene de una serie de vasos segmentarios originados en la aorta y en ramas de las arterias subclavia e iliaca interna (fig. 44-6). Las ramas más importantes de la subclavia son las arterias vertebrales, cuyas ramas segmentarias forman los orígenes rostrales de las arterias espinales anterior, mediana, posterior y lateral, y constituyen el riego sanguíneo principal de la médula

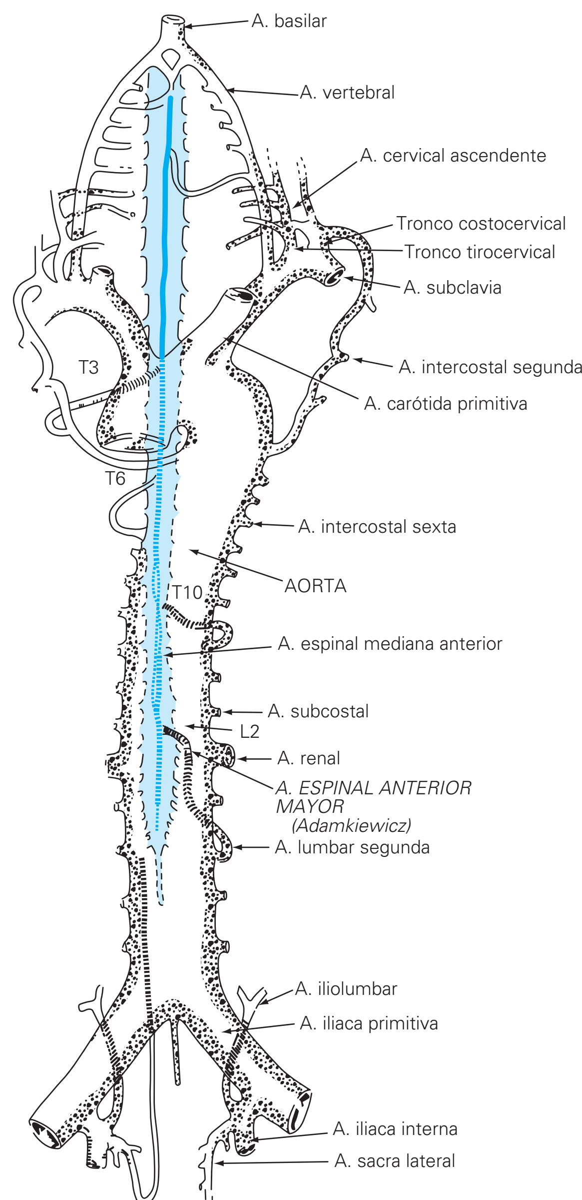


Figura 44-6. Vista anterior de la médula espinal con su riego sanguíneo segmentario proveniente de la aorta. Consúltese el texto para más detalles. (Tomada con autorización de Herrick y Mills.)

cervical. La médula torácica y lumbar recibe irrigación de arterias segmentarias que proceden de la aorta y las arterias iliacas internas; la médula sacra está regada por ramas segmentarias provenientes de las arterias sacras laterales.

La arteria segmentaria típica se divide en ramas anterior y posterior (fig. 44-7). Cada rama posterior da origen a una arteria espinal, que penetra en el agujero vertebral, perfora la duramadre y riega el ganglio y las raíces espinales a través de sus ramas radiculares anterior y posterior. Casi todas las arterias radiculares anteriores son pequeñas y algunas no llegan nunca a la médula espinal, pero un número variable (cuatro a nueve), que se proyecta a intervalos irregulares, es mucho más grande y de él procede la sangre para la médula espinal. Las tributarias de las arterias radiculares suministran sangre a los cuerpos vertebrales y los ligamentos circundantes. El drenaje venoso de la médula fluye hacia las venas posteriores que forman el plexo espinal. Su importancia se relaciona con la patogenia de la embolia fibrocartilaginosa (véase más adelante).

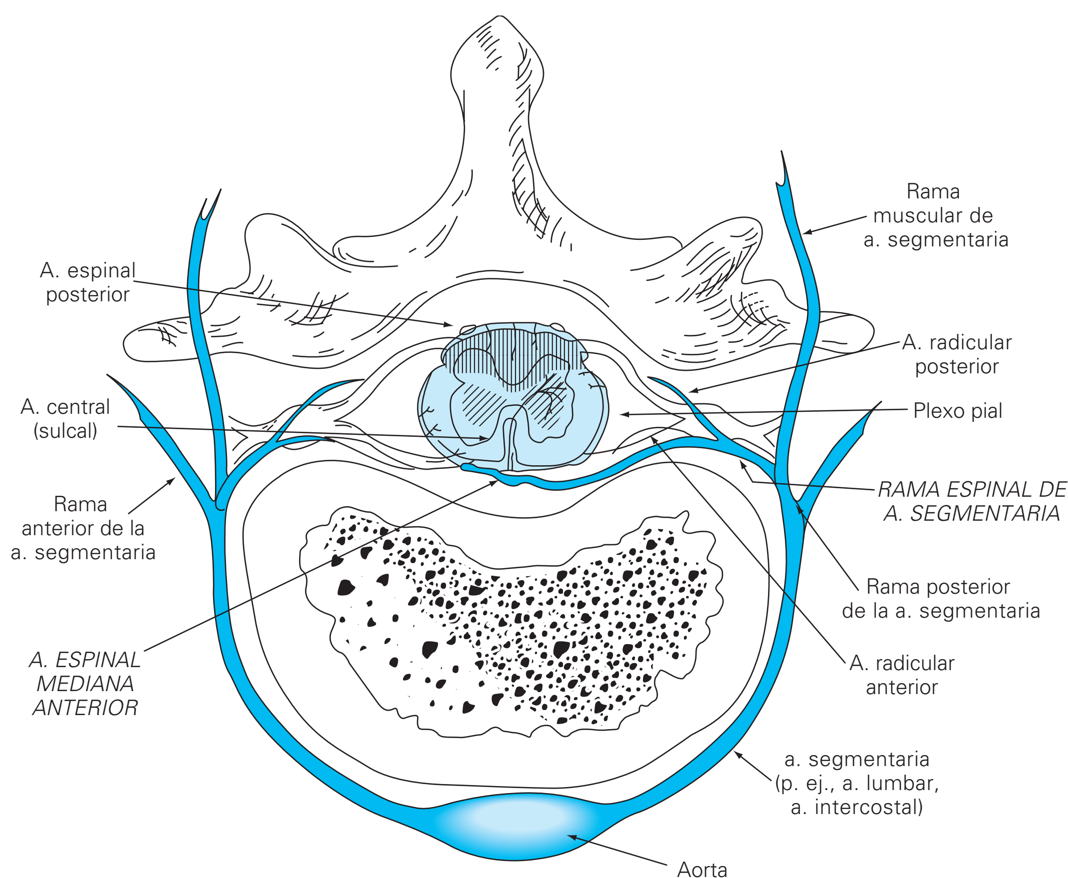


Figura 44-7. Corte transversal representativo de una vértebra lumbar y la médula espinal con su riego sanguíneo a la altura de una arteria medular anterior. Las zonas sombreadas de la parte posterior de la médula, la porción ventral de ésta y los bordes de esta última porción representan las regiones del riego sanguíneo de las arterias espinales posteriores, arterias centrales (de los surcos) y plexo pial, respectivamente. Los bordes de estas tres zonas, que se encuentran entre las porciones sombreadas del esquema, representan las áreas de la cuenca. (Tomada con autorización de Herrick y Mills.)

En su excelente revisión de la circulación de la médula espinal, Lazorthes clasifica las arterias radiculomedulares en tres grupos: a) superiores o cervicotorácicas, que se derivan de las arterias espinales anteriores y de ramas de las arterias tirocervicales y costovertebrales; b) intermedias o torácicas medias (segmentos medulares T3 a T8), por lo general a partir de una sola arteria radicular de T7, y c) inferiores o toracolumbares, a partir de una arteria radicular anterior grande de T10 o L1, que se conoce también como *arteria radicular magna* o *arteria de Adamkiewicz*. Esta última puede irrigar los dos tercios inferiores de la médula, pero es imposible predecir el área precisa perfundida por ésta u otras arterias radiculomedulares anteriores o la proporción de la médula que experimenta infarto si se ocluye uno de estos vasos. La unión entre las circulaciones vertebral espinal y aórtica se produce de manera típica a la altura del segmento espinal T2-T3, pero la mayor parte de las lesiones isquémicas ocurre más abajo.

Las arterias medulares anteriores forman la arteria espinal mediana anterior única, que discurre por toda la longitud de la médula por el surco anterior y emite ramas penetrantes directas a través de las arterias centrales (sulcocomisurales). Estas ramas penetrantes riegan la mayor parte de las columnas grises anteriores y las porciones ventrales de las columnas grises dorsales de neuronas (fig. 44-7). El reborde periférico de la sustancia blanca de los dos tercios anteriores de la médula recibe irrigación de una redecilla radial pial, cuyo origen también es la arteria espinal mediana anterior. *Por lo tanto, las ramas de esta última arteria perfunden, en términos generales, los dos tercios ventrales de la médula espinal*. Las arterias medulares posteriores forman las arterias espinales posteriores pares que irrigan el tercio dorsal de la médula por medio de vasos penetrantes directos y un plexo de vasos piales (semejante al de la parte ventral de la médula, con el cual se anastomosa libremente). En consecuencia, dentro de la sustancia medular hay un área de "cuenca" de capilares en la cual las ramas penetrantes de la arteria espinal mediana anterior se unen con las ramas penetrantes de las arterias espinales posteriores y las de la redecilla pial circunferencial. Los segmentos raquídeos difieren en cuanto a profusión de la protección circulatoria en virtud del tamaño variable de las arterias colaterales.

En condiciones normales, son ocho a 12 las venas medulares anteriores, y a cada nivel segmentario existe un número mayor de venas medulares posteriores muy juntas entre sí que drenan en venas radiculares. Por añadidura, hay una red de venas sin válvulas que se extienden a lo largo de la columna vertebral desde los plexos venosos pélvicos hasta los senos venosos intracraneales, sin pasar por los pulmones (plexo de Batson); se considera que esta red es una de las vías de la enfermedad metastásica proveniente de la pelvis.

Infarto de la médula espinal (mielomalacia)

El ablandamiento isquémico de la médula espinal suele abarcar el territorio de la médula espinal anterior, es decir, una extensión variable de los dos tercios ventrales de la médula. Los infartos en esta

área son raros y representan 1.2% de todos los accidentes vasculares (Sandson y Friedman). Las anomalías clínicas resultantes se conocen en general como *síndrome de la arteria espinal anterior*, descubierto por Spiller en 1909. Sin embargo, son muy raras la ateroesclerosis y la oclusión trombótica de la propia arteria espinal anterior, y el infarto en el territorio de esta arteria suele ser secundario a enfermedad de una arteria colateral extravertebral importante o enfermedad de la aorta, ya sea ateroesclerosis avanzada o aneurisma disecante, que ocluye o trastorna el nacimiento de las arterias espinales segmentarias. Se han reportado casos de mielopatía isquémica en adictos a la cocaína que se reconoce por episodios de disfunción medular que semejan los ataques de isquemia transitoria. En ocasiones las operaciones cardiacas y aórticas (que requieren pinzado de la aorta mayor de 30 minutos) y la arteriografía aórtica se complican con infarto en la zona de la arteria espinal anterior; en esas circunstancias, la lesión de los elementos neuronales centrales suele ser mayor que la de los fascículos anteriores y laterales, como se describe más adelante. En párrafos siguientes se expone con mayor detalle la mielopatía isquémica especial causada por una fístula arteriovenosa en la duramadre raquídea.

En raras ocasiones la poliarteritis nudosa origina oclusión de una arteria de la médula espinal. La embolia de índole sistémica que proviene de un ateroma importante de la aorta puede tener el mismo efecto; este último tipo de embolia surge fácilmente después de métodos quirúrgicos, angioplastia o reanimación cardiopulmonar. Por razones no explicadas, en ocasiones el infarto de médula espinal aparece hasta tres semanas después de dicha técnica, como se observa en la serie de Dahlberg. En casi todos los pacientes de ese tipo cabe esperar otras manifestaciones de embolia diseminada. El infarto puede ser consecuencia de hipotensión sistémica; las zonas más vulnerables a su efecto son los segmentos torácicos de la médula. Uno de cada cuatro casos surge durante un coma diabético.

Entre las causas más curiosas y raras de infarto de la médula cervical está la *disección de las arterias vertebrales en su porción extracraneal*, unilateral o bilateral. Es probable que la isquemia en los territorios de las arterias espinales anteriores origine isquemia en la porción anterior y central de la médula. En los dos pacientes con este trastorno atendidos por los autores hubo diplejía braquial asimétrica con pérdida sensitiva suspendida antecedida de dolor radicular y del cuello. Los casos publicados por Weidauer y colaboradores son representativos, así como un sinnúmero de reportes. Unos cuantos pacientes muestran vértigo en los comienzos, que hace pensar en ataque de una arteria vertebral. Los autores también han observado casos de mielomalacia en adolescentes y adultos jóvenes en los que no se demostró ataque de la aorta o de alguna arteria espinal; es posible que algunos de esos casos se debieran a embolización de material del disco intervertebral (núcleo pulposo) en vasos locales (véase más adelante).

Otro tipo muy diferente de necrosis isquémica progresiva de la médula se observa muy cerca de una malformación arteriovenosa o una fístula dural; sus características se exponen en apartados ulteriores (véase también la mielitis necrótica subaguda de Foix y Alajouanine, descrita antes).

Desde luego, las manifestaciones clínicas de la oclusión arterial son variables, según el nivel y las porciones de la médula infartadas; empero, en casi todos los casos de infarto en la arteria espinal anterior son comunes el dolor en el cuello o el dorso, el desarrollo de parálisis motora y pérdida de la sensación térmica y del dolor por debajo del nivel de la lesión; éstos se acompañan de parálisis de la función esfinteriana. En raras ocasiones hay ataques isquémicos espinales transitorios antes del infarto, como sucede en los casos vinculados con el consumo de cocaína. El inicio de los síntomas puede suceder de modo instantáneo o, como lo indican los autores, con mayor frecuencia en el curso de una o dos horas; como sea, se trata de un lapso mucho más breve que en el caso de las mielitis inflamatorias. En ocasiones el paciente refiere dolor radicular que corresponde al nivel superior de la lesión. Por lo regular la parálisis es bilateral, a veces unilateral y rara vez completa. Como se mencionó, la parálisis bibraquial también forma parte del síndrome de arteria espinal anterior. Con excepción de las lesiones cervicales altas, los cambios de la sensibilidad están disociados, es decir, se pierden las sensaciones de dolor y temperatura (a causa de interrupción de los fascículos espinotalámicos), si bien no se alteran los sentidos de vibración y posición, la discriminación de dos puntos, el juicio del grado de presión y la percepción de la dirección en la que se dirigen los golpecitos cutáneos (las columnas posteriores permanecen indemnes). Al respecto, el síndrome difiere del de la mielopatía transversal aguda del traumatismo, pero, como se mencionó, a veces las mielitis pueden producir un síndrome similar. Al principio, en casos completos, las extremidades se hallan flácidas y arreflécticas, como sucede en el choque espinal por lesiones traumáticas, a lo que semanas después sigue el desarrollo de espasticidad, reflejos tendinosos hiperactivos, clono, signos de Babinski y cierto grado de control vesical voluntario (a menos que se infarten los segmentos sacros). Algunos sujetos recuperan buena parte de la función motora, sobre todo durante el primer mes pero puede extenderse durante un año (Sandson y Friedman; Cheshire y col.).

Es raro el infarto en el territorio de las arterias espinales posteriores y no origina un síndrome estereotipado. Puede aparecer en caso de intervención quirúrgica o traumatismos de la columna vertebral o bien en las disecciones de la arteria vertebral.

La mayoría de los infartos de la médula espinal se identifica mediante MRI. Después de unos cuantos días se observan lesiones francas en las secuencias de imágenes T2 que quizá reflejan edema sobre diversos niveles. Puede haber intensificación ligera después de la administración de gadolinio. Sin embargo, es un dato notable que los signos de la MRI realizada durante las primeras horas o el primer día suelan ser normales. No existe explicación de tal retraso en la aparición de los signos. Después de varias semanas hay mielomalacia, y en las etapas crónicas, colapso de la región infartada, que aparece como una zona de atenuación.

El aneurisma disecante de la aorta, que se distingue por dolor intenso interescapular, torácico o de ambos tipos (en ocasiones es indoloro), ensanchamiento de la aorta y signos de trastornos de la circulación hacia las piernas o brazos y diversos órganos, provoca diversos síndromes mielopáticos. El síndrome neurológico comentado fue descrito por Kalischeri en 1914; según Erdhiem, la lesión aórtica que culmina en la disección es la necrosis de la capa media. Un aspecto por destacar es que ese cambio patológico vascular no se observa en la disección de las arterias carótidas y vertebrales. Los síndromes más frecuentes de disección de la aorta, según Weisman y Adams, son: 1) parálisis de los esfínteres y ambas extremidades pélvicas con pérdida sensitiva por lo común por debajo del nivel de T6; 2) infarto isquémico de la médula circunscrita a la sustancia gris, situación en la cual la debilidad muscular o el mioclono y los espasmos de las piernas aparecen repentinamente, pero sin dolor ni pérdida sensitiva; 3) obstrucción del nacimiento de la arteria carótida primitiva, con hemiplejía, y con menor frecuencia, 4) obstrucción de una arteria humeral con una neuropatía sensorimotora de la extremidad.

En lo que se refiere a las operaciones de aneurismas de la aorta, la paraplejía es poco común después de intervenciones realizadas en el segmento infrarrenal; en cambio, su frecuencia es de 5 a 10% después de reparación de aneurismas toracoabdominales. Una observación inexplicable es que incluso 25% de los casos de mielopatía no aparece sino varios días después de la operación (en un caso de los autores, a los ocho días). El artículo de Lintott y colaboradores aporta mayores detalles al respecto.

En lo pasado, la aortografía era complicada por la mielopatía aguda; los autores observaron pacientes de esa índole y Killen y Foster revisaron 43 ejemplos del accidente. Por fortuna raros, los ejemplos más notables se observan como complicaciones de la angiografía vertebral que origina un infarto cervical alto, semejante en muchas formas al infarto medular mencionado, que surge con la disección de la arteria vertebral en su segmento ex-

tracraneal. El inicio de la parálisis sensitivomotora es inmediato y los efectos son casi siempre permanentes. Bajo esas circunstancias también se ha observado el síndrome de espasmos segmentarios dolorosos, mioclono espinal y rigidez, ya comentado. Se cree que el espasmo y la oclusión vasculares causan necrosis por infarto. La frecuencia de esta complicación se redujo en gran medida cuando comenzaron a emplearse medios de contraste menos tóxicos.

Tratamiento El *tratamiento* de todas las formas de infarto de la médula espinal sólo puede ser sintomático, con atención particular durante la etapa aguda a la asistencia vesical, intestinal y dérmica; después de 10 a 14 días pueden iniciarse medidas de rehabilitación más activas. Se desconoce si los efectos agudos del infarto se revierten mediante la administación de dosis elevadas de corticoesteroides o heparinización. Se han reportado casos de mejoría de la paraplejía después de la disección aórtica, gracias al drenaje de CSF, como ocurrió en los casos notificados por Blacker y colaboradores y por Killen y colaboradores, pero quizá los resultados se debieron a otros factores.

Hemorragia de la médula espinal y el conducto raquídeo (hematomielia)

La hemorragia al interior de la médula espinal es rara en comparación con lo observado con la hemorragia cerebral. Entre los signos patognomónicos de la *hematomielia* están el comienzo apopléjico de los síntomas que afectan haces (motores, sensitivos, o ambos) en la médula y se acompañan de sangre y xantocromía de CSF. Además del traumatismo, la hematomielia se puede atribuir a alguna malformación vascular o un cuadro hemorrágico, en particular la administración de anticoagulantes. En la realidad, muchas de las malformaciones vasculares de la médula espinal no generan hemorragia pero en vez de ello producen una mielopatía progresiva posiblemente isquémica, como se describe más adelante y que se mencionó en la primera sección sobre mielopatía necrótica.

Las mismas causas (consumo de anticoagulantes, discrasias sanguíneas con coagulopatía y MAV) pueden ser el origen del paso de sangre al espacio epidural o subdural (pág. 1072) y así originar una mielopatía compresiva de evolución rápida. En algunos casos, como los señalados por Leech y colaboradores, es imposible identificar la causa de la hemorragia incluso en la necropsia. La hemorragia epidural o subdural, a semejanza del absceso epidural, es una emergencia neurológica que obliga a la localización radiológica inmediata y en muchos casos a una intervención quirúrgica.

Los progresos en las técnicas de angiografía espinal selectiva y microcirugía han permitido identificar y tratar lesiones vasculares que originan hemorragia, con una precisión no imaginada hace algunos decenios. Tales métodos permiten diferenciar los diversos tipos de malformaciones vasculares, fístulas arteriovenosas y tumores vasculares (como los hemangioblastomas) y localizarlos con precisión en la médula espinal, los espacios epidural o subdural o el cuerpo vertebral. El tema se expone con mayor detalle en apartados subsiguientes.

Malformaciones vasculares de la médula espinal y la duramadre suprayacente

Estas anomalías, muy bien identificadas, no son raras y pueden ser isquémicas y hemorrágicas. Algunas son malformaciones arteriovenosas (MAV) y otras fístulas más limitadas; la diferencia entre ellas radica en el tamaño de la comunicación entre la arteria y la vena, así como la magnitud y localización de los vasos nutricios y de drenaje. La clasificación de las MAV espinales resulta confusa debido, en parte, a que el aumento de tamaño de las venas de drenaje, por el cual las lesiones se identifican desde el punto de vista histopatológico, es quizá un rasgo secundario. Por ello, la clasificación más útil se basa en el aspecto y localización de la malformación en la angiografía y el momento de la revisión quirúrgica. Las malformaciones en cuestión se dividen en tres grupos: 1) malformaciones arteriovenosas estrictamente intramedulares o que también afectan las meninges y estructuras vecinas (como el cuerpo vertebral, en escasa medida); 2) diversas fístulas perimedulares intradurales que están en la superficie subpial de la médula (quizá corresponden más a la lesión descrita por Foix y Alajouanine, mencionada en las primeras secciones sobre mielopatía necrótica), y 3) fístulas durales. No existe suficiente material patológico para determinar si representan entidades patológicas propias o sólo grados y configuraciones diferentes de un proceso propio del desarrollo. Una vez identificada la anomalía, el tratamiento puede ser urgente si hay deterioro clínico rápido y parálisis inminente.

Fístula dural La fístula dural espinal, que es la última de las malformaciones señaladas, aunque no es una MAV clásica, se aborda en primer lugar porque ha resultado ser el tipo más frecuente en la práctica de los autores. Cada vez más se sabe que las fístulas arteriovenosas que están dentro de la duramadre que cubre la médula espinal pueden ocasionar una mielopatía, a veces a una distancia de varios segmentos desde el nido vascular. La mayor parte se ubica en la región de la porción baja de la médula clásica o el cono, con un sistema venoso limitado. Al parecer, algunas fístulas se sitúan en el manguito de la raíz dural y vacían su sangre en el plexo venoso normal de tipo coronal perimedular.

Los signos clínicos iniciales en los pacientes atendidos por los autores incluyen debilidad progresiva bilateral pero asimétrica de miembros pélvicos, con pérdida sensitiva variable. Según Jellema y colaboradores, quienes estudiaron a 80 sujetos con fístulas durales espinales, los síntomas iniciales más frecuentes son desequilibrio en la marcha, insensibilidad y parestesia; al evolucionar el cuadro, en la mayoría de los enfermos surgen problemas urinarios, debilidad de extremidades pélvicas e insensibilidad de piernas y glúteos. El grado de debilidad de tales extremidades varía de manera considerable y pocas veces hay lumbalgia.

La mielopatía que origina es la subaguda o de evolución saltatoria, quizá por congestión venosa intramedular. Se ha reportado un síndrome de claudicación. De manera característica, las actividades que intensifican la presión venosa (maniobra de Valsalva, ejercicio) amplifican por un breve periodo los síntomas o causan empeoramiento gradual e irreversible. Un caso notable de ese tipo fue el de un barítono de ópera, cuyas extremidades pélvicas "se debilitaban" cuando cantaba (Khurana y col.). Como se mencionó, algunos casos son indoloros, aunque muchos de los pacientes revisados por los autores manifestaron molestia espinal moderada o ciática. A diferencia de las clásicas lesiones arteriovenosas, sólo en raras ocasiones hay hemorragia. El CSF es normal o en él hay un aumento mínimo de la concentración de proteínas.

MAV intramedular La verdadera MAV, referida con anterioridad como *angioma racemoso venoso o malformación arteriovenosa extramedular dorsal*, se caracteriza por situarse en la cara dorsal de la mitad inferior de la médula espinal y se presenta con mayor frecuencia en adultos y ancianos varones (23 de los 25 casos de Logue eran de sexo masculino); sin embargo, se puede presentar a cualquier edad y en cualquier sitio de la médula. En sólo unos cuantos casos se relaciona con nevo dermatómico. Wyburn-Mason describió con detalle el cuadro clínico. Una de las características iniciales más notorias es dolor punzante agudo similar al de un calambre en la distribución del nervio ciático. Puede presentarse de manera episódica durante un periodo de varios días o semanas; algunas veces aumenta durante el reposo. Casi siempre se relaciona con debilidad o parálisis de una o ambas piernas y entumecimiento y parestesias en la misma región. En algunas ocasiones la enfermedad se expresa al principio por debilitamiento y atrofia de

una o ambas extremidades inferiores y una evolución discontinua caracterizada por episodios de agudización súbita. Al cabo de seis meses es común la presencia de limitación notoria para la marcha y la mitad de los pacientes descritos por Aminoff y Logue estaba confinada a una silla de ruedas después de tres años de evolución; el tiempo promedio de sobrevida es de cinco a seis años, pero los autores refieren que los casos estudiados por ellos rara vez llegan a la muerte. Pocas veces estas lesiones se acompañan de hemorragia intramedular o subaracnoidea. En el CSF se advierte mayor concentración de proteínas, pero escasa o nula reacción celular.

Cuando se observa directamente, la cara posterior de la porción inferior de la médula espinal puede estar cubierta con trayectos venosos tortuosos, que en algunos casos afectan las raíces y penetran la superficie de la médula. No existen pruebas contundentes, pero se considera que la evolución de los síntomas se relaciona con hipertensión venosa crónica y cambios isquémicos secundarios intramedulares, en tanto que los episodios súbitos de empeoramiento se atribuyen a trombosis de vasos. No obstante, en los estudios angiográficos sólo se identifican uno o pocos vasos de drenaje dilatados. Es más, no se cuenta con suficiente material histopatológico para definir hasta qué grado las alteraciones más evidentes de los vasos son resultado de angiomas venosos (porque podrían no serlo). Dichas lesiones rara vez sangran.

MAV perimedular intradural y subpial La comunicación arteriovenosa fistulosa pial que abarca la cara superficial de la médula, en extensión variable, es la menos frecuente, pero quizá de naturaleza similar a las de tipo dural, o bien puede relacionarse con la lesión vascular en el cuadro de Foix-Alajouanine antes mencionado o con una fístula externa. A diferencia de las malformaciones posteriores, estas fístulas tienden a ser más frecuentes en los segmentos torácico inferior y lumbar superior o en las caras anteriores de la porción cervical. Los pacientes suelen ser jóvenes y de uno u otro sexo. Las manifestaciones clínicas también pueden presentarse como un síndrome de compresión medular de evolución lenta, a veces con exacerbaciones súbitas; los síntomas iniciales pueden ser de tipo apopléjico, consecutivos a trombosis de un vaso o a una hemorragia de alguna vena que se dilata hasta alcanzar el tamaño de un aneurisma y sangrar dentro del espacio subaracnoideo o la médula espinal (hematomielia y hemorragia subaracnoidea); esta última complicación ocurrió en siete de 30 casos informados por Wyburn-Mason.

Diagnóstico Cualquiera de las lesiones durales o intradurales comentadas puede ser identificada de manera fortuita por CT-mielografía o MRI; en ellas se observa ensanchamiento y trazo serpiginoso de uno o más de los vasos que drenan el espacio subaracnoideo; sin embargo, es muy común que no se les visualice con estos métodos (Jones y col.). Otros de los signos destacables incluyen ensanchamiento de la médula espinal en el lugar de la lesión y, sobre todo en el caso de las fístulas durales espinales, con congestión venosa y realce de T2-brillante de la médula edematosa en un tramo de varios segmentos. Dado el bajo flujo de la lesión vascular mencionada, la misma región puede mostrar hipointensidad T1. Algunos clínicos destacan la presencia de regiones periféricas de cambios en la señal T2-hipointensa (Hurst y Grossman). Muchos de estos cambios se revierten con apropiadas intervenciones quirúrgicas o radiológicas para eliminar las malformaciones.

El diagnóstico se establece mediante angiografía selectiva, en la cual se identifica una fístula de la dura que recubre la médula o la superficie de la médula misma, pero el hallazgo más indicativo suele ser la aparición temprana de drenaje venoso (fig. 44-8). Como sucede con otras malformaciones de la médula espinal, para la identificación de la fístula es necesaria una inyección dolorosa en los vasos comunicantes en diferentes niveles por encima y abajo del sitio en donde se sospecha la lesión, ya que los vasos principales suelen hallarse a una mayor distancia de la malformación. Los pequeños vasos angiodisplásicos de la lesión de Foix-Alejouanine pueden no opacarse con la angiografía. En casos raros la fístula o la malformación arteriovenosa de flujo elevado se encuentran justo por fuera de la médula (por ejemplo en el riñón), lo que da lugar a una mielopatía similar, quizás por la elevación de la presión venosa dentro de la médula.

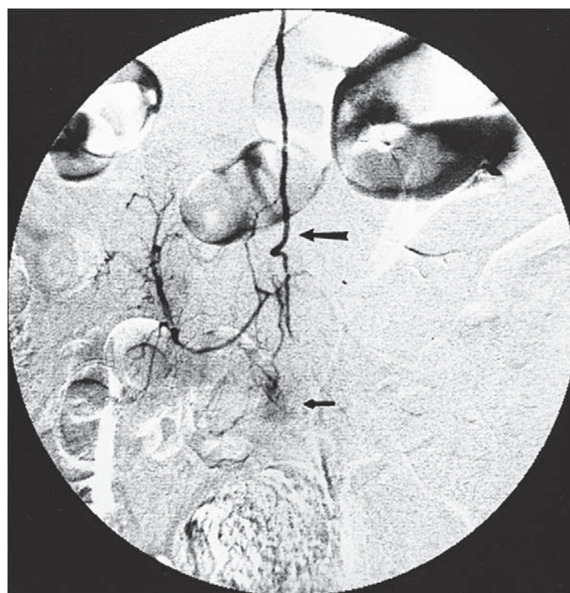


Figura 44-8. Inyección angiográfica de un vaso radicular lumbar bajo que revela congestión vascular de una fístula en la duramadre por encima de la médula lumbar (*flecha pequeña*) y una vena de drenaje (*flecha grande*) temprana sobresaliente que apenas se veía en la mielografía de CT y que no se identificó en la MRI. Esta malformación arteriovenosa dural produjo mielopatía subaguda que afectó la médula lumbosacra.

Otras anomalías raras de los vasos de la médula En el *síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber*, una malformación vascular de la médula acompaña a un nevo vascular cutáneo; si la malformación está en la región cervical baja, puede haber engrosamiento de dedos, mano o brazo (la hipertrofia hemangiectásica de Parkes Weber; otra de las causas del agrandamiento de la extremidad es la neurofibromatosis). En personas de cualquier edad pueden aparecer lesiones segmentarias y fasciculares de la columna y médula, pero tres de los pacientes de los autores eran adultos jóvenes. La mielopatía es producto de la oclusión vascular o de la hemorragia. Algunas de las lesiones vasculares se han tratado mediante definición y ligadura de los vasos alimentadores. En pocos de los casos informados se ha podido extirpar toda la lesión, sobre todo si ocupa la superficie de la médula.

Otras anomalías vasculares raras de la médula espinal son *aneurisma de una arteria espinal con coartación de la aorta* (rara vez) y *telangiectasia* (que puede relacionarse o no con un tipo hemorrágico hereditario de Osler-Rendu-Weber). Los autores han tenido a su cuidado a diversos pacientes con esta última enfermedad que desarrollaron lesiones hemorrágicas agudas de la médula espinal. Además, han observado varios casos de *hemangiomas cavernosos de la médula*. En dos de esos casos, el origen de la mielopatía transversal parcial aguda era un angioma cavernoso solitario negativo a la angiografía. Las lesiones se demostraron con claridad en las MRI del tipo T2. McCormick y colaboradores han notificado casos similares. De manera característica, las lesiones medulares originan síndromes parciales y después se logra recuperación notable de la función, igual que cuando aparecen en el encéfalo. El CSF puede o no ser sanguinolento. Rara vez la misma enfermedad es la causa de una o más anomalías hemorrágicas en el encéfalo. Es difícil encontrar angiomas cavernosos junto con fístulas arteriovenosas del pulmón; estas últimas pueden originar abscesos encefálicos. En caso de *coartación de la aorta,* puede ser deficiente la circulación hacia la parte baja de la médula espinal, lo que resulta en parálisis de las piernas, pérdida de la sensibilidad y trastornos esfinterianos.

En otros casos puede sobrevenir una hemorragia subaracnoidea intracraneal proveniente de un aneurisma sacular roto.

Tratamiento La rapidez de evolución de la mielopatía, proveniente de estas lesiones, varía de manera considerable. En algunos casos, como ya se dijo, se torna de cierta urgencia revertir la congestión venosa y evitar el infarto de la médula. En otras lesiones se requiere una estrategia más prudente. Al ocluir la arteria nutricia de una MAV espinal o fístula (que suele ser única) y eliminar la presión en las venas, es posible frenar la evolución de la enfermedad y aplacar el dolor (Symon y col.). En algunos de los casos de déficit neurológico atendidos por los autores hubo mejoría posoperatoria en el transcurso de semanas o meses. En casos de MAV racemosos de mayor tamaño, la avulsión de las venas agrandadas a lo largo de la médula espinal no es necesaria y puede ser peligrosa. Con frecuencia cada vez mayor, el neurólogo recurre a obliterar una fístula o reducir MAV con técnicas endovasculares, para lo que utiliza catéteres especiales y diversos tipos de partículas embolizantes. El método es largo y difícil, y el radiólogo debe identificar y embolizar todos los vasos nutricios de la malformación; en casi todos los casos se necesita anestesia general. Esta estrategia tiene algunos inconvenientes: suele haber recanalización, al igual que oclusión distal del sistema de drenaje venoso. Por las razones comentadas, en el caso de MAV de mayor tamaño se prefiere como método inicial la ligadura quirúrgica de las ramas arteriales. Algunos cirujanos recomiendan seguir una estrategia en etapas; en ella, el primer paso es, por medio de técnicas endovasculares, disminuir el tamaño de la malformación, de modo que la operación se vuelva menos complicada. Las fístulas intradurales son tratadas sólo con métodos endovasculares. En el tratamiento de malformaciones intramedulares es útil el uso de técnicas intervencionales de tipo radiológico como tratamiento único o en combinación con un procedimiento quirúrgico. También se ha probado la radiación "enfocada", pero es difícil valorar sus resultados porque muchas series reportan un número pequeño de enfermos.

Embolia fibrocartilaginosa

En 1961, Naiman y colaboradores describieron el caso de un adolescente que falleció por parálisis repentina después de haber caído en posición sedente. El estudio *post mortem* indicó mielomalacia extensa por oclusiones de innumerables vasos espinales por émbolos de fragmentos de núcleo pulposo. Bots y colaboradores encontraron tres casos de este tipo en un año y los autores han atendido con regularidad uno o dos casos cada año. El cuadro clínico es, en esencia, de apoplejía espinal: el sujeto experimenta dolor de inicio repentino en el dorso o el cuello, acompañado de signos de lesión transversal de la médula que afecta todas las funciones sensitivas, motoras y esfinterianas, y que evoluciona durante un periodo de minutos, horas o más. En ocasiones el síndrome deja indemnes las columnas posteriores, lo cual semeja una oclusión de una arteria espinal anterior. El CSF es normal. Al igual que con otros tipos de infarto medular, es probable que en la MRI no aparezcan cambios durante uno o más días.

En algunos de los casos publicados se dice que no hubo actividad excesiva ni traumatismo espinal antes de los síntomas medulares. Sin embargo, no es el caso de los pacientes de los autores, pues muchos de ellos habían participado en alguna actividad física agotadora, muy a menudo en los comienzos del día y no al momento de la paraplejía. Otros se habían caído y lesionado el día de la enfermedad o días antes; en otros el problema previo fue un golpe directo en el dorso durante la práctica de deportes por contacto, que constituye la causa más comprensible.

En la necropsia por fibrocartílago estaban obstruidas innumerables arterias y venas finas dentro de la médula espinal, con necrosis de esta última en uno o dos segmentos. En tales pacientes no se identificó la rotura de tipo usual de un disco, pero en unos cuantos las radiografías de alta resolución detectaron discontinuidad en el hueso cortical del cuerpo vertebral junto al disco colapsado y hernia con tejido discal al interior del cuerpo vertebral (Tosi y col.). La explicación sugerida por Yoganandem y colaboradores es que la elevada presión intravertebral empuja el material del núcleo pulposo al interior de venillas y arterias de la médula roja del cuerpo vertebral y, por ende, a los vasos radiculares vecinos. Tal mecanismo quizá no fue tomado en consideración en muchos casos de mielopatía isquémica aguda.

Enfermedad por descompresión o de los buzos

Esta extraña mielopatía ocurre en personas sometidas a una gran presión subacuática que emprenden una ascensión muy rápida a la superficie. Afecta sobre todo la porción superior de la médula torácica como resultado de las burbujas de nitrógeno que se forman y que son atrapadas en los vasos raquídeos y medulares. También puede o no afectarse el encéfalo. Haymaker, quien hizo la descripción más completa de los cambios neuropatológicos, observó lesiones isquémicas más bien en la sustancia blanca de la porción superior de la médula torácica, así como mayor afectación de las columnas posteriores que de las laterales y anteriores. Los autores reportan casos de pacientes en quienes la mielopatía transversa casi completa surgió poco después del retorno a la superficie y más tarde mejoró, con lo que se estableció un déficit residual permanente, asimétrico e incompleto. La lesión mínima se manifiesta por una mielopatía menor que abarca los cordones anteriores o posteriores y que origina espasticidad o insensibilidad de las extremidades pélvicas. El tratamiento inmediato consiste en recompresión en una cámara hiperbárica; las medidas ulteriores son sintomáticas y consisten en administración de fármacos contra la espasticidad y fisioterapia.

Hemorragia subdural espinal

Constituye un cuadro poco común, pero los autores han acumulado alguna experiencia con pacientes cuyo cuadro inicial fue de dorsalgia en la región torácica de tal magnitud que daba pie a una reacción anormal casi psicótica (Swann y col.). En esos casos hubo rigidez moderada del cuello y cefalea, lo cual sugiere hemorragia subaracnoidea. Sin embargo, debido a la inexistencia de signos de mielopatía, se deduce que la pérdida de sangre se circunscribe a los espacios subdurales flexibles que rodean la médula. En la punción lumbar se obtiene un CSF característico de color amarillo oscuro-pardo que recuerda el aceite "quemado" (en dos de nuestros pacientes); el color depende de la metahemoglobina y refleja la presencia de sangre vecina "tabicada"; también suele haber eritrocitos, lo que sugiere el paso de sangre al espacio subaracnoideo desde un coágulo vecino. La MRI o la CT-mielografía indica un cúmulo subdural con bordes uniformes característicos. En la operación, después del drenaje, se advierte la presencia de sangre coagulada. Por lo regular, no se demuestra malformación vascular y se desconoce la causa del trastorno. Algunos casos presentan antecedentes de traumatismo o uso de anticoagulantes, pero otros más son espontáneos. Los síntomas muestran resolución en cuestión de una o dos semanas después de la evacuación del hematoma subdural. Los cúmulos pequeños pueden ser tratados sin operación y con corticoesteroides.

El síndrome de hemorragia subaracnoidea espinal se mencionó en párrafos anteriores y en la página 728.

SÍNDROMES DE PARAPARESIA ESPINAL SUBAGUDA O CRÓNICA, CON O SIN ATAXIA

El desarrollo gradual de la debilidad de las piernas es una manifestación común de varias enfermedades de la médula espinal. La presencia de un síndrome de este tipo, acompañado de ataxia durante

la marcha, de inicio insidioso al final de la niñez o en la adolescencia, inevitablemente progresivo, suele indicar alguna enfermedad espinocerebelosa hereditaria degenerativa (ataxia de Friedreich) o una de sus variantes (véase también el capítulo 39). Al inicio de la vida adulta, la esclerosis múltiple es la causa más frecuente y la mielopatía por sida se presenta con una frecuencia cada vez mayor; en la actualidad es muy rara la aparición de meningomielitis sifilítica. Otras consideraciones importantes para el diagnóstico de un síndrome lentamente progresivo que se presenta al final o mediados de la edad adulta son: espondilosis cervical, degeneración subaguda combinada de la médula (deficiencia de vitamina B_{12}), degeneración sistémica combinada del tipo relacionado con la anemia no perniciosa, mielopatía desmielinizante (MD), mielopatía por radiación, paraplejía espástica tropical, aracnoiditis espinal y tumores de la médula espinal, en especial meningioma. En casi todos los casos de lesión medular de presentación subaguda o crónica es mucho más frecuente la paraparesia espástica que la ataxia de la columna posterior (con las notables excepciones de la ataxia de Friedreich y la mielopatía secundaria a deficiencia de vitamina B_{12}).

Esclerosis múltiple espinal (Véase antes en "Mielitis desmielinizante" y cap. 36)

Entre las manifestaciones más frecuentes de la esclerosis múltiple figura la paraparesia atáxica. La afección asimétrica de las extremidades y los signos de afección cerebral, de los nervios ópticos, tallo cerebral y cerebelo ofrecen a menudo pruebas diagnósticas confirmatorias. Aun así, puede haber sólo afección espinal, sin lesiones fuera de esa zona, incluso durante la necropsia. Un problema diagnóstico frecuente es el que presenta el paciente de edad avanzada cuyos antecedentes de esclerosis múltiple se ignoran (las crisis previas fueron asintomáticas o ya se olvidaron). La etapa progresiva secundaria de este grupo se considera consecuencia de ataques desmielinizantes recurrentes. Sin embargo, existe otro grupo de casos en los que el lento avance del deterioro neurológico es la manifestación primaria de la enfermedad. El *National Hospital Research Group* examinó 20 casos del tipo progresivo secundario y 20 del tipo primario mediante MRI intensificada con gadolinio de la médula espinal y el encéfalo, y encontró nuevas lesiones sólo en tres pacientes de cada grupo (Kidd y col.). Estas investigaciones sugieren que el progreso se correlaciona más con la atrofia progresiva de la médula espinal que con las lesiones desmielinizantes recurrentes. El estado clínico debe distinguirse de la discopatía, espondilosis y tumor de la médula cervical. Como se describió con anterioridad, los principales auxiliares del diagnóstico son los datos del CSF (pleocitosis menor y anomalías de la IgG oligoclonal, que se encuentran en 70 a 90% de los casos), la demostración con estudios de potenciales evocados de lesiones en los nervios ópticos o vías auditivas y sensitivas, y las imágenes de MRI, que pueden descubrir lesiones insospechadas de la sustancia blanca en la médula espinal y el encéfalo.

Espondilosis cervical con mielopatía

Se ha señalado, de manera correcta en opinión de los autores, que ésta es la mielopatía más frecuente en las prácticas generales. En esencia, se trata de una enfermedad degenerativa de la columna vertebral que afecta las vértebras mediocervicales más bajas, estrecha el conducto raquídeo y los agujeros intervertebrales y causa lesión progresiva de la médula espinal, raíces raquídeas o ambas.

Nota histórica En 1838, Key ofrece lo que probablemente es la primera descripción de la llamada barra espondilótica. En dos casos de mielopatía compresiva con paraplejía encuentra "una proyección de la sustancia intervertebral, o más bien desde el ligamento posterior de la columna vertebral, que estaba engrosada y que se manifestaba como un reborde firme que había reducido el diámetro del conducto a cerca de una tercera parte. El ligamento, a su paso sobre la superficie posterior de la sustancia intervertebral, se encontró osificado". En 1892, Horsley practica una laminectomía cervical a un paciente y halla un "reborde transversal de hueso" que comprime la médula espinal a la altura de la sexta vértebra cervical. A continuación se realizan operaciones en muchos casos de esta clase y los tejidos resecados durante el procedimiento quirúrgico se identifican una y otra vez de manera equívoca como tumores cartilaginosos o "condromatas" benignos. En 1928, Stookey describe con detalles los efectos patológicos sobre la médula espinal y las raíces de estos "condromas extradurales ventrales". En 1934, Peet y Echols sugieren, quizá por primera vez, que la llamada condromata se debe a la protrusión del tejido de los discos intravertebrales. Sin embargo, esta idea nunca tuvo aceptación debido a la publicación, ese mismo año, del artículo clásico sobre la rotura del disco intervertebral de Mixter y Barr. Aunque sus nombres suelen relacionarse con el síndrome del disco lumbar, cuatro de los 19 casos descritos por ellos presentan lesión en el disco intervertebral cervical. Más tarde, CS Kubik identifica el núcleo pulposo de piezas quirúrgicas obtenidas de los pacientes de Mixter y Barr.

También tiene importancia histórica la descripción original de Gowers, en 1892, de *exostosis vertebrales*, en la que descubre osteófitos que protruyen desde las superficies posteriores de los cuerpos vertebrales y se enclavan en el conducto raquídeo, con lo que provocan compresión lenta de la médula, además de proliferación ósea hacia los agujeros intervertebrales, y da como resultado dolor radicular. Gowers pronostica de manera correcta que esas lesiones ofrecen un campo más promisorio para el cirujano que las otras clases de tumores vertebrales.

Por algún motivo, no se advierten la frecuencia e importancia de la mielopatía espondilótica sino hasta muchos años después de estas primeras observaciones. Hasta entonces, todo el interés se centra en el disco roto de manera aguda. Por último, Russell Brain, en 1948, sitúa la espondilosis cervical en el mapa neurológico, por decirlo de algún modo: establece una distinción entre la rotura aguda y la protrusión del disco cervical (a menudo de origen traumático que, con mayor probabilidad, comprime las raíces nerviosas, no tanto la médula espinal) y la compresión crónica de la médula espinal y raíces, consecutiva tanto a la degeneración del disco y las proliferaciones osteofíticas acompañantes (*disco duro*) como a los cambios de las articulaciones y los ligamentos circundantes. En 1957, Payne y Spillane comprueban la importancia del conducto raquídeo más pequeño de lo normal en la génesis de la mielopatía en pacientes con espondilosis cervical. A estos informes sigue una proliferación de artículos sobre el tema (véase Wilkinson). La revisión de Rowland de la evolución natural de la espondilosis cervical y los resultados de su tratamiento quirúrgico es una referencia moderna de utilidad, como lo es también la de Uttley y Monro.

Cuadro sintomático El síndrome característico consiste en combinaciones diversas de los elementos siguientes: 1) cuello rígido o doloroso o dolor (asimétricos o unilaterales) en cuello, hombros y brazos (braquialgia) que puede ser sordo o radicular (accesos de dolor transfictivo y que irradia, desencadenados por el movimiento); 2) insensibilidad y parestesias, sobre todo en las manos, y 3) debilidad espástica de extremidades pélvicas con signos de Babinski, inestabilidad de la marcha y signos de Romberg. En ocasiones la insensibilidad y las parestesias son los primeros síntomas y abarcan de manera típica la porción distal de las extremidades, en particular las manos. Se han identificado variantes de estos síntomas. Cada uno de los componentes puede aparecer por separado o en combinaciones y sucesiones diversas.

En relación con el primero de estos síntomas, en cualquier grupo con un número considerable de pacientes mayores de 50 años de edad, cerca de 40% sufre alguna anomalía clínica del cuello, por lo general crepitación o dolor, con restricción de la flexión lateral y la rotación (menos a menudo que la extensión). Pallis y colaboradores, en una encuesta efectuada con 50 individuos, todos mayores de 50 años y ninguno con quejas neurológicas, encontraron que 75% tenía pruebas radiológicas de estrechamiento del conducto raquídeo cer-

vical a causa de osteofitosis en los cuerpos vertebrales posteriores o estrechamiento de los agujeros intervertebrales por osteoartropatía a la altura de las articulaciones apofisarias, mayor estrechamiento del conducto raquídeo y engrosamiento de los ligamentos (tanto del ligamento amarillo por detrás como del longitudinal posterior por delante). Sin embargo, sólo la mitad de los pacientes con anomalías radiológicas mostraba signos físicos de afección de las raíces raquídeas o la médula espinal (cambios en los reflejos tendinosos de los brazos, reflejos intensos, trastorno del sentido de la vibración en las piernas y, en ocasiones, signos de Babinski). La identificación eventual de un signo de Babinski en sujetos de edad avanzada que nunca han experimentado un accidente vascular ni se han quejado de síntomas neurológicos puede explicarse por un osteófito cervical por lo demás silencioso (Savitsky y Madonick).

Por lo común, el dolor se centra en la base del cuello o puntos más altos y a menudo se irradia por arriba de la escápula. Cuando también hay braquialgia, adopta diversas formas: dolor terebrante en el borde preaxil o posaxil de la extremidad, que se extiende hacia el codo, la muñeca o los dedos, o molestia sorda persistente en el antebrazo o la muñeca, a veces con sensación quemante. La tos puede desencadenar este malestar. La maniobra de Valsalva o la extensión o flexión del cuello pueden inducir sensaciones eléctricas a lo largo de la columna vertebral (síntoma de Lhermitte). Rara vez el dolor se presenta a nivel subesternal.

En lo que se refiere a los trastornos sensitivos (a veces inexistentes), los pacientes suelen referirse a insensibilidad, hormigueo y sensaciones punzantes de las manos y plantas de los pies y alrededor del tarso. Algunos sujetos se quejan de insensibilidad o parestesias frecuentes en uno o dos dedos, una parte de la palma o una banda longitudinal en el antebrazo. Otra molestia es la torpeza leve o debilidad de una mano. Otras descripciones frecuentes incluyen una sensación como si "usara guantes", "tuviera la zona hinchada" o las manos "cubiertas de pegamento". Algunos de los pacientes atendidos por los autores señalan parestesias en la porción distal de extremidades y tronco, meses antes de que aparezca algún signo de afección motora. En casos avanzados puede haber un nivel sensitivo vago en las clavículas o por arriba de ellas. Los signos sensitivos más notables son disminución del sentido de la vibración y de posición en dedos de pies y pies (que indican lesión de las columnas posteriores) y signo de Romberg; esto hace que surja una inestabilidad "tabética" en la marcha en casos avanzados. Los defectos sensitivos en cuestión tienden a ser asimétricos (es importante destacar que en la deficiencia de vitamina B_{12} surgen síntomas sensitivos y simétricos idénticos). En raras ocasiones el perfil sensitivomotor asume la forma de un síndrome de Brown-Séquard. Con menor frecuencia los síntomas principales son parestesias y disestesias en las extremidades pélvicas y el tronco; con menor frecuencia hay síntomas sensitivos en la cara que sin duda corresponden a la compresión del fascículo sensitivo trigeminiano en la porción superior de la médula cervical.

La tercera parte del síndrome típico (piernas espásticas por una mielopatía compresiva) suele manifestarse como queja de debilidad de una pierna e inestabilidad ligera de la marcha. Se siente rígida y pesada toda la pierna o sólo bien el músculo cuadríceps, lo que se hace evidente después del ejercicio. Puede estar reducida la movilidad a la altura del tobillo y el sujeto rasca el suelo con la parte del dedo gordo del pie. Durante la exploración es más notoria la espasticidad que la debilidad y están incrementados los reflejos tendinosos (quizá en los ancianos los reflejos del talón no comparten las sacudidas del tobillo). Aunque el sujeto puede creer que sólo está afectada una pierna, no es raro hallar que ambos reflejos plantares son extensores, con mucha mayor claridad en el pie de la pierna más rígida. La afección de ambas piernas no es tan frecuente. A medida que prosigue la compresión, la marcha se vuelve inestable porque se agrega la ataxia sensitiva.

Los reflejos bicipital y del supinador en uno o ambos lados pueden mostrar disminución de su actividad, a veces en asociación con un incremento en los reflejos tricipital y digitales. Los músculos de la mano o el antebrazo pueden mostrar atrofia leve, aunque en algunos casos la atrofia de los primeros puede ser intensa. Como dato interesante, en tales situaciones la compresión espondilótica, a juzgar por los datos de MRI o CT-mielografía, puede circunscribirse a la porción alta de la médula cervical y por arriba de la localización de las motoneuronas que envían fibras a tales músculos. En individuos con pérdida sensitiva al parecer hay mayor afección en la sensación de dolor y térmica que del sentido táctil. Se ha mencionado como dato inesperado signo de Babinski y algunas fasciculaciones, sobre todo en músculos proximales.

Conforme progresa la mielopatía —a veces de manera intermitente—, se tornan más débiles y espásticas ambas piernas. A continuación se trastorna el control esfinteriano; las molestias habituales son necesidad ligera de orinar o micción precipitada, aunque es rara la incontinencia franca. En la forma más avanzada de este padecimiento, la marcha requiere la ayuda de bastones o una andadera; en algunos casos al final resulta imposible la locomoción, sobre todo en ancianos. Como se indica más adelante, una flexión enérgica o lesión por extensión del cuello puede anteceder al empeoramiento repentino, incluidas la paraplejía o cuadriplejía.

Cambios patológicos En un inicio, la lesión fundamental se genera por "deshilachamiento" del anillo fibroso con extrusión del material discal y paso al conducto raquídeo. El disco queda cubierto con tejido fibroso o parcialmente calcificado, de modo que se forma una "barra espondilítica" osteofítica transversa o simplemente una "protuberancia" central del anillo sin extrusión del material nuclear. Estos cambios, a diferencia de la rotura discal que se produce más bien en los espacios intervertebrales C5-6 o C6-7, suelen abarcar espacios más altos y siempre aparecen en algunos niveles adyacentes. La duramadre puede estar engrosada y adherida al ligamento longitudinal posterior en los niveles afectados. La piaaracnoides subyacente también está engrosada y la hipertrofia ligamentosa adjunta puede propiciar la compresión de la médula o las raíces nerviosas. Dichos cambios patológicos se atribuyen a osteoartritis hipertrófica. Sin embargo, también se identifica con cierta frecuencia, aunque en menor grado, la formación de osteófitos y rebordes en los pacientes sin otros signos de enfermedad artrítica, por lo que esta explicación no es del todo correcta. En opinión de los autores, es mucho más probable el traumatismo subclínico.

Cuando se comprime una raíz a causa de la proliferación osteofítica, el manguito dural se engruesa y ocluye y se dañan las raíces. Por lo regular están afectadas de esa manera las raíces cervicales quinta, sexta o séptima, las anteriores y posteriores o sólo las anteriores, en uno o ambos lados. Puede aparecer un neuroma pequeño en un sitio proximal al punto de compresión de la raíz anterior.

La duramadre tiene rebordes y la médula espinal subyacente está aplanada. Las lesiones de las raíces pueden generar áreas secundarias cuneiformes de degeneración en las porciones laterales de las columnas posteriores a los niveles más altos. Los cambios más notables de la médula espinal se identifican en los puntos de compresión. Puede haber zonas de desmielinización o necrosis focal en los lugares de inserción de los ligamentos dentados (lo cual traba la médula espinal contra la duramadre) y áreas de necrosis en las columnas posteriores y laterales, al igual que pérdida de células nerviosas. Hughes atribuye las lesiones de la sustancia gris ventral, con frecuencia asimétricas, a la isquemia.

Patogenia La vulnerabilidad particular de la parte baja de la columna vertebral cervical a los cambios degenerativos carece de una explicación clara. Lo más probable es que se relacione con el grado elevado de movilidad de las vértebras cervicales inferiores, el cual se intensifica a causa de su proximidad a la columna torácica relativamente inmóvil.

Como ya se mencionó, al parecer el mecanismo lesivo de la médula espinal consiste en compresión e isquemia simples. Cuan-

do disminuye el calibre del conducto raquídeo en su dimensión anteroposterior, en uno o varios puntos, es insuficiente el espacio disponible para la médula espinal. La disminución del diámetro del conducto durante el desarrollo (menor diámetro anteroposterior) sin duda es la causa de que la persona quede a merced de los efectos compresivos de la espondilosis. Los límites de estrechamiento que producen espondilosis cervical sintomática son 7 a 12 mm (diámetro normal de 17 a 18 mm). En consecuencia, es necesario considerar diversos mecanismos adicionales que pueden dañar la médula. Al respecto, es probable que tengan relevancia los efectos de los movimientos naturales de la médula espinal durante la flexión y extensión del cuello. Adams y Logue confirmaron la observación de O'Connell, según la cual durante la flexión y extensión completas del cuello se mueven la médula cervical y la duramadre correspondiente hacia arriba y abajo. La médula espinal se ve impelida contra los osteófitos protruyentes y los ligamentos hipertróficos; puede concebirse que es éste el tipo de traumatismo intermitente que causa lesión progresiva de la médula espinal. Además, se ha demostrado que la médula espinal, desplazada hacia atrás por los osteófitos, queda comprimida por el ligamento amarillo plegado hacia dentro cada vez que se extiende el cuello (Stoltmann y Blackwood). También se ha considerado la influencia de la necrosis isquémica segmentaria resultante de compresión intermitente de las arterias espinales o de la compresión (quizá espasmo) de la arteria espinal anterior. La mayoría de los neuropatólogos se inclina en favor de la compresión intermitente de la médula entre los osteófitos por delante y el ligamento amarillo por detrás, con un elemento vascular añadido que explica las lesiones diseminadas en la profundidad de la médula. Pueden ser factores adicionales los traumatismos por extensión extrema repentina, como sucede en las caídas, lesiones graves en látigo y manipulación quiropráctica, o bien el grado más ligero de retracción de la cabeza durante la mielografía, extracciones dentales o tonsilectomía, sobre todo en las personas con conductos estrechos connaturales. La extensión del osteófito hacia los lados más la hipertrofia de la articulación interfacetaria comprimen la raíz nerviosa en el punto en que penetra en el agujero raquídeo. En ocasiones constituyen los principales cambios y sólo originan radiculopatía, como se expone en el capítulo 11.

Diagnóstico El diagnóstico no tiene ninguna dificultad cuando se combinan dolor y rigidez en el cuello, braquialgia y cambios sensitivomotores reflejos en los brazos con signos de mielopatía; se torna más difícil cuando son escasos o no existen los cambios en el cuello y el brazo. Por lo tanto, la mielopatía debe distinguirse de la forma progresiva tardía de la esclerosis múltiple espinal. Como los osteófitos vertebrales posteriores y otras alteraciones óseas son frecuentes en el sexto y séptimo decenios de la vida, la pregunta para cualquier caso consiste en saber si los cambios vertebrales se relacionan con la anomalía neurológica. La identificación de cierto grado de cambio sensitivomotor o reflejo que corresponde sólo al nivel de las anomalías raquídeas es un punto que siempre favorece la sospecha de mielopatía espondilótica. La falta de estos cambios y la presencia de bandas oligoclonales y signos lesivos en los nervios ópticos y el encéfalo hacen pensar más en una mielopatía desmielinizante.

En estos casos son muy importantes los datos de la MRI y la CT-mielografía (fig. 44-9). En la MRI los signos tienden a "sobrestimar" la magnitud de la compresión medular por un osteófito, pero la deformación nítida de la médula (que sigue la forma de una judía) y la obliteración de los espacios vecinos del líquido cerebroespinal en la imagen transversa refuerzan el diagnóstico de compresión espondilótica. En casos avanzados se advierten cambios de las señales dentro de la propia médula que suelen denotar, como mínimo, irreversibilidad de los síntomas sensitivos. Como dato curioso, los cambios en las señales de MRI pueden estar situados a uno o dos niveles por arriba o por debajo del sitio de la compresión principal. Sin embargo, a veces surgen síntomas graves irreversibles incluso sin cambios intrínsecos en las señales de la resonancia.



Figura 44-9. MRI en un paciente con espondilosis cervical sintomática. La médula espinal está aplanada sobre su superficie ventral a la altura de C4-5 y C5-6 por barras espondilóticas y sobre su superficie posterior por hipertrofia ligamentosa. Se requieren imágenes axiles para confirmar que en verdad la médula está comprimida y que el espacio subaracnoideo está obliterado casi por completo.

Algunos métodos diagnósticos útiles en casos inciertos son la mielografía con material de contraste con la persona en decúbito y las proyecciones laterales realizadas durante la flexión y extensión del cuello. Para atribuir de manera cierta los síntomas neurológicos a la espondilosis, debe haber aplanamiento de la médula y disminución considerable del espacio del líquido cerebroespinal a ese nivel y no sólo compresión ni deformación leve de la forma oval normal de la médula espinal.

Se cree que la mielopatía espondilótica se semeja a esclerosis lateral amiotrófica (amiotrofia de brazos y debilidad espástica de miembros pélvicos), aunque esto rara vez dificulta el diagnóstico. En la espondilosis las fasciculaciones braquiales y del hombro, con atrofia muscular, pueden combinarse con hiperreflexia, pero no se identifica la desnervación amplia ni la evolución progresiva que ocurre en la esclerosis lateral amiotrófica. Los autores sólo han atendido unos cuantos pacientes con mielopatía espondilótica que presentaron un síndrome motor puro, es decir, aquel que carece de dolor cervical o braquial, síntomas sensitivos en los brazos o disminución del sentido de vibración o de posición en las extremidades pélvicas. Asimismo, hay más probabilidad de que la paraparesia espástica

pura constituya una manifestación de esclerosis múltiple, paraplejía espástica hereditaria, enfermedad de motoneurona (en particular del tipo de esclerosis lateral), mielopatía por HTLV-I, estado de portador de adrenoleucodistrofia u otra mielopatía intrínseca.

Cuando el desequilibrio es un síntoma de primera importancia (ya sea que lo perciba el paciente o se observe durante las pruebas de marcha), debe diferenciarse la espondilosis de las diversas polineuropatías de fibras largas adquiridas, en particular los tipos inflamatorio o inmunológico y una neuropatía sensitiva benigna de los ancianos (pág. 1151). La pérdida de la sensación táctil en los pies y los reflejos tendinosos son aspectos típicos de esta última; la exploración de los últimos distingue ambos trastornos. En condiciones normales, entre los trastornos que pueden confundirse con mielopatía espondilótica se hallan la degeneración combinada subaguda de la médula espinal causada por deficiencia de vitamina B_{12}, enfermedad combinada de sistemas del tipo de la anemia no perniciosa, mielopatía por sida y HTLV-I, osificación del ligamento longitudinal posterior y tumores de la médula espinal (que se describen más adelante). La observancia de los criterios diagnósticos de cada uno de estos trastornos y el escrutinio de los estudios radiológicos deben eliminar la posibilidad de error en la mayoría de los casos. La marcha anormal ocasionada por mielopatía espondilótica puede confundirse con la observada en la hidrocefalia de presión normal; la pérdida notoria del estado de equilibrio al tapar los ojos para ocultar las referencias visuales (signo de Romberg) es una característica de la espondilosis y ausente en la hidrocefalia. Asimismo, la marcha de pasos cortos y como si la persona estuviera anclada al suelo, característica de la hidrocefalia, no se detecta en la mielopatía cervical. Sólo en la fase avanzada de la mielopatía espondilótica surge incontinencia, aunque es un trastorno que aparece poco después del deterioro locomotor en la hidrocefalia.

En las páginas 184 y 186 se exponen los problemas especiales de la radiculopatía espondilótica que pudiera acompañar a la mielopatía o surgir de manera independiente.

Tratamiento La evolución lenta e intermitente de la mielopatía cervical con periodos prolongados sintomáticos y sin cambios relativos dificulta la elección del tratamiento. Si se parte de la idea más aceptada acerca de los mecanismos de la lesión espinal y radicular, parece razonable aplicar un collar blando para restringir los movimientos cervicales anteroposteriores. Esta forma de tratamiento puede bastar para controlar el malestar en el cuello y los brazos. En la experiencia de los autores, son excepcionales la gravedad y persistencia del dolor en el brazo y hombro que ameritan descompresión radicular, a menos que haya protrusión del disco intervertebral o constricción osteofítica del agujero de una raíz.

La mayoría de los pacientes de los autores manifiesta insatisfacción con la conducta pasiva y desagrado ante el empleo de un collar durante periodos prolongados, e incluso lo rechazan. Si los osteófitos estrechan el conducto raquídeo en varios espacios intervertebrales, para prevenir la lesión ulterior es útil la laminectomía descompresiva posterior con sección de los ligamentos dentados. Los resultados de esos procedimientos son bastante satisfactorios (Epstein y Epstein); en dos terceras partes de los pacientes tiene lugar una mejoría de la función de las piernas; en casi todos los restantes se detiene el progreso de la mielopatía. La operación implica cierto riesgo y rara vez ha ocasionado cuadriplejía aguda, causada al parecer por manipulación de la médula espinal y lesión de las arterias espinales nutrientes. Cuando las proliferaciones osteofíticas ocurren en uno o dos espacios intervertebrales, su remoción a través de un acceso anterior ofrece mejores resultados y supone menos riesgos. Braakman ha revisado los métodos quirúrgicos y sus ventajas relativas. Se han creado nuevas técnicas en las que se utilizan cajas de titanio para estabilizar las vértebras vecinas, con lo que ya son innecesarios los injertos óseos para fusionar cuerpos vertebrales vecinos; en las técnicas corrientes que utilizan injertos de hueso se necesita el transcurso de varias semanas y la estabilización con un collar duro.

Por desgracia, los resultados del tratamiento quirúrgico no son los óptimos. Ebersold y colaboradores evaluaron la evolución de 84 pacientes en quienes la duración promedio del seguimiento fue de siete años. En el grupo de 33 individuos sometidos a procedimiento quirúrgico de descompresión anterior, 18 mejoraron, nueve permanecieron sin cambios y seis mostraron deterioro; de los 51 enfermos sometidos a operación descompresiva posterior, 19 mejoraron, 13 se mantuvieron sin cambio y 19 empeoraron en la última revisión. Estos resultados, similares a los de otros estudios, muestran que el pronóstico a largo plazo es variable y que una proporción significativa, aun después de la descompresión y una mejoría inicial, conserva los síntomas y sufre deterioro funcional ulterior. No se sabe si los nuevos aparatos operatorios mencionados producen resultados más satisfactorios, pero sin duda facilitan y aceleran la recuperación.

Estenosis lumbar Ésta es otra anomalía espondilótica identificada con particular frecuencia en ancianos, sobre todo varones. Por lo regular, causa adormecimiento y debilidad en las piernas, a veces con mal control de esfínteres. Suele referirse poco o nulo dolor o sólo una molestia raquídea que fluctúa de un día a otro; sin embargo, en la experiencia de los autores la mayor parte de los enfermos presenta dorsalgia y ciática o un dolor semejante en el dorso o la extremidad pélvica por osteoartritis o discopatías acompañantes. Un signo notable es la inducción o intensificación de los síntomas del sistema nervioso cuando el sujeto se pone de pie y camina (claudicación neurológica). El tema se expone con más detalle en la página 179.

Espondilitis anquilosante Este padecimiento reumático de la columna vertebral se debe a inflamación en los sitios de las inserciones ligamentosas en el hueso y su efecto es la calcificación intensa en éstos y otros sitios adyacentes. Las más afectadas son las articulaciones sacroiliacas y la columna lumbar, como se discute en la página 180, pero a medida que la enfermedad progresa, toda la columna vertebral queda fusionada y rígida. La biomecánica de la columna vertebral rígida la hace susceptible a las fracturas. La complicación más común es la estenosis cervical y el síndrome de la cola de caballo. Bartleson y colaboradores describieron 14 casos (y se refirieron a otros 30 informados en el material médico publicado) que, después de años del inicio de la espondilitis, desarrollaron trastornos sensitivos, motores, reflejos y esfinterianos referibles a las raíces L4, L5 y sacras. Es de sorprender que el conducto raquídeo no se estreche y que más bien se dilate el saco caudal. Confavreux y colegas han aportado evidencias de que el aumento de tamaño del saco dural lumbar se debe a la resorción deficiente de CSF. Son frecuentes los divertículos aracnoideos de los manguitos de las raíces posteriores, pero no puede ofrecerse ninguna otra explicación para los síntomas y signos radiculares. La descompresión quirúrgica no ha beneficiado a los enfermos ni tampoco lo ha hecho el tratamiento con corticoesteroides. En ocasiones esta afección se origina en puntos más altos y provoca una mielopatía. La experiencia de los autores incluye pacientes con síntomas que provienen de las raíces cervicales, con divertículos de la vaina nerviosa dural.

La complicación más peligrosa de la espondilitis anquilosante es la compresión de la médula, que nace de traumatismos al parecer de poca monta y que culminan en la fractura-luxación de las vértebras cervicales (o lumbares). Fox y colaboradores, de la Clínica Mayo, trataron 31 de esos casos durante un periodo de cinco años; en su mayor parte, las fracturas inestables que ameritaron fijación quirúrgica se encontraban en la región cervical y varios pacientes presentaron fracturas-luxaciones en dos puntos. Puede ser difícil identificar con medios radiológicos la inestabilidad en sitios más elevados; por ello, si se observa que la columna cervical está afectada por espondilitis, debe tenerse cuidado al permitir a los pacientes reiniciar la actividad completa después de una lesión traumática del cuello. En ocasiones las radiografías cuidadosas en flexión y extensión ayudan a mostrar la inestabilidad.

Como se mencionó, los quistes aracnoideos múltiples de la región torácica o lumbar se han vinculado con síndrome de la médula espinal en la espondilitis anquilosante y *enfermedad de Marfan*.

Artritis reumatoide Los cambios en la columna impuestos por la artritis reumatoide difieren en cierta medida de los propios de la espondilitis anquilosante, aunque esta última también puede originar luxación atlantoaxoidea (consúltese "Anomalías de la unión craneocervical"). El proceso inflamatorio destructivo debilita los ligamentos que unen la apófisis odontoides al atlas y al cráneo y el tejido articular. La luxación ulterior del atlas sobre el axis puede permanecer móvil o quedar fija y originar paraparesias o cuadriparesias leves o moderadas, intermitentes o persistentes. La subluxación de C4 sobre C5 hacia adelante puede originar efectos similares (Nakano y col.). La luxación atlantoaxoidea puede ser causa de colapso y fallecimiento repentino. Si hay compresión de la porción superior de la médula cervical, se debe extirpar la apófisis odontoides y descomprimir y estabilizar el espacio C1-C2. Los ataques en otros niveles de la columna son menos frecuentes.

Osificación del ligamento longitudinal posterior (OLLP) La mielopatía cervical compresiva debida a este proceso se produce casi exclusivamente en pacientes de origen japonés, aunque los colegas de los autores la han reportado también en Hawai. Muchos de los signos clínicos son los mismos de la espondilosis cervical, pero el aspecto radiológico es único. Puede observarse la calcificación ligamentosa en la radiografía simple, CT e MRI, y es posible confundirse con un cambio espondilótico. Las áreas osificadas pueden agrandarse para formar médula ósea. La laminoplastia con aumento de tamaño del conducto raquídeo ofrece buenos resultados.

Mielopatía del saco dural cervical (enfermedad de Hirayama, atrofia muscular juvenil en la porción distal de la extremidad escapular) Esta mielopatía, poco común, es considerada junto con los trastornos de motoneurona debido a las características propias de consunción crónica de una mano y antebrazo sin cambios sensitivos ni signos de fascículos largos. Hirayama destacó que en varones jóvenes afectados, el mecanismo de daño medular podía ser "la deformidad en cubeta" del saco dural dorsal, el desplazamiento anterior intermitente y la compresión ligamentosa de la médula durante la flexión del cuello.

Los músculos inervados por los segmentos C7, C8 y T1, que abarcan más bien la mano y el antebrazo, muestran afección en uno o ambos lados, pero siempre de modo asimétrico. Son escasas o no aparecen las fasciculaciones ni hay cambios sensitivos; la pérdida indolora de fuerza y volumen muscular se realiza de modo uniforme en el curso de años y da la impresión de un cuadro degenerativo. En la MRI o la CT-mielografía realizadas con flexión del cuello, como describen Hirayama y Tukumaru, indica atrofia de médula cervical con cambios en las señales de resonancia en las porciones anteriores de la médula y confirma el diagnóstico de compresión por la duramadre "enrollada". Los autores han explorado a tres pacientes de ese tipo en los últimos cinco años y corroboraron ese señalamiento a partir de observaciones de MRI con el sujeto colocado en la posición descrita. Es probable que tal configuración origine isquemia de la sustancia gris anterior, aunque esa probabilidad no ha sido corroborada. Otros autores señalan el síndrome en ausencia de la configuración estructural (Willeit y col.). Dos de los pacientes vigilados por los autores presentaron cuellos largos "en cisne". Uno de los aspectos más importantes respecto a la enfermedad es el grado de recuperación que se logra con vertebrectomía parcial y estrategias quirúrgicas similares que permiten la descompresión de la porción inferior de la médula cervical.

Enfermedad de Paget (osteítis deformante) El aumento de tamaño de cuerpos, pedículos y láminas vertebrales en la enfermedad de Paget puede tener como resultado estrechamiento del conducto raquídeo. El aspecto clínico es de compresión de la médula espinal. Son elevadas las concentraciones plasmáticas de fosfatasa alcalina y en las radiografías se observan los cambios óseos típicos. Por lo general, están afectadas varias vértebras adyacentes de la columna torácica, así como otras partes del esqueleto (véase más adelante), lo que facilita el diagnóstico. Está indicada la descompresión quirúrgica posterior que deja a los pedículos intactos, si se cuenta con estabilidad suficiente de los cuerpos vertebrales para prevenir el colapso. El tratamiento médico incluye fármacos antiinflamatorios no esteroides para el dolor persistente, calcitonina para reducir el dolor y las concentraciones plasmáticas de fosfatasa alcalina, y medicamentos citotóxicos, como plicamicina y etidronato disódico, para atenuar la resorción ósea (véase Singer y Krane).

Otras anormalidades raquídeas con mielopatía

Resulta evidente que la médula espinal es vulnerable a cualquier desarrollo vertebral deficiente o enfermedades que alteren el conducto raquídeo o compriman sus arterias nutrientes. A continuación se describen algunas de las más comunes.

Anomalías de la unión craneocervical La más común es la *fusión congénita del atlas y el agujero magno*. McCrae, quien describió los aspectos radiológicos de más de 100 pacientes con anomalías óseas de la unión craneocervical, encontró 28 casos de unión ósea parcial o completa del atlas y el agujero magno. Observó además signos de compresión de la médula espinal en todos los casos en los que el diámetro anteroposterior del conducto por detrás de la apófisis odontoides era menor de 19 mm. Una irregularidad frecuente es la fusión entre la segunda y tercera vértebras cervicales, pero parece no tener relevancia clínica.

Anomalías de la apófisis odontoides Se identificaron anomalías de esta clase en 17 casos de la serie de McCrae. Puede haber separación completa de la apófisis odontoides y el axis o *luxación atlantoaxil* crónica (atlas desplazado hacia delante en relación con el axis). Estas alteraciones pueden ser congénitas o resultado de lesión traumática, y existen casos identificados de compresión aguda o crónica de la médula espinal y rigidez del cuello.

En todas las anomalías congénitas del agujero magno y la parte alta de la columna cervical existe una incidencia elevada de siringomielia (págs. 115 y 1084). McCrae encontró que 38% de todos los pacientes con siringomielia y siringobulbia sufrió esos defectos óseos. Todos los enfermos en quienes los síntomas pueden explicarse por una lesión de la región cervicocraneal (en particular los individuos con sospecha de esclerosis múltiple y tumor del agujero magno) requieren exploración radiológica cuidadosa.

En la mucopolisacaridosis IV, o síndrome de Morquio (pág. 823), una característica típica es la ausencia o hipoplasia grave de la apófisis odontoides. Esta anormalidad, combinada con laxitud o redundancia de los ligamentos circundantes, tiene como consecuencia subluxación atlantoaxil y compresión de la médula espinal. Los niños afectados se rehúsan a caminar o desarrollan debilidad espástica de las extremidades. Muy al principio de la vida excretan sulfato de queratán en cantidad excesiva, lo que no ocurre ya en la vida adulta. En ciertas mucopolisacaridosis los autores también han observado una paquimeningiopatía verdadera, que consiste en engrosamiento notorio de la duramadre basal de la cisterna y región cervical alta, con compresión de la médula espinal. Pueden ser curativas la descompresión quirúrgica y la inmovilización raquídea.

Acondroplasia Este tipo de enanismo de herencia dominante se debe a la mutación de un gen del cromosoma 4 que ocasiona in-

capacidad para convertir el cartílago fetal en hueso en la placa de crecimiento. En ocasiones produce engrosamiento de los cuerpos vertebrales, arcos neurales, lámina y pedículos por aumento de la formación de hueso perióstico. El conducto medular es más estrecho en la porción toracolumbar, muchas veces en relación con cifosis, que suele llevar a un síndrome de cola de caballo. Otra complicación neurológica es la hidrocefalia (debida a un agujero magno pequeño; puede ser interna, con tamaño aumentado de los ventrículos, o externa, con ensanchamiento del espacio subaracnoideo). En niños pequeños es común un síndrome de apnea central y espasticidad de las piernas. Estas complicaciones hacen necesaria la descompresión mediante derivación ventricular. El estrechamiento del conducto lumbar es una manifestación observada en una etapa posterior de la vida.

Platibasia e invaginación basilar El término *platibasia* se refiere al aplanamiento de la base del cráneo (el ángulo formado por la intersección de los planos del clivo y el de la fosa anterior es mayor de 135°). Los términos *impresión* o *invaginación basilares* tienen un significado un tanto diferente. El primero se refiere a abombamiento de los cóndilos occipitales hacia arriba; por su parte, en la invaginación basilar los cóndilos (que soportan el empuje de la columna vertebral) se desplazan por arriba del plano del agujero magno. Cada una de estas anomalías puede ser congénita o adquirida (como en la enfermedad de Paget), aunque a menudo se combinan y a ellas se debe la cortedad característica del cuello y una mezcla de signos cerebelosos y raquídeos. También puede desarrollarse hidrocefalia a presión normal.

En el *síndrome de Klippel-Feil* se advierte fusión de las vértebras cervicales superiores o del atlas al occipital. La anomalía se identifica con facilidad porque el cuello está muy acortado. Puede haber compresión de la médula cervical después de traumatismos de poca monta.

Médula en cuerda Esta malformación se describe con detalle en el capítulo 38. La presentación más habitual es la de un síndrome de cola de caballo progresivo con notorias alteraciones de la función urinaria y diversos grados de espasticidad.

Meningomielitis sifilítica

En este caso, como ocurre en la esclerosis múltiple, el grado de ataxia y la debilidad espástica son variables. Algunos pacientes presentan un estado casi puro de debilidad espástica de las extremidades pélvicas que obliga a diferenciarlo de alguna enfermedad del sistema motor y de la paraplejía espástica familiar. El síndrome mencionado, llamado antes paraplejía espástica de Erb y atribuido a sífilis meningovascular, se reconoce como una entidad inespecífica y suele ser causado por un cuadro desmielinizante. En un corto número de sifilíticos crónicos predominan la ataxia sensitiva y otros signos de la columna posterior. En la inflamación meníngea crónica hay ataque de raíces ventrales que origina signos de amiotrofia segmentaria. Por ello se aplica el término *amiotrofia sifilítica* de las extremidades escapulares con paraplejía espástica. La confirmación de este diagnóstico poco común depende de que se detecten pleocitosis linfocítica, incremento de las cifras de proteínas y globulina gamma y una reacción serológica positiva en el líquido cerebroespinal. En la página 618 se exponen otros aspectos de la enfermedad y su tratamiento.

Degeneración combinada subaguda de la médula espinal (DCS; véase también cap. 41, pág. 992)

La forma clásica de mielopatía nutricional proviene de hipovitaminosis B_{12} y se describió en las páginas 992 a 996. Casi siempre comienza con síntomas y signos bilaterales de afección de la columna medular posterior en las manos (parestesias y disminución de la sensibilidad táctil, de presión y articular); sin tratamiento, en cuestión de semanas o meses surge paraparesia espástica progresiva por afección de los fascículos corticoespinales, a la cual se puede agregar un nivel sensitivo vago en el tronco. De importancia particular es el hecho de que DCS es una enfermedad tratable y que el grado de reversibilidad depende de la duración de los síntomas antes de comenzar el tratamiento específico.

Enfermedad sistémica combinada del tipo de la anemia no perniciosa y la mielopatía hipocúprica

El cuadro en cuestión es una enfermedad degenerativa intrínseca de la médula espinal, quizá un poco más frecuente que la degeneración combinada subaguda y que afecta las columnas posterior y lateral (en este sentido, se trata de una enfermedad combinada). No existe un vínculo con las deficiencias de vitamina B_{12} o ácido fólico, pero en algunos casos de esta enfermedad se identifican cantidades disminuidas de cobre y ceruloplasmina sérica, y la reposición del cobre estabiliza la enfermedad (Kumar y col.). Al parecer, predominan los signos de la columna posterior y la ataxia locomotora. Es probable que el problema resida en la absorción del cobre (por ejemplo, después de operaciones en intestinos); puede haber anemia. En un paciente atendido por los autores, en quien la deficiencia identificada de cobre era inexplicable, la MRI de la médula cervical mostró cambios peculiares de las señales, provenientes de las columnas posterior y lateral. Los autores dudan de que la sola depleción de cobre explique todos los casos de enfermedad combinada no vinculados con deficiencia de vitamina B_{12}, pero es notable la semejanza de los síndromes clínicos. Otros casos que no están relacionados con deficiencia de B_{12} o de cobre presentan sobre todo signos corticoespinales de causa desconocida. Es poco lo que se sabe de estas bases patológicas, por lo que quizá se trate de una manifestación de varios cuadros.

También puede desarrollarse una paraparesia espástica o espástica-atáxica progresiva de tipo crónico irreversible junto con las siguientes entidades: a) hepatopatía descompensada crónica (pág. 967); b) sida; c) ciertos casos de adrenoleucodistrofia, en particular en la mujer heterocigota sintomática, es decir, la portadora (pág. 837); d) paraplejía espástica tropical (HTLV-1); e) mielopatía por radiaciones, y f) aracnoiditis raquídea adherente, que se describe a continuación.

Aracnoiditis raquídea adherente (aracnoiditis adherente crónica)

Es un trastorno relativamente raro de la médula espinal descrito por primera vez en un paciente con lumbalgia (pág. 180). Su rasgo clínico distintivo es una combinación de síntomas de las raíces y la médula espinal que puede semejar un tumor intraespinal. Desde el punto de vista patológico, están opacadas y engrosadas las membranas aracnoideas, y hay adherencias entre la aracnoides y la duramadre como efecto de la proliferación del tejido conjuntivo. El espacio subaracnoideo está obliterado de manera desigual. En este sentido, no es del todo apropiado el término *aracnoiditis*, aunque es probable que la proliferación excesiva del tejido conjuntivo sea una reacción a una inflamación aracnoidea previa. El origen de algunas formas de aracnoiditis se pueden rastrear hasta la sífilis o la meningitis subaguda resistente al tratamiento de algún otro tipo. La mayoría del resto de las formas son consecutivas a la introducción en el espacio subaracnoideo de diversas sustancias con finalidades diagnósticas o terapéuticas, casi todas en desuso, entre ellas la penicilina y otros antibióticos, yofendilato y otros medios de contraste y corticoesteroides. En cierta época se identificaron muchos casos de aracnoiditis adherente manifiesta poco después de la anestesia raquídea o tras un intervalo de semanas, meses e incluso años. Los colegas de los autores observaron más de 40 casos. La complicación se rastreó hasta encontrar que un detergente había

contaminado las ampolletas de procaína. Si se inyectaba cantidad suficiente del contaminante, en el plazo de unos cuantos días se desarrollaba parálisis arrefléctica de las piernas y los esfínteres de vejiga e intestino y pérdida de la sensibilidad en las piernas junto con dolor considerable. Sin embargo, más perniciosa resultó una meningomielopatía retrasada que se desarrolló en unos cuantos meses a varios años y que dio por resultado parálisis espástica, pérdida de la sensibilidad e incontinencia de esfínteres. Se han registrado casos en los que un catéter epidural o semejante penetra por accidente la médula y origina una mielopatía parcial traumática (pág. 1057). Aún se observa una forma restringida de aracnoiditis que complica diversas operaciones en discos lumbares o la inyección raquídea de azul de metileno. Son menos convincentes los casos de aracnoiditis atribuidos a lesiones traumáticas cerradas de la médula espinal. En muchos casos no se puede hallar un factor causante. Duke y Hashimoto han reportado una forma familiar, no así los autores, que no han tenido experiencia alguna con casos de esa clase.

Manifestaciones clínicas Los síntomas pueden aparecer en relación temporal estrecha con una inflamación aracnoidea aguda o retrasarse durante semanas, meses o años. La forma más frecuente de inicio es el dolor en la distribución de una o más raíces nerviosas sensitivas, primero en un lado y a continuación en ambos, en las regiones lumbofemorales. El dolor tiene una cualidad quemante, punzante o sorda y es persistente. Son comunes las anomalías de los reflejos tendinosos, no tanto la debilidad y la atrofia, como resultado de la lesión de las raíces anteriores, y tienden a ocurrir en los casos en los que está afectada la cola de caballo. En las anormalidades torácicas los síntomas de afección de las raíces pueden anticiparse meses o años respecto de los de la compresión medular. No obstante, tarde o temprano hay afección de la médula espinal que se manifiesta por ataxia espástica lentamente progresiva, con trastornos de los esfínteres.

La aracnoiditis lumbar localizada que se relaciona con las operaciones repetidas de discos intervertebrales (la variedad habitual atendida en las clínicas de tratamiento del dolor crónico) se caracteriza por dorsalgia y dolor en las piernas, con otros signos inconstantes de radiculopatía (pérdida de los reflejos tendinosos, debilidad y grados variables de pérdida de la sensibilidad), por lo general bilateral.

El CSF es anormal durante la etapa aguda en casi todos los casos de aracnoiditis adherente. En algunos hay pleocitosis linfocítica moderada que surge poco después del acontecimiento incitador, aunque los datos sobresalientes son una obliteración parcial o completa del espacio subaracnoideo espinal y elevación de las proteínas del CSF, en ocasiones en grado extremo. En la aracnoiditis lumbar localizada, a la que se ha hecho mención con anterioridad, el CSF puede ser normal o evidenciar sólo ligero incremento del contenido de proteínas. El aspecto mielográfico de la aracnoiditis es característico (dispersión de la columna de material de contraste en manchas y apariencia de "escurrimiento de vela", la más evidente con los medios de contraste de base aceitosa); la MRI revela pérdida del anillo normal de CSF o loculaciones localizadas (fig. 11-6). Tales procedimientos habituales y la fórmula del CSF permiten establecer el diagnóstico con certidumbre. Más tarde en el CSF sólo se observa mayor contenido proteínico.

Aspectos patológicos En los casos avanzados, el espacio subaracnoideo está por completo obliterado, y las raíces y la médula estranguladas a causa del tejido conjuntivo engrosado. Una extensión variable de las fibras nerviosas subpiales de la médula están destruidas, y las fibras de ubicación periférica de las columnas posterior y lateral experimentan degeneración secundaria. Donde el proceso patológico se confina a porciones relativamente circunscritas de la médula, el espacio subaracnoideo puede encontrarse ocupado por acumulaciones tabicadas de líquido amarillento rico en proteína (meningitis serosa circunscrita). Más adelante en este mismo capítulo se analiza la extraña relación entre aracnoiditis espinal y cavitación siringomiélica de la médula.

Tratamiento En las etapas incipientes de la aracnoiditis se suele administrar corticoesteroides para controlar la reacción inflamatoria y prevenir el progreso de la enfermedad; sin embargo, su utilidad es dudosa. Puede ser eficaz la intervención quirúrgica en el caso infrecuente de formación de un "quiste" localizado y compresión de la médula. El dolor radicular intenso puede atenuarse mediante rizotomía posterior, pero es muy común que reaparezca después de varios meses o uno a dos años. No existe un tratamiento quirúrgico o médico eficaz para la aracnoiditis lumbar adherente crónica, en la cual el síntoma más molesto es el dolor difuso dorsal y el de las extremidades, aunque en casos aislados se ha logrado el alivio mediante disección microquirúrgica laboriosa de las raíces lumbares. En algunos casos reaparecen las loculaciones. No siempre se han obtenido beneficios con los corticoesteroides sistémicos y epidurales, pero pueden probarse. También se han utilizado inmunosupresores como la azatioprina o los interferones, aunque no se les ha estudiado de manera sistemática. El tratamiento a base de estimulador transcutáneo y gabapentina presenta resultados inconsistentes.

Hernia medular a través de un desgarro en la duramadre

Los traumatismos violentos del conducto raquídeo o el cráneo pueden originar desgarros en aracnoides o duramadre. La lesión nerviosa coexistente predomina en el cuadro y se puede necesitar la reparación del desagarro de la duramadre para reducir al mínimo la posibilidad de meningitis. Un punto más difícil de entender es la aparición de una hernia de la médula a través de un desgarro al parecer espontáneo de la duramadre vecina sin lesión precedente. Ante el hecho de que los autores han atendido en 10 años a cinco pacientes de ese tipo sin un traumatismo, cabe mencionar que el cuadro no es tan raro como parece.

En el caso típico, se advierte un desgarro vertical de magnitud limitada en la duramadre ventral, en la región mesotorácica o torácica alta, a través del cual se exterioriza un segmento de la médula que pasa al espacio epidural. Esto origina un síndrome medular indoloro subagudo e incompleto que llega a una etapa de estabilización y causa al paciente una paraparesia espástica asimétrica y pérdida sensitiva variable. Se ha reportado síndrome hemimedular de Brown-Séquard. La cefalea ortostática o la poca presión del CSF no suelen ser parte del síndrome. Por MRI o mielografía por CT se demuestra el segmento de la médula en el punto en que sobresale a través de la duramadre. Al parecer, la hernia crea un grado suficiente de isquemia local o trastorno mecánico que explica los síntomas mielopáticos. La recolocación quirúrgica de la médula con reparación del desgarro permite la recuperación parcial de la función neurológica (Vallee y col.).

En lo que se refiere a la patogenia, en algunos casos durante la operación se observa duplicación congénita de las duramadres combinada con hernia a través de la capa interna.

Tumores intraespinales

La compresión de la médula espinal por metástasis tumorales en la columna vertebral es un hecho frecuente en muchos tipos de cáncer. Sin embargo, son menos frecuentes los tumores primarios de la médula. En la serie de 8 784 tumores primarios del sistema nervioso central, realizada en la Clínica Mayo, sólo 15% era intramedular (Sloof y col.). A diferencia de los tumores encefálicos, casi todos los intraespinales son benignos y ejercen sus efectos sobre todo por compresión de la médula espinal y no tanto por invasión de ésta. En consecuencia, una gran proporción de las tumoraciones intraespinales es susceptible de resección quirúrgica y su identificación antes de que surjan los cambios neurológicos irreversibles se convierte en un asunto de máxima importancia.

Consideraciones anatómicas Las neoplasias y otras lesiones que ocupan espacio dentro del conducto raquídeo se pueden clasi-

ficar en dos grupos: a) las que se originan dentro de la sustancia de la médula espinal, ya sea como una malformación neural primaria o una metástasis, y que invaden y destruyen los fascículos y las estructuras grises centrales (*intramedulares*), y b) las que aparecen fuera de la médula espinal (*extramedulares*), en los cuerpos vertebrales y los tejidos epidurales (extradurales), las leptomeninges o las raíces (intradurales). En un hospital general, la frecuencia relativa de tumores intramedulares en esos sitios es, en promedio, la siguiente: 5% intramedular; 40% intramedular-extramedular y 55% extradural. La mayor parte de esta última categoría está constituida por metástasis tumorales, como ya se mencionó. Este porcentaje de lesiones extradurales es más elevado que el observado en los servicios neuroquirúrgicos más especializados (p. ej., las cifras de Elsberg son de 7, 64 y 29%, respectivamente), quizá porque en estos últimos no se incluye a muchos pacientes con linfomas extradurales, carcinomas metastásicos, etc., que sí se consideran en los hospitales generales.

Los tumores *extramedulares primarios* más frecuentes son los neurofibromas y meningiomas (fig. 44-10), que en conjunto constituyen cerca de 55% de todas las neoplasias intraespinales. Son más frecuentes los intradurales que los extradurales. Los neurofibromas suelen presentarse en la región torácica, en tanto que los meningiomas están distribuidos con mayor uniformidad sobre la extensión vertical de la médula. Los otros tumores extramedulares primarios son sarcomas, tumores vasculares, cordomas y tumores epidermoides y similares, en ese orden de frecuencia.

Los *tumores intramedulares primarios* de la médula espinal tienen los mismos orígenes celulares que los que surgen en el encéfalo (cap. 31), aunque difieren las proporciones de los tipos particulares de células. Los ependimomas (muchos de los cuales aparecen en el *filum terminale*; pág. 860) representan cerca de 60% de los casos de médula espinal (fig. 44-11) y los astrocitomas casi 25%. Estos últimos son las tumoraciones intramedulares más comunes, si se excluyen los originados en el *filum terminale*. Los oligodendrogliomas son mucho menos frecuentes. Los restantes (cerca de 10%) conforman un grupo diverso de tumores no gliomatosos: lipomas, tumores epidermoides, dermoides, teratomas, hemangiomas, hemangioblastomas y carcinomas metastásicos. El hemangioma cavernoso puede causar hematomielia espontánea. Como se indica más adelante, existe una relación frecuente entre los tumores intramedulares (gliomatosos y no gliomatosos) y la siringomielia. Hasta el momento se desconoce el fundamento de esa relación.

Los tumores intramedulares también invaden, comprimen y deforman los fascículos de la sustancia blanca de la médula espinal. A medida que la médula aumenta de tamaño a causa del crecimiento tumoral desde su interior, o la comprime el tumor desde el exterior, el espacio libre alrededor de la médula desaparece y el CSF por debajo de la lesión queda aislado o tabicado en relación con el resto del líquido circulante por arriba de ésta. Este fenómeno se manifiesta como síndrome de Froin (xantocromía y coagulación del CSF) e interrupción del flujo del medio de contraste en el es-



Figura 44-10. MRI con realce con gadolinio de un meningioma intraespinal que provocó incontinencia y debilidad de las extremidades inferiores, incluidos elementos de espasticidad y flacidez (síndrome combinado del cono y cauda).



Figura 44-11. Imagen T1 de MRI de un ependimoma torácico intramedular que ocasionó expansión de la médula y edema a lo largo de varios segmentos. Se observa intensificación (realce) difusa del tumor con gadolinio.

pacio subaracnoideo (con la mielografía). El procedimiento diagnóstico más efectivo es la MRI, que revela la extensión intramedular del tumor y el efecto que éste tiene sobre el espacio subaracnoideo circundante.

Los *tumores secundarios de la médula espinal* también se pueden subclasificar en tipos intramedulares y extramedulares. *Las metástasis extradurales (carcinoma, linfoma, mieloma) son las más frecuentes de los tumores raquídeos*. Representan el grupo mayoritario de pacientes que manifiestan síntomas de mielopatía mientras se atienden en un hospital, y por tanto tienen mayor posibilidad de detectarse durante las revisiones neurológicas. Las metástasis extradurales tienen su origen en depósitos hematógenos o en la extensión por contigüidad de tumores de los cuerpos vertebrales o un tumor paraespinal que se extiende a través del agujero intervertebral (fig. 44-12). El crecimiento tumoral extramedular secundario es más a menudo extradural que intradural. El tipo intradural adopta la forma de carcinomatosis o linfomatosis meníngeas; éste se considera con más amplitud en el capítulo 31.

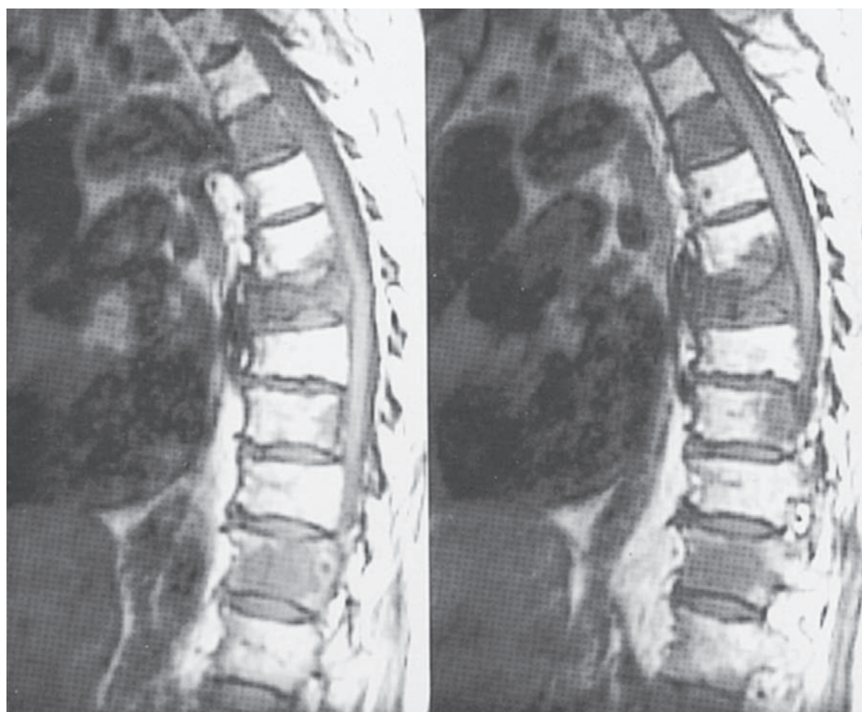


Figura 44-12. MRI de metástasis raquídeas múltiples por carcinoma del pulmón. Las metástasis muestran intensidad baja de señal en las imágenes T1. Se reconoce una tumoración epidural que comprime la médula.

Las *metástasis intramedulares* no son tan raras como se cree. En un estudio retrospectivo de necropsia de 627 pacientes con cáncer generalizado, Costigan y Winkelman encontraron 153 casos con metástasis en el CNS, en 13 de los cuales aquéllas estaban localizadas dentro de la médula. En nueve de esos 13 casos las metástasis eran profundas y no se vinculaban con carcinomatosis leptomeníngea; en cuatro la neoplasia parecía extenderse desde la piamadre. El origen principal fue el carcinoma broncógeno. El diagnóstico es difícil pero se facilita con MRI intensificada con gadolinio; por lo general, hay edema contiguo extenso (fig. 44-13). El diagnóstico diferencial incluye carcinomatosis meníngea, mielopatía por radiaciones y mielopatía paraneoplásica necrosante, que es la más rara de estas entidades. Por lo regular el tratamiento carece de eficacia, a menos que se inicie la radioterapia antes que sobrevenga la paraplejía (Winkelman y col.).

Síntomas Es probable que los sujetos con tumores de la médula espinal presenten uno de tres síndromes clínicos: a) síndrome sensitivomotor de los fascículos espinales, b) síndrome doloroso radicular y espinal o c) un síndrome siringomiélico intramedular menos frecuente. Los componentes sensitivos de estos síndromes se presentan en la figura 9-5, en la página 140.

El *dolor y la rigidez de la espalda* pueden ser los signos que anteceden a una enfermedad de la médula espinal o en algunos casos el cuadro clínico predominante de tumor extramedular. Por lo regular, el dolor de espalda empeora cuando el paciente se recuesta o después de varias horas de permanecer acostado y mejora al sentarse. En *niños* el dolor de espalda intenso se relaciona con espasmo de los músculos paravertebrales como una de las principales manifestaciones iniciales; la escoliosis y la debilidad espástica de las extremidades inferiores aparecen en etapas posteriores. Debido a que en la niñez su presentación clínica es infrecuente y raras las lesiones intraespinales, los tumores de la médula espinal en este grupo de edad suelen pasar inadvertidos.

Síndrome sensitivomotor de los fascículos espinales El cuadro clínico se relaciona sobre todo con compresión y menos a menudo con invasión y destrucción de los fascículos de la médula espinal. Los signos de compresión consisten en: a) debilidad espástica asimétrica de las piernas con lesiones dorsolumbares y de los brazos y piernas con lesiones cervicales, b) disminución o pérdida de la sensibilidad por abajo de la percepción del dolor y de la temperatura en el tronco, c) signos de columna posterior y d) vejiga espástica con control voluntario débil. El inicio de los síntomas compresivos es casi siempre gradual y su evolución progresiva ocurre en un periodo de semanas y meses, muchas veces con dolor de espalda. Con los tumores extradurales es frecuente la aparición de parálisis en varios días a semanas, pero la evolución puede ser más rápida o lenta. El trastorno inicial puede ser motor o sensitivo, y la distribución, asimétrica. Las lesiones en la porción cervical alta o el agujero occipital producen síndromes clínicos especiales que se exponen en la página 52 y más adelante. En el caso de las lesiones torácicas, una pierna suele tornarse débil y rígida antes que la otra. Los síntomas sensitivos subjetivos adoptan patrones semejantes a los de la columna dorsal (parestesias hormigueantes). Es más probable que estén afectados los sentidos del dolor y temperatura que los del tacto, vibración y posición. En cualquier caso, es común que estén dañadas las columnas posteriores. Al principio el trastorno sensitivo es contralateral a la debilidad motora máxima, pero rara vez se observa un síndrome de Brown-Séquard claramente definido. Vejiga e intestino se paralizan de manera coincidente con la parálisis de las piernas. Si se alivia la compresión, tiene lugar la recuperación de estos síntomas sensitivos y motores, algunas veces en el orden contrario de su aparición: la primera parte afectada es la última en recuperarse y los síntomas sensitivos tienden a desaparecer antes que los motores.

Síndrome radicular y espinal El síndrome de compresión de la médula espinal se combina a menudo con dolor radicular, es decir, dolor en la distribución de una raíz nerviosa sensitiva. Se describe como si un cuchillo penetrara o como un dolor sordo con crisis terebrantes agudas sobrepuestas que se refieren en dirección distal, esto es, en sentido contrario de la columna vertebral; el dolor se intensifica con la tos, estornudos o esfuerzos. Las manifestaciones ordinarias consisten en cambios sensitivos segmentarios (parestesias, trastorno de la percepción a los pinchazos y el tacto), trastornos motores (calambres, atrofia, fasci-



Figura 44-13. MRI de una metástasis intraespinal por cáncer mamario. La lesión expandida se localiza a la altura de C8 y el edema adyacente se extiende de manera considerable por la médula espinal.

culaciones y pérdida de los reflejos tendinosos) o ambas cosas, y dolor en la columna vertebral, además de dolor radicular. Cerca de la mitad de los individuos presenta hipersensibilidad de las apófisis espinosas sobre la neoplasia. Si la lesión es benigna, estos cambios segmentarios, en particular los sensitivos, suelen preceder por meses a los signos de compresión de la médula espinal.

Síndrome siringomiélico intramedular Los *tumores intramedulares* no tienen un síntoma característico. Es frecuente que surja dolor de grado moderado a veces poco intenso, casi siempre en el caso de tumores del hilo terminal. Por lo común, los ependimomas y los astrocitomas —los dos tumores intramedulares más frecuentes— generan un síndrome mixto de fascículos sensitivomotores. Si el tumor intramedular afecta la sustancia gris central, puede surgir el *síndrome siringomiélico* (pág. 1084). Las características principales son pérdida sensitiva segmentaria o disociada, incontinencia temprana y más tarde debilidad corticoespinal. Asimismo, en el examen sensitivo se puede advertir indemnidad sacra, pero este dato tiene poca utilidad para diferenciar entre lesiones intramedulares y extramedulares. Un signo más fiable de lesión intramedular es la disociación del dolor térmico y la pérdida sensitiva táctil en varios segmentos del tronco. En raras ocasiones un tumor extramedular puede originar un síndrome siringomiélico (quizá al causar insuficiencia vascular en la porción central de la médula).

Síndromes espinales especiales Es frecuente hallar síndromes clínicos raros en pacientes con *tumores en la región del agujero magno*. Pueden ocasionar cuadriparesia con dolor en el dorso de la cabeza y cuello rígido, debilidad y atrofia de las manos y músculos del dorso del cuello, desequilibrio notable y cambios sensitivos variables, o, si se extienden en sentido intracraneal, signos de afección cerebelosa y de los nervios craneales inferiores. Como se destacó en párrafos anteriores y en el capítulo 3, los tumores de crecimiento lento en esta región, como los meningiomas, producen una evolución "implacable" característica de la enfermedad que comienza en una extremidad y afecta la vecina. Las lesiones de las vértebras torácicas más bajas y primeras lumbares pueden inducir síntomas mixtos de la cola de caballo y la médula espinal. El signo de Babinski indica que la médula espinal está afectada por arriba del quinto segmento lumbar. Las *lesiones aisladas de la cola de caballo*, siempre difíciles de distinguir de las que dañan los plexos lumbosacros y nervios múltiples, aparecen con frecuencia durante las etapas incipientes del dolor, que se combina de manera variable con parálisis arrefléctica, asimétrica, atrófica y bilateral, pérdida de la sensibilidad radicular y trastorno de los esfínteres. Estos casos deben diferenciarse de las *lesiones del cono medular* (segmentos sacros más bajos de la médula espinal), en los cuales hay alteraciones tempranas de los esfínteres vesical e intestinal (retención urinaria y estreñimiento), dorsalgia, hipoestesia o anestesia simétricas sobre los dermatomas sacros, esfínter anal laxo con pérdida de los reflejos anal y bulbocavernoso, impotencia y, en ocasiones, debilidad de los músculos de las piernas. Las anomalías de la sensibilidad pueden anteceder por muchos meses a los cambios motores y reflejos. Muy rara vez, por motivos aún desconocidos, los tumores de la médula toracolumbar (intramedulares como regla) se acompañan de elevación de las proteínas en el CSF e hidrocefalia; también reaccionan a la derivación del CSF y la resección del tumor raquídeo (Feldman y col.). Con menos frecuencia, los tumores mencionados originan un síndrome de hipertensión intracraneal.

Diagnóstico diferencial Pueden suscitarse diversos problemas para el diagnóstico de los tumores de la médula espinal, además de los ya mencionados. En etapas incipientes, deben distinguirse de otras enfermedades que causan dolor sobre ciertos segmentos del cuerpo, como enfermedades que afectan la vesícula biliar, páncreas, riñón, estómago e intestino, pleura, etc. La localización del dolor en un dermatoma, su intensificación al estornudar, toser, esforzarse y en ocasiones al recostarse, y la aparición de cambios sensitivos segmentarios y alteraciones menores de las funciones motora, refleja o sensitiva en las piernas, son indicios de la de una lesión de médula espinal y radicular. En la mayoría de los casos el diagnóstico se dilucida mediante MRI.

Queda entonces por identificar el nivel segmentario de la lesión. Al principio, los déficit sensitivos y motores son más notorios en las partes del cuerpo más apartadas de la lesión, es decir, los pies o los segmentos lumbosacros; más tarde ascienden pero se mantienen aún por debajo de la lesión. Para determinar la gravedad de la anomalía es más útil ubicar el dolor radicular y la parálisis atrófica que el nivel superior de la hiperalgesia.

Una vez que se identifica la localización vertebral y segmentaria de la lesión, persiste la necesidad de determinar si es extradural, intradural y extramedular o intramedular y si es neoplásica. Si existe una deformidad raquídea visible o palpable o pruebas radiográficas de destrucción vertebral, puede asumirse con seguridad una localización extradural. Incluso sin estos cambios, puede sospecharse una lesión extradural si al principio se desarrolla dolor radicular bilateral, si el dolor y malestar de la columna son potentes y nota-

ble la hipersensibilidad a la percusión, si los síntomas motores por debajo de la lesión preceden a los sensitivos y si los trastornos esfinterianos son tardíos. Sin embargo, a menudo es difícil distinguir las lesiones intradurales-extramedulares de las intramedulares sólo con bases clínicas. Los datos de amiotrofia segmentaria y pérdida de la sensibilidad del tipo disociado (pérdida de la sensación de dolor y temperatura y preservación de la sensación táctil) indican que la lesión es intramedular.

Es importante diferenciar los tumores extradurales (primarios y secundarios) de entidades como espondilosis cervical, granulomas tuberculosos, sarcoidosis, malformaciones arteriovenosas de la médula, fístulas durales medulares y algunas lesiones piógenas crónicas o granulomatosas micóticas; de los lipomas en personas que reciben corticoesteroides durante largo tiempo, y de la mielopatía necrosante que acompaña a tumores ocultos o que surge de manera independiente. En la región torácica siempre existe la posibilidad de rotura discal o eventración de la médula a través de un desgarro en la duramadre. En la región de la parte baja del dorso, es decir, sobre la cola de caballo, también se debe distinguir entre el tumor y el disco intervertebral protruyente. En este caso, el tumor extradural causa sobre todo dolor ciático y en la parte baja de la espalda, con escasos o nulos trastornos motores de la sensibilidad, reflejos o esfínteres. En las lesiones intradurales-extramedulares, las consideraciones diagnósticas importantes son meningioma, neurofibroma, carcinomatosis meníngea, colesteatoma y quiste teratomatoso, un proceso meningomielítico o aracnoiditis adherente. Las pruebas de laboratorio esenciales son estudio de las células del CSF mediante centrifugación y filtración Millipore y técnicas similares, y CT-mielografía e MRI. Las lesiones intramedulares suelen ser gliomas, ependimomas o malformaciones vasculares o, en el contexto de un carcinoma identificado, metástasis intramedulares. En una sección anterior de este capítulo se habló de la definición de las malformaciones vasculares por medio de angiografía espinal selectiva. Las concentraciones normales de proteínas en el CSF y los resultados negativos de la MRI descartan los tumores o las lesiones granulomatosas intramedulares.

Tratamiento Depende de la naturaleza de la lesión y el estado clínico del paciente.

El aspecto principal del tratamiento de metástasis epidurales es un diagnóstico oportuno, en una etapa en la que sólo hay dorsalgia o lumbalgia y antes de que aparezcan síntomas y signos del sistema nervioso. Una vez que éstos surgen, los resultados del tratamiento son magros. Las neoplasias epidurales, como carcinoma y linfomas, se tratan mejor con radiación en la región de afección tumoral, endocrinoterapia (en el caso de carcinoma de mama y próstata), administración de antineoplásicos (en algunos linfomas y mielomas) y uso temprano de dosis elevadas de corticoesteroides y analgésicos contra el dolor. Pocas veces se necesita una operación quirúrgica como primer recurso. Gilbert y colaboradores han aportado pruebas de que las personas que reciben dosis elevadas de corticoesteroides (16 a 60 mg de dexametasona) y radiación fraccionada (500 cGy en cada uno de los primeros tres días y después radiación "espaciada" hasta llegar a 3 000 cGy) evolucionan en forma satisfactoria tanto como las personas operadas. A veces para el diagnóstico se necesitan laminectomía y descompresión, que en casos de un tumor en proliferación rápida se realizan para evitar los efectos compresivos irreversibles y el infarto de la médula. Es posible que convenga realizar la intervención quirúrgica cuando el mal evoluciona y surge paraplejía. Si se aplica a la columna vertebral la dosis máxima e inocua de radiación, por lo común se emprende la paliación quirúrgica.

Los tumores intradurales-extramedulares deben resecarse tan pronto como sea posible después de descubiertos, al igual que los tumores extradurales benignos sintomáticos. La laminectomía, descompresión, resección en casos aislados y radioterapia constituyen las bases terapéuticas de los gliomas intramedulares. Algunos pacientes pueden mejorar y proseguir con una vida útil durante un decenio o más. Constantini y colaboradores, con base en su experiencia en 164 casos de lesiones intramedulares, en particular gliomas en niños y adultos jóvenes, recomiendan la ablación radical del tumor, pero su método no ha sido estudiado sistemáticamente.

Otras causas raras de compresión de la médula espinal

Se observa depósito de grasa epidural con compresión de la médula espinal o la cola de caballo en caso de enfermedad de Cushing y después del empleo prolongado de corticoesteroides, y algunas veces incluso en ausencia de esos estados. El cuadro clínico sugiere enfermedad discógena (Lipson y col.). Durante la laminectomía se encuentran grandes cantidades de tejido adiposo normal cuya remoción es curativa. La disminución de la dosis de esteroides y la restricción calórica contribuyen a movilizar la grasa y aliviar los síntomas. (El lipoma intrarraquídeo también es un componente de la compresión medular originada en el desarrollo, pero en este cuadro el problema esencial es la mielopatía del cono medular por estiramiento de la médula y no por su compresión. (Consúltense los trabajos de Thomas y Miller.)

Los *divertículos aracnoideos*, que son evaginaciones intradurales o extradurales a partir de la raíz nerviosa posterior, son causas muy raras de síndrome radicular y espinal descritas por primera vez por Bechterew en 1893. Se originan casi siempre en las regiones torácica o lumbosacra. Los síntomas son, en orden de frecuencia decreciente, dolor, debilidad radicular y trastorno de la sensibilidad, alteración de la marcha y anormalidades esfinterianas (Cilluffo y col.). La relación frecuente de los divertículos aracnoideos con osteoporosis, espondilitis anquilosante y aracnoiditis dificulta la delimitación de su función en los síndromes radicular y espinal. La obliteración quirúrgica de los divertículos ha generado resultados impredecibles; según la experiencia de los autores, tienen más importancia clínica como origen de fugas espontáneas de CSF y de un síndrome de baja presión (cap. 30).

La hematopoyesis extramedular en caso de mielosclerosis, talasemia, cardiopatía cianótica, leucemia mielógena, anemia sideropénica y policitemia vera también ocasiona compresión de la médula espinal con paraplejía (Oustwani y col.). Este mismo fenómeno se presenta con la osificación del ligamento longitudinal posterior, como se mencionó al principio de este capítulo.

Otras causas informadas de compresión de la médula espinal son osteocondromas solitarios de los cuerpos vertebrales y exostosis múltiples de tipo hereditario. En el caso informado por Buur y Morch, el síndrome clínico fue una paraparesia espástica pura de varios meses de evolución.

Latirismo (Véase también pág. 1033)

Al consultar la interesante revisión histórica de Dastur se advierte que en Europa Hipócrates, Plinio y Galeno conocían la enfermedad, Avicena en el Medio Oriente y los hindúes de la antigüedad. Cantani, en Italia, aplicó el término *latirismo* en virtud de su conocida relación con el consumo prolongado de la leguminosa *Lathyrus sativus* (almorta).

La enfermedad aún es frecuente en algunas partes de la India y África. En ellas, durante los periodos de hambruna, cuando escasean el trigo y otros granos, la dieta puede consistir durante meses en harina elaborada a partir de la almorta. En los individuos expuestos sobreviene debilidad gradual de las piernas junto con espasticidad y calambres; se añaden parestesias, adormecimiento, formicación en las piernas, micción frecuente y urgente, impoten-

cia y espasmos esfinterianos. Las extremidades superiores pueden manifestar temblores burdos y movimientos involuntarios. Una vez establecidos, los síntomas son hasta cierto grado permanentes, aunque no progresivos de manera constante, y la mayoría de los pacientes logra cumplir su pronóstico de vida.

Dastur sólo conoció dos informes de la neuropatología del latirismo: uno de Buzzard y Greenfield, en Inglaterra, y otro de Filiminoff, en Rusia. Ambos pacientes habían presentado un estado paraparético estacionario durante años. Greenfield observó pérdida de los fascículos ascendentes y descendentes de la médula espinal, sobre todo los fascículos corticoespinales y espinocerebelosos directos. Filiminoff identificó pérdida de fibras mielínicas en las columnas laterales y posteriores. (A diferencia de los casos de Spencer y colaboradores, hubo pérdida de la sensación del dolor y la temperatura en las extremidades superiores.) Se reconoció la desaparición de las células más grandes de Betz, en tanto que las células del asta anterior estaban incólumes. En los fascículos degenerados se encontraron gliosis y engrosamiento de los vasos sanguíneos.

Spencer y colegas confirmaron la antigua sospecha de la naturaleza tóxica de esta enfermedad. Para ello extrajeron de los guisantes un aminoácido neuroexcitatorio, la beta-*N*-oxalilaminoalanina (BOAA), e indujeron disfunción corticoespinal en macacos al administrarles esta sustancia con una dieta nutritiva. A continuación, Hugon y colaboradores produjeron un modelo primate de latirismo al alimentar a macacos con una dieta basada en *L. sativus*, además de un extracto alcohólico de esta leguminosa. Estos datos disminuyen la importancia atribuida a otros factores causales como desnutrición, contaminación con el cornezuelo del centeno y toxinas derivadas de *Vicia sativa* (habichuela común que crece simultáneamente con las especies de *Lathyrus*).

La paraplejía espástica aguda africana llamada "*konzo*" tiene entre su patogenia un cuadro tóxico semejante; es causada por compuestos similares al cianuro que se encuentran en la harina hecha de cazabe.

Síndromes disráficos (espina bífida) y compresión medular

Se describen en el capítulo 38.

Paraplejía espástica familiar

(Cap. 39 y cuadro 39-8)

Son varias las formas familiares de paraplejía espástica progresiva, algunas iniciadas en la infancia y otras en la vida adulta. El patrón de herencia en los casos observados por los autores en pacientes adultos ha sido autosómico dominante. Los aspectos diagnósticos de importancia son la falta de síntomas y signos de la sensibilidad y función esfinteriana intacta hasta la etapa tardía de la enfermedad. Diversos casos en adultos se "complican", es decir, a la paraplejía espástica se agrega ataxia cerebelosa o demencia. Por el contrario, la *esclerosis lateral primaria*, una variedad esporádica de la enfermedad degenerativa del sistema motor, se caracteriza por paraplejía espástica pura, resultado de los cambios limitados a las vías corticoespinales. Estas alteraciones se describen con más detalle en la sección de enfermedades hereditarias degenerativas, en el capítulo 39, y en la de mielopatía que acompaña a la adrenoleucodistrofia, en el capítulo 37.

SÍNDROME SIRINGOMIÉLICO DE DISOCIACIÓN SENSITIVA SEGMENTARIA CON AMIOTROFIA BRAQUIAL

Este síndrome es atribuible más a menudo a siringomielia (es decir, una cavitación central de la médula espinal de causa desconocida), pero en ocasiones se observa un padecimiento clínico similar acompañante de otros estados patológicos, como tumores intramedulares raquídeos, mielopatía traumática, mielopatía subsecuente a radiaciones, infarto medular (mielomalacia), hemorragia (hematomielia) y, rara vez, tumores extramedulares, espondilosis cervical, aracnoiditis espinal y mielitis necrosante cervical.

Siringomielia (Véase también cap. 38)

La siringomielia (del griego *syrinx*, "pipa" o "tubo") se define como una enfermedad degenerativa progresiva o del desarrollo de la médula espinal, caracterizada desde el punto de vista clínico por debilidad indolora e hipertrofia de las manos y brazos (amiotrofia braquial) y pérdida de la sensibilidad en forma segmentaria de tipo disociado (pérdida de la sensibilidad a la temperatura y el dolor, con conservación de las sensibilidades táctil, de posición articular y vibratoria, como se describe más adelante). Desde el punto de vista histopatológico, se distingue por cavitación de la porción central de la médula espinal, por lo general de ubicación cervical, pero con posible extensión hacia arriba, que puede alcanzar el bulbo raquídeo y el puente (siringobulbia), o hacia abajo, dentro de la porción dorsal e incluso lumbar. Con frecuencia se acompaña de alteraciones del desarrollo de la columna vertebral (escoliosis torácica, fusión de vértebras o malformación de Klippel-Feil), la base del cráneo (platibasia e invaginación basilar) y en especial el cerebelo y tallo cerebral (malformación de Chiari tipo I). Alrededor de 90% de los casos de siringomielia presenta malformación de Chiari tipo I (descenso de las tonsilas cerebelosas; véase pág. 861); por el contrario, alrededor de 50% de los casos de malformación de Chiari tipo I se acompaña de siringomielia. Se conoce un grupo de siringomielias menos frecuentes pero muy bien descritas que provienen de los cuadros adquiridos mencionados —como tumor intramedular (astrocitoma, hemangioblastoma y ependimoma)— o de necrosis traumática o hemorrágica de la médula espinal.

La creciente experiencia de la histopatología en torno a la siringomielia y los avances respecto de los mecanismos que la producen han posibilitado la siguiente clasificación, modificada por Barnett y colaboradores:

Tipo I. Siringomielia con obstrucción del agujero occipital y dilatación del conducto central o epéndimo (tipo propio del desarrollo).
- A. Con malformación de tipo I de Chiari.
- B. Con otras lesiones obstructivas del agujero occipital.

Tipo II. Siringomielia sin obstrucción del agujero occipital (propio del desarrollo pero idiopático).

Tipo III. Siringomielia con otras enfermedades de la médula espinal (tipos adquiridos).
- A. Tumores de la médula espinal (por lo común intramedular y en particular hemangioblastoma).
- B. Mielopatía traumática.
- C. Aracnoiditis espinal y paquimeningitis.
- D. Mielomalacia secundaria por compresión medular (tumor, espondilosis), infarto o hematomielia.

Tipo IV. Hidromielia pura (dilatación del epéndimo, durante el desarrollo), con hidrocefalia o sin ella.

Nota histórica Aunque la cavitación patológica de la médula espinal fue reconocida en el siglo XVI, Ollivier d'Angers (citado por Ballantine y col.) utilizó por primera vez el término *siringomielia* en 1827. Más tarde, después del reconocimiento del conducto central como estructura normal, Virchow (1863) y Leyden (1876) asumieron que la cavitación de la médula espinal

se originaba en una ampliación anormal del conducto central y cambiaron el nombre del proceso por el de *hidromielia*. Hallopeau (1870) reconoció las cavidades en las porciones centrales de la médula espinal, sin conexión con el conducto central; Simon sugirió en 1875 que se reservara el término *siringomielia* para esas cavidades y que se limitara el término *hidromielia* a una dilatación simple del conducto central. Por lo tanto, la discusión acerca de la patogenia comenzó hace más de un siglo y aún no se resuelve.

Aspectos clínicos El cuadro clínico difiere en los cuatro tipos patológicos mencionados antes y las particularidades dependen no sólo de la extensión de la siringomielia sino también de los cambios patológicos concomitantes, sobre todo los relacionados con la malformación de Chiari. En el tipo I clásico (siringomielias congénita de Chiari e idiopática), los síntomas suelen comenzar al inicio de la edad adulta (20 a 40 años). Se ven afectados por igual varones y mujeres. Rara vez se reconoce cierta anomalía al nacimiento y en ocasiones el primer síntoma surge en una etapa tardía de la infancia o durante la adolescencia. El inicio suele ser insidioso y la evolución irregularmente progresiva. En muchos casos se descubren por accidente los síntomas o los signos (quemadura indolora o atrofia de la mano) y el sujeto no puede asegurar cuándo empezó la enfermedad. En casos raros se observa un inicio o empeoramiento casi apopléjicos; existen casos de agravación de los síntomas antiguos o aparición de nuevos síntomas después de un esfuerzo violento o un paroxismo de tos. El traumatismo es un factor precipitante menos claro. Una vez reconocida la afección, en algunos pacientes se estanca durante años, incluso decenios, pero más a menudo progresa de manera intermitente hasta que en cinco a 20 años termina por dejar al paciente confinado a una silla de ruedas. Esta evolución en extremo variable dificulta la elección del tratamiento.

El cuadro clínico preciso en cualquier momento de la evolución de la enfermedad depende de la extensión transversal y longitudinal de la siringomielia, pero ciertos aspectos clínicos son tan frecuentes que es difícil establecer el diagnóstico sin ellos. Esos aspectos son: a) *debilidad segmentaria y atrofia de manos y brazos;* b) *pérdida de algunos o todos los reflejos tendinosos en los brazos,* y c) *anestesia segmentaria de tipo disociativo* (pérdida del sentido del dolor y térmico y conservación del sentido del tacto) en cuello, hombros y brazos. El último de estos componentes culmina en uno de los signos más característicos de la siringomielia: lesiones indoloras y quemaduras en las manos. Por último, hay debilidad y ataxia de las piernas por afección de los fascículos corticoespinales (quizá a nivel de su decusación) y las columnas posteriores en la región cervical. En muchos de los casos se agrega cifoescoliosis y casi en una cuarta parte de ellos se identifica una malformación cervicooccipital evidente (cuello corto, línea del pelo baja, postura extraña de la cabeza y cuello o vértebras cervicales fusionadas o faltantes, esto es, anormalidad de Klippel-Feil).

Los grupos musculares particulares afectados en ambos lados pueden ser variables. En casos excepcionales permanece inalterada la función motora y las únicas indicaciones de la enfermedad son pérdida de la sensibilidad disociada segmentaria, dolor o ambos. En unos cuantos pacientes, sobre todo en quienes sufren malformación de Chiari, los reflejos de los brazos están preservados o incluso hiperactivos, como cabe esperar con la afección de la motoneurona superior y no tanto de la inferior. En otros casos los músculos del hombro están atróficos y las manos espásticas. En las extremidades inferiores la debilidad, si la hay, es del tipo espástico (corticoespinal).

La disociación segmentaria característica suele ser bilateral, pero también se conoce un patrón unilateral prsente asimismo en la amiotrofia. La pérdida de la sensibilidad tiene distribución a manera de capa o hemicapa, a menudo con extensión a la cara o el dorso de la cabeza y el tronco. Aunque suele conservarse la sensación táctil, en algunos casos resulta afectada, casi siempre en la región de la analgesia más densa. No se reconoce pérdida de la sensibilidad en presencia de amiotrofia y se han informado casos en los que sólo se presentó hidrocefalia e hidromielia con paraparesia espástica. Si está dañada la sensación táctil en los brazos, es probable que también lo estén los sentidos de posición articular y vibratorio. En las extremidades inferiores puede haber cierta pérdida de la sensación del dolor y la temperatura en sentido proximal y sobre el abdomen, pero es más común la pérdida de los sentidos de vibración y posición, que indica lesión de la columna (funículo) posterior y que es la base de la ataxia. Puede sobrevenir el síndrome de Horner como resultado de la afección ipsolateral de la columna celular intermediolateral a los niveles C8, T1 y T2.

En la experiencia de los autores, el dolor es un síntoma en cerca de la mitad de los pacientes que experimentan siringomielia de los tipos I y II. Por lo regular se manifiesta de manera unilateral o más intenso en un lado; su naturaleza es quemante y sorda, sobre todo donde se ubica el trastorno sensitivo o en los límites. En unos cuantos individuos abarca la cara o el tronco. En los casos del tipo I a menudo hay dolor sordo en la base del cráneo o la región cervical posterior, que se intensifica con la tos, estornudos o la inclinación del tronco (dolor breve de esfuerzo). Empero, como Logue y Edwards han señalado, el dolor de esa clase es con frecuencia un rasgo de la malformación de Chiari sin siringomielia y quizá se atribuya a la compresión o estiramiento de las raíces cervicales.

La *siringobulbia* es el equivalente bulbar de la siringomielia. Por lo general coexisten, si bien en ocasiones las manifestaciones bulbares preceden a las espinales o, rara vez, se desarrollan de manera independiente. El surco o cavidad glial se encuentra las más de las veces en el tegmento lateral del bulbo raquídeo, pero puede extenderse hacia el puente y, rara vez, aún más arriba. Los síntomas y signos son, de manera característica, unilaterales; consisten en nistagmo, analgesia y termoanestesia de la cara (adormecimiento), agotamiento y debilidad de la lengua (disartria) y parálisis palatina y de las cuerdas vocales (disfagia y ronquera). Síntomas menos comunes son diplopía, crisis vertiginosas, dolor trigémino o pérdida sensorial facial e hipo persistente. Por razones comprensibles, a menudo se propone el diagnóstico de MS de tallo encefálico. Jonesco-Sisesti ha descrito los aspectos clínicos y patológicos de la siringobulbia con gran detalle. Por su parte, de la Monte y colaboradores han descrito un tipo extraordinario de siringomielia en forma de ojo de cerradura confinado a la parte alta del puente y el mesencéfalo, y comunicado con el cuarto ventrículo.

Cuando una malformación de Chiari se acompaña de siringomielia y siringobulbia, puede ser difícil separar los efectos de ambos trastornos. Los aspectos clínicos que indican siringomielia del tipo I con malformación de Chiari son nistagmo, ataxia cerebelosa, dolor de cabeza y cuello con los esfuerzos, afección corticoespinal y sobre todo de las vías sensitivas en las extremidades inferiores, hidrocefalia y malformaciones craneocervicales. En la siringomielia sin malformación de Chiari pero con algún otro tipo de lesión obstructiva a nivel del agujero magno, el cuadro clínico es muy similar y sólo se puede identificar la naturaleza de la lesión del agujero magno mediante MRI o exploración quirúrgica.

Debe sospecharse un nexo entre siringomielia y un tumor intramedular (del tipo III) cuando existe una clase siringomiélica de anomalía sensitivomotora que se extiende por muchos segmentos del cuerpo. En caso de enfermedad de von Hippel-Lindau, el diagnóstico se basa en la identificación del hemangioblastoma en la siringomielia y malformaciones vasculares retinianas y cerebelosas. En los casos postraumáticos, una necrosis traumática de la médula espinal, estable durante meses o años, comienza a causar dolor y

pérdida motora y de la sensibilidad y se reconoce con mayor facilidad en los segmentos situados arriba de la lesión original (Schurch y col.). Esto sucedió en cerca de 3% de los casos de Rossier y colaboradores, más en cuadripléjicos que en parapléjicos. La siringomielia postraumática no está tan bien definida como sus formas ordinarias, pero consiste en varias áreas contiguas de mielomalacia recubiertas por tejido glial con grados diferentes de cavitación. En algunos casos de síntomas progresivos de la médula espinal que aparecieron varios años después de la operación de la columna vertebral, la lesión real era aracnoiditis y atrofia de la médula, no siringomielia (Avrahami y col.).

Hidromielia (tipo IV) El cuadro en cuestión incluye la dilatación del conducto central o epéndimo y es considerado un trastorno diferente de la siringomielia que surge durante el desarrollo. La relación entre hidromielia y siringomielia es fuente inagotable de debates, en parte porque no existe una explicación fisiopatológica coherente de uno y otro cuadro. Cuando menos una hipótesis sobre el origen de la siringomielia incluye la dilatación inicial del epéndimo (véase adelante). Los autores consideran que un fenómeno bastante frecuente es el ensanchamiento cilíndrico relativamente no progresivo pero definido del epéndimo en unos cuantos segmentos torácicos sin que aparezcan otros cambios, al que reconocen como una entidad independiente. En los pocos casos de hidromielia atendidos por los autores se ha observado algunas veces hidrocefalia de duración prolongada, a menudo congénita, complicada años después por debilidad progresiva y atrofia de los hombros y los músculos de brazos y manos. No suele haber obstrucción coexistente de la porción superior de la médula ni hidrocefalia. Los autores tienen la impresión de que muchos casos son benignos y no progresivos. La prueba de la existencia de hidromielia pura se basaba en la demostración en la necropsia de un epéndimo enormemente ensanchado con hidrocefalia o sin ella; en la actualidad se diagnostica fácilmente por MRI, aunque existen innumerables casos asintomáticos con dilatación leve del conducto central que generan una preocupación innecesaria.

Patogenia Las investigaciones experimentales en animales señalan que se produce un flujo normal de CSF desde el espacio subaracnoideo espinal, a través de espacios perivasculares, hasta el parénquima medular y probablemente al interior del epéndimo. Se ha sugerido que cualquier obstrucción al flujo puede explicar la dilatación del epéndimo, pero no necesariamente la aparición de una cavidad de siringe paralela o adjunta.

Una teoría de la patogenia de la siringomielia durante el desarrollo, planteada persuasivamente por Gardner, afirma que el flujo normal del líquido del epéndimo al cuarto ventrículo y sus orificios de salida es entorpecido por la obstrucción de los agujeros de Luschka y Magendie. Como resultado, se transmite una onda de pulso de presión en el CSF —generada por las pulsaciones sistólicas de los plexos coroideos— hacia la médula espinal desde el cuarto ventrículo a través del conducto central. Según esta teoría, la siringomielia consiste, en esencia, en un conducto central muy dilatado con un divertículo que se ramifica desde el conducto central y que se abre camino a lo largo de la sustancia gris y los fascículos de fibras. Dieron crédito a esta teoría la frecuencia con que la siringomielia se relaciona con malformaciones a nivel de la unión craneocervical, es decir, con las lesiones que podrían interferir con la circulación normal del CSF.

Sin embargo, son muchos los casos en los que la teoría hidrodinámica de Gardner no puede explicar la siringomielia. En algunos pacientes se encuentran permeables los agujeros de Luschka y Magendie y no se manifiestan otras anomalías de la fosa posterior o del agujero magno. Es más, en muchos casos, incluso varios de los atendidos por los autores, los cortes histológicos seriados no demuestran una conexión entre el cuarto ventrículo y la siringomielia formada en la médula espinal, ni un ensanchamiento del conducto central por arriba de la siringomielia (véase también Hughes).

Se ha puesto en duda la teoría de Gardner. Ball y Dayan calcularon que la onda de pulso y presión transmitida hacia la médula es de muy poca intensidad como para inducir la formación de la siringomielia. Según este mecanismo, el CSF circundante de la médula cervical, bajo presión incrementada durante los esfuerzos físicos a causa de la obstrucción subaracnoidea de la unión craneocervical, se proyecta hacia la médula espinal a lo largo de los espacios de Virchow-Robin u otros conductos subpiales, como se describió antes. Durante un largo periodo, y quizá bajo el estímulo de las lesiones traumáticas, entran en coalescencia pequeñas acumulaciones de líquido que dan lugar a una siringomielia; al principio, ésta se forma de manera independiente en relación con el conducto central, pero al final ambos quedan conectados a causa del aumento de tamaño secundario del canal (hidromielia *ex vacuo*). Los hallazgos de Heiss y colaboradores, quienes estudiaron pacientes con siringomielia y malformación de Chiari, condujeron a importantes evidencias en favor de la teoría de Ball y Dayan. De acuerdo con ellos, la evolución de la siringomielia se produce por acción de las tonsilas cerebelosas, las cuales obstruyen parte del espacio subaracnoideo del agujero magno, lo que crea ondas de presión que comprimen la médula espinal desde fuera y no desde dentro; las ondas de presión se propagan a través del líquido caudal con cada latido cardiaco. Esto no excluye otras hipótesis, pero ninguna de ellas es fácil de confirmar y no tiene ningún objeto mencionarlas.

Los autores se inclinan por el mecanismo hidrodinámico planteado originalmente por Gordon Holmes y refinado por Ball y Dayan. Según él, existe una relación entre la base del cráneo, la columna cervical, la malformación cerebeloespinal de Chiari, la siringomielia y la perturbación de la hidrodinámica del líquido periespinal. Logue y Edwards han corroborado algunos casos de siringomielia en los que el agujero occipital quedó obstruido por una lesión diferente de la formación de Chiari (quiste dural, aracnoiditis localizada, fusión atlantoaxoidea, quiste cerebeloso simple e invaginación a nivel basilar) (consúltese el texto de Williams, en el que se revisan las diferentes hipótesis causales).

Sea cual sea el mecanismo de origen, la siringe ocupa primero la sustancia gris central de la zona cervical de la médula, independiente del epéndimo, aunque a veces se extiende a su interior. En diversos segmentos sucesivos medulares interrumpe las fibras cruzadas del dolor y temperatura en la comisura anterior. Conforme aumenta de tamaño, la cavidad se extiende de manera simétrica o asimétrica hacia las astas posteriores y anteriores, y por último hacia los funículos laterales y posteriores de la médula. También la médula espinal puede aumentar de tamaño. La cavidad se encuentra revestida por células astrocíticas gliales y unos cuantos vasos sanguíneos de pared gruesa; el líquido de la cavidad es claro y tiene un contenido relativamente bajo de proteínas, de modo similar al del CSF.

La cavitación se halla casi siempre en la porción cervical de la médula y sólo llega a las porciones torácica y lumbar por extensión desde la región cervical. Una cavidad o un tabique glial pueden extenderse de manera asimétrica hacia el bulbo raquídeo, por lo general en la vecindad del fascículo descendente del quinto nervio craneal (siringobulbia).

Diagnóstico El cuadro clínico de siringomielia es tan característico que rara vez hay dudas acerca de su diagnóstico. En la actualidad se pueden obtener pruebas reveladoras de siringe, malformaciones de Chiari y otras lesiones del agujero magno mediante MRI en el plano sagital del encéfalo y la médula espinal (fig. 38-4 y 44-14). Horas después de la CT-mielografía, el material de contraste llena la siringe y el epéndimo de manera directa, tal vez por difusión de la superficie medular.

Además de las lesiones adquiridas en el epéndimo, pueden reproducir la pérdida sensitiva disociada algunas polineuropatías raras (por amiloide, enfermedad de Tangier y de Fabry) que afectan



Figura 44-14. MRI sagital con preponderancia de T1 de la médula cervical en que se advierte un cuadro postraumático de la siringe que mostró empeoramiento clínico progresivo. En el transoperatorio se advirtió un tabique glial dentro de la cavidad. (Consúltese la figura 38-4 para comparar la siringe propia del desarrollo con la de la malformación de Chiari.)

sobre todo las fibras finas en los nervios de las extremidades escapulares; tal pérdida es característica del déficit en el siringe ("seudosiringomiélica"), pero en los casos neuropáticos no se detectan las anormalidades motoras de índole siringomiélico. Las enfermedades se exponen en el capítulo 46.

Tratamiento El único tratamiento de utilidad permanente para la siringomielia del tipo I (relacionada con la malformación de Chiari) es la descompresión quirúrgica del agujero magno y la parte alta del conducto medular cervical. El beneficio mayor se observa en la cefalea y el dolor cervical; la ataxia y el nistagmo tienden a persistir. La radioterapia, en el pasado muy recomendada, carece de resultados benéficos. Se ha abandonado la operación que Gardner sugería, consistente en taponar la conexión entre el cuarto ventrículo y el conducto central de la médula cervical. Se han presentado complicaciones de este procedimiento quirúrgico y los resultados parecen no ser mejores que los obtenidos con la descompresión simple. Esta última operación también entraña cierto riesgo, en especial si se realiza un intento para resecar las proyecciones amigdalinas del cerebelo. En la serie de Logue y Edwards, constituida por 56 casos de siringomielia del tipo I, en la mayoría el dolor occipitocervical mejoró con la descompresión, aunque persistió el dolor de hombro y brazo. Por lo regular, mejoran la debilidad de la motoneurona superior de las piernas y la ataxia sensitiva, lo que no sucede con las manifestaciones sensitivas y motoras segmentarias de la siringomielia. Hankinson notificó buenos resultados de la descompresión en 75% de los casos de siringomielia del tipo I. Stevens y colaboradores, en la revisión retrospectiva de 141 individuos adultos, reconocieron buenos resultados quirúrgicos en 50% de los que tenían grados menores de descenso de las tonsilas cerebelosas y sólo en 12% de los que padecían ectopia cerebelosa mayor. La distensión de la siringe también produjo buenos resultados. Se desconoce si la evolución de estas enfermedades se altera a largo plazo.

Se han practicado siringostomía o derivación de la cavidad en los casos del tipo I y algunos del tipo II (idiopático), pero los resultados son impredecibles. Love y Olafson, quienes efectuaron ese procedimiento en 40 pacientes de ambos tipos (sobre todo del tipo II), señalaron que 30% tuvo excelentes resultados. Schurch y colaboradores lograron mejoría del dolor y viabilidad motora en cinco de sus siete casos mediante estabilización de la columna vertebral y siringotomía con colocación de una sonda en T dentro de la siringe. En un estudio más reciente y completo de 73 pacientes con siringomielia congénita operados por Sgouros y Williams, la mitad se mantuvo estable desde el punto de vista clínico por un periodo de 10 años; 15% sufrió complicaciones graves después de la operación. La experiencia de los autores con este procedimiento no los ha persuadido de su valor duradero; casi todos sus pacientes, incluidos los que informaron alguna mejoría al principio, pronto recayeron hasta un estado preoperatorio y la enfermedad progresó de la manera ordinaria. La médula cervical que aumenta de tamaño con empeoramiento clínico progresivo puede justificar la derivación de la cavidad.

La intervención quirúrgica en los *casos postraumáticos* ha generado resultados más favorables. En caso de mielopatía incompleta, la siringostomía alivió el dolor en los 10 pacientes de Shannon y colaboradores. Donde estos cirujanos encontraron que la mielopatía era completa, la médula espinal se seccionó en sentido transversal y se resecó el muñón superior. Sgouros y Williams también estudiaron a 57 pacientes de esta clase y recomendaron laminectomía para descompresión y reconstrucción del espacio subaracnoideo como la medida más efectiva entre varios procedimientos para tratar cavidades traumáticas. El artículo de Brodbelt y Stoodley es una revisión extensa de las estrategias quirúrgicas para tratar la siringomielia. Tentativamente, recomiendan lisis de las adherencias aracnoideas como método preferible frente a la derivación o las incisiones angostas de la médula, pero reconocen que el tratamiento actual es insuficiente.

En los casos de siringomielia con tumor, en los que el líquido del quiste puede ser rico en proteínas y muy viscoso (a diferencia del líquido de escasas proteínas de la siringe ordinaria), el tumor debe resecarse si es posible. Esto ofrece buenos resultados en casos de hemangioblastomas de las columnas posteriores y algunas veces en ependimomas.

Los raros casos hidromiélicos sólo sintomáticos deben beneficiarse con las derivaciones ventriculoperitoneales de la hidrocefalia y se han informado algunos resultados excelentes. Este procedimiento también se ha intentado en los casos del tipo I, con resultados impresionantes, a menos que haya hidrocefalia concomitante. El drenaje del conducto raquídeo mediante amputación de la punta de la médula sacra no ha dado buenos resultados y puede ser dañino. La mayoría de los casos no requiere tratamiento.

OBSERVACIONES FINALES

En conclusión, siempre es apropiado recordar que entre las más de 30 enfermedades de la médula espinal, sólo unas cuantas disponen de medios terapéuticos eficaces: espondilosis, tumores

extramedulares de la médula espinal, sífilis (meningomielitis y tabes), absceso epidural, hematoma y granuloma (tuberculoso, micótico, sarcoide), quizá siringomielia y la degeneración combinada subaguda, así como otras formas de mielopatía nutricional. Algunas de las mielopatías inflamatorias pueden responder al tratamiento inmunomodulador. La responsabilidad del médico consiste en determinar si el enfermo padece una de estas enfermedades tratables.

BIBLIOGRAFÍA

ADAMS CBT, LOGUE V: Studies in cervical spondylotic myelopathy. *Brain* 94:557, 569, 1971.

ALLEN AR: Surgery of experimental lesions of the spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of the spinal column: A preliminary report. *JAMA* 57:878, 1911.

American Spinal Injury Association: *Standards for Neurological Classification of Spinal Injury Patients*. Chicago, American Spinal Injury Association, 1984.

AMINOFF MJ, LOGUE V: The prognosis of patients with spinal vascular malformations. *Brain* 97:211, 1974.

ANTONI N: Spinal vascular malformations (angiomas) and myelomalacia. *Neurology* 12:795, 1962.

AVRAHAMI E, TADMOR R, COHN DF: Magnetic resonance imaging in patients with progressive myelopathy following spinal surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:176, 1989.

BAKER AS, OJEMANN RG, SWARTZ MN, RICHARDSON EP JR: Spinal epidural abscess. *N Engl J Med* 293:463, 1975.

BAKSHI R, KINKEL PR, MECHTLER LL, et al: Magnetic resonance imaging findings in 22 cases of myelitis: Comparison between patients with and without multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 5:35, 1998.

BALL MJ, DAYAN AD: Pathogenesis of syringomyelia. *Lancet* 2:799, 1972.

BALLANTINE HT, OJEMANN RG, DREW JH: Syringohydromyelia, in Krayenbuhl H, Maspes PE, Sweet WH (eds): *Progress in Neurological Surgery*, vol 4. New York, Karger, 1971, pp 227–245.

BARNETT JHM, FOSTER JB, HUDGSON P: *Syringomyelia*. Philadelphia, Saunders, 1973.

BARTLESON JO, COHEN MD, HARRINGTON TM: Cauda equina syndrome secondary to long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Neurol* 14:662, 1983.

BLACKER DJ, WIJKICKS EFM, RAMA KRISHNA G: Resolution of severe paraplegia due to aortic dissection after CSF drainage. *Neurology* 61: 142, 2003.

BLACKWOOD W: Discussion of vascular disease of the spinal cord. *Proc R Soc Med* 51:543, 1958.

BOTS TAM, WATTENDORF AR, BURUMA OJS: Acute myelopathy caused by fibrocartilagenous emboli. *Neurology* 31:1250, 1981.

BRAAKMAN R: Management of cervical spondylotic myelopathy and radiculopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:257, 1994.

BRACKEN MR, SHEPARD MJ, COLLINS WF, et al: A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in treatment of acute spinal cord injury. *N Engl J Med* 322:1405, 1990.

BRACKEN MR, SHEPARD MJ, COLLINS WF, et al: Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. *J Neurosurg* 76:23, 1992.

BRAIN WR: Discussion on rupture of the intervertebral disc in the cervical region. *Proc R Soc Med* 41:509, 1948.

BRAIN WR, NORTHFIELD D, WILKINSON M: The neurological manifestations of cervical spondylosis. *Brain* 75:187, 1952.

BRODBELT AR, STOODLEY MA: Post-traumatic syringomyelia: A review. *J Clin Neurosci* 10:401, 2003.

BURNS RJ, JONES AN, ROBERTSON JS: Pathology of radiation myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35:888, 1972.

BUUR T, MORCH MM: Hereditary multiple exostoses with spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:96, 1983.

CACCAMO DV, GARCIA JH, HO K-L: Isolated granulomatous angiitis of the spinal cord. *Ann Neurol* 32:580, 1992.

CAMPBELL AMG, GARLAND H: Subacute myoclonic spinal neuronitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 19:268, 1956.

CANDON E, FREREBEAU P: Abcés bacteriens de la moelle épinière. *Rev Neurol* 150:370, 1994.

CANNON WB, ROSENBLUETH A: *The Supersensitivity of Denervated Structures*. New York, Macmillan, 1949.

CHESHIRE WP, SANTOS CC, MASSEY EW, HOWARD JF: Spinal cord infarction: Etiology and outcome. *Neurology* 47:321, 1996.

CILLUFFO JM, GOMEZ MR, REESE DF, et al: Idiopathic (congenital) spinal arachnoid diverticula. *Mayo Clin Proc* 56:93, 1981.

CLARK K: Injuries to the cervical spine and spinal cord, in Youmans JR (ed): *Neurological Surgery*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1982, pp 2318–2337.

COLLINS WF, CHEHRAZI B: Concepts of the acute management of spinal cord injury, in Mathews WB, Glaser GH (eds): *Recent Advances in Clinical Neurology*. London, Churchill Livingstone, 1983, pp 67–82.

CONFAVREUX C, LARBRE J-P, LEJEUNE E, et al: Cerebrospinal fluid dynamics in the tardive cauda equina syndrome of ankylosing spondylitis. *Ann Neurol* 29:221, 1991.

CONSTANTINI S, MILLER DC, ALLEN JC, et al: Radical excision of intramedullary spinal cord tumors: Surgical morbidity and long-term follow-up evaluation in 164 children and young adults. *J Neurosurg* 93:183, 2000.

COSTIGAN DA, WINKELMAN MD: Intramedullary spinal cord metastasis. *J Neurosurg* 62:227, 1985.

CREED RS, DENNY-BROWN D, ECCLES JC, et al: *Reflex Activity of the Spinal Cord*. Oxford, Clarendon Press, 1932, p 154.

CRUICKSHANK EK: A neuropathic syndrome of uncertain origin. *West Indian Med* 5:147, 1956.

DAHLBERG PJ, FRECENTESE DF, COGBILL TH: Cholesterol embolism: Experience with 22 histologically proven cases. *Surgery* 10:737, 1989.

DASTUR DK: Lathyrism. *World Neurol* 3:721, 1962.

DAWSON DM, POTTS F: Acute nontraumatic myelopathies, in Woolsey RM, Young RR (eds): *Neurologic Clinics: Disorders of the Spinal Cord*. Philadelphia, Saunders, 1991, p 585.

DE LA MONTE SM, HOROWITZ SA, LAROCQUE AA, RICHARDSON EP JR: Keyhole aqueduct syndrome. *Arch Neurol* 43:926, 1986.

DE SEZE J, STOJKOVIC T, BRETEAU G, et al: Acute myelopathies. Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain* 124:1509, 2001.

DE SEZE J, STOJKOVIC T, HACHULLA E, et al: Myélopathies et syndrome de Gougerot-Sjögren: étude clinique, radiologique et profil évolutif. *Rev Neurol* 157:6, 2001.

DEVIVO MJ, KARTUS PT, STOVER SI: Seven-year survival following spinal cord injury. *Arch Neurol* 44:872, 1987.

DICKMAN CA, HADLEY NM, PAPPAS CTE, et al: Cruciate paralysis: A clinical and radiologic analysis of injuries to the cervicomedullary spine. *J Neurosurg* 73:850, 1990.

DOUGLAS MA, PARKS LC, BEBIN J: Sudden myelopathy secondary to therapeutic total-body hyperthermia after spinal-cord irradiation. *N Engl J Med* 304:583, 1981.

DUKE RJ, HASHIMOTO S: Familial spinal arachnoiditis. *Arch Neurol* 30: 300, 1974.

EBERSOLD MJ, PARE MC, QUAST LM: Surgical treatment for cervical spondylotic myelopathy. *J Neurosurg* 82:745, 1995.

ELKINGTON J St C: Arachnoiditis, in Feiling A (ed): *Modern Trends in Neurology*. New York, Hoeber-Harper, 1951, pp 149–161.

ELL JJ, UTTLEY D, SILVER JR: Acute myelopathy in association with heroin addiction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:448, 1981.
ELSBERG CA: *Surgical Diseases of the Spinal Cord, Membranes and Nerve Roots: Symptoms, Diagnosis and Treatment*. New York, Hoeber-Harper, 1941.
EPSTEIN JA, EPSTEIN NE: The surgical management of cervical spinal stenosis, spondylosis, and myeloradiculopathy by means of the posterior approach, in Cervical Spine Research Society (ed): *The Cervical Spine*. Philadelphia, Lippincott, 1989, pp 625–669.
FELDMAN E, BROMFIELD E, NAVIA B, et al: Hydrocephalic dementia and spinal cord tumor. *Arch Neurol* 43:714, 1986.
FILIMINOFF IN: Zur pathologisch-anatomischen Charakteristik des Lathyrismus. *Z Ges Neurol Psychiatry* 105:76, 1926.
FOIX C, ALAJOUANINE T: La myelite necrotique subaigue. *Rev Neurol* 2: 1, 1926.
FOLLISS AGH, NETZKY MG: Progressive necrotic myelopathy, in Vinken PJ, Bruyn GW(eds): *Handbook of Clinical Neurology*, vol 9. Amsterdam, North-Holland, 1970, pp 452–468.
FOX MW, ONOFRIO BM, KILGORE JE: Neurological complications of ankylosing spondylitis. *J Neurosurg* 78:871, 1993.
FULTON JF: *Physiology of the Nervous System*. London, Oxford University Press, 1943.
GARDNER WJ: Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: Its relationship to myelocele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28: 247, 1965.
GEISLER FH, DORSEY FC, COLEMAN WP: Recovery of motor function after spinal cord injury: A randomized, placebo-controlled trial with GM1 ganglioside. *N Engl J Med* 324:1829, 1991.
GILBERT RW, KIM J-H, POSNER JB: Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: Diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 3:40, 1978.
GREENBERG HS, KIM JH, POSNER JB: Epidural spinal cord compression from metastatic tumor. *Ann Neurol* 8:361, 1980.
GREENFIELD JG, TURNER JWA: Acute and subacute necrotic myelitis. *Brain* 62:227, 1939.
GUTTMANN L: *Spinal Cord Injuries: Comprehensive Management and Research*. Oxford, Blackwell, 1976.
HAMANDI K, MOTTERSHEAD J, LEWIS T, et al: Irreversible damage to the spinal cord following spinal anesthesia. *Neurology* 59:624, 2002.
HANKINSON J: Syringomyelia and the surgeon, in Williams D (ed): *Modern Trends in Neurology*, vol 5. London, Butterworth, 1970, pp 127–148.
HAYMAKER W: Decompression sickness, in ScholzW(ed): *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*, vol XIII/1B. Berlin, Springer-Verlag, 1957, pp 1600–1672.
HEAD H, RIDDOCH G: The automatic bladder: Excessive sweating and some other reflex conditions in gross injuries of the spinal cord. *Brain* 40:188, 1917.
HEISS JD, PATRONAS N, DEVROOM HL, et al: Elucidating the pathophysiology of syringomyelia. *J Neurosurg* 91:553, 1999.
HERRICK M, MILLS PE JR: Infarction of spinal cord. *Arch Neurol* 24:228, 1971.
HIRAYAMA K, TOKUMARU Y: Cervical dural sac and spinal cord in juvenile muscular atrophy of distal upper extremity. *Neurology* 54:1922, 2000.
HOLMES G: On the spinal injuries of warfare: Goulstonian lectures. *BMJ* 2:769, 1915.
HOWELL DA, LEES AJ, TOGHILL PJ: Spinal internuncial neurones in progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:773, 1979.
HUGHES JT: *Pathology of the Spinal Cord*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1978.
HUGON J, LUDOLPH A, ROY DN, et al: Studies on the etiology and pathogenesis of motor neuron diseases: II. Clinical and electrophysiologic features of pyramidal dysfunction in macaques fed *Lathyrus sativus* and IDPN. *Neurology* 38:435, 1988.
HURLBERT RJ: Methylprednisolone for acute spinal cord injury: An inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 93:1, 2000.
HURST RW, GROSSMAN RI. Peripheral spinal cord hypointensity on T2-weighted MR images: A reliable imaging sign of venous hypertensive myelopathy. *Am J Neuroradiol* 21:781, 2000.
INAMASU J, HORI S, OHSUGA F, et al: Selective paralysis of the upper extremities after odontoid fracture: Acute central cord syndrome or cruciate paralysis? *Clin Neurol Neurosurg* 103:238, 2001.
JEFFERSON G: Discussion on spinal injuries. *Proc R Soc Med* 21:625, 1927.
JELLEMA K, CANTA LR, TIJSSEN CC, et al: Spinal dural arteriovenous fistulas: Clinical features in 80 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*y 74:1438, 2003.
JONES A: Transient radiation myelitis. *Br J Radiol* 37:727, 1964.
JONES BV, ERNST RJ, TOMSICK TA, et al: Spinal dural arteriovenous fistulas: Recognizing the spectrum of magnetic resonance imaging findings. *J Spinal Cord Med* 20:43, 1997.
JONESCO-SISESTI N: *Syringobulbia: A Contribution to the Pathophysiology of the Brainstem*. Translated into English, edited, and annotated by RT Ross. New York, Praeger, 1986.
KAGAN RA, WOLLIN M, GILBERT HA, et al: Comparison of the tolerance of the brain and spinal cord to injury by radiation, in Gilbert HA, Kagan RA (eds): *Radiation Damage to the Nervous System*. New York, Raven Press, 1980.
KATZ J, ROPPER AH: Progressive necrotic myelopathy: Clinical course in 9 patients. *Arch Neurol* 57:355, 2000.
KHURANA VG, PEREZ-TERZIC CM, PETERSEN RC, KRAUSS WE: Singing paraplegia: A distinctive manifestation of a spinal dural arteriovenous malformation. *Neurology* 58:1279, 2002.
KIDD D, THORPE JW, KIENDALL BE, et al: MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:15, 1996.
KILLEN DA, FOSTER JH: Spinal cord injury as a complication of contrast angiography. *Surgery* 59:962, 1966.
KILLEN DA, WEINSTEIN C, REED W: Reversal of spinal cord ischemia resulting from aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:1049, 2000.
KNEISLEY LW: Hyperhydrosis in paraplegia. *Arch Neurol* 34:536, 1977.
KOCHER T: Die Wirletzungen der Virbelsa¨ule zugleich als Beitrag zur Physiologie des menschlichen Ruckenmarcks. *Mitt Grenzgeb Med Chir* 1:415, 1896.
KUHN RA: Functional capacity of the isolated human spinal cord. *Brain* 73:1, 1950.
KUMAR N, CRUM B, PETERSEN RC, et al: Copper deficiency myelopathy. *Arch Neurol* 61:762, 2004.
LAZORTHES G: Pathology, classification and clinical aspects of vascular diseases of the spinal cord, in Vinken PJ, Bruyn GW(eds): *Handbook of Clinical Neurology*, vol 12. Amsterdam, North-Holland, 1972, pp 492–506.
LEECH RW, PITHA JV, BRUMBACK RA: Spontaneous haematomyelia: A necropsy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 172, 1991.
LENNON VA, WINGERCHUK DM, KRYZER RJ, et al: A serum autoantibody marker for neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364:2106, 2004.
LEVIVIER M, BALERIAUX D, MATOS C, et al: Sarcoid myelopathy. *Neurology* 41:1529, 1991.
LHERMITTE F, CHAIN F, ESCOUROLLE R, et al: Un nouveau cas de contracture tetaniforme distinct du stiff-man syndrome. *Rev Neurol* 128:3, 1923.
LINTOTT P, HAFEZ HM, STANSBY G: Spinal cord complications of thoracolumbar aneurysm surgery. *Br J Surg* 85:5, 1998.
LIPSON SJ, NAHEEDY MH, KAPLAN MH: Spinal stenosis caused by epidural lipomatosis in Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 302:36, 1980.
LOGUE V: Angiomas of the spinal cord: Review of the pathogenesis, clinical features, and results of surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42: 1, 1979.
LOGUE V, EDWARDS MR: Syringomyelia and its surgical treatment: An analysis of 75 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:273, 1981.
LOVE JG, OLAFSON RA: Syringomyelia: A look at surgical therapy. *J Neurosurg* 24:714, 1966.
MCCORMICK PC, MICHELSEN WJ, POST KD, et al: Cavernous malformations of the spinal cord. *Neurosurgery* 23:459, 1988.

McCrae DL: Bony abnormalities in the region of the foramen magnum: Correlation of the anatomic and neurologic findings. *Acta Radiol* 40:335, 1953.

Mair WGP, Folkerts JF: Necrosis of spinal cord due to thrombophlebitis (subacute necrotic myelitis). *Brain* 76:563, 1953.

Malamud N, Boldrey EB, Welch WK, Fadell EJ: Necrosis of brain and spinal cord following x-ray therapy. *J Neurosurg* 11:353, 1954.

Mancall EL, Rosales RK: Necrotizing myelopathy associated with visceral carcinoma. *Brain* 87:639, 1964.

Marshall J: Observations on reflex changes in the lower limbs in spastic paraplegia in man. *Brain* 77:290, 1954.

Martin J, Davis L: Studies upon spinal cord injuries: Altered reflex activity. *Surg Gynecol Obstet* 86:535, 1948.

Messard L, Carmody A, Mannarino E, Ruge D: Survival after spinal cord trauma: A life table analysis. *Arch Neurol* 35:78, 1978.

Mixter WJ, Barr JS: Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal. *N Engl J Med* 211:210, 1934.

Morrison RE, Brown J, Gooding RS: Spinal cord abscess caused by *Listeria monocytogenes*. *Arch Neurol* 37:243, 1980.

Morse SD: Acute central cervical spinal cord syndrome. *Ann Emerg Med* 11:436, 1982.

Munro D: The rehabilitation of patients totally paralyzed below the waist. *N Engl J Med* 234:207, 1946.

Murphy KP, Opitz JL, Cabanela ME, Ebersold MJ: Cervical fractures and spinal cord injury: Outcome of surgical and nonsurgical management. *Mayo Clin Proc* 65:949, 1990.

Naiman JL, Donahue WL, Pritchard JS: Fatal nucleus pulposus embolism of spinal cord after trauma. *Neurology* 11:83, 1961.

Nakano KK, Schoene WC, Baker RA, Dawson DM: The cervical myelopathy associated with rheumatoid arthritis: Analysis of 32 patients, with 2 postmortem cases. *Ann Neurol* 3:144, 1978.

Nesathurai S: Steroids and spinal cord injury: Revisiting the NASCIS 2 and NASCIS 3 trials. *J Trauma* 45:1088, 1998.

Nowak DA, Mutzenbach S, Fuchs HH: Acute myelopathy. Retrospective clinical, laboratory, MRI and outcome analysis in 49 patients. *J Clin Neurosci* 11:145, 2004.

O'Connell JEA: The clinical signs of meningeal irritation. *Brain* 69:9, 1946.

Osame M, Matsumoto M, Usuku K, et al: Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemia-like cells. *Ann Neurol* 21:117, 1987.

Osterholm JL: The pathophysiological response to spinal cord injury. *J Neurosurg* 40:3, 1974.

Oustwani MB, Kurtides ES, Christ M, Ciric I: Spinal cord compression with paraplegia in myelofibrosis. *Arch Neurol* 37:389, 1980.

Pallis C, Jones AM, Spillane JD: Cervical spondylosis. *Brain* 77:274, 1954.

Palmer JJ: Radiation myelopathy. *Brain* 95:109, 1972.

Panse F: Electrical lesions of the nervous system, in Vinken PJ, Bruyn GW(eds): *Handbook of Clinical Neurology*, vol 7. Amsterdam, North-Holland, 1970, pp 344–387.

Payne EE, Spillane JD: The cervical spine: An anatomicopathological study of 70 specimens (using a special technique) with particular reference to the problem of cervical spondylosis. *Brain* 80:571, 1957.

Peet MM, Echols DH: Herniation of nucleus pulposus: Cause of compression of spinal cord. *Arch Neurol Psychiatry* 32:924, 1934.

Penn RD, Kroin JS: Continuous intrathecal baclofen for severe spasticity. *Lancet* 2:125, 1985.

Penry JK, Hoefnagel D, Vanden Noort S, Denny-Brown D: Muscle spasm and abnormal postures resulting from damage to interneurones in spinal cord. *Arch Neurol* 3:500, 1960.

Petito CK, Navia BA, Cho ES, et al: Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with AIDS. *N Engl J Med* 312:374, 1985.

Pollock LJ: Spasticity, pseudospontaneous spasm, and other reflex activities late after injury to the spinal cord. *Arch Neurol Psychiatry* 66:537, 1951.

Pollock LJ, Brown M, Boshes B, et al: Pain below the level of injury of the spinal cord. *Arch Neurol Psychiatry* 65:319, 1951.

Propper DJ, Bucknall RC: Acute transverse myelopathy complicating systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 48:512, 1989.

Queiroz L de S, Nucci A, Facure NO, Facure JJ: Massive spinal cord necrosis in schistosomiasis. *Arch Neurol* 36:517, 1979.

Reagan TJ, Thomas JE, Colby MY: Chronic progressive radiation myelopathy. *JAMA* 203:128, 1968.

Riddoch G: The reflex functions of the completely divided spinal cord in man, compared with those associated with less severe lesions. *Brain* 40: 264, 1917.

Roobol TH, Kazzaz BA, Vecht CJ: Segmental rigidity and spinal myoclonus as a paraneoplastic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:628, 1987.

Ropper AH, Ayata C, Adelman L: Vasculitis of the spinal cord. *Arch Neurol* 60:1791, 2003.

Ropper AH, Gress DR, Diringer MH, et al: *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2004.

Ropper AH, Poskanzer DC: The prognosis of acute and subacute transverse myelitis based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 4:51, 1978.

Rossier AB, Foo D, Shillito J: Post-traumatic cervical syringomyelia. *Brain* 108:439, 1985.

Rowland LP: Surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy: Time for a controlled study. *Neurology* 42:5, 1992.

Sandson TA, Friedman SH: Spinal cord infarction: Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine* 68:282, 1989.

Sanyal B, Pant GC, Subrahmaniyam K, et al: Radiation myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:413, 1979.

Savitsky N, Madonick MJ: Statistical control studies in neurology: Babinski sign. *Arch Neurol Psychiatry* 49:272, 1943.

Schneider RC, Cherry G, Pantek H: The syndrome of acute central cervical spinal cord injury. *J Neurosurg* 11:546, 1954.

Schurch B, Wichmann W, Rossier AB: Post-traumatic syringomelia (cystic myelopathy): A prospective study of 449 patients with spinal cord injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:61, 1996.

Scrimgeour EM, Gajdusek DC: Involvement of the central nervous system in *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infection. *Brain* 108:1023, 1985.

Sgouros S, Williams B: A critical appraisal of drainage in syringomyelia. *J Neurosurg* 82:1, 1995.

Sgouros S, Williams B: Management and outcome of posttraumatic syringomyelia. *J Neurosurg* 85:197, 1996.

Shannon N, Simon L, Logue V: Clinical features, investigation, and treatment of post-traumatic syringomyelia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:35, 1981.

Singer FR, Krane SM: Paget's disease of bone, in Avioli LV, Krane SM (eds): *Metabolic Bone Disease*. Philadelphia, Saunders, 1990.

Sloof JH, Kernohan JW, MacCarty CS: *Primary Intramedullary Tumors of the Spinal Cord and Filum Terminale*. Philadelphia, Saunders, 1964.

Spencer PS, Roy DN, Ludolph A, et al: Lathyrism: Evidence for role of the neuroexcitatory amino acid BOAA. *Lancet* 2:1066, 1986.

Spiller WG: Thrombosis of the cervical anterior median spinal artery: Syphilitic acute anterior poliomyelitis. *J Nerv Ment Dis* 36:601, 1909.

Stevens JM, Serva WA, Kendall BE, et al: Chiari malformation in adults: Relation of morphologic aspects to clinical features and operative outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:1072, 1993.

Stoltmann HF, Blackwood W: The role of the ligamenta flava in the pathogenesis of myelopathy in cervical spondylosis. *Brain* 87:45, 1964.

Stookey B: Compression of the spinal cord due to ventral extradural cervical chondromas. *Arch Neurol Psychiatry* 20:275, 1928.

Swann KW, Ropper AH, New PFJ, Poletti CE: Spontaneous spinal subarachnoid hemorrhage and subdural hematoma. *J Neurosurg* 61:975, 1984.

SYMON L, KUYAMA H, KENDALL B: Dural arteriovenous malformations of the spine: Clinical features and surgical results in 55 cases. *J Neurosurg* 60:238, 1984.

THOMAS JE, MILLER RH: Lipomatous tumors of the spinal canal. *Mayo Clin Proc* 48:393, 1973.

TOSI L, RIGOLI G, BELTRAMELLO A: Fibrocartilaginous embolism of the spinal cord: A clinical and pathogenetic consideration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:55, 1996.

UTTLEY D, MONRO P: Neurosurgery for cervical spondylosis. *Br J Hosp Med* 42:62, 1989.

VALLEE B, MERCIER P, MENEI P, et al: Ventral transdural herniation of the thoracic cord: surgical treatment in four cases and review of the literature. *Acta Neurochir* 141:907, 1999.

WADIA NH: Myelopathy complicating congenital atlanto-axial dislocation (a study of 28 cases). *Brain* 90:449, 1967.

WEIDAUER S, NICHTWEISS M, LANFERMANN H, et al: Spinal cord infarction: MR imaging and clinical features in 16 cases. *Neuroradiology* 44:851, 2002.

WEISMAN AD, ADAMS RD: The neurological complications of dissecting aortic aneurysm. *Brain* 67:69, 1944.

WESTENFELDER GO, AKEY DT, CORWIN SJ, et al: Acute transverse myelitis due to *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Neurol* 38:317, 1981.

WHITELY AM, SWASH M, URICH H: Progressive encephalomyelitis with rigidity. *Brain* 99:27, 1976.

WILKINSON M: *Cervical Spondylosis*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1971.

WILKINSON PA, VALENTINE A, GIBBS JM: Intrinsic spinal cord lesions complicating epidural anaesthesia and analgesia: Report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:537, 2002.

WILLEIT J, KIECHL S, KIECHL-KOHLENDARFER U, et al: Juvenile asymmetric segmental spinal muscular atrophy (Hirayama's disease): Three cases without evidence of "flexion myelopathy." *Acta Neurol Scand* 104: 320, 2001.

WILLIAMS B: The cystic spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 649, 1995.

WILLIAMS CS, BUTLER E, ROMAN GC: Treatment of myelopathy in Sjögren syndrome with a combination of prednisone and cylcophosphamide. *Arch Neurol* 59:875, 2001.

WINKELMAN MD: Neurological complications of thermal and electrical burns, in Aminoff MJ (ed): *Neurology and General Medicine*. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 915–929.

WINKELMAN MD, ADELSTEIN DJ, KARLINS NL: Intramedullary spinal cord metastases: Diagnostic and therapeutic considerations. *Arch Neurol* 44:526, 1987.

WOLTMAN HW, ADSON AW: Abscess of the spinal cord. *Brain* 49:193, 1926.

WOOLSEY RM, YOUNG RR (eds): *Neurologic Clinics: Disorders of the Spinal Cord*. Philadelphia, Saunders, 1991.

WYBURN-MASON R: *Vascular Abnormalities and Tumors of the Spinal Cord and Its Membranes*. St Louis, Mosby, 1944.

YOGANANDEN N, LARSON SJ, GALLAGHER M: Correlation of microtrauma in the spine with intraosseous pressure. *Spine* 19:435, 1994.

ZWIMPFER TJ, BERNSTEIN M: Spinal cord compression. *J Neurosurg* 72: 894, 1990.

CAPÍTULO 45

PRUEBAS ELECTROFISIOLÓGICAS Y AUXILIARES DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

La sospecha clínica de enfermedad neuromuscular, descubierta por cualquiera de los síntomas o síndromes de los capítulos siguientes, encuentra confirmación con facilidad en el laboratorio. El empleo inteligente de los exámenes auxiliares requiere ciertos conocimientos de la bioquímica y la fisiología de la contracción de la fibra muscular, los potenciales de acción de los nervios y la conducción neuromuscular. Estos temas básicos, con sus aspectos anatómicos importantes, sirven de introducción para las descripciones de los métodos de laboratorio y el temario de los capítulos que siguen.

ELECTRÓLITOS Y ACTIVIDAD NEUROMUSCULAR

Es imposible revisar aquí todos los datos bioquímicos y biofísicos que explican la generación y la conducción de los impulsos nerviosos. Se han escrito numerosos volúmenes respecto a estos temas a partir de los primeros estudios de Hodgkin (1951) y de Hodgkin y Huxley (1952). Basta con decir que los nervios y las fibras musculares, como otras células corporales, conservan un ambiente interno líquido que es por completo diferente del medio externo o intersticial. Los principales constituyentes intracelulares son potasio (K), magnesio (Mg) y fósforo (P), mientras que los que se hallan en el exterior de la célula son sodio (Na), calcio (Ca) y cloruro (Cl). Tanto en el nervio como en el músculo las concentraciones intracelulares de estos iones se mantienen dentro de límites estrechos mediante fuerzas eléctricas y químicas, que conservan las membranas en equilibrio electroquímico ("potencial de membrana en reposo"). Estas fuerzas son resultado de la permeabilidad selectiva de las membranas a los diversos iones y de la expulsión continua del Na intracelular a través de canales especiales por un mecanismo de bomba ("la bomba de sodio"). La función de la bomba depende de la enzima ATP-asa de Na-K, que se localiza en las membranas.

Este potencial depende de las concentraciones diferenciales de potasio y sodio. El interior de la célula es alrededor de 30 veces más rico en K que el líquido extracelular y la concentración de Na es 10 a 12 veces mayor en dicho líquido. En el estado de reposo las fuerzas químicas que promueven la difusión de los iones de K hacia el exterior de la célula (cuesta abajo por su gradiente de concentración) se contraequilibran mediante las fuerzas eléctricas (la positividad externa se opone a la difusión ulterior del K hacia el exterior de la célula). A nivel del potencial en reposo la situación de los iones de Na es la opuesta; tienden a difundirse hacia el interior de la célula tanto por su gradiente de concentración como por la negatividad relativa en el interior de la célula. Como la membrana en reposo es menos permeable al Na que al K, la cantidad de este último que deja la célula excede la de Na que entra en ella, con lo que se crea la diferencia de carga a través de la membrana. Dicha diferencia, además de las acciones de la bomba electrógena de Na:K y la presencia de proteínas intracelulares impermeables de carga negativa, genera un potencial eléctrico a uno y otro lados de la membrana al grado que, en el estado de reposo, el compartimiento intracelular tiene 70 a 90 mV de negatividad (potencial de membrana en reposo).

La descarga eléctrica del tejido neural y muscular se predice con base en una propiedad especial de las membranas excitables; a saber, el potencial eléctrico de la membrana controla la permeabilidad de la célula al Na. La permeabilidad al Na se incrementa conforme la membrana se despolariza por un ligero cambio eléctrico o químico. El movimiento subsecuente del K al exterior repolariza la membrana y por tanto reduce su permeabilidad al Na. Si se produce un grado mayor de despolarización, surge una situación en la que la salida del potasio desde la célula no es suficiente para estabilizar el potencial de membrana. En esta situación la membrana se despolariza más y se vuelve cada vez más permeable al sodio y surge una corriente "explosiva" o regenerativa de dicho ion; el sodio penetra contra sus gradientes químicos y eléctricos al interior de las células. Al aumentar la permeabilidad al sodio, este ion seguirá despolarizando el compartimiento intracelular hasta una cifra cercana a +40 mV (el potencial de equilibrio de Nernst respecto a sodio). De hecho es la despolarización del compartimiento intracelular (que dura milisegundos) lo que constituye el potencial de acción. Sin embargo, el equilibrio no se alcanza porque la permeabilidad de la membrana al sodio disminuye con rapidez (en término de 5 mseg) hasta llegar a los niveles iniciales previos. Dicha disminución de la permeabilidad ocurre porque la despolarización inicial inactiva la conductancia de sodio.

La despolarización transitoria activa al mismo tiempo un incremento en la permeabilidad de la membrana al potasio. La combinación de efectos de la salida de dicho ion y la menor penetración de sodio repolariza la membrana hasta el nivel de reposo. En un lapso breve justo después de la repolarización, las fibras nerviosas y musculares son refractarias, al principio de manera absoluta y luego relativa, a otro estímulo despolarizante. La duración del periodo refractario depende en gran medida de la duración de la inactivación del canal del sodio.

La conducción o propagación del potencial de acción a lo largo de las membranas excitables ocurre conforme la corriente fluye dentro de la zona despolarizada y la membrana contigua se despolariza. Cuando la despolarización alcanza el umbral para el desarrollo de un potencial de acción y se crea una nueva zona de permeabilidad al Na incrementada, el potencial de acción se extiende, sujeto a la ley del todo o nada, a toda la longitud del nervio o la membrana muscular (véase Kuffler para encontrar más detalles). Los potenciales de acción en fibras nerviosas individuales son demasiado pequeños y breves para identificarse mediante las técnicas convencionales de conducción nerviosa, pero la descarga sumada de todas las fibras que constituyen un nervio es de tamaño suficiente para poderse registrar y ésta es la propiedad que se utiliza para estudiar la función nerviosa en el laboratorio de electromiografía clínica (EMG).

Conforme los impulsos nerviosos motores pasan centrífugamente desde el axón originario hacia sus ramas terminales, la transmisión puede permanecer "interrumpida", en especial si la tasa de repetición es excesiva y llegan impulsos con demasiada frecuencia a los puntos de ramificación. Por tanto, es posible que los impulsos

no lleguen a la unión neuromuscular de estas fibras; o puede haber una falla de la conducción en esta unión, que es lo que ocurre en la miastenia grave.

En los grandes nervios motores y sensitivos la extensión contigua de los potenciales de acción a lo largo de una fibra es lenta y acaba por declinar a distancias largas. En estas fibras de gran longitud la conducción recibe la ayuda de las vainas de mielina. Los canales del sodio, que generan el potencial de acción, se concentran en segmentos expuestos cortos del axón, los nodos de Ranvier, que se localizan entre los segmentos de mayor longitud del axón mielinizado. Las porciones del axón que están cubiertas por mielina se conservan eléctricamente aisladas. Esto crea "líneas de flujo" que se concentran sobre los nodos y permiten que la corriente se genere en forma repetida en cada una de estas brechas en la mielina. La velocidad de la conducción eléctrica, que se transmite de esta manera "saltatoria" de un nodo al siguiente, es muchas veces más rápida que la que se produce a lo largo de los axones amielínicos. Las fibras de diámetro mayor, que por razón de su tamaño tienen los tiempos de conducción más rápidos, cuentan también con las capas de mielina más gruesas y las distancias internodales más largas.

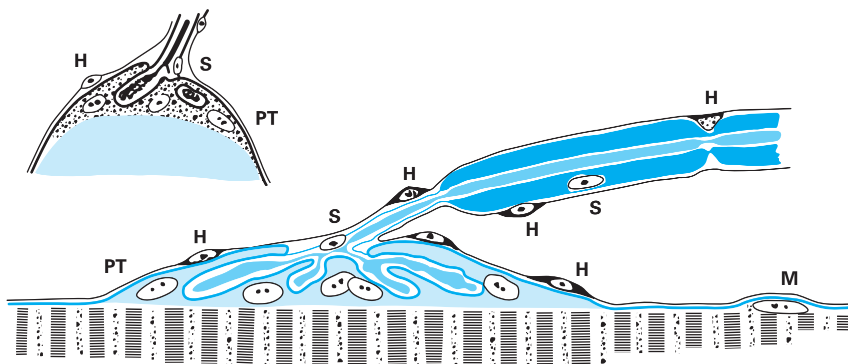


Figura 45-1. Placa motora terminal en la que se ilustran las relaciones entre las diversas estructuras del nervio y el músculo. El último segmento de mielina, con el núcleo de Schwann (S), termina de manera repentina y deja el cilindroeje cubierto por las vainas de Schwann y de Henle. Los núcleos de la placa terminal (PT) de la fibra muscular se encuentran embebidos en el sarcoplasma y tienen las mismas reacciones de coloración que los núcleos del sarcolema (M). Las ramificaciones del cilindroeje o axón (telodendria) se encuentran en surcos o sacos de sarcoplasma granuloso, cada uno revestido por el "aparato subneural" fusiforme de Couteaux, que se continúa con el sarcolema membranoso y con la membrana de Schwann. A menudo el núcleo (S) de la vaina de Schwann se localiza cerca del punto de ramificación del axón. La vaina de Henle tiene núcleos pequeños (H) y se fusiona con la vaina endomisial de la fibra muscular. (Cortesía del doctor D. Denny-Brown.)

En general los estudios convencionales de laboratorio de conducción nerviosa miden la velocidad de estas fibras de conducción rápida. Esta dependencia de la conducción nerviosa en la vaina de mielina explica diversas anomalías consecuentes a la destrucción de dicha sustancia protectora. Un hallazgo frecuente, como cabría esperar, es el enlentecimiento de la conducción nerviosa por pérdida de los impulsos con los que las fibras de diámetro mayor y conducción más rápida contribuyen. La conducción eléctrica se bloquea por completo cuando la destrucción de la mielina es grave o un factor circulante obstaculiza los canales que regeneran la corriente de sodio. El estado intermedio de desmielinización parcial vuelve lenta la descarga eléctrica y la desincroniza, lo que resulta en dispersión temporal de los potenciales de acción que llegan al músculo. El efecto acumulativo de los cambios en cuestión hace que el número de fibras nerviosas capaces de conducir una descarga eléctrica disminuya, con lo que la amplitud del potencial de acción muscular se reduce poco a poco en segmentos cada vez más largos del nervio. Esta reducción de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto (PAMC) conforme el electrodo estimulatorio se mueve en dirección proximal durante la estimulación electrofisiológica se denomina *bloqueo de la conducción* (descrito bajo el encabezado "Estudios de la conducción del nervio"). El bloqueo de la conducción de esta naturaleza es el marcador más confiable de una neuropatía desmielinizante adquirida; de todos los cambios electromiográficos, éste corresponde más de cerca al grado de la debilidad muscular (véase más adelante).

A diferencia de estos efectos de la desmielinización del nervio periférico, el resultado de la pérdida de fibras axónicas es disminución de la actividad eléctrica "sumada" del músculo en que se distribuyen las fibras y desnervación atrófica que se describe en párrafos siguientes.

UNIÓN NEUROMUSCULAR (PLACA MOTORA TERMINAL)

Es la interfaz entre una prolongación nerviosa con ramificaciones finas y una fibra muscular, donde la actividad eléctrica del nervio motor se traduce en una acción muscular (fig. 45-1). La fibra nerviosa, conforme indenta la membrana de la célula muscular, deja un pequeño espacio de 50 μm, la *hendidura sináptica*, entre el axolema y el sarcolema (véase fig. 53-1). En el nervio terminal un número más o menos fijo de paquetes, o cuantos, de acetilcolina (ACh) —cada paquete consiste en cerca de 10 000 moléculas— se libera a través de un proceso de exocitosis por la llegada de potenciales de acción axónicos. La llegada de impulsos eléctricos abre los canales del calcio en la membrana presináptica, que sirven para unir los paquetes de ACh con la membrana celular y regular su liberación. Las moléculas de ACh se difunden hacia la hendidura sináptica y se unen a los sitios receptores en la membrana postsináptica. Cada impulso activa la liberación de cerca de 200 cuantos de ACh y produce una despolarización de tamaño suficiente para iniciar un potencial de acción en el músculo por medio del mismo mecanismo de corriente regenerativa de sodio descrito antes. La toxina botulínica y una alta concentración de iones de Mg interfieren con el ingreso de calcio en el lado presináptico y elevan el umbral para la liberación de los cuantos. También se sabe que ocurre una liberación no cuantal de ACh a través de una filtración continua. Al parecer esto desempeña una función en la influencia trófica del nervio sobre el músculo.

La molécula de ACh se liga al receptor postsináptico de dicho mediador, un complejo de cinco proteínas que constituyen el canal iónico postsináptico. La unión de la acetilcolina con su receptor modifica la conformación del receptor, lo que origina un incremento local en la conductancia de sodio y potasio y otros iones pequeños. Esto ocasiona una despolarización que se conoce como *potencial de la placa terminal*. Potenciales pequeños (miniaturas) de la placa terminal (PPPT) se forman y regeneran de manera continua a medida que las membranas se repolarizan, de modo muy semejante a lo que ocurre en el proceso de declinación pasiva que se describió. Aunque estos potenciales son demasiado pequeños para registrarse en las pruebas electromiográficas (EMG) convencionales, la colocación fortuita de la aguja cerca de una sinapsis puede identificarlos. La ACh fija se hidroliza por acción de la colinesterasa, enzima glucoproteínica que existe en forma libre en el surco sináptico; su función principal consiste en terminar el potencial de acción y permitir la activación secuencial del músculo. La membrana postsináptica, una vez despolarizada, es refractaria a otro potencial de acción hasta que se repolariza.

El calcio que entró en la terminación nerviosa presináptica se secuestra y luego se expulsa, y la colina proveniente de la ACh hidrolizada entra en la terminación nerviosa, donde se resintetiza en ACh cerca de los sitios de liberación.

El análisis de una serie rápida de contracciones musculares desencadenadas por medios eléctricos se emplea para estudiar la función de la unión neuromuscular. La disminución en la am-

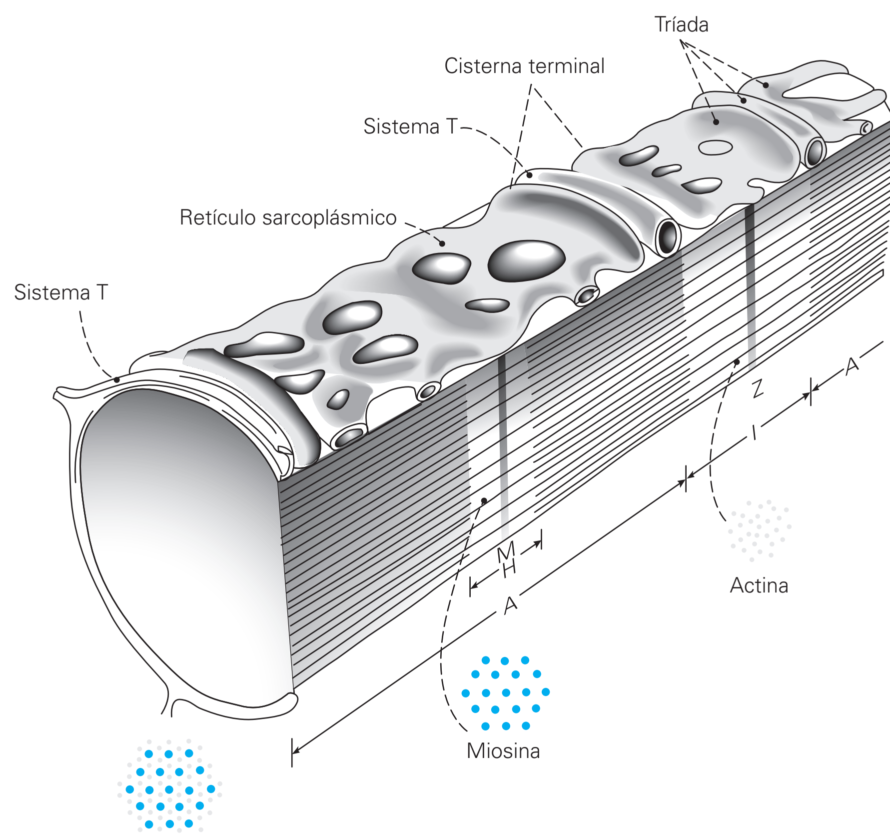


Figura 45-2. Esquema de los componentes subcelulares principales de una miofibrilla. El sistema transversal (T), que es una invaginación de la membrana plasmática de la célula, rodea la miofibrilla a mitad de distancia entre las líneas Z y el centro de las bandas A; el sistema T se encuentra cerca de los elementos dilatados (cisternas terminales) del retículo sarcoplásmico del otro lado, pero al parecer no se continúa con ellos. Por tanto cada sarcómera (unidad repetitiva de línea Z a línea Z) contiene dos "tríadas", cada una compuesta por un par de sistemas terminales a cada lado del túbulo T. (Tomada de Peter, con autorización.)

plitud de los potenciales de acción musculares es típica de falla postsináptica de la conducción y el incremento, de falla presináptica. La *miastenia grave* es la enfermedad principal que afecta la unión neuromuscular. El defecto básico no es deficiencia de ACh o de su liberación, sino la falla para fijarse al receptor postsináptico, sitio receptor en el que un anticuerpo bloquea la fijación. Existen otras causas diversas de trastornos sinápticos —que se deben al botulismo, los antibióticos aminoglucósidos y los anticuerpos del síndrome miasténico de Lambert-Eaton— que impiden la descarga presináptica de acetilcolina. Ciertos agentes farmacológicos interfieren con la transmisión neuromuscular al combinarse con el receptor colinérgico (nicotínico) de la membrana postsináptica y por tanto bloquean de manera competitiva la acción transmisora de la acetilcolina. Los fármacos curariformes, derivados del curare y denominados *bloqueadores neuromusculares no despolarizantes,* son los ejemplos principales. Otros fármacos, en especial la succinilcolina y el decametonio, producen bloqueo neuromuscular al despolarizar en forma directa la placa terminal y la membrana sarcoplásmica adyacente (bloqueadores neuromusculares despolarizantes). Los agentes que inactivan la colinesterasa tienen el efecto opuesto, es decir, intensifican la acción de la acetilcolina. Los que se emplean en la clínica para el tratamiento de la miastenia grave son los carbamatos neostigmina, fisostigmina y piridostigmina, cuyos efectos son reversibles. Los organofosfatos son bloqueadores irreversibles de la función de la colinesterasa y en consecuencia armas temibles de la guerra química. La atropina es un potente antagonista colinérgico que sólo es activo en los sitios muscarínicos y por tanto no tiene efecto en la unión neuromuscular.

BIOQUÍMICA DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

El sarcolema, los túbulos transversos y el retículo sarcoplásmico desempeñan una función en el control de la actividad de las fibras musculares. Los componentes estructurales que participan en la excitación, la contracción y la relajación del músculo se ilustran en la figura 45-2. Tras la estimulación nerviosa un potencial de acción se transmite por el sarcolema desde la región de la placa motora terminal hacia ambos extremos de la fibra muscular. La despolarización se extiende con prontitud hacia el interior de la fibra a lo largo de las paredes de los túbulos transversales, tal vez por un potencial de acción conducido. Los túbulos transversales y las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico entran en proximidad estrecha en los puntos referidos como *tríadas*. En ese sitio, la despolarización de los túbulos transversos altera la conformación del conducto de calcio sensible a voltaje en la membrana del túbulo mencionado; ello hace que una gran proteína (el receptor de rianodina) en la membrana del retículo endoplásmico (RS) vecino abra un poro interno de calcio de modo que este ion almacenado sale del retículo e inunda el citoplasma. El calcio liberado se liga a la *troponina*, proteína reguladora, y así se elimina la inhibición ejercida por el sistema de troponina-tropomiosina en la proteína contráctil *actina*; tal situación permite la interacción entre las moléculas de actina de los finos filamentos y los "puentes cruzados" de las moléculas de miosina en los filamentos gruesos, y posibilita que la trifosfatasa de adenosina de la miosina (ATP-asa) separe el trifosfato de adenosina (ATP) con rapidez y de ese modo aporta la energía para la contracción. Este cambio químico hace que los filamentos se deslicen más allá de lo que les permite el otro y por tanto la fibra muscular se acorta. La relajación ocurre como resultado de la recaptación activa de calcio (que depende de energía) por el retículo sarcoplásmico.

Los enlaces de pirofosfato de ATP, que brindan la energía para la contracción muscular, deben restituirse de manera constante mediante una reacción que comprende intercambios con el fosfágeno difosfato de creatina, en la que los enlaces de fosfato de alta energía se almacenan. Estas interacciones, tanto en la contracción como en la relajación, requieren la acción de la cinasa de creatina (CK). La mioglobina, otra proteína muscular importante, funciona en la transferencia del oxígeno y en dicho intercambio participa una serie de enzimas oxidativas. Como ya se mencionó, el Ca intracelular se libera por el potencial de acción muscular y debe reacumularse dentro de las cisternas del retículo sarcoplásmico antes que los filamentos de actina y miosina puedan deslizarse y sobreponerse entre sí en la relajación. La recaptura de Ca requiere un gasto de energía considerable. El músculo permanece acortado cuando la generación de ATP es defectuosa, como en la *contractura* de la deficiencia de

fosforilasa (enfermedad de McArdle) o en la deficiencia de cinasa de fosfofructosa. El mismo tipo de acortamiento se observa bajo condiciones normales en algunos de los "músculos de captura" de ciertos moluscos y es la base de la rigidez cadavérica en los mamíferos.

Muchas enzimas glucolíticas y de otras clases (transaminasas, aldolasa, CK) se utilizan en la actividad metabólica del músculo, en particular bajo condiciones hasta cierto punto anaerobias. Las fibras musculares difieren entre sí en su contenido relativo de enzimas oxidativas y glucolíticas; de las últimas depende la capacidad de la fibra muscular para conservar el metabolismo anaerobio durante los periodos de contracción con flujo sanguíneo insuficiente. Las células musculares ricas en enzimas oxidativas (fibras del tipo 1) albergan más mitocondrias y grandes cantidades de mioglobina (por tanto son de color rojo), tienen tasas de contracción y relajación más lentas, disparan de manera más tónica y son menos fatigables que las fibras musculares deficientes en enzimas oxidativas. Las últimas (fibras del tipo 2) disparan en descargas y se usan más en las reacciones en fase que durante las sostenidas. La magnitud de la actividad de la ATP-asa de miosina, que gobierna la velocidad de la contracción, es baja en las fibras ricas en enzimas oxidativas y alta en las fibras ricas en enzimas glucolíticas. La tinción de la ATP-asa de miosina a un pH de 9.4 se emplea para identificar estos dos tipos de fibras en los cortes microscópicos. Las fibras del tipo 1 tienen un contenido bajo de ATP-asa de miosina y las del tipo 2 (ricas en enzimas fosforilativas) poseen un contenido elevado de esta enzima; de aquí que las fibras del tipo 1 se tiñan en forma ligera y las del tipo 2 lo hagan con mayor intensidad (la reacción inversa ocurre a un pH de 4.6). Todas las fibras que se encuentran en una unidad motora son del mismo tipo, una característica que se usa de manera ventajosa para identificar la reinervación de fibras musculares por una sola neurona motora (tipo de agrupamiento de fibras) después que las neuronas adyacentes murieron y desnervaron sus fibras musculares constituyentes.

La energía química necesaria para mantener las diversas actividades de la célula muscular se deriva sobre todo del metabolismo de los carbohidratos (glucosa sanguínea, glucógeno muscular) y los ácidos grasos (ácidos grasos libres plasmáticos, ácidos grasos esterificados y cuerpos cetónicos). Los aminoácidos de cadena ramificada y de otros tipos aportan una contribución menor, pero puede incrementarse durante el ejercicio prolongado.

La fuente más fácilmente disponible de energía es el glucógeno, que se sintetiza y almacena en las células musculares. Provee cerca de 90% de las necesidades energéticas del músculo bajo condiciones de trabajo intenso y durante las etapas tempranas del ejercicio submáximo. La glucosa y los ácidos grasos libres en sangre complementan el glucógeno intracelular conforme el ejercicio procede. Los ácidos grasos libres se obtienen de los triglicéridos endógenos (que se encuentran sobre todo en las fibras del tipo 1), de los triglicéridos liberados por las lipoproteínas circulantes y de la lipólisis del tejido adiposo. Los ácidos grasos cubren la mayor parte de las necesidades energéticas del músculo en reposo.

Las reacciones enzimáticas que participan en el transporte de estos sustratos hacia el interior de las células musculares y su síntesis y degradación intracelulares durante las condiciones celulares anaerobias y aerobias se estudiaron muy a fondo y la mayor parte de las enzimas participantes está identificada. Este tema es demasiado complicado para presentarse en un texto de neurología, pero se sabe lo suficiente respecto a estos asuntos para afirmar sin lugar a dudas que diversas enfermedades pueden trastornar las funciones contráctiles del músculo de diferentes maneras sin destruir la fibra. Deficiencias enzimáticas específicas bajo control genético pueden afectar la utilización de carbohidratos (miofosforilasa, enzima desramificadora, fosfofructocinasa, fosfogliceromutasa y desaminasa de mioadenilato), el empleo de ácidos grasos (deficiencia de carnitina y de palmitoiltransferasa de carnitina), el metabolismo del piruvato y la actividad oxidasa del citocromo (en las enfermedades mitocondriásicas). Estas alteraciones enzimáticas se estudian en capítulos subsecuentes.

FISIOLOGÍA DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

La contracción de una fibra muscular debe verse como una serie de sucesos electroquímicos y como un suceso mecánico. El cambio mecánico dura mucho más que el eléctrico y se extiende durante el periodo en el que la fibra muscular es refractaria a otro potencial de acción. La contracción se prolonga cuando llega un segundo potencial de acción muscular, tras la etapa refractaria del potencial de acción previo pero antes que el músculo se relaje. Por tanto, a las frecuencias de disparo de la célula del asta anterior de más de 100 por segundo, las fasciculaciones se fusionan en una contracción sostenida o *tetania fusionada*. En las contracciones más sostenidas se observa tetania incompleta, que se logra mediante tasas de disparo de 40 a 50 por segundo. De esta manera los fenómenos mecánicos se suavizan en un proceso continuo, aunque los potenciales eléctricos se presenten como una serie de despolarizaciones, separados por intervalos durante los cuales la membrana muscular recupera su estado de polarización de reposo.

Como se señaló en el capítulo 3, la fisiología de la actividad muscular debe considerarse siempre en términos de unidades motoras, es decir, el grupo de fibras musculares dentro del dominio de cada célula del asta anterior. La fuerza de la contracción muscular es una función del número y las velocidades de descarga de muchas unidades motoras. La suavidad de la contracción depende del agrupamiento integrado de unidades motoras de tamaño creciente. La señal eléctrica de esta contracción sumada, como se registra en la superficie cutánea sobre un músculo, es la principal característica del EMG superficial y la base de los exámenes de conducción de nervios motores.

Si un estímulo eléctrico breve aplicado a un nervio motor estimula las unidades motoras, se produce como efecto PAMC de la manera descrita (la amplitud sumada producida por todas las fibras del nervio que se distribuyen). El PAMC se visualiza en la pantalla del osciloscopio o una computadora y su inicio se utiliza para medir la velocidad de conducción del nervio motor y las amplitudes sumadas generadas por todas las fibras que inervan el músculo. También puede transformarse en un "ruido" audible. Otros estudios incluyen la inserción de una aguja coaxil en el músculo, que capta la actividad de varias unidades motoras muy cerca del electrodo. Cuando se produce una contracción voluntaria sostenida, las ráfagas de actividad eléctrica provenientes de muchas unidades a diferentes distancias de los electrodos se conocen como *patrón de interferencia* (véase "Estudios de la conducción de nervio" y "Exploración del músculo con electrodos de aguja").

Los cambios bioquímicos pueden ocasionar no sólo un trastorno de la actividad neuromuscular (paresia, parálisis) sino también irritabilidad excesiva, tetania, espasmo y calambres. En los últimos casos las descargas espontáneas pueden producirse por inestabilidad de la polarización axónica; de aquí que un solo impulso nervioso puede iniciar una cadena de potenciales de acción en el nervio y el músculo, como en la tetania de la hipocalcemia y en el espasmo hemifacial. Los calambres comunes de los músculos de la pantorrilla y el pie (contracciones dolorosas sostenidas con descargas de las unidades motoras a frecuencias de hasta 200 por segundo) pueden deberse a excitabilidad incrementada (o polarización inestable) de los axones motores. La quinina, la procainamida, la difenhidramina y el calor reducen la irritabilidad de las membranas del nervio y el músculo lo mismo que algunos medicamentos anticonvulsivos que actúan mediante el bloqueo de los canales del sodio y por tanto limitan las descargas espontáneas de la membrana.

Para resumir, la fibra muscular, que depende por completo del estímulo del nervio para contraerse, puede activarse o paralizarse fisiológicamente de diversas maneras. La neurona motora o su axón pueden sufrir lesión o no ser excitables y en este caso el músculo

no puede estimularse. Por otro lado, la célula nerviosa puede desinhibirse en el asta anterior de la médula espinal, lo que permite la descarga de potenciales de acción continuos, como en el tétanos y en síndrome del "hombre rígido" (pág. 1279); asimismo, es posible que la fibra nerviosa deje de conducir impulsos (neuropatías desmielinizantes) o que el número de fibras sea insuficiente para producir una contracción fusionada y sostenida (neuropatías axónicas); es posible que el neurilema no distribuya el impulso nervioso de manera simultánea a todas las partes de la unidad motora; quizá no se libere ACh en la región presináptica de la unión neuromuscular (como en el botulismo y el síndrome Eaton-Lambert) o, tras descargarse, tal vez la colinesterasa (fisostigmina, organofosfatos) no pueda inactivarla; quizá se destruya la zona receptora sobre la membrana postsináptica o quede bloqueada por anticuerpos o agentes farmacológicos (miastenia grave o fármacos curariformes); por último es posible que los elementos metabólicos o contráctiles del músculo no reaccionen o, una vez que éste se contrae, quizá no se relaje. De manera similar los mecanismos que participan en las fasciculaciones, los calambres y los espasmos musculares pueden rastrearse hasta diversos sitios en el aparato neuromuscular. Puede haber polarización inestable de las células nerviosas, como en la tetania y la deshidratación con agotamiento de sal, o hiperirritabilidad inexplicable de la unidad motora, como en la esclerosis lateral amiotrófica. Es posible que el umbral de la activación mecánica o de la reactivación eléctrica de la membrana sarcolémica esté reducido, como sucede en caso de miotonía, o que el trastorno de un mecanismo de energía dentro de la fibra vuelva lento el proceso de contractilidad, como en caso de hipotiroidismo; o una deficiencia de fosforilasa, que priva al músculo de su fuente energética de carbohidratos, impide la relajación, como en la contractura de la enfermedad de McArdle. Las lesiones de las ramas más periféricas de los nervios, que permiten la regeneración de éstos, pueden originar actividad continua de las unidades motoras. Esto se expresa desde el punto de vista químico como ondulaciones del músculo o *mioquimia* (págs. 1104 y 1278).

En los últimos años las nuevas tecnologías, como el aislamiento del DNA complementario, permitieron aislar cada una de las proteínas que participan en la transmisión neuromuscular y la actividad caracterizada por excitación, contracción y relajación de las fibras musculares. También está determinada la composición de aminoácidos de la mayor parte de estas proteínas. Esta información se aplica cada vez más al análisis de los productos génicos en el estado normal y bajo condiciones de enfermedad. En los capítulos que siguen se encuentran referencias pertinentes de este tema.

EFECTOS DE LAS ANOMALÍAS DE LOS ELECTRÓLITOS SÉRICOS SOBRE EL MÚSCULO

La debilidad muscular difusa o las fasciculaciones, los espasmos y los calambres musculares deben plantear siempre la posibilidad de uremia o de una anomalía de los electrólitos séricos. Estos trastornos reflejan las concentraciones de electrólitos en los líquidos intracelular y extracelular. Si la concentración plasmática de *potasio desciende a 2.5 meq/L o excede 7 meq/ L*, el resultado es debilidad de los músculos de las extremidades y el tronco; por debajo de 2 meq/L o por arriba de 9 meq/ L casi siempre ocurre parálisis flácida de estos músculos y más tarde de los respiratorios, y sólo los músculos extraoculares y otros músculos craneales quedan indemnes. Además los reflejos tendinosos disminuyen o desaparecen. La reacción normal del músculo a la percusión directa (irritabilidad idiomuscular) también disminuye o se suprime, lo que sugiere trastorno de la transmisión a lo largo de las propias membranas sarcolémicas. La *hipocalcemia* de 7 mg/100 ml o menos (como en el raquitismo o el hipoparatiroidismo) y la reducción relativa en la proporción de calcio ionizado (como en caso de hiperventilación) producen un incremento de la irritabilidad muscular y la descarga espontánea de fibras nerviosas sensitivas y motoras (es decir, tetania) y a veces convulsiones a causa de efectos similares sobre las neuronas cerebrales; descargas espontáneas frecuentes repetitivas, prolongadas agrupadas en dobletes o tripletes aparecen en el EMG y los efectos convulsivos se reflejan en el EEG. La *hipercalcemia* que excede 12 mg/100 ml (como en la intoxicación por vitamina D, el hiperparatiroidismo, la carcinomatosis, el sarcoide y el mieloma múltiple) ocasiona debilidad y letargo, quizá con una base central. La *hipofosfatemia* extrema, que se observa más a menudo en caso de hiperalimentación intravenosa o de tumor óseo, puede producir parálisis arrefléctica aguda con anomalías de la conducción nerviosa. También la *reducción de la concentración plasmática de magnesio* resulta en temblor, debilidad muscular, espasmos musculares tetánicos y convulsiones; el *incremento considerable de las concentraciones de magnesio* produce debilidad muscular y depresión de la función del SNC. La debilidad del músculo puede deberse, al menos en parte, a reducción de la descarga de ACh en la placa motora terminal. El electrocardiograma (ECG) también se torna anormal con muchas de estas perturbaciones electrolíticas a nivel sistémico como resultado de alteraciones en los niveles intracelulares de electrólitos en el miocardio; los trazos ECG son más sensibles a los cambios extremos en los niveles de potasio sérico.

CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ENZIMAS QUE SE ORIGINAN EN LAS CÉLULAS MUSCULARES

En todas las enfermedades que causan una lesión extensa de las fibras musculares estriadas se fugan enzimas intracelulares desde la fibra y entran a la sangre. Las que se miden de manera sistemática son las transaminasas, la deshidrogenasa láctica, la aldolasa y la cinasa de creatina (CK). De éstas, la concentración de CK sérica es la medición más sensible de lesión muscular. Como se encuentran concentraciones elevadas de esta enzima en el músculo cardiaco y el encéfalo, las concentraciones séricas elevadas pueden deberse tanto a infarto miocárdico o cerebral como a enfermedades necrosantes del músculo estriado (polimiositis, traumatismos musculares, infarto muscular, mioglobinuria paroxística y distrofias musculares de progreso más rápido). Para que las concentraciones séricas de CK puedan interpretarse debe asegurarse que la enzima que se libera hacia el suero no se deriva del corazón o el encéfalo. Esto se determina mediante la cuantificación de las isoenzimas séricas de la CK, conocidas como MB, MM y BB (M, músculo y B, encéfalo, del inglés *brain*); sus mediciones brindan un medio sensible para la identificación de la lesión del miocardio (MB), el músculo esquelético (MM) y el tejido nervioso (BB), respectivamente.

La concentración más alta de isoenzima MM de la CK se encuentra en el músculo estriado, pero estos músculos también contienen 5 a 6% de la isoenzima MB. El tejido miocárdico alberga 17 a 59% de la isoenzima MB; de aquí que el diagnóstico de infarto del miocardio requiera que la fracción CK-MB exceda 6% (o que la troponina, que está sobrerrepresentada en el músculo cardiaco, se halle elevada en el suero). El músculo embrionario y en regeneración contiene más CK-MB que el músculo normal maduro. En los pacientes con lesiones destructivas del músculo estriado los valores séricos de CK a menudo exceden 1 000 unidades y pueden llegar a 40 000 o más (los límites superiores de lo normal varían entre 65 y 200 unidades, según el método). El suero del adulto normal contiene sólo la isoenzima MM, pero en niños normales hasta 25% de la CK sérica puede derivarse de la fracción MB. Incluso es más interesante su incremento en algunos niños con distrofia muscular progresiva antes que ocurra destrucción suficiente de fibras para que la enfermedad se manifieste clínicamente, por lo menos a juzgar por las pruebas más o menos crudas de la fuerza muscular. Más aún, por lo general la mujer portadora no afectada de distrofia de Duchenne puede identificarse mediante la concentración sérica elevada de CK. Las alteraciones

de las concentraciones séricas de la enzima son inespecíficas para la distrofia porque se observan en todos los tipos de enfermedad que lesionan la fibra muscular. Aun las concentraciones séricas de CK pueden ser normales en los tipos de evolución más lenta de distrofia, como la de Landouzy-Déjerine. Cabría esperar que las concentraciones siempre sean normales en la parálisis por desnervación con atrofia muscular, pero a veces se observan incrementos en sujetos con atrofia muscular espinal progresiva y esclerosis lateral amiotrófica, en particular si la evolución de la desnervación del músculo es hasta cierto punto rápida. Incluso el ejercicio intenso u operaciones quirúrgicas que comprenden músculos elevan el valor de CK, que a veces excede el 6% de la fracción MB.

Hipercreatincinasemia Algunos sujetos pueden presentar elevación persistente del nivel de cinasa de creatina sin evidencias de miopatías u otras enfermedades (hipercreatincinasemia idiopática); en varones afroamericanos se advierte una incidencia particularmente elevada de este signo, aunque en grado moderado. En el hipotiroidismo y en sujetos alcohólicos se encuentra una alteración no explicada del sarcolema, con aumento de la cinasa de creatina sérica. Las miopatías de origen tóxico, como la causada por fármacos hipocolesterolémicos, son causa frecuente de que los niveles de cinasa de creatina aumenten. Las causas definidas más comunes de incremento persistente de la enzima incluyen defectos musculares primarios y hereditarios, por lo general algunas de las variedades de distrofinopatías. El estudio detallado indica debilidad proximal leve y tal vez agrandamiento mínimo de las pantorrillas, signos característicos de las formas más leves de la distrofia de Becker. Un signo muy similar son los incrementos de cinasa de creatina que se observan en mujeres que son portadoras asintomáticas de la distrofia de Duchenne o de Becker. En estos últimos casos la biopsia de músculo revela un perfil en mosaico de la distrofina, con técnicas de inmunotinción, es decir, algunas fibras la contienen y otras no. Otras miopatías hereditarias se presentan como hipercreatincinasemia que incluye las deficiencias de palmitiltransferasa de carnitina y de desaminasa de mioadenilato, algunas de las miopatías de tipo mitocondriásico, la miopatía por sarcoide, la enfermedad de McArdle, la enfermedad "central", la enfermedad multicéntrica y otras formas de miopatías por cuerpos de inclusión. La miopatía de Miyoshi, la de tipo distal que surge en adultos jóvenes con deficiencia de disferlina, también puede aparecer hacia el final del segundo decenio de la vida o al principio del tercero como un incremento asintomático pero muy importante de la creatina cinasa; en esta situación, como en algunos de los trastornos comentados, la elevación inicial al parecer benigna de dicha enzima es seguida de debilidad distal progresiva. La hipercreatincinasemia también se correlaciona con mutaciones subclínicas en los genes correspondientes a caveolina-3 y titina.

Si se excluyen otras causas de incremento del nivel de CK que persisten por meses o más, en especial las que se deben a ejercicio o algún fármaco que indujo daño muscular, conviene vigilar al paciente durante algún tiempo para detectar debilidad leve u obtener un fragmento de músculo para biopsia a fin de esclarecer el problema de distrofia muscular leve o temprana.

En general, tiene menos importancia clínica un incremento aislado de aldolasa, la enzima sérica distinta a la CK que se deriva sobre todo del músculo esquelético. La medición en suero de diversas transaminasas o de la deshidrogenasa láctica no tiene utilidad particular para el diagnóstico de la enfermedad muscular a causa de su distribución generalizada en muchos tejidos de los mamíferos. A pesar de ello el neurólogo debe estar consciente de que los incrementos inexplicados de todas las enzimas derivadas de músculo (CK, LDH, SGOT, aldolasa y otras) pueden ser causados por traumatismo muscular no manifiesto o por otros trastornos que lesionan la membrana muscular.

MIOGLOBINURIA

El pigmento rojo mioglobina, que en gran medida confiere el color al músculo, es un compuesto de hierro y proteínas presente en el sarcoplasma de las fibras musculares esqueléticas estriadas y cardiacas. Cerca de 25% del total de los compuestos corporales de hematina se encuentra en el músculo y el resto en los eritrocitos y otras células. La destrucción del músculo estriado, sin considerar el proceso —ya sea traumatismo, isquemia o trastorno metabólico—, libera mioglobina y, por su tamaño hasta cierto punto pequeño, la molécula se filtra por los glomérulos y aparece en la orina, lo que le imparte un color de vino rojo de Borgoña. Puesto que el umbral renal para la mioglobina es bajo, la excreción de este pigmento es tan rápida que el suero se mantiene sin color. En contraste, el umbral renal para la hemoglobina es tan alto que la destrucción de los eritrocitos imparte color tanto al suero como a la orina. Por tanto, debe sospecharse mioglobinuria cuando la orina es de color rojo oscuro y el suero tiene color normal. Se estima que deben destruirse 200 g de músculo para conferir a la orina el color visible (Rowland). Como en la hemoglobinuria, las pruebas de guayaco y bencidina en orina son positivas en presencia de mioglobina. La orina coloreada no emite fluorescencia, como sucede en caso de porfiria. En el análisis espectroscópico la mioglobina muestra una banda de absorción a 581 nm, pero los métodos más sensibles para medir la mioglobina en orina y suero son las técnicas de radioinmunoensayo (Rosano y Kenny). La rabdomiólisis masiva puede complicarse con hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipercalcemia.

Hace algunos años el método estándar para estimar la lesión del músculo estriado era la medición de creatina y creatinina en sangre y orina. Ahora esta técnica se emplea raras veces con fines clínicos o de investigación puesto que la medición de CK y sus isoenzimas casi la sustituyeron.

MIOPATÍAS ENDOCRINAS

Es posible que la debilidad muscular sea un aspecto prominente en diversos trastornos de las glándulas endocrinas y a veces es la queja principal. Aunque estas enfermedades se estudian con detalle en el capítulo 51, debe señalarse que esta debilidad, local o generalizada, aguda o crónica, puede ocurrir en ausencia de cambios en los electrólitos o las enzimas séricos. Por ello su diagnóstico requiere pruebas hormonales específicas. Esto es en particular cierto en los pacientes con tirotoxicosis o enfermedad de Cushing y en quienes reciben tratamiento prolongado con corticoesteroides. En la tirotoxicosis puede aparecer parálisis muscular sin los signos clásicos de la enfermedad de Graves.

ELECTRODIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR (ELECTROMIOGRAFÍA; EMG)

Hace mucho se descubrió que el músculo se contraía cuando se aplicaba un pulso de corriente eléctrica a la piel cerca del punto de entrada del nervio muscular (*punto motor*). El pulso eléctrico necesario es breve, menor de 1 mseg, y se induce con mayor eficacia mediante una corriente alternante rápida (farádica). *Tras la desnervación* se requiere un pulso eléctrico de varios milisegundos, inducido por un estímulo eléctrico constante (galvánico), para producir la misma respuesta. Este cambio, en el que el estímulo galvánico conserva su eficacia después que el farádico falla, fue la base de la *reacción de Erb de la degeneración* y más tarde se proyectaron diversos grados de este cambio en la forma de *curvas de fuerza y duración*. Durante decenios éste fue el método eléctrico estándar para valorar la desnervación muscular. Aunque aún válido, desde hace tiempo lo sustituyeron los estudios de conducción nerviosa y el examen con electrodo de aguja. Estas últimas pruebas, que se basan en el concepto de Sherrington de la "unidad motora" (pág. 39), se efectúan mediante el registro de las características de disparo de los potenciales de unidades motoras evocados (PAMC) y mediante la inserción en el músculo

de electrodos de aguja para medir la actividad de la fibra muscular provocada de manera espontánea y voluntaria. Los términos *electromiografía* y *electromiograma* (EMG) se crearon para describir sólo el examen con electrodo de aguja, pero en la actualidad se emplean a menudo para referirse a toda la valoración electrodiagnóstica, incluso los *estudios de la conducción del nervio*, descritos más adelante.

Estudios de la conducción del nervio

La principal técnica de laboratorio para el estudio de la función de los nervios periféricos comprende la estimulación percutánea de nervios motores o sensitivos y el registro de los potenciales de acción musculares (PAMC) y sensitivos (PANS) desencadenados. Los resultados de tales *estudios de la conducción de los nervios motores y sensitivos*, que se expresan como amplitudes, velocidades de conducción y latencias distales, ofrecen cierta información cuantitativa y observaciones cualitativas adicionales relacionadas con la forma de las ondas y la dispersión de los impulsos eléctricos.

En 1948 Hodes y colaboradores describieron por primera vez sus estudios de conducción nerviosa en pacientes y las técnicas que se usan hoy día no han cambiado mucho desde esa fecha. El operador estimula un nervio accesible, a través de la piel, por medio de electrodos de superficie y se vale de un estímulo lo suficientemente intenso para "reclutar" todas las fibras nerviosas en el área. El potencial de atención que resulta es registrado por los electrodos en la piel: 1) sobre el músculo en sentido distal en el caso de fibras motoras estimuladas dentro de un nervio mixto o motor (PAMC); 2) en el músculo en sentido proximal, por medio de técnicas ortodrómicas para fibras sensitivas estimuladas en los nervios colaterales de los dedos; 3) en el nervio en un punto más distal por medio de técnicas antidrómicas en estudios de conducción de nervios sensitivos (conlleva ventajas técnicas en relación con las técnicas ortodrómicas) y 4) en el nervio en un punto más proximal en lo que toca a estudios de conducción de nervios mixtos (fig. 45-3). Estas técnicas son las que se utilizan más a menudo en la atención clínica. Otra técnica mucho más exigente usa electrodos de aguja "cerca del nervio" para registrar potenciales de acción en el punto en que transcurren por el nervio. Las principales características de los estudios convencionales de conducción nerviosa se describen más adelante.

Latencias distales (terminales), tiempos de conducción y velocidades de conducción Los tiempos de conducción desde el electrodo estimulante en el punto más distal hasta el sitio de registro, en milisegundos, tal como se determinan por el lapso de latencia a partir del artefacto de estímulo al comienzo y al punto máximo de PAMC, reciben el nombre de latencias motoras *distal* (o terminal) y *máxima*, respectivamente (fig. 45-3). La primera es la que se utiliza más a menudo como reflejo el tiempo de conducción en la atención clínica diaria. Un estímulo puede aplicarse luego al nervio en un segundo sitio más proximal (o si los electrodos de registro pueden colocarse en un punto más proximal en el caso de fibras sensitivas) y el tiempo de conducción se mide en un segmento más largo del nervio. Cuando la distancia (en milímetros) entre uno y otro sitios de estimulación se divide entre la diferencia en los tiempos de conducción (en milisegundos), se obtiene la *velocidad de conducción* (en metros por segundo), que describe la velocidad máxima de propagación de los potenciales de acción en las fibras de mayor diámetro y mayor rapidez de conducción. Las velocidades en sujetos normales varían desde un mínimo de 40 o 45 m/seg hasta un máximo de 65 a 75 m/seg, según el nervio estudiado (p. ej., son más lentas en las piernas que en los brazos; cuadro 45-1). Los valores son menores en lactantes, alcanzan las cifras propias del adulto hacia la edad de dos a cuatro años y disminuyen de nuevo en forma leve con el avance de la edad. Siempre disminuyen cuando el sujeto se expone al frío —un artefacto que puede tener importancia si los registros se hacen cuando la piel de la persona está fría; por ello la temperatura cutánea debe medirse antes de realizar las pruebas de conducción).

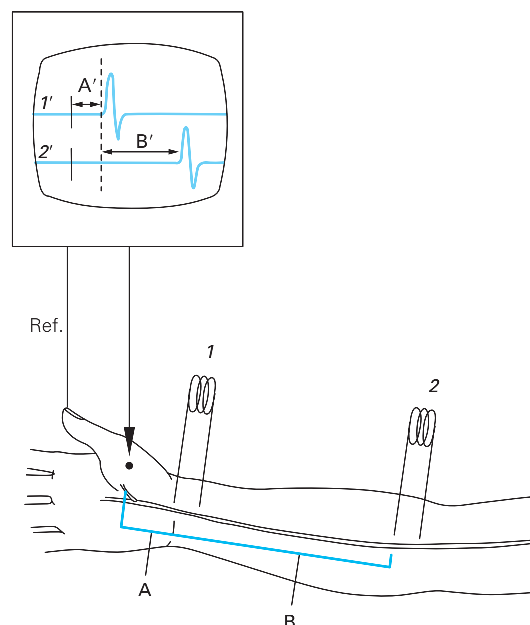


Figura 45-3. El nervio mediano se estimula por vía percutánea (1) a nivel de la muñeca y (2) en la fosa antecubital (hueco del codo) con el potencial de acción compuesto resultante registrado como diferencia de potencial entre un electrodo de superficie sobre la eminencia tenar (*flecha*) y el electrodo de referencia (Ref.) más distal. El barrido 1′ en la ilustración expresa el artefacto de estímulo seguido por el potencial de acción muscular compuesto. La latencia distal, A′, es el tiempo entre el artefacto del estímulo y la fase de captura del potencial de acción muscular compuesto, y corresponde a la conducción sobre la distancia A. Lo mismo sucede con el barrido 2′, en el que la estimulación ocurre en 2 y el tiempo transcurrido entre el artefacto y la respuesta es A′ + B′. La velocidad de conducción motora máxima sobre el segmento B se calcula al dividir la distancia B entre el tiempo de B′.

Están establecidos los valores normales para las latencias distales de varios sitios de estimulación en los diversos nervios mixtos que inervan los músculos apropiados; cuando se estimula el nervio mediano a nivel de la muñeca, por ejemplo (electrodo 1 y segmento A, fig. 45-3), la latencia para la conducción motora a través del túnel carpiano hasta los músculos de la eminencia tenar inervados por el nervio mediano es siempre menor de 4.5 mseg en adultos normales. Se elaboraron cuadros similares de valores normales para las velocidades de conducción sensitiva ortodrómicas y antidrómicas, y para las latencias distales (cuadro 45-1) en todos los nervios periféricos principales.

Los procesos patológicos que lesionan de manera preferencial las fibras de gran diámetro y conducción más rápida en los nervios periféricos reducen en algún grado la velocidad máxima de conducción porque las fibras restantes con diámetros menores conducen los impulsos con mayor lentitud. En la mayor parte de las neuropatías todos los axones se afectan por un fenómeno bastante uniforme de "muerte retrógrada" o por degeneración walleriana, que se describe en el capítulo 46, y por ello las velocidades de conducción nerviosa no aportan datos tan satisfactorios. La situación anterior se observa en el caso de neuropatías típicas alcohólico-nutricional, carcinomatosa, urémica, diabética y otras neuropatías metabólicas en las que las velocidades de conducción varían de cifras inferiores a lo normal a lentitud leve. En estas llamadas "neuropatías axónicas" disminuyen las amplitudes de nervios motores y sensitivos (véase adelante).

En contraste, las neuropatías desmielinizantes de tipos agudo (Guillain-Barré, difteria) y crónico como las inflamatorias crónicas, la leucodistrofia metacromática, la enfermedad de Krabbe y el tipo común de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth presentan lentificación extraordinaria de la conducción y, en el caso de enfermedades desmielinizantes adquiridas, surge también dispersión del potencial de acción y bloqueo de conducción (véase después).

Cuadro 45-1
Valores normales de la conducción nerviosa representativa determinados en varios sitios de estimulación (valores medios ± 2 DE para adultos de 16 a 65 años de edad)

ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN DE NERVIOS MOTORES

NERVIO	SITIO DE ESTIMULACIÓN DISTAL	OTROS SITIOS DE ESTIMULACIÓN	SITIO DE REGISTRO	LATENCIA DE APARICIÓN (mseg)	AMP (mV)	VC (m/seg)	DISTANCIA (cm)	LATENCIA DE LA ONDA F (mseg)
Mediano	Muñeca	Codo	ABP	<4.2	>4.4	>49	6-8	<31
Cubital	Muñeca	BSU, ASU	ADM	<3.4	>6.0	>49	5.5-7.5	<32
Radial	Antebrazo	Codo, SE	EPI	<5.2	>4.0	>50	10	NA
Peroneo	Tobillo	BCF, ACF	EDB	<5.8	>2.0	>42	6-11	<58
Peroneo	BCF	ACF	TA	<3.0	>5.0	>42	10	NA
Tibial	Tobillo	FP	ADG	<6.5	>3.0	>41	6-8	<59[a]

ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN DE NERVIOS SENSITIVOS[b]

NERVIO	SITIOS DE ESTIMULACIÓN	SITIO DE REGISTRO	LATENCIA DE APARICIÓN (mseg)	LATENCIA PICO (mseg)	AMP (μV)	VC (m/seg)	DISTANCIA (cm)
Mediano	Muñeca	Dig2	<2.5	<3.5	>20	>52	13
Cubital	Muñeca	Dig5	<2.1	<3.0	>15	>52	11
Radial	Antebrazo	Muñeca	<1.9	<2.8	>20	>48	10
Safeno externo	Pantorrilla	Tobillo	<3.2	<4.4	>6	>42	14

Clave: ASU, arriba del surco ulnar; BSU, bajo el surco lunar(cubital); ACF, arriba de la cabeza fibular (peronea); BCF, bajo la cabeza fibular (peronea); SE, surco espiral; TA, tibial anterior; EDB, extensor digital breve; EPI, extensor propio del índice; ADM, aductor digital mínimo; ABP, aductor breve del pulgar; ADG, abductor del dedo grueso; FP, fosa(hueco) poplítea.

[a] Reflejo tibial H: latencia <35 mseg; diferencia lado a lado <1.4 mseg.

[b] Los estudios sensoriales se realizan de manera antidrómica; las amplitudes se miden desde la línea basal hasta el pico negativo del potencial nervioso.

Amplitud del potencial de acción muscular compuesto Además del estudio de la latencia distal y la velocidad de conducción, las amplitudes del potencial de acción muscular evocado ofrecen información valiosa de la función de los nervios periféricos. Tales amplitudes constituyen un índice semicuantitativo del número de fibras nerviosas que reaccionan a un estímulo máximo. Las lesiones desmielinizantes o la pérdida axónica que afectan las gruesas fibras de conducción rápida pueden identificarse mediante la lentificación diferencial entre fibras de diversos calibres que origina una “dispersión” de la respuesta PAMC. La reducción de las amplitudes motoras y sensitivas es un indicador mucho más específico y sensible de la pérdida axónica que el enlentecimiento de la velocidad de conducción o la prolongación de las latencias distales. A la inversa, las marcas distintivas de las lesiones desmielinizantes segmentarias son las latencias distales prolongadas y las velocidades de conducción motora que se tornan más lentas, así como los bloqueos de la conducción y las respuestas dispersadas, que reducen las amplitudes. El rango de amplitudes normales para los potenciales de acción muscular compuestos (PAMC) que se desencadenan por la estimulación de los nervios motores principales se muestra en el cuadro 45-1.

Por lo general es posible obtener un estudio de conducción motora confiable en tanto las fibras nerviosas conserven cierto funcionamiento. Estas velocidades de conducción reflejan el estado de las fibras sobrevivientes y, si algunas de estas últimas no están afectadas por la enfermedad, pueden ser normales a pesar de una degeneración axónica extensa. Lo anterior se advierte con mayor nitidez después de la sección incompleta de un nervio; la velocidad de conducción motora máxima puede ser normal en las escasas fibras residuales, aunque haya casi parálisis del músculo afectado y el potencial compuesto registrado a partir de él sea pequeñísimo.

Potenciales de acción de los nervios sensitivos Un potencial de acción compuesto de muchos cientos de microvoltios puede registrarse con facilidad a partir de electrodos situados en la piel sobre el músculo cuando se estimulan fibras motoras en un nervio mixto. Sin embargo, si se intenta medir los potenciales sensitivos, en los que la actividad debe registrarse a partir de las propias fibras nerviosas, se carece de la “amplificación” que proporcionan todas las fibras musculares en muchas unidades motoras, como se señaló antes, y se requiere amplificación electrónica. Los potenciales sensitivos a veces son pequeñísimos o ausentes aun cuando se utilicen técnicas potentes con promediación por computadora, y por esta razón puede ser difícil determinar las mediciones de conducción sensitiva. El cuadro 45-1 señala los límites de valores normales de las amplitudes y velocidades de potenciales de acción de nervios sensitivos.

Bloqueo de la conducción La estimulación de un nervio motor en sitios múltiples a lo largo de su trayectoria permite demostrar segmentos en los que la conducción está “bloqueada” de manera parcial o se ha vuelto lenta. A partir de estos datos se infiere la presencia de lesiones desmielinizantes multifocales en los nervios motores. Esto contrasta con los hallazgos en ciertas neuropatías desmielinizantes heredadas, en las que todas las partes del nervio están alteradas en un grado más o menos igual y la velocidad de conducción se torna lenta de manera uniforme, pero no hay bloqueo.

Como aspecto técnico el bloqueo de conducción se demuestra por disminución en la amplitud de PAMC obtenido del sitio proximal en el trayecto del nervio motor, en comparación con la estimulación en el sitio distal. En general, la disminución de 40% de la amplitud de un tramo breve del nervio o de 50% en una distancia mayor se considera como bloqueo, y la excepción en este caso sería el nervio tibial anterior, en el que es difícil estimular todas sus fibras motoras y en el cual cabría esperar cierta disminución de su amplitud. También es importante tener la seguridad de que cualquier disminución de la amplitud a lo largo del nervio no depende sólo de la dispersión de la onda. No hay que olvidar que el bloqueo de conducción puede atribuirse simplemente a compresión del nervio en sitios comunes (cabeza del peroné, a través del codo, retináculo flexor en el carpo, etc.) más que a una enfermedad

intrínseca de los nervios periféricos. La presencia de un bloqueo de conducción también puede deducirse del hallazgo de reclutamiento deficiente de potenciales de acción muscular en ausencia de desnervación activa (véase más adelante).

Como ya se mencionó, el hallazgo de bloqueo de la conducción es una característica central de diversas neuropatías desmielinizantes inmunológicas adquiridas, incluyendo síndrome de Guillain-Barré, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y bloqueo multifocal de la conducción relacionado con el anticuerpo GM_1, todas las cuales se estudian en el capítulo 46.

La *compresión focal de un nervio*, como en los síndromes de atrapamiento mencionados antes, puede producir enlentecimiento o bloqueo localizado de la conducción, quizás a causa de la desmielinización segmentaria en el sitio en que el nervio se comprime. La demostración de estos cambios localizados de la conducción permite confirmar atrapamiento de nervio con facilidad; por ejemplo, la compresión del nervio mediano en el túnel carpiano es probable si la latencia distal del nervio mediano (A en la fig. 45-3) excede 4.5 mseg en tanto el nervio cubital se mantiene normal. Puede registrarse un enlentecimiento focal o un bloqueo parcial de la conducción similares a partir del nervio cubital a nivel del codo y en el nervio peroneo en la cabeza del peroné.

Estudios electrodiagnósticos especiales de las raíces nerviosas y los segmentos espinales (respuestas tardías, reflejo de parpadeo, respuestas segmentarias provocadas)

Reflejo H El estudio del reflejo H y la onda F proporciona información de la conducción de los impulsos a través de los segmentos proximales de un nervio. En 1918, Hoffman, de quien el reflejo H toma el nombre, demostró que la estimulación submáxima de los nervios sensorimotores mixtos, insuficiente para producir una respuesta motora directa, ocasiona una contracción muscular (onda H) después de una latencia que es mucho más prolongada que la de la respuesta motora directa. Este reflejo se basa en la activación de fibras aferentes del fascículo (que participan en el reflejo tendinoso) y en el retraso prolongado de la respuesta muscular que refleja el tiempo que los impulsos requieren para llegar a la médula espinal a lo largo de las fibras sensitivas, hacer sinapsis con las células del asta anterior y transmitirse a lo largo de las fibras motoras de nuevo hacia el músculo (fig. 3-1). Por tanto, el reflejo H es la representación eléctrica del circuito del reflejo tendinoso y puede ser útil porque el impulso viaja tanto por las raíces posteriores como por las anteriores. El reflejo H tiene utilidad particular en el diagnóstico de radiculopatía S1 y de otras polirradiculopatías. Por lo general su estado corresponde al del reflejo de Aquiles. Sin embargo, a veces es difícil desecandenar el reflejo H en nervios distintos del tibial. Los estímulos de frecuencia creciente pero intensidad baja producen depresión progresiva y por último obliteración de las ondas H. Este último fenómeno se emplea para estudiar la espasticidad, la rigidez y la ataxia cerebelosa, en las que se observan diferencias en las curvas de frecuencia y depresión de las ondas H.

Onda F La respuesta F, designada así porque se desencadenó por primera vez en los pies (*feet* en inglés), fue descrita por Magladery y McDougal en 1950. Se provocó mediante un estímulo supermáximo de un nervio sensorimotor. De nuevo, tras una latencia más prolongada que la de respuesta motora directa (latencias de 28 a 32 mseg en los brazos y de 40 a 50 mseg en las piernas), se registra un segundo potencial de acción muscular pequeño (onda F). La onda F se produce mediante estimulación de las fibras motoras que viajan de manera antidrómica hacia las células del asta anterior; un número pequeño de tales células puede activarse y producir una respuesta ortodrómica que se registra en un músculo distal. La respuesta es una "prueba" más fiable que la onda H en la conducción proximal del nervio y la raíz en cuanto a que la onda F atraviesa sólo la raíz ventral y puede "provocarse" en cualquier tipo de músculo. La combinación de respuesta F normal y ausencia del reflejo H se identifica en enfermedades de nervios y raíces sensitivas. Las dos "respuestas tardías" mencionadas se utilizan sobre todo como pruebas de corroboración que deben interpretarse en el marco de todo el estudio de conducción nerviosa (véase el artículo de Wilbourn en la bibliografía). Las latencias normales de las respuestas tardías se incluyen en el cuadro 45-1.

Reflejo de parpadeo Esta prueba especial de la conducción nerviosa puede ser útil para el diagnóstico de ciertos casos de neuropatía desmielinizante y otros procesos regionales que afectan los nervios trigémino o facial. El nervio supraorbitario del paciente (o el infraorbitario) se estimula por vía transcutánea y el cierre reflejo en ambos músculos orbiculares de los ojos se registra con electrodos de superficie. Se observan dos descargas del PAMC: la primera (R1) aparece ipsolateralmente 10 mseg después del estímulo y la segunda (R2) del mismo modo a los 30 mseg y a nivel contralateral hasta 5 mseg más tarde. Las amplitudes de las respuestas varían mucho y no tienen importancia clínica por sí mismas. La primera respuesta no es visible como una contracción muscular pero puede tener alguna función preparatoria al acortar el retraso del reflejo de parpadeo. R1 es mediada por un circuito pontino oligosináptico que incluye una a tres neuronas que se localizan en la vecindad del principal núcleo sensitivo; R2 utiliza una vía refleja más amplia en el puente. Se sabe que R1 y R2 son generadas por las mismas neuronas motoras del núcleo facial.

El desencadenamiento de los reflejos de parpadeo establece la integridad del nervio trigémino aferente, el nervio facial eferente y las interneuronas del puente (R1) y la parte caudal del bulbo raquídeo (relacionadas sobre todo con la respuesta R2 bilateral). La prueba puede ayudar a identificar una neuropatía desmielinizante cuando los músculos faciales y bucofaríngeos están afectados y los de las extremidades se mantienen hasta cierto punto indemnes, lo que resulta en estudios convencionales de los nervios normales. En estos casos las respuestas de parpadeo se retrasan, ipsolateral y contralateralmente, como resultado del bloqueo de la conducción en la parte proximal del nervio facial. A menudo la estimulación directa del nervio facial fracasa para demostrar este bloqueo porque sólo el segmento distal de este nervio es accesible al estudio. Aunque esta prueba rara vez es necesaria para el diagnóstico, la mayoría de los pacientes con neuropatía hereditaria tiene anomalías del reflejo de parpadeo. En la parálisis de Bell ocurre retraso o ausencia de las respuestas R1 y R2 sólo en el lado afectado. Los grandes neuromas acústicos pueden interferir con la porción trigémina de la vía y ocasionar respuestas anormales en el lado afectado. Las enfermedades del tallo cerebral producen respuestas inconsistentes. Es notable que la prueba sea normal en los pacientes con neuralgia del trigémino.

Potenciales evocados motores, craneales y somatosensoriales segmentarios (véase cap. 2) Estas técnicas tienen utilidad particular para las enfermedades que afectan las raíces espinales. Mediante la aplicación de un estímulo magnético, que induce un impulso eléctrico, o de un estímulo eléctrico directo por un electrodo sobre el cráneo o la parte baja de la columna cervical o la columna lumbar, puede activarse la corteza motora o las raíces motoras y medirse el tiempo necesario para desencadenar una contracción muscular (Cros y Chiappa). Estas pruebas de estimulación de las raíces pueden ser muy incómodas para el paciente por la contracción de los músculos que rodean el sitio de estimulación.

La estimulación magnética transcraneal de la corteza cerebral permite medir la latencia de la contracción muscular después de excitar las motoneuronas de la corteza. De esta manera es posible conocer la integridad de todo el sistema corticoespinal, desde las motoneuronas corticales a través de fascículos espinales, neuronas del asta anterior y nervios motores periféricos. Al combinar dicha técnica con la estimulación de raíces descrita es factible medir los tiempos de conducción motora central y periférica. Estas formas de

estudio se utilizan en especial para identificar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y enfermedades similares.

Como se describió en el capítulo 2, la aplicación de estímulos eléctricos repetitivos a un nervio periférico permite registrar respuestas sensitivas provocadas desde sitios en el trayecto del nervio y el plexo, y también en vías centrales (tálamo y corteza somatosensitiva); estas pruebas de potenciales evocados se utilizan más bien en el diagnóstico de la esclerosis múltiple y en trastornos de las raíces nerviosas sensitivas como se expuso en los capítulos 2 y 36. En muchos laboratorios se realizan otras técnicas especiales de conexión nerviosa y si el lector desea obtener detalles de su práctica e interpretación conviene que acuda a textos especializados. Varias monografías, como las de Kimura, Aminoff, Brown y Bolton, incluyen comentarios respecto a estimulación magnética, técnicas de colisión, EMG cuantitativa y otras.

Estimulación nerviosa repetitiva (prueba de Jolly)

Esta prueba de la unión neuromuscular se basa en la observación realizada por Jolly en 1895 que señala que la fuerza de las contracciones durante una cadena de estímulos disminuye de manera progresiva en los pacientes miasténicos. Mediante el ajuste de la amplitud de un estímulo sobre un nervio hasta los límites supramáximos puede obtenerse un PAMC para cada estímulo. Con los estímulos repetidos cada respuesta tiene la misma forma y la misma amplitud hasta que la fatiga sobreviene. En una persona sana, después de cada estímulo surge la respuesta aun con frecuencias de estimulación de 25 por segundo en lapsos de 60 seg o más antes que el PAMC disminuya. En algunas enfermedades, en particular la miastenia grave, la aplicación de una serie de 4 a 10 estímulos con ritmo de 2 a 5 por segundo (de manera óptima 2 a 3 por segundo) hace que la amplitud de los potenciales motores disminuya y después de cuatro o cinco estímulos más puede aumentar moderadamente (fig. 45-4*A*). Es muy probable que en los músculos proximales se encuentre una disminución progresiva de la amplitud, pero éstos no pueden estimularse con facilidad, por lo que los sitios más usados para los estudios clínicos son el nervio accesorio del vago en el triángulo supraclavicular del cuello (trapecio), el nervio cubital (músculo de la eminencia hipotenar), y el nervio mediano en el carpo (músculo de la eminencia tenar) y el nervio facial y el orbicular de los párpados. La disminución de 10% o más denota que es imposible estimular una parte de las uniones neuromusculares. La sensibilidad de la técnica mejora si el músculo en estudio se ejercita primero durante 30 a 60 seg. La incapacidad para inducir la transmisión neuromuscular en la miastenia es semejante a la producida por el curare y otros agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, y en ambos casos puede corregirse de modo parcial con anticolinesterásicos como la neostigmina y el edrofonio. Respuestas similares de decremento, aunque menores, pueden ocurrir en la poliomielitis, la esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de unidad motora o un nervio motor, en particular las que permiten la proliferación de ramillas de reinervación.

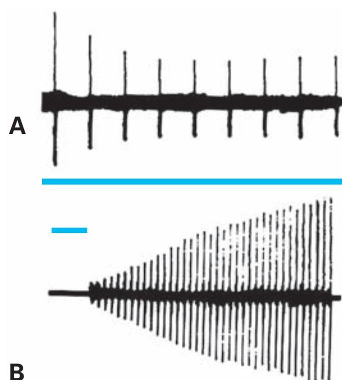


Figura 45-4. Potenciales de acción compuestos evocados en los músculos hipotenares mediante estimulación eléctrica del nervio cubital en la muñeca. *A*, paciente con miastenia grave: patrón típico de decremento en las cuatro primeras reacciones seguidas por un ligero incremento. A este ritmo de estimulación (4 por segundo) el decremento de la respuesta no prosigue hasta cero. *B*, paciente con síndrome de Lambert-Eaton y carcinoma de células avenulares: incremento notable típico hacia la amplitud normal con la estimulación repetitiva rápida (20 por segundo). Calibración horizontal: 250 mseg.

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton, que a menudo se relaciona con carcinoma de células de avena del pulmón, se caracteriza por bloqueo presináptico de la liberación de acetilcolina y produce el defecto opuesto de transmisión neuromuscular al que se registra en la miastenia grave. Durante la estimulación tetánica (estimulación repetitiva del nervio con una frecuencia de 20 a 50 por segundo) los potenciales de acción musculares, que son pequeños o casi ausentes con el primer estímulo, aumentan en voltaje con cada respuesta sucesiva hasta que se alcanza una amplitud casi normal (fig. 45-4*B*). Ejercitar el músculo durante 10 seg antes de la prueba ocasiona una facilitación postetánica similar (los incrementos de 200 veces no son raros). La estimulación lenta puede producir una respuesta de disminución menos importante, pero es difícil de discernir porque la amplitud de las respuestas iniciales está muy reducida. La neostigmina tiene poco efecto sobre este fenómeno, pero puede corregirse mediante guanidina y 3,4-diaminopiridina, que estimulan la liberación presináptica de acetilcolina. Los efectos de la toxina botulínica y los antibióticos aminoglucósidos son similares, es decir, ejercen su actividad en la membrana presináptica y producen una respuesta de incremento a velocidades altas de estimulación.

El EMG de una sola fibra, que se describe en una sección ulterior, es un método más sensible para identificar la falla de la unión neuromuscular.

Exploración del músculo con electrodos de aguja (electromiografía)

Esta técnica utiliza electrodos de aguja bipolares concéntricos o monopolares que se introducen en el parénquima del músculo para registrar la actividad eléctrica generada por su contracción. Con los electrodos de aguja concéntricos la punta del alambre que corre por el hueco de la aguja está muy cerca de muchas fibras musculares que pertenecen a varias unidades motoras; éste es el electrodo de registro activo. El tallo de la aguja, la mayor parte de su longitud en contacto con el líquido intercelular y otras muchas fibras musculares, sirve como electrodo de referencia. Con los electrodos monopolares, la punta de la aguja no aislada es el electrodo activo, en tanto que el electrodo de referencia puede ser otro electrodo de aguja monopolar colocado en el tejido subcutáneo o un electrodo de superficie sobre la piel del músculo que se somete a prueba. Los pacientes casi siempre encuentran incómoda esta parte de la prueba, por lo que debe preparárseles describiendo de antemano el procedimiento. La inserción rápida y breve de la aguja por un examinador capacitado hace más tolerable la prueba.

Cuando un impulso eléctrico viaja a lo largo de la superficie del músculo hacia el electrodo de registro, un potencial positivo se registra en el osciloscopio, es decir, la señal registrada experimenta deflexión hacia abajo (*A* en la fig. 45-5). Cuando la zona despolarizada se mueve bajo el electrodo de registro, se torna hasta cierto punto negativa y el haz experimenta deflexión hacia arriba (*B*). Conforme la zona despolarizada continúa en movimiento a lo largo del sarcolema, apartándose del electrodo de registro, la corriente empieza a fluir hacia el exterior a través de la membrana hacia la región despolarizada

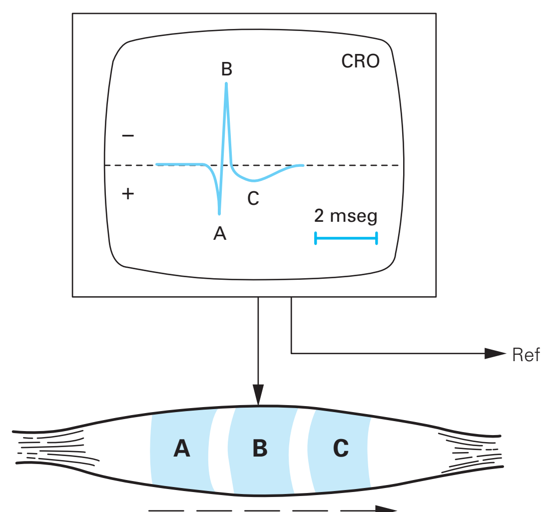


Figura 45-5. El área sombreada representa la zona del potencial de acción, que es negativa en relación con todos los otros puntos de la superficie de la fibra. Se ilustra en tres puntos durante su trayectoria (*de izquierda a derecha*) a lo largo de la fibra. En cada punto la porción correspondiente del potencial de acción muscular trifásico marcada con letras y que se proyecta en la pantalla refleja la diferencia de potencial entre los electrodos activo (*flecha vertical*) y de referencia (Ref.). La polaridad en ésta y en las figuras subsecuentes es negativa hacia arriba, como se ilustra. La calibración con respecto al tiempo se indica en la pantalla.

distante y el electrodo de registro se vuelve hasta cierto punto positivo una vez más (*C*). Después vuelve a su posición isopotencial de reposo. El resultado neto es un potencial de acción trifásico, como el de la figura 45-5. Esta configuración es típica del disparo de una sola fibra.

La actividad eléctrica de los diversos músculos se registra tanto en reposo como durante la contracción activa del paciente. Como se indicó antes, las fibras musculares no descargan en el músculo inervado de manera normal hasta que se activan juntas en la actividad de la unidad motora, que comprende la contracción casi simultánea de todas las fibras musculares inervadas por una sola célula del asta anterior. Aunque la configuración típica del potencial de una unidad motora (PUM) es trifásica, hasta 10% de los PUM normales constan de cuatro o más fases (*potenciales polifásicos*); un exceso de estos potenciales más grande es patológico.

En condiciones normales el músculo en estado de reposo debe ser silencioso desde el punto de vista eléctrico; la tensión pequeña considerada como tono muscular carece de equivalente electromiográfico. Sin embargo, hay dos tipos de actividad espontánea normal relacionados de manera estrecha y otro que es inducido por la inserción de la aguja misma. Uno es un potencial monofásico de baja amplitud, 10 a 20 mV (negativo) de muy corta duración (0.5 a 1 mseg). Este representa PPPT simples o sincronizados que se deben a un número pequeño de cuantos de ACh que se liberaron en todos los tiempos. Por lo general son escasos pero son más evidentes cuando el electrodo de la aguja de registro se coloca cerca de la placa motora terminal ("ruido de la placa terminal"). La colocación fortuita del electrodo de aguja muy cerca de la placa terminal o en contacto con ella origina el segundo tipo de actividad espontánea normal. Ésta se caracteriza por descargas de espigas de alta frecuencia (50 a 100 Hz) bifásicas (negativas y positivas) con una amplitud de 100 a 300 mV (es decir, del tamaño suficiente para producir un potencial de acción muscular aislado). Estos potenciales se denominan "espigas de la placa terminal" y representan descargas de fibras musculares únicas excitadas por la actividad en las terminaciones nerviosas. Estos potenciales deben distinguirse de los potenciales de fibrilación (véase más adelante). Por último, la inserción del electrodo de aguja en el músculo lesiona y estimula en forma mecánica muchas fibras, lo que produce una descarga de potenciales de duración breve (300 mseg). Esto se conoce como *actividad normal de inserción.*

Los potenciales de acción de las unidades motoras empiezan a aparecer cuando el músculo se contrae de manera voluntaria. La forma como se acumula la fuerza puede observarse al vigilar el reclutamiento progresivo de PUM, de los que los iniciales, que representan la actividad de las unidades motoras más pequeñas (tipo 1), se disparan a tasas de 5 a 10 por segundo. Con el incremento de la fuerza de la contracción sobreviene reclutamiento de unidades motoras de mayor tamaño antes inactivas así como aumento de la tasa de disparo (40 a 50 por segundo; véase fig. 45-6*A*). Como los PUM individuales ya no pueden distinguirse durante la contracción voluntaria máxima, esta actividad se denomina *patrón de interferencia completa* (fig. 45-6*A, derecha*). Esto no sólo se observa como un patrón de señales sumadas, sino que también se escucha como un chasquido mixto de alta frecuencia cuando la actividad eléctrica se torna audible. Más y más unidades se desconectan conforme los músculos se relajan. Si el músculo se debilita por desnervación o si la conducción eléctrica se bloquea, es obvio que habrá menos PUM, que se dispararán a un ritmo moderadamente rápido a muy rápido (*reclutamiento reducido*, véase la figura 45-6*B*). En contraste, con el esfuerzo voluntario deficiente y con lesión de la motoneurona superior los PUM se disparan en números decrecientes, a tasas más lentas y a menudo con un patrón irregular (lo que se denomina *activación deficiente*).

En el examen EMG convencional el plan para el estudio se basa en los conocimientos detallados de la inervación muscular y se enfoca sobre las regiones afectadas por la debilidad y en otros aspectos clínicos de importancia de la enfermedad. En algunos pacientes, como aquellos con enfermedad de la motoneurona o polimiositis, se requiere un muestreo más amplio de músculos para identificar cambios en las regiones asintomáticas.

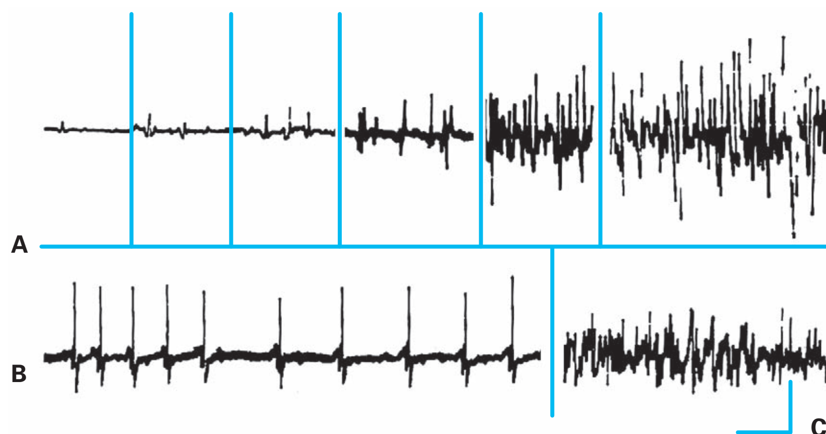


Figura 45-6. Patrones de reclutamiento de la unidad motora. *A*, normal. Con cada incremento del esfuerzo voluntario más unidades de mayor tamaño entran en acción hasta que, con el esfuerzo total en el extremo derecho, se observa un "patrón de interferencia" completo en el que ya no pueden reconocerse unidades únicas. *B*, después de la desnervación sólo se registra una unidad motora a pesar del esfuerzo máximo. Nótese que dispara de manera repetitiva. *C*, con enfermedades miopáticas un número normal de unidades se recluta tras el esfuerzo mínimo, aunque la amplitud del patrón se reduce. Calibraciones: 50 mseg (horizontal) y 1 mV en *A* y *B*; 200 mV en *C* (vertical).

Electromiograma anormal Las desviaciones de importancia clínica del EMG normal incluyen: 1) aumento o disminución de la actividad en la inserción de la aguja, 2) aparición de actividad "espontánea" anormal durante la relajación (potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas, potenciales de fasciculación, potenciales de calambre, descargas miotónicas, potenciales mio-

químicos), 3) anomalías de la amplitud, la duración y la forma de PUM individuales, 4) disminución del número de PUM y cambios en su patrón de disparo, 5) variación de la amplitud y el número de fases de los PUM durante la contracción voluntaria del músculo y 6) demostración de fenómenos especiales, como silencio eléctrico durante el acortamiento obvio del músculo (contractura fisiológica).

Actividad de inserción En el momento en que la aguja se inserta en el músculo suele haber una descarga breve de potenciales de acción que se interrumpe una vez que la aguja se estabiliza en tanto no se encuentre en una posición que irrite una terminación nerviosa. Se observa aumento de la actividad de inserción en la mayor parte de los casos de desnervación, así como en muchas formas de enfermedad primaria del músculo y en los trastornos que predisponen a los calambres musculares. En los casos de desnervación o miopatía avanzados, en los que las fibras musculares se sustituyeron en gran medida por tejido conjuntivo y grasa, la actividad de inserción puede disminuir y quizá se encuentre resistencia mecánica incrementada a la inserción de la aguja.

Actividad anormal "espontánea" La actividad espontánea de las fibras musculares únicas y las unidades motoras, que se conocen como potenciales de *fibrilación* y potenciales de *fasciculación* respectivamente, es anormal con el músculo en reposo. A menudo los dos fenómenos se confunden. *Fibrilación* es la contracción espontánea de *una sola fibra muscular.* Ocurre cuando la fibra muscular perdió su inervación y no suele ser visible a través de la piel (pero suele serlo en la lengua). El término *fasciculación* se aplica al disparo espontáneo de una unidad motora que contrae un grupo de fibras musculares y puede verse a través de la piel. El disparo irregular de cierto número de unidades motoras, que se observa como ondulaciones de la piel, se denomina *mioquimia*.

Potenciales de fibrilación Cuando una motoneurona se destruye por enfermedad o su axón se interrumpe, la parte distal de este último se degenera, un proceso que demora varios días o más. Las fibras musculares que las ramas del axón muerto inervaban —es decir, la unidad motora— se desconectan del sistema nervioso. Por motivos que se desconocen, la región quimiosensitiva del sarcolema en la placa motora terminal "se extiende" después de la desnervación para abarcar toda la superficie de la fibra muscular. Luego, 10 a 25 días después de la muerte del axón, las fibras desnervadas desarrollan actividad espontánea; cada fibra se contrae a su propio ritmo y sin relación con la actividad de las fibras vecinas. Esta actividad espontánea se acompaña de aglomeración por completo al azar de potenciales de fibrilación difásicos o trifásicos breves (fig. 45-7*A*), con una duración de 1 a 5 mseg y una amplitud que rara vez excede 300 mV. Cabe concluir que las fibras están desnervadas cuando se observan potenciales espontáneos breves de esta clase que se disparan con regularidad a dos a tres localizaciones distintas fuera de la zona de la placa terminal de un músculo en reposo. Por lo general, los potenciales de fibrilación se descargan a un ritmo regular. En algunas lesiones incipientes (menos de seis a ocho semanas de duración) pueden observarse potenciales de fibrilación que se disparan de manera irregular.

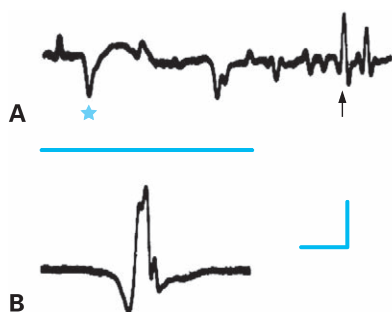


Figura 45-7. *A*, fibrilaciones y ondas agudas positivas. Esta actividad espontánea se registró de un músculo desnervado por completo, no se produjeron potenciales de unidad motora durante los intentos de contracción voluntaria. Las fibrilaciones (*flecha superior*) son de 1 o 2 mseg de duración, 100 a 300 mV de amplitud y de polaridad muy negativa (*hacia arriba*) tras una deflexión positiva inicial. Una onda aguda positiva típica se ve por arriba de la estrella. *B*, fasciculación. Este potencial espontáneo de unidad motora se registró en un paciente con esclerosis lateral amiotrófica. Tiene una configuración indentada y descarga una vez cada 1 o 2 seg. Calibraciones: 5 mseg (horizontal) y 200 mV en *A*; 1 mV en *B* (vertical).

A menudo las enfermedades como la poliomielitis, con lesión de las motoneuronas espinales, o las lesiones de los nervios periféricos o las raíces espinales anteriores producen sólo desnervacion parcial de los músculos afectados. La colocación de un electrodo en tales músculos permite registrar potenciales de fibrilación en reposo de las fibras desnervadas y potenciales normales durante la contracción voluntaria de las fibras sanas vecinas. Los potenciales de fibrilación persisten hasta que la fibra muscular se reinerva mediante regeneración progresiva de la porción proximal hacia la porción distal de la fibra nerviosa interrumpida o por crecimiento de nuevos axones de las fibras nerviosas sanas vecinas (crecimiento colateral), o hasta que las fibras atróficas se degeneran y sustituyen por tejido conjuntivo, un proceso que puede tomar muchos años. Además, los potenciales de fibrilación pueden adquirir la forma de ondas agudas positivas, es decir, espontáneas, potenciales difásicos positivos iniciales de duración más prolongada y amplitud un poco mayor que las espigas de los potenciales de fibrilación (fig. 45-7*A*).

Por desgracia, los potenciales de fibrilación, aunque característicos de desnervación neurógena, no son del todo específicos; por ejemplo, se observan en enfermedades musculares como polimiositis y miositis de cuerpos de inclusión, que al parecer dañan la inervación neural de pequeñas regiones del músculo o segmentos aislados de una fibra muscular de su placa terminal.

Potenciales de fasciculación Como ya se señaló, una fasciculación es la contracción espontánea o involuntaria de una unidad motora o parte de ella. Estas contracciones pueden producir hoyuelos visibles u ondulaciones debajo de la piel, aunque por lo general son de fuerza insuficiente para mover una articulación. Sin embargo, las grandes fasciculaciones pueden desplazar un poco un dedo de la mano o el pie; ocurren con irregularidad y poca frecuencia, y tal vez se requiera inspección prolongada para identificarlas. La forma eléctrica acompañante de un potencial individual de fasciculación es más o menos constante. De manera típica un potencial de fasciculación tiene tres a cinco fases (es decir, es "polifásico" como se describe más adelante, en contraste con la actividad bifásica normal de los músculos), una duración de 5 a 15 mseg (más de lo normal, pero un poco menos en los músculos de la cara) y una amplitud de varios milivoltios (fig. 45-7*B*). Los potenciales de fasciculación son manifestaciones de irritabilidad de fibras nerviosas motoras, muy a menudo el resultado de reinervación después de daño de neuronas motoras o nervios. Por tanto, la combinación de fibrilaciones y fasciculaciones indica desnervación activa en combinación con la reinervación más a largo plazo de músculo, es decir, de vieja fecha, pero aún un proceso activo.

El origen preciso de la fasciculación aún es motivo de controversias. En el decenio de 1940 Foster y colaboradores pusieron en duda la creencia original de que la descarga se originaba en las células del asta anterior al demostrar que las fasciculaciones persistían después del bloqueo nervioso en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y sólo se interrumpían con la aparición de potenciales de fibrilación, lo que significa degeneración walleriana (axónica). Estas observaciones se inclinaron en favor de un sitio distal de generación. Otras evidencias fisiológicas y farmacológicas señalaron el primer segmento de axón (motor o distal), o el axón distal, o aun el punto motor (el sitio de inserción del nervio en el músculo), que comprende elementos de la membrana muscular postsináptica (sobre todo en el caso de las fasciculaciones benignas) como el origen de la actividad eléctrica espontánea. Al parecer diversas regiones del axón son capaces de generación espontánea de impulsos, lo

que depende de la enfermedad subyacente; la mayor parte afecta la célula del asta anterior o la raíz motora, pero sitios más distales en el axón motor entran en operación en los casos de compresión de nervio y polineuropatía.

Muchas personas normales presentan potenciales de fasciculación ocasionales —en especial en las pantorrillas, las manos y los músculos perioculares o paranasales—. Casi siempre son constantes durante días o semanas, o aun años en algunos individuos, sin debilidad o agotamiento; por ello no deben tomarse como evidencia de enfermedad (fasciculaciones benignas). Ciertas características cuantitativas de las fasciculaciones, como duración breve y patrón consistente de disparo, se inclinan en favor de descargas benignas en vez de patológicas. Los escalofríos inducidos por la temperatura baja y las fasciculaciones que se relacionan con concentraciones séricas bajas de calcio son otras formas de actividad fasciculatoria.

Los potenciales de fasciculación ocurren con gran frecuencia en las enfermedades crónicas, de progreso lento y destructivas de las células del asta anterior, como ELA y atrofia muscular espinal progresiva. En estas enfermedades primarias de la médula espinal tanto los PUM voluntarios como los potenciales de fasciculación pueden ser de duración prolongada (más de 15 mseg) y amplitud incrementada, lo que indica desnervación crónica y reinervación. A menudo se observan en las etapas tempranas de la poliomielitis, pero sólo en ocasiones en la etapa crónica de la enfermedad, quizá porque las células afectadas mueren pronto. Las fasciculaciones pueden volver cuando las células del asta anterior degeneran una vez más en los individuos ancianos que experimentaron poliomielitis (síndrome pospolio). A veces se observan con lesiones compresivas de la raíz anterior, como las causadas por la protrusión de un disco intervertebral; grandes números de axones pueden afectarse y como resultado las fasciculaciones (o incluso los calambres) tal vez sean más intensas que la enfermedad de las células del asta anterior. Se observan también potenciales de fasciculación en números menores en caso de atrapamientos crónicos de nervios, por ejemplo, neuropatía cubital en el codo y otras lesiones de nervios periféricos y algunas polineuropatías. En todos estos casos la lesión de la neurona o su axón al parecer deja los axones intactos en un estado de hiperirritabilidad. El bloqueo de la conducción axónica por anestesia local no suprime la fasciculación, pero los fármacos del tipo del curare sí.

Tipos menos frecuentes de actividad espontánea (cap. 55) Uno de estos tipos es la *mioquimia* (págs. 1194 y 1278), una ondulación persistente de los músculos en reposo ("carne viva"). El cuadro EMG es distintivo. Los PUM que se disparan en forma espontánea se denominan *potenciales* o *descargas mioquímicas* y consisten en grupos de unidades que descargan de manera repetitiva, cada una a su propio ritmo, cuasirítmicamente, por lo general varias veces por segundo, a lo que sigue un periodo incluso más breve de silencio. Las descargas de la unidad motora pequeña pueden ocurrir aisladas o como dobletes, tripletes o multipletes. El sitio en que esta actividad se genera es motivo de discusión, tal vez porque puede originarse en diversas localizaciones, pero el sitio siempre es periférico, no central, y se cree que corresponde a una alteración de la concentración de calcio en el microambiente del axón motor. Las descargas espontáneas que se originan en grandes fibras mielínicas se implican en la génesis de la mioquimia; de hecho, las polineuropatías desmielinizantes están entre los trastornos que originan este fenómeno. La mioquimia es causada también por hiperexcitabilidad de nervios periféricos secundaria a mutaciones del canal del potasio y anticuerpos contra dichos canales. Esta actividad puede bloquearse con la administración de lidocaína alrededor del nervio periférico y disminuirse mediante carbamacepina o fenitoína.

En el *síndrome de actividad continua de la fibra muscular* o *síndrome de Isaacs* (pág. 1278), que en realidad es una forma generalizada de mioquimia, el EMG muestra descargas repetitivas de alta frecuencia (hasta 300 Hz) de formas de ondas variables.

Las *mioquimias focales* y *segmentarias* difieren poco de la forma generalizada de mioquimia con respecto al tiempo y la duración de las descargas. Los tipos focales se refieren sobre todo a la mioquimia facial, que se observa más a menudo en la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré o los grandes tumores del ángulo pontocerebeloso, pero pueden ocurrir después de cualquier lesión y regeneración de nervio periférico. Los patrones EMG son complejos, ya sea descargas recurrentes de alta frecuencia (30 a 100 Hz) o descargas breves de frecuencia menor. La mioquimia segmentaria es una ocurrencia común en las lesiones por radiación del plexo braquial. Las descargas EMG tienden a ser más prolongadas y menos frecuentes que en la mioquimia generalizada y la frecuencia entre descargas varía mucho. Es probable que el origen de estas descargas (que se conocen también como *neuromiotonía*) se encuentre en la parte distal del nervio periférico, donde la actividad de las fibras aferentes excita de manera irregular las terminaciones motoras distales, tal vez por la vía de la transmisión efáptica. *Mioquimia segmentaria* se refiere a actividad similar en la distribución de una o más raíces motoras vecinas; dicha actividad persiste durante el sueño y la anestesia general.

El fenómeno de *miotonía*, que denota la ausencia de relajación voluntaria del músculo por la descarga sostenida de la membrana muscular (véanse págs. 1265 y 1270), se caracteriza por descargas repetitivas de alta frecuencia que por lo regular tienen forma ondulatoria positiva. La frecuencia de estas descargas miotónicas ocurre en vaivén, lo que produce un ruido de "avión de bombardeo en picada" en el monitor de audio. Las descargas pueden desencadenarse de modo mecánico mediante la percusión del músculo o el movimiento del electrodo de aguja y también se observan después de la contracción voluntaria o la estimulación eléctrica del músculo a través de su nervio motor. Los PUM pueden parecer normales durante la contracción voluntaria, pero no van seguidos por el silencio que suele ocurrir durante la relajación; más bien se produce una "posdescarga prolongada" que consiste en cadenas largas de potenciales del tipo de la fibrilación que pueden demorar hasta varios minutos para desaparecer (fig. 45-8*A*). Estos hallazgos EMG pueden encontrarse en cualquier trastorno miotónico. Si el músculo se activa en forma repetida a intervalos breves, la descarga ulterior se hace cada vez más breve y por último desaparece (fig. 45-8*B*), con-

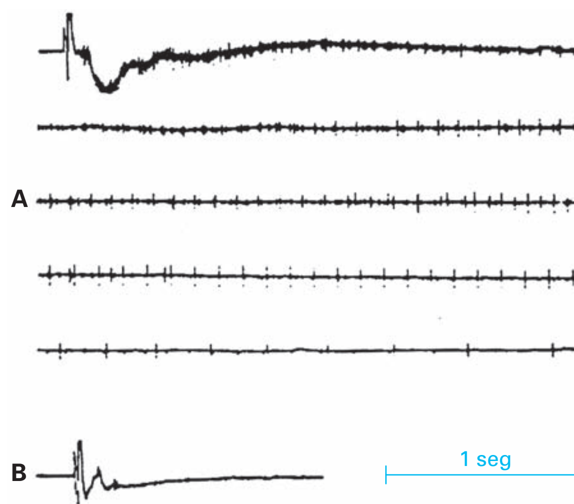


Figura 45-8. *A*, miotonía congénita (enfermedad de Thomsen). Las cinco líneas son un registro continuo de la actividad en el músculo bíceps humeral después de un golpecito (percusión leve) sobre su tendón. La respuesta inicial se encuentra dentro de límites normales, pero va seguida por una descarga prolongada de actividad rápida que cede de manera gradual durante un periodo de muchos segundos o minutos. *B*, la misma colocación del electrodo que en *A*. Respuesta al quinto de una serie de golpecitos sobre el tendón. Ocurrió "calentamiento" y la actividad miotónica prolongada característica ya no es evidente. (Véase una descripción de esta enfermedad en el cap. 54.)

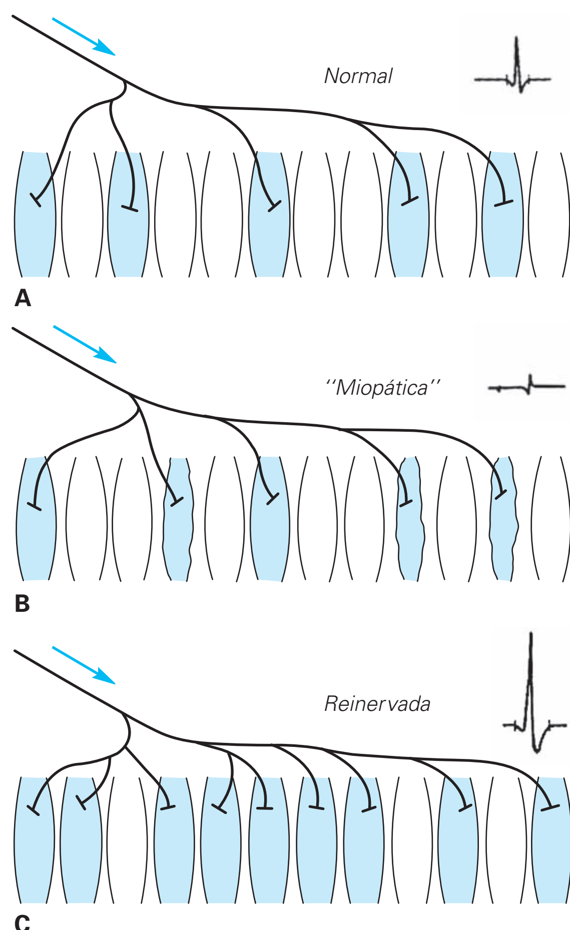


Figura 45-9. Las fibras musculares sombreadas son miembros funcionales de una unidad motora, cuyos axones entran desde la parte superior izquierda y se ramifican de manera terminal para inervar las fibras musculares apropiadas. En la parte superior derecha se observa el potencial de acción producido por cada unidad motora: su duración se mide entre las dos líneas verticales. Las fibras de aspecto normal sin sombrear pertenecen a otras unidades motoras. *A*, situación hipotética, con cinco fibras musculares en la unidad activa. *B*, en esta unidad miopática sólo permanecen activas dos unidades y las otras tres (enjutas) están afectadas por una de las enfermedades primarias de los músculos. *C*, cuatro fibras que pertenecían originalmente a otras unidades motoras y que estaban desnervadas ahora se reinervaron mediante el crecimiento terminal de un axón indemne. En estos momentos tanto la unidad motora como su potencial de acción son más grandes que lo normal. Obsérvese que sólo bajo estas circunstancias anormales las fibras de la misma unidad se encuentran muy cerca entre sí.

forme el paciente se vuelve capaz de relajar el músculo ejercitado (efecto de "calentamiento"). Nielsen y colaboradores encontraron un patrón de reclutamiento decreciente y actividad creciente después de cada sucesión de contracciones voluntarias en la miotonía paradójica que se observa en algunos casos de paramiotonía de von Eulenberg. Esto es lo contrario de lo que sucede en la miotonía congénita (enfermedad de Thompsen). Como muestran los estudios EMG de una sola fibra efectuados por Denny-Brown y Nevin, la miotonía es generada por fibras musculares únicas y el mecanismo de inestabilidad de la membrana, al menos en algunas formas, parece comprender cambios en la conductancia del cloro. Estos trastornos se consideran en capítulos ulteriores.

En el *síndrome del hombre rígido* se generan espasmos y rigidez musculares dolorosos por un mecanismo central; los potenciales EMG semejan las unidades motoras normales pero son anormales en virtud de su disparo continuo en reposo (pág. 1279).

Las descargas repetitivas complejas —que en el pasado se referían como descargas de alta frecuencia extraña y aun antes como *seudomiotonía*— consisten en potenciales espontáneos repetitivos que a menudo tienen una configuración irregular e inician y se detienen de manera repentina. Se observan en algunas miopatías, en el hipotiroidismo y en ciertos trastornos de desnervación, y son una marca de cronicidad (lesiones de más de seis meses). El acoplamiento de alta frecuencia de los potenciales de acción en dobletes, tripletes o multipletes más grandes de unidades únicas, que indica inestabilidad en la repolarización de la fibra nerviosa a un músculo, ocurre en la tetania y en las primeras etapas de la mioquimia.

La *contractura a manera de calambre* de la enfermedad de McArdle y la deficiencia de fosfofructocinasa se relacionan con silencio eléctrico del músculo que se contrae. Esta característica es parte importante de la definición de la contractura fisiológica verdadera de músculos (que se diferencia del acortamiento crónico de un músculo y su tendón que, en términos estrictos, es una seudocontractura).

Anomalías de la amplitud, la duración y la forma de los potenciales de la unidad motora Las figuras 45-9 (de manera esquemática) y 45-10 ilustran los modos en las que los procesos patológicos afectan la unidad motora y la aparición del PUM en el EMG.

Potenciales de la unidad motora en la desnervación Al principio del curso de la desnervación muchas unidades motoras que tienen conexiones funcionales con la médula espinal no se afectan y aunque el número de PUM que aparecen durante la contracción está reducido, las configuraciones de los restantes es bastante normal. A menudo con el paso del tiempo los PUM restantes se incrementan en amplitud, quizá hasta tres veces lo normal, y se vuelven de duración prolongada y en ocasiones *polifásicos* (compuestos por más de cuatro fases).

Se cree que estos potenciales grandes y a veces *gigantes* (figs. 45-9*C* y 45-10*B*) se originan en unidades motoras que contienen un número mayor del usual de fibras musculares que se extienden sobre un territorio muy grande dentro del músculo. Al parecer nuevos mechones nerviosos surgen a partir de los puntos nodales y las terminaciones de los axones no dañados, y reinervan fibras musculares desnervadas, por lo que se añaden a sus propias unidades motoras. Poco después de la reinervación los PUM generados son de amplitud baja, prolongados en extremo y polifásicos, hallazgos que constituyen una configuración transicional de la reinervación incipiente. Estas amplitudes desaparecen conforme la integridad de la unidad motora se restablece. La amplitud incrementada suele relacionarse con pérdida proximal muy crónica de los axones, por ejemplo, con poliomielitis remota y radiculopatía cervical cróni-

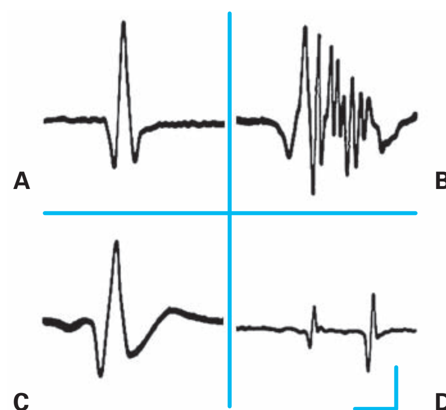


Figura 45-10. Potenciales de unidad motora voluntarios únicos. *A*, normal. *B*, potencial polifásico prolongado que se observa en caso de reinervación. *C*, "unidad gigante": de forma normal pero de amplitud mucho mayor que la normal. *D*, unidades "miopáticas" breves de baja amplitud. Calibraciones: 5 mseg (horizontal) y 1 mV en *A* y *B*; 5 mV en *C*; 100 mV en *D* (vertical).

ca. Estos PUM deben distinguirse de 1) los potenciales polifásicos de duración normal que, como se dijo, constituyen hasta 10% del número total de PUM en el músculo normal, y de 2) los PUM polifásicos de duración breve y baja amplitud que son característicos de la mayor parte de las miopatías y de la miastenia grave y otros trastornos de la transmisión neuromuscular.

Potencial de la unidad motora en la miopatía Es obvio que enfermedades como la polimiositis, las distrofias musculares y otras miopatías que destruyen al azar las fibras musculares o las dejan no funcionales reducen la población de fibras musculares por unidad motora, como se ilustra en la figura 45-9*B*. Por tanto, cuando una unidad de esta clase se activa, su potencial es de voltaje más bajo y de duración más corta que lo normal, y también puede verse polifásica conforme el potencial compuesto de la unidad motora se fragmenta en sus potenciales de fibras únicas. El enlentecimiento del potencial de acción de la fibra muscular que se propaga en las fibras musculares afectadas también parece contribuir a los cambios de los PUM miopáticos. Cuando la mayor parte de las fibras se afecta, los PUM son muy pequeños y de duración breve, y se reclutan fuera de proporción con la tensión generada, el llamado *reclutamiento incrementado*. Ambos tipos de alteraciones producen un sonido crujiente de tono alto característico en el monitor de audio que se compara con la lluvia que cae sobre un techo de lámina. Ocurren en todas las formas de miopatías crónicas. Los PUM idénticos pueden presentarse con otros procesos que producen desintegración de la unidad motora, por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré temprano (que se debe a bloqueo de la conducción a lo largo de algunas de las fibras nerviosas terminales) y rara vez con trastornos de la transmisión neuromuscular (miastenia grave, otros síndromes miasténicos), pero son más característicos de la enfermedad muscular primaria.

Como se mencionó, los potenciales de fibrilación, a pesar de ser típicos de la desnervación, en ocasiones aparecen en las miositis, la miopatía por cuerpos de inclusión y las distrofias musculares de evolución rápida, quizá por la necrosis segmentaria de fibras musculares que aísla un segmento de la fibra de las finas fibras nerviosas que en éste se distribuyen. En la miastenia grave, en la que la transmisión del impulso se interrumpe en la unión neuromuscular, un solo PUM puede mostrar variaciones de su amplitud durante la contracción débil y sostenida, y algunas fibras dejan de funcionar. Los registros electromiográficos de fibras musculares únicas que pertenecen a la misma unidad motora indican diversos intervalos de un potencial a otro (interpotenciales) en descargas sucesivas; el fenómeno anterior recibe el nombre de "trepidación" o variación oscilatoria y se incrementa hasta el punto de llegar al bloqueo real, con déficit en la trasmisión neuromuscular dentro de la unidad motora (véase adelante y cap. 53).

Anomalías del patrón de interferencia Las enfermedades que reducen la población de neuronas motoras o axones funcionales dentro del nervio periférico disminuyen también el número de unidades motoras que pueden reclutarse en los músculos afectados. El menor número de unidades motoras disponibles para la activación produce ahora un patrón de interferencia incompleta, que se manifiesta por una reducción del número de unidades que disparan a un ritmo moderado a rápido. La reducción grave del patrón de interferencia puede resultar en el reclutamiento de una sola unidad (fig. 45-6*B*). El daño estructural al nervio y el bloqueo desmielinizante pueden producir este perfil de disminución del reclutamiento; de hecho la disminución del reclutamiento junto con la ausencia de desnervación indica un bloqueo de conducción.

Si la fuerza muscular está disminuida en las enfermedades como la polimiositis o la distrofia muscular, en las que fibras musculares individuales se afectan, puede haber poca reducción o ninguna en el número de unidades motoras disponibles para el reclutamiento hasta que el proceso está muy avanzado y se perdieron PUM completos por pérdida al azar de todas sus fibras musculares constituyentes. No obstante, cada unidad motora consiste en menos fibras musculares que las normales, de modo que más unidades motoras deben activarse para lograr cierto grado de fuerza. Por tanto, es posible que el esfuerzo modesto produzca un patrón de interferencia total a pesar de la debilidad notable (aumento del reclutamiento). Puesto que menos fibras musculares disparan, la amplitud del patrón se reduce de lo normal. Este tipo de patrón de interferencia total altamente compleja de menor amplitud que la ordinaria ante una debilidad impresionante es la marca distintiva de la miopatía (fig. 45-6*C*).

Recuento de las unidades motoras Esta técnica experimental, desarrollada por McComas y colaboradores, permite estimar el tamaño de las unidades motoras y por tanto posee una sensibilidad exquisita a los cambios de la desnervación y la reinervación. Se practica mediante la aplicación de un estímulo débil a un nervio motor o un punto motor, que se incrementa en forma gradual conforme la respuesta muscular evocada se registra. Se supone que cada incremento cuántico de la respuesta evocada compuesta se debe a la adición de una sola unidad motora. En los músculos reinervados las unidades adicionales están reducidas en número y son anormalmente grandes. Esta técnica se emplea sobre todo para la investigación de los trastornos de la motoneurona. Si se encuentran números y configuraciones normales de las unidades motoras, es útil para distinguir entre las fasciculaciones benignas y las de las enfermedades graves.

Electromiografía de fibra única (EMG-FU) Es una técnica especial para registrar los potenciales de acción de una sola fibra muscular y se utiliza para medir la densidad de la fibra y la llamada "trepidación" o variación oscilatoria (*jitter*). La *densidad de la fibra* es un índice del número y la distribución de las fibras musculares dentro de una unidad motora. La trepidación es la variabilidad del intervalo interpotencial de descargas sucesivas de dos potenciales de acción de fibra muscular única que pertenecen a la misma unidad motora; se debe sobre todo a la variabilidad del retraso en los puntos de ramificación en la porción distal del axón y al retraso sináptico en la unión neuromuscular. Por esta razón la EMG-FU tiene utilidad particular para identificar los trastornos de la transmisión neuromuscular, en especial la miastenia grave, donde ha encontrado su uso clínico principal. La densidad de la fibra y la trepidación a menudo se incrementan de manera notable en los trastornos neuropáticos que causan desnervación con reinervación. Suelen ser normales o sólo un poco incrementados en los trastornos miopáticos.

La prueba se efectúa con el paciente contrayendo en forma voluntaria y ligera un músculo con objeto de activar sólo una unidad motora (lo que requiere mucha colaboración por parte del paciente) o mediante la estimulación de una ramilla nerviosa intramuscular (lo que demanda gran paciencia por parte del examinador). La aguja del EMG se hace avanzar hasta que se registran dos fibras musculares de la misma unidad motora. Si los trazos osciloscópicos de "barrido" son desencadenados por la activación de la primera fibra, la latencia fluctuante del potencial de la segunda fibra puede observarse en la pantalla como un movimiento (trepidación) del segundo pico. Es posible cuantificar la magnitud de la trepidación al medir el intervalo que media entre la activación de las dos fibras musculares (el resultado de longitudes un poco distintas de los axones terminales) a partir del cual se determina la media del intervalo interpico. Se muestrean alrededor de 20 pares de fibras y se obtiene un promedio de la media de intervalos consecutivos. En un músculo como el extensor común de los dedos, la variación promedio no debe exceder de 34 mseg. El promedio aceptable es menor en el caso de grandes músculos proximales. Asimismo, en enfermedades de la unión neuromuscular una fibra muscular en un par quizá no emita impulsos intermitentes como resultado de bloqueo de conducción. Stålberg y Trontelj comentan con mayor detalle esta técnica y sus aplicaciones clínicas.

Imágenes de músculo y nervio

Las técnicas de imágenes —como CT, MRI y ultrasonido— permiten medir el volumen muscular y reconocer los cambios cuali-

tativos en la estructura del músculo (véase la revisión de de Visser y Reimers). Tales métodos se aplican cada vez más en clínica e investigación en el diagnóstico de trastornos musculares y para evaluar los efectos del tratamiento. Las CT del músculo distrófico muestran focos de atenuación disminuida que representan cúmulos de células grasas. Estas acumulaciones grasas se extienden gradualmente desde focos múltiples y por último sustituyen a las fibras musculares. El músculo mantiene su forma original; de hecho el músculo aumentado de tamaño y débil que contiene sobre todo grasa confirma la impresión clínica de seudohipertrofia. En la atrofia de desnervación los músculos son pequeños y contienen múltiples zonas punteadas de atenuación disminuida, que representan grasa intersticial. Por último, grandes porciones del músculo desnervado de manera crónica pueden sustituirse por grasa. La presencia de sangre, productos sanguíneos y depósitos de calcio se expresa como aumento de la atenuación en la CT. Esto puede ser útil para el diagnóstico de traumatismo muscular y polimiositis.

En las imágenes de MR la grasa y la médula ósea tienen una intensidad de señal alta, en tanto que la fascia, los ligamentos y el hueso cortical carecen de intensidad de señal. En las imágenes T1 el músculo normal tiene una señal baja y el músculo distrófico una señal un poco incrementada; en las imágenes T2 el músculo distrófico tiene una señal ligeramente aumentada. La MRI, por su sensibilidad para tratar estos cambios distróficos en el músculo, es en particular eficaz para determinar la distribución del compromiso de dicha estructura en algunas distrofias. Por ejemplo los cortes transversos MR ayudan a diferenciar los perfiles topográficos de enfermedades como la distrofia de Becker con predominio proximal y la miopatía de Miyoshi con predominio distal o los subtipos sutiles de la distrofia de Emery-Dreifuss (Mercuri). La MRI espectroscópica en miopatías de origen metabólico posee la capacidad de cuantificar los niveles de algunos constituyentes bioquímicos particulares del músculo, que incluyen pH intracelular y las concentraciones de productos intermediarios metabólicos como la fosfocreatina. Ello es en especial eficaz para demostrar la generación subnormal de acidosis intracelular después de extirpar una extremidad en trastornos de la glucogenólisis y de la glucólisis. Algunas personas con enfermedades mitocondriásicas del músculo experimentan agotamiento rápido de las reservas de energía y retraso profundo en la recuperación que pueden cuantificarse y utilizarse como puntos finales del tratamiento.

También se desarrollaron nuevas técnicas de resonancia magnética para el estudio imagenológico de nervios. Sus aportaciones pueden ser útiles en casos de lesión traumática de nervios y para demostrar la presencia de neuromas, hipertrofia o atrofia de un tronco nervioso, así como tumores del sistema nervioso.

BIOPSIAS DE MÚSCULO Y NERVIO

La *biopsia muscular* puede tener gran valor diagnóstico, pero las técnicas tanto quirúrgicas como microscópicas deben ser muy precisas. El músculo que se elige para el estudio ha de ser accesible; asimismo es necesario contar con evidencias de que está afectado pero no del todo destruido por la enfermedad en cuestión; por último, no debe haber sido sitio de inyección o estudio EMG recientes puesto que el traumatismo de las agujas produce lesiones necrosantes e inflamatorias locales. La biopsia muscular ayuda a distinguir entre diversos trastornos básicos en los pacientes con enfermedad neuromuscular.

Biopsia de músculo

1. *Atrofia de desnervación*. La reducción del tamaño de las fibras musculares con crecimiento de las unidades motoras intactas (por reinervación colateral) y cambios degenerativos en algunas fibras son los cambios principales de la atrofia de desnervación. La *atrofia de grupo*, término que indica crecimiento de las unidades motoras en el que todas las fibras del grupo se reducen al mismo tamaño, es típica de la desnervación. En condiciones normales las fibras de cada unidad motora no están apiñadas, de modo que su agrupamiento significa que una unidad motora intacta adyacente adoptó algunas de las fibras de la unidad desnervada. Este cambio es típico de las neuropatías axónicas y muchas enfermedades de la médula que afectan neuronas del asta anterior. Un cambio similar se muestra con particular detalle en las tinciones histoquímicas para detectar ATP-asa, fosforilasa y oxidasas, en las que el perfil normal en mosaico de tipos de fibras se altera. El empleo de las tinciones revela el agrupamiento de tipos de fibras, la evidencia histológica más específica de desnervación y reinervación. En estos casos, fibras musculares de tipo histoquímico similar forman grupos de 15 o más fibras como consecuencia de reinervación de una sola motoneurona. Por lo general, el diagnóstico de atrofia de desnervación puede establecerse a partir de los exámenes clínicos y EMG; rara vez se requiere biopsia con esta finalidad, pero aún se utiliza en casos de posible ELA, por ejemplo, cuando el diagnóstico permanece incierto después de otras pruebas.
2. *Necrosis segmentaria de las fibras musculares con miofagia y diversas manifestaciones de regeneración*. Estos son cambios típicos de la polimiositis idiopática (en combinación con infiltrados de células inflamatorias) y la polimiositis infecciosa (en presencia de *Trichinella, Toxoplasma*). Tales cambios pueden observarse también en la distrofia muscular de Duchenne y en otras distrofias de progreso rápido.
3. *Inflamación y vasculitis*. La infiltración linfocítica del endomisio es la característica principal de la polimiositis y en la dermatomiositis puede ser predominantemente perimisial. Con frecuencia el infiltrado linfocítico es florido en estos dos procesos, en tanto que tiende a ser menos intenso en la miositis por cuerpos de inclusión. Los grados menores de inflamación son comunes en el síndrome de Sjögren, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo y la esclerodermia. Otros muchos procesos —aun las infecciones mencionadas y algunas distrofias (en especial la del tipo fascioescapulohumeral)— pueden relacionarse con una reacción inflamatoria. Suele observarse destrucción miofibrilar en las regiones de infiltración linfocítica máxima.

   El músculo es un sitio frecuente de destrucción vascular inflamatoria (vasculitis) en las enfermedades sistémicas como la poliarteritis nodosa y por este motivo a menudo resulta útil obtener una pequeña muestra del músculo adyacente a una biopsia de un nervio. El hallazgo de una miopatía granulomatosa puede indicar la presencia de sarcoidosis sistémica.
4. Las *alteraciones en la proteína y la composición histoquímica de las fibras musculares* pueden mostrarse mediante tinciones especiales para enzimas y proteínas estructurales que participan en la enfermedad. Por ejemplo, es posible detectar la ausencia o deficiencia de proteínas estructurales específicas de la membrana muscular que define cada una de las distrofias musculares: distrofina, sarcoglucano, laminina, etc., conforme a como se revisa en el capítulo 50. Estas pruebas requieren el congelamiento rápido (en un aparato crióstato) más que la fijación con formalina. Asimismo, diversas deficiencias enzimáticas que causan debilidad y fatiga muscular pueden detectarse por medio de las tinciones histoquímicas apropiadas (cap. 51).
5. *Cambios inusuales de las fibras musculares*. Se incluyen aquí las masas sarcoplásmicas y las colecciones anulares o serpentinas desorganizadas de miofibrillas y miofilamentos (*Ringbin-*

den) en la distrofia miotónica, las acumulaciones del glucógeno en las enfermedades del almacenamiento de glucógeno, los bastoncillos (nemalina), los núcleos centrales y los agregados de cuerpos lípidos, y otros cambios citoplásmicos en ciertas miopatías congénitas, y las inclusiones nucleares y citoplásmicas (y otros cambios) que caracterizan la miositis de cuerpos de inclusión. Las técnicas importantes para el diagnóstico de estos trastornos son los métodos histoquímicos y la microscopia electrónica. Se exponen en relación con cada una de las enfermedades especificadas en los capítulos siguientes.

6. *Anormalidades de la mitocondria*. En biopsias de músculo se visualizan con facilidad algunas anormalidades características que casi confirman el diagnóstico de toda una clase de enfermedades mitocondriásicas. La microscopia de luz de cortes congelados de músculo teñidos con el colorante tricrómico de Gomori muestra la característica principal, las "fibras rojas deshilachadas", que son acumulaciones de mitocondrias subsarcolémicas.
7. *Trastornos de las uniones neuromusculares en los que las fibras nerviosas y las fibras musculares parecen estar intactas*. En estos casos la anomalía se revela mediante el procedimiento más demandante, la biopsia de punto motor (que incluye la placa motora terminal), el estudio de microscopia electrónica y las técnicas especiales de tinción de las terminaciones nerviosas, la colinesterasa y la identificación del contorno de los receptores de acetilcolina. La miastenia grave, el botulismo, el síndrome de Lambert-Eaton y el síndrome miasténico con deficiencia de colinesterasa en la placa motora terminal forman parte de esta categoría. La biopsia rara vez es necesaria para el diagnóstico de estos trastornos, pero amplía de manera considerable los conocimientos respecto a ese punto.

Como regla el procedimiento de biopsia no requiere más que un bloque de músculo cortado con limpieza, de 1.0 a 2.0 cm, cuya contracción se impide mediante unas pinzas o con una atadura a toda la longitud de un abatelenguas. En vez de las técnicas quirúrgicas estándar, en la actualidad la obtención percutánea del fragmento de biopsia con aguja es práctica sistemática en clínicas neuromusculares y puede ser adecuada para el diagnóstico de algunas distrofias musculares y para su estudio con el transcurso del tiempo y en otras musculopatías y atrofia por desnervación. Por desgracia, la distribución irregular de las lesiones y muchos de los trastornos frecuentes del músculo aminoran la capacidad de confirmación diagnóstica de todos los tipos de biopsia, pero en general la biopsia por aguja es menos satisfactoria que la que demanda la biopsia abierta. El estudio de la biopsia muscular demanda un cuidado especial en la remoción, el transporte y las técnicas de fijación. Éstas las trata en detalle Engel.

Biopsia de nervio

Los *fragmentos de nervio para biopsia* se preparan para su estudio mediante métodos histológicos convencionales y por revisión con microscopio de fase y electrónico en cortes finos. Estos métodos, que a veces se complementan con el estudio de preparados de fibras disgregadas e investigaciones inmunológicas, pueden aportar datos histopatológicos útiles. Con la microscopia y la tinción ordinarias es posible detectar signos de inflamación focal, vasculitis, amiloidosis, lepra o sarcoide. Los métodos son en particular útiles en el diagnóstico de neuropatías inflamatorias, vasculitis y por amiloide. En niños, el estudio de biopsia de nervios puede descubrir signos histológicos propios de la leucodistrofia metacromática o globoide, la axonopatía gigante o la distrofia neuroaxónica. Sin embargo, la biopsia es poco útil en otras polineuropatías y debe emplearse en forma cauta y prudente porque el procedimiento no está exento de complicaciones, como infecciones ocasionales en la incisión, neuromas dolorosos en el muñón, disestesias persistentes en la cara externa del pie o el talón y tromboflebitis. Por tales razones en un estudio prospectivo publicado por Gabriel y colaboradores de 50 pacientes consecutivos en quienes se extrajo un fragmento de nervio sural para biopsia, se observó que la biopsia sólo confirmó el diagnóstico clínico en 70% de los casos y lo alteró sólo en 14%. A pesar de ello, en algunos casos de polineuropatía idiopática cuya identidad no se esclarece por métodos clínicos electrofisiológicos y sobre todo si se sospecha alguna forma inflamatoria crónica tratable, muchos expertos en medicina neuromuscular recurren a la biopsia de nervio sural como método diagnóstico final. Aunque dicho nervio suele seleccionarse para obtener una muestra, se obtiene un alto índice de confirmación diagnóstica con los nervios peroneo superficial y el músculo peroneo corto vecino en casos de vasculitis (véase Collins y col.).

En enfermedades que sólo afectan los nervios motores, a veces es útil obtener una muestra de un fascículo del nervio radial superficial o el nervio que se distribuye en el extensor corto de los dedos, que puede obtenerse con el propio músculo. Este tipo de biopsia, si el nervio sural está indemne, puede identificar una neuropatía inflamatoria crónica o una neuropatía vasculítica. Además, en circunstancias específicas los autores han obtenido fragmentos de raicillas finas de raíces lumbares superiores (L1 o L2) para confirmar el diagnóstico de un linfoma infiltrante. La extirpación de fragmentos de nervios de otros sitios genera déficit escaso si el procedimiento lo efectúa un cirujano experto.

En los capítulos siguientes se revisan algunas otras técnicas que se utilizan en el estudio de biopsias musculares y hallazgos patológicos específicos que caracterizan a muchas enfermedades individuales, tanto del músculo como del nervio periférico.

Otras pruebas de laboratorio para el estudio de las enfermedades musculares y nerviosas Ninguno de los resultados de los procedimientos diagnósticos de laboratorio descritos puede considerarse como un índice infalible de una enfermedad muscular o nerviosa específica. Cada procedimiento está sujeto a errores técnicos y sus hallazgos, a interpretaciones erróneas. Un espécimen de biopsia puede resecarse de un músculo o una porción de un músculo no afectado y, a causa de este error de muestreo, puede ser negativo en presencia de evidencias clínicas de enfermedad obvia. Esto es en particular válido en el caso de miopatías inflamatorias que afectan el músculo en forma heterogénea e irregular.

La resección torpe y la fijación y la tinción inapropiadas pueden producir artefactos que quizá se interpreten de manera errónea como características de una enfermedad cuando, de hecho, el músculo (y el nervio) es normal desde el punto de vista microscópico. Del mismo modo es posible que el estudio EMG no registre fibrilaciones en un músculo desnervado sin duda alguna, sobre todo cuando se trata de trastornos de progreso lento. Además en algunos de los músculos de los pies pueden encontrarse fibrilaciones y fasciculaciones en individuos ancianos asintomáticos normales (Falck y Alaranta). Como sucede en el estudio de todas las enfermedades, los datos de laboratorio sólo tienen significado si se valoran a la luz de los hallazgos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

AMINOFF MJ: *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1999.

BROWN WE, BOLTON CF: *Clinical Electromyography*, 2nd ed. Boston, Butterworth-Heinemann, 1993.

BUCHTHAL F, KAMIENIECKA Z: Diagnostic yield of quantified electromyography and quantified muscle biopsy in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 5:265, 1982.

COLLINS MP, MENDELL JR, PERIQUET MI, et al: Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 55:636, 2000.

CROS D, CHIAPPA K: Cervical magnetic stimulation. *Neurology* 40:1751, 1990.

DENNY-BROWN D, NEVIN A: The phenomenon of myotonia. *Brain* 64:1, 1941.

DEVISSER M, REIMERS CD: Muscle imaging, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology: Basic and Clinical*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1994, pp 795–806.

ELMQUIST D, LAMBERT EH: Detailed analysis of neuromuscular transmission in a patient with the myasthenic syndrome associated with bronchogenic carcinoma. *Mayo Clin Proc* 43:689, 1968.

ENGEL AG: The neuromuscular junction, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology: Basic and Clinical*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1994, pp 261–302.

ENGEL AG: The muscle biopsy, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology: Basic and Clinical*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1994, pp 822–831.

FALCK B, ALARANTA H: Fibrillation potentials, positive sharp waves and fasciculations in the intrinsic muscles of the foot in healthy subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:681, 1983.

FISHBECK K: Structure and function of striated muscle, in Asbury AK, McKhann GM, McDonaldW(eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 123–134.

FORSTER FM, BORKOWSKI WJ, ALPERS BJ: Effects of denervation on fasciculations in human muscle. *Arch Neurol Psychiatry* 56:276, 1976.

FRANZINI-ARMSTRONG C: The sarcoplasmic reticulum and transverse tubules, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology: Basic and Clinical*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1994, pp 176–199.

GABRIEL CM, HOWARD R, KINSELLA N, et al: Prospective study of the usefulness of sural nerve biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:44, 2000.

HODES R, LARRABEE MG, GERMAN W: The human electromyogram inresponse to nerve stimulation and conduction velocity of motor axons: Studies on normal and on injured peripheral nerves. *Arch Neurol Psychiatry* 60:340, 1948.

HODGKIN AL: Ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Biol Rev* 26:339, 1951.

HODGKIN AL, HUXLEY AF: Currents carried by sodium and potassium ions through the membranes of the giant axon of Loligo. *J Physiol* 116:449, 1952.

HUXLEY HE: Molecular basis of contraction in cross-striated muscles, in Bourne GH (ed): *The Structure and Function of Muscle*, 2nd ed, vol 1. *Structure*. New York, Academic Press, 1972, pp 301–387.

KAKULAS BA, ADAMS RD: *Diseases of Muscle: Pathological Foundations of Clinical Myology*, 4th ed. New York, Harper & Row, 1985.

KATZ B: *Nerve, Muscle and Synapse*. New York, McGraw-Hill, 1966.

KIMURA J: *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1989.

KUFFLER SW, NICHOLLS JG, MARTIN AR: *From Neuron to Brain*, 2nd ed. Sunderland, MA, Sinauer, 1984.

MAGLADERY JW, MCDOUGAL DB: Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. *Johns Hopkins Med J* 86:265, 1950.

MCCOMAS AJ, FAWCETT PR, CAMPBELL MJ, et al: Electrophysiologic estimation of the number of motor units within a human muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 34:121, 1971.

MERCURI E, COUNSELL S, ALLSOP J, et al.: Selective muscle involvement on magnetic resonance imaging in autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuropediatrics* 33:10, 2002.

NEWHAM DJ, JONES DA, EDWARDS RHT: Large delayed CK changes after stepping exercise. *Muscle Nerve* 6:380, 1983.

NIELSEN VK, FRIIS ML, JOHNSEN T: Electromyographic distinction between paramyotonia congenita and myotonia congenita: Effect of cold. *Neurology* 32:827, 1982.

PETER JB: Skeletal muscle: Diversity and mutability of its histochemical, electron-microscopic, biochemical and physiologic properties, in Pearson CM, Mostofi FK (eds): *The Striated Muscle*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1973, pp 1–18.

ROSANO TG, KENNY MD: A radioimmunoassay for human serum myoglobin: Method development and normal values. *Clin Chem* 23:69, 1977.

ROWLAND LP: Myoglobinuria. *Can J Neurol Sci* 11:1, 1984.

STÅLBERG E, TRONTELJ JV: *Single Fiber Electromyography*. Old Woking, Surrey, UK, Miraville Press, 1979.

WILBOURN AJ: The value and limitations of electromyographic examination in the diagnosis of lumbosacral radiculopathy, in Hardy RW (ed): *Lumbar Disc Disease*. New York, Raven Press, 1982, pp 65–109.

WILBOURN AJ, AMINOFF MJ: AAEE Minimonograph 32: The electrophysiologic examination in patients with radiculopathies. *Muscle Nerve* 11:1099, 1988.

CAPÍTULO 46

ENFERMEDADES DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

En este capítulo se intenta realizar una revisión general del enorme y difícil tema de las enfermedades de los nervios periféricos. Como la estructura y función del sistema nervioso periférico son relativamente simples, cabría suponer que el conocimiento de sus enfermedades sería completo. No es así. Por ejemplo, cuando se investigó a los pacientes de un grupo con polineuropatía crónica de manera intensiva en un centro de alta especialidad para el estudio de las enfermedades de los nervios periféricos no pudo encontrarse una explicación adecuada para su trastorno en 24% (Dyck y col., 1981) y sólo un porcentaje algo menor prevalece en las clínicas. Más aún, las bases fisiológicas de muchos síntomas neuropáticos son todavía imprecisas para los expertos en el campo, y en varias de las neuropatías no se identifican por completo los cambios patológicos.

Sin embargo, en fecha reciente ha resurgido el interés por las enfermedades del sistema nervioso periférico y ello augura cambios en relación con la situación anterior. Los estudios de microscopia electrónica, los nuevos métodos histométricos cuantitativos y las técnicas fisiológicas depuradas han ampliado los conocimientos acerca de la estructura y la función de los nervios periféricos; asimismo, las técnicas que progresan con rapidez en los campos de la inmunología y la genética molecular han empezado a dilucidar las categorías completas de los padecimientos neuropáticos. Además, durante las dos últimas décadas se han introducido formas efectivas de tratamiento para diversas neuropatías periféricas, lo que hace imperativo un diagnóstico acertado. Por estas razones, los clínicos encuentran en la actualidad las neuropatías periféricas entre las categorías más desafiantes de la enfermedad neurológica.

CONSIDERACIONES GENERALES

Es importante conocer con claridad la extensión del sistema nervioso periférico (PNS) y los mecanismos por medio de los cuales puede afectarlo la enfermedad. El PNS abarca todas las estructuras que se hallan fuera de la membrana pial de la médula espinal y el tallo cerebral, con excepción de los nervios ópticos y los bulbos olfatorios, que no son más que extensiones especiales del encéfalo. Las partes del PNS que están dentro del conducto raquídeo y unidas a las superficies ventral y dorsal de la médula se denominan *raíces nerviosas espinales*; las partes unidas a la superficie ventrolateral del tallo cerebral son las *raíces nerviosas craneales* o, en términos más simples, los nervios craneales.

Las raíces dorsales o posteriores (aferentes o sensitivas) se conforman con procesos axónicos centrales de la raíz dorsal y los ganglios craneales. Al llegar a la médula espinal y tallo cerebral se extienden a distancias variables por las astas dorsales y las columnas posteriores (funículos) de la médula, y hacia los nervios trigéminos y otros fascículos del bulbo raquídeo y el puente antes de hacer sinapsis con neuronas secundarias, como se describe en el capítulo 9. Los axones periféricos de las células del ganglio de la raíz dorsal son las fibras nerviosas sensitivas. Terminan en ramificaciones libres o en la forma de corpúsculos especializados —es decir, los receptores sensitivos— en piel, articulaciones y otros tejidos. Las fibras sensitivas tienen un calibre muy variable y también varía el espesor de su vaina de mielina; con base en las dimensiones mencionadas se clasifican en los tipos A, B o C, como se expone en el capítulo 8. Las raíces ventrales o anteriores (eferentes o motoras) se conforman con los axones de neuronas del asta anterior y lateral a su salida del raquis y también con los axones de núcleos motores del tallo cerebral. Las gruesas fibras muy mielinizadas terminan en fibras musculares, y las de menor calibre amielínicas lo hacen en ganglios simpáticos o parasimpáticos. A partir de los ganglios autónomos mencionados, se proyectan los axones que terminan en músculo de fibra lisa, miocardio y glándulas. Las raíces craneales y raquídeas (sensitivas y motoras), al atravesar el espacio subaracnoideo en el cual las vainas epineurales no están del todo formadas, se encuentran dentro del líquido cerebroespinal (CSF) y son susceptibles a las sustancias contenidas en éste; la exposición mayor se observa en las raíces lumbosacras (fig. 46-1).

La vasta extensión de las ramificaciones periféricas de los nervios craneales y espinales es notable, como lo son sus gruesas vainas protectoras y de sostén de perineurio y epineurio, y su riego vascular único a través de ramas arteriales nutrientes longitudinales ricamente anastomosadas que se difunden por el epineurio y perineurio. Este último comprende las vainas de tejido conjuntivo que rodean y separan los haces de fibras nerviosas (fascículos) de tamaño variable, cada fascículo con varios cientos de axones. La vaina que une todos los fascículos del nervio es el epineurio. A medida que la raíz nerviosa alcanza la médula espinal, el epineurio se une con la duramadre (fig. 46-1). El delicado tejido conjuntivo que cubre las fibras nerviosas individuales es el endoneurio. Los nervios atraviesan orificios estrechos (intervertebrales y craneales), y cierto número pasa por conductos ajustados en la periferia (p. ej., el nervio mediano entre el ligamento carpiano y las bandas tendinosas de los músculos flexores del antebrazo; el nervio cubital por el túnel cubital). Estos aspectos anastomóticos explican la susceptibilidad de ciertos nervios a la compresión y el atrapamiento y la lesión isquémica. Los propios axones contienen un aparato microtubular complejo para conservar la integridad de sus membranas y transportar sustancias, como neurotransmisores, a largas distancias entre el cuerpo de la célula nerviosa y las ramas lejanas de la fibra nerviosa.

Las fibras nerviosas (axones) están cubiertas por segmentos cortos de mielina de longitud variable (250 a 1 000 μm), cada uno de los cuales está envuelto por una célula de Schwann y su membrana. Por consiguiente, la membrana de la célula de Schwann que rodea a un axón es la vaina de mielina. En realidad, se puede definir el PNS como la parte del sistema nervioso que envuelve las células de Schwann. Cada segmento de mielina y célula de Schwann tiene una relación simbiótica con el axón, pero siempre es independiente desde el punto de vista morfológico. La estructura de la membrana axónica en las brechas entre los segmentos de las vainas de mielina (nodos de Ranvier) está especializada, contiene una alta concentración de canales de sodio y permite la conducción eléctrica saltatoria de los impulsos nerviosos, como se describe en el capítulo 45. Las fibras amielínicas, más numerosas en los nervios periféricos que las mielínicas, también se originan en las células de la raíz dorsal y los ganglios vegetativos. Pequeños haces de axones desnudos (amielínicos) se envuelven en una sola célula de Schwann. Hay lengüetas delicadas de citoplasma de la célula de Schwann que separan los haces y los axones individuales. Cada fibra sensitiva llega a una terminación especializada diseñada para ser en particular sensible a algunos estímulos naturales, como se expone en los capítulos 8 y 9.

Mecanismos patogénicos de la enfermedad nerviosa periférica

Los aspectos anatómicos mencionados antes permiten conceptuar las posibles vías o maneras por las cuales la enfermedad puede afectar los nervios periféricos. Los procesos patológicos pueden ejercer acción sobre cualquiera de los diversos grupos de las células nerviosas cuyos axones constituyen los nervios, por ejemplo las células de las astas anteriores o laterales de la médula espinal, los ganglios de las raíces dorsales o los ganglios simpáticos o parasimpáticos. Cada tipo celular posee vulnerabilidades específicas para los procesos patológicos y, si se destruye, como sucede con las células nerviosas motoras en caso de poliomielitis, el resultado es la degeneración secundaria de los axones y las vainas de mielina de las fibras periféricas de estas células. Los síntomas neuropáticos pueden precipitarse también por alteraciones de la función y la estructura de las columnas ventrales y dorsales (funículos) de la médula espinal, que contienen a las fibras de salida y entrada de las células del asta anterior y ganglios de las raíces dorsales, respectivamente. La mielina de estas fibras situadas en el plano central se constituye de manera diferente en comparación con la de los nervios periféricos, dado que está envuelta por oligodendrocitos en vez de células de Schwann, y las fibras se apoyan en astrocitos en lugar de fibroblastos.

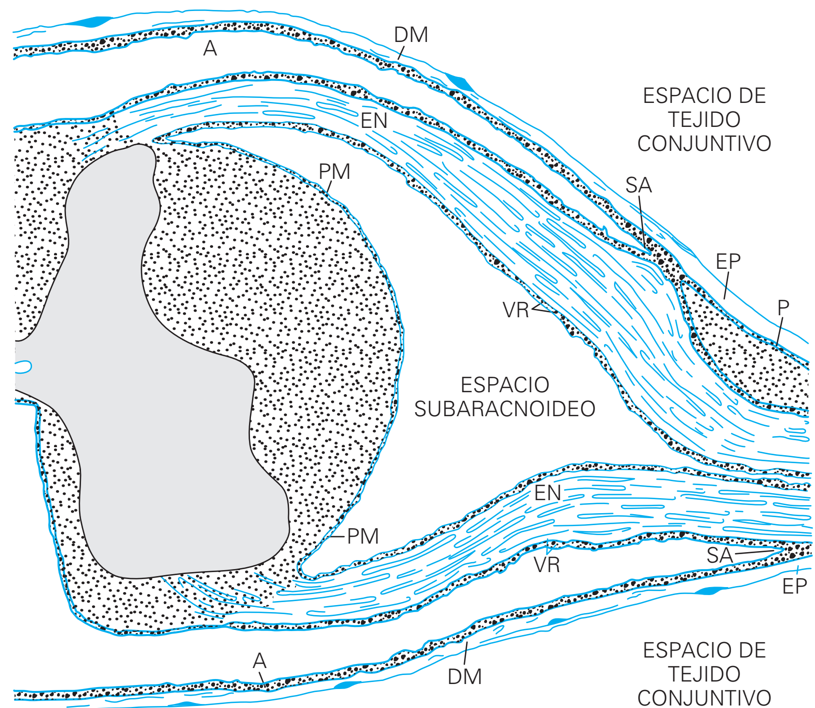


Figura 46-1. Esquema en el que se ilustran las relaciones de las vainas de los nervios periféricos con las cubiertas meníngeas de la médula espinal. El epineurio (EP) se encuentra en continuidad directa con la duramadre (DM). El endoneurio (EN) se conserva sin cambios desde el nervio periférico y la raíz espinal hasta su unión con la médula espinal. En el ángulo subaracnoideo (SA), la porción principal del perineurio (P) pasa hacia el exterior entre la duramadre y la aracnoides (A), pero unas cuantas capas parecen continuarse sobre la raíz nerviosa como parte de la vaina de la raíz (VR). En el ángulo subaracnoideo, la aracnoides se refleja sobre las raíces y se continúa con las capas más exteriores de la vaina de la raíz. En el plano de la unión con la médula espinal, las capas más exteriores de la vaina de la raíz se continúan con la piamadre (PM). (Tomada con autorización de Haller FR, Low FM: *Am J Anat* 131:1, 1971.)

Debido a la estrecha relación de las raíces con el CSF y las células aracnoideas especializadas (vellosidades aracnoideas), cualquier proceso patológico del CSF o las leptomeninges puede dañar las raíces espinales expuestas. Las enfermedades de los tejidos conjuntivos pueden afectar los nervios periféricos que se hallan dentro de sus vainas. Las afecciones arteriales difusas o localizadas pueden distinguirse a su vez por lesión de los nervios a causa de la oclusión de las arterias nutricias. En una gran categoría de neuropatías de naturaleza inmunitaria, los nervios se dañan por un ataque celular o humoral a varios componentes de la mielina. Un subgrupo de ellos se caracteriza por la unión de anticuerpos circulantes a las regiones especializadas en los nodos de Ranvier, de modo que bloquean la conducción eléctrica. Asimismo, se produce una reacción inmunitaria humoral que depende del complemento contra el axón radicular o periférico. Los agentes tóxicos o inmunológicos que lesionan de forma selectiva las células de Schwann o sus membranas desmielinizan los nervios periféricos y dejan relativamente indemnes los axones, o bien una toxina puede afectar de manera específica los axones al intoxicar su pericarión, el axolema o el largo y complejo aparato de transporte axónico. Por último, cabría suponer que tendrían proclividad particular a la enfermedad los axones de los nervios motores o sensitivos, las fibras simpáticas de diámetro y longitud variables o los órganos terminales en los que se insertan.

Buena parte de lo anterior es teórico y conjeturable en cierto grado. En la actualidad se pueden citar sólo unos cuantos ejemplos de enfermedades o toxinas que utilizan estas vías potenciales de manera exclusiva: difteria, en la cual la toxina bacteriana actúa directamente sobre las membranas de las células de Schwann cerca de los ganglios de las raíces dorsales y las partes adyacentes de los nervios motores y sensitivos (partes más vascularizadas del nervio periférico); poliarteritis nodosa, que produce oclusión generalizada de los vasos de los nervios, lo que ocasiona un infarto nervioso multifocal; tabes dorsal, en la cual hay una meningorradiculitis treponémica de las raíces posteriores (sobre todo de los segmentos lumbosacros) que se encuentran cerca de las vellosidades aracnoideas en las que se resorbe el CSF; intoxicación con doxorrubicina, que se caracteriza por el bloqueo de la síntesis de proteínas de las células ganglionares de las raíces dorsales con destrucción neuronal subsecuente; envenenamiento con arsénico, que se combina con el axoplasma de los nervios sensitivos y motores más largos por medio de enlaces sulfhidrílicos; y toxicidad por vincristina, que lesiona el sistema de transporte microtubular. Es probable que participen vías anatómicas análogas en otras enfermedades cuyos mecanismos aún no se han descubierto.

Entre las neuropatías de índole genética, se sabe ahora que en algunos casos los productos génicos alterados originan mielinización deficiente que lentifica en grado sumo la conducción por los nervios. En otras enfermedades genéticas se ha conjeturado que los componentes estructurales del axón se desensamblan, y con ello el axón se degenera y disminuye o cesa la conducción eléctrica.

Reacciones patológicas de nervios periféricos

En lo que se refiere al cuadro patológico se identifican en el nervio periférico algunos procesos netos y diferentes, aunque no son específicos de enfermedades, y surgen algunas veces en combinaciones diversas en un caso particular. Los procesos habituales son *desmielinización segmentaria, degeneración walleriana* y *degeneración axónica* (el esquema se presenta en la fig. 46-2).

La vaina de mielina es el elemento más susceptible de la fibra nerviosa, puesto que puede desintegrarse como parte del proceso primario que afecta las células de Schwann o mielina, o bien puede dañarse de manera secundaria como consecuencia de una anormalidad que lesiona su axón. La degeneración focal de la vaina de mielina

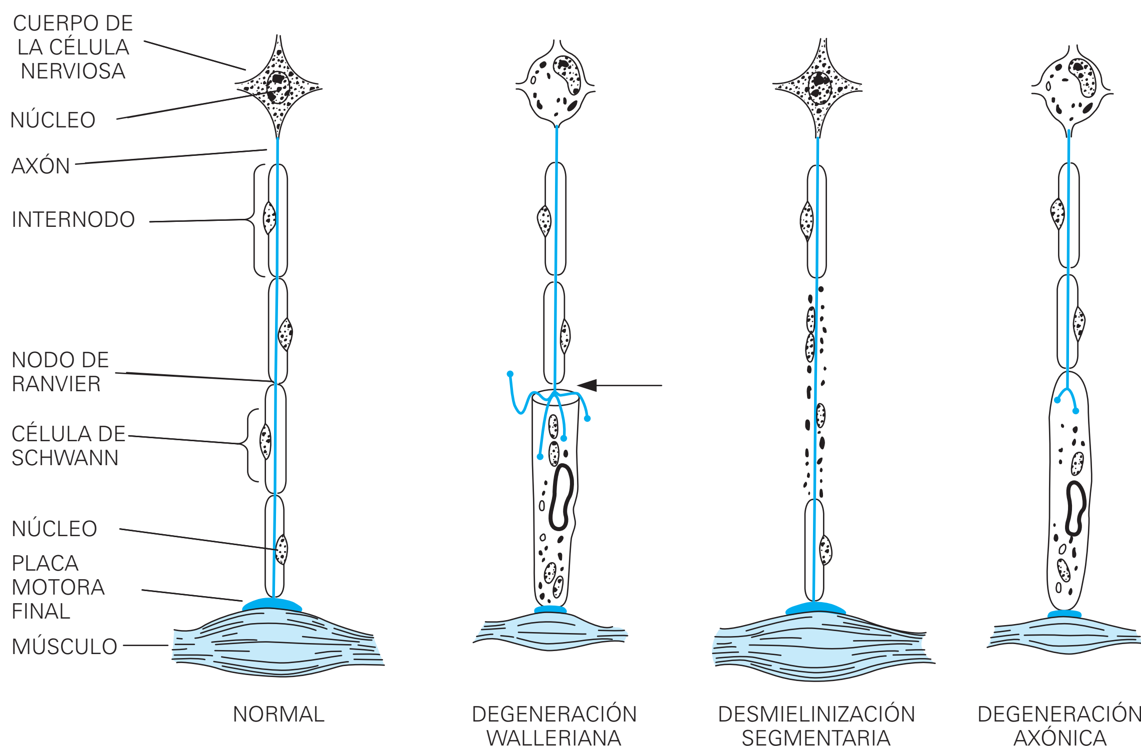


Figura 46-2. Esquema de los procesos patológicos básicos que afectan a los nervios periféricos. En la degeneración walleriana ocurre la degeneración del cilindroeje o axón y de la mielina en sentido distal respecto del sitio de la interrupción axónica (*flecha*) y cromatólisis central. En la desmielinización segmentaria el axón se halla indemne. En caso de degeneración axónica tiene lugar la degeneración distal de la mielina y el axón o cilindroeje como resultado de enfermedad neuronal. La degeneración walleriana y la axónica causan atrofia muscular. Véase los detalles adicionales en el texto. (Cortesía del Dr. Arthur Asbury.)

con axón indemne se conoce como *desmielinización segmentaria*. El cambio característico de la desmielinización mencionada es la desaparición de la vaina en segmentos de longitud variable y limitada en cada extremo por el segmento aún presente de mielina; de ese modo quedan expuestos segmentos largos del axón al entorno intersticial. La mielina también puede mostrar degeneración como consecuencia de enfermedades del axón en algún cuadro general que puede surgir en sentido proximal o distal al sitio de interrupción axónica. Como elemento común de muchas lesiones del nervio periférico figura el tipo de reacción del axón y la mielina *en sentido distal a la desorganización axónica,* la denominada *degeneración walleriana*. Cabría describir esta última como un fenómeno de "muerte anterógrada", proceso en el cual el nervio se degenera desde el punto de daño axónico hacia delante. A diferencia de ello, si la degeneración del axón es parte de un fenómeno de "muerte retrógrada", en una polineuropatía generalizada de origen metabólico, el cuadro recibe el nombre de *degeneración axónica*. En ese caso, el axón se afecta desde el sitio más distal hasta el proximal, y hay disolución de la mielina, que corre paralela con los cambios axónicos. Una explicación posible del proceso es que el daño primario se produce en el pericarión neuronal, que deja de sintetizar proteínas y transportarlas a las partes distales del axón. Existe también la posibilidad de que algunos cuadros tóxicos y metabólicos afecten de manera uniforme a los axones en todo su trayecto o alteren el transporte anterógrado del axón, hasta la periferia; la deficiencia funcional sería proporcional al calibre y longitud de los axones bloqueados.

La destrucción de las neuronas del asta anterior o la raíz motora proximal origina una disolución gradual del nervio motor en su porción distal y en su vaina de mielina (forma de degeneración walleriana). La destrucción similar de la raíz dorsal provoca una degeneración walleriana segundaria, de las columnas posteriores de la médula, pero no del nervio sensitivo periférico, porque las neuronas del ganglio de la raíz dorsal conservan la integridad de la porción distal del axón. En otras palabras, la destrucción de axones en cuestión de varios días suscita degeneración walleriana de toda la mielina en sentido distal al punto de lesión. La mielina se disgrega en bloques u ovoides que contienen fragmentos de axones (cámaras de digestión de Cajal). Después los fragmentos de mielina se transforman, por acción de los macrófagos, en grasas neutras y ésteres de colesterol, y las células mencionadas los llevan a la corriente sanguínea.

Algunas enfermedades afectan de modo predominante a la neurona y no al axón y ocasionan una *neuronopatía* motora o sensitiva. En el primer caso, el cuadro patológico afecta la neurona del asta anterior (enfermedad de motoneurona o neuronopatía motora) y en el segundo se destruye la neurona del ganglio sensitivo (ganglionopatía). Como fenómeno siguiente se degeneran las fibras nerviosas respectivas.

Estas reacciones patológicas se comprenden con mayor facilidad si se consideran ciertos aspectos de la estructura citoesquelética, y la función de las células nerviosas y sus axones. Los axones contienen neurofilamentos y microtúbulos orientados en sentido longitudinal, separados pero interconectados por puentes cruzados. Su función principal consiste en transportar sustancias desde el cuerpo de la célula nerviosa hacia el axón terminal (transporte anterógrado) y desde el axón distal de regreso hacia el cuerpo celular (transporte retrógrado). Por lo tanto, cuando se secciona el axón, los organelos no pueden transmitirse hacia la parte distal de éste, con la finalidad de renovar la membrana y los sistemas de neurotransmisores. Por medio del transporte axónico retrógrado, los cuerpos celulares reciben señales para incrementar su actividad metabólica y producir factores del crecimiento y otros materiales necesarios para la regeneración axónica. En una forma no conocida

del todo, el axón crea un entorno local que permite a la célula de Schwann conservar la integridad de la vaina de mielina adyacente. La pérdida de tal señal trófica permite la disolución de la vaina, pero no de toda la célula de Schwann.

Se observan también cambios histopatológicos característicos en el pericarión de la neurona llamados *cromatólisis* o *reacción axónica* que son consecuencia de la interrupción. Dichos cambios retrógrados comprenden la turgencia del citoplasma celular y la marginación y la disolución de la sustancia de Nissl. El punto importante en este caso es que a pesar de los cambios destructivos de las fibras nerviosas, las neuronas, sin importar las alteraciones en su imagen histológica, quedan intactas y reactivas.

En la desmielinización segmentaria, la recuperación del funcionamiento puede ser rápida porque el axón intacto, aunque denudado, requiere sólo remielinizarse. Los segmentos internodales recién formados son más delgados de lo normal y de longitud variable. En cambio, con la degeneración walleriana o axónica la recuperación es más lenta y a menudo requiere meses o hasta un año o más, ya que primero debe regenerarse el axón y a continuación reconectarse con el músculo, órgano sensitivo, vaso sanguíneo, u otros, antes de recuperar su función. Cuando el axón regenerado se mieliniza, los segmentos internodales son inapropiadamente cortos y sólo se restituye un internodo antiguo por cada tres o cuatro nuevos. La desmielinización y la remielinización recurrentes producen formaciones en "bulbo de cebolla" y aumento de tamaño de los nervios, resultado de la proliferación de las células de Schwann y los fibroblastos que rodean al axón y su vaina delgada de mielina. Si se destruyen las neuronas es imposible que se recupere la función, salvo por la regeneración colateral a partir de axones de neuronas intactas.

En muchas circunstancias extremas, la interrupción de un nervio por corte o destrucción franca hace que se pierda la continuidad y ésta no se restablezca. Los filamentos axónicos en regeneración siguen trayectos aberrantes y, con la formación de cicatrices fibroblásticas en el extremo de la porción central del nervio seccionado, crean un seudoneuroma.

Estas relativamente escasas reacciones patológicas no permiten distinguir, por sí mismas, entre las 100 o más enfermedades de los nervios periféricos; empero, cuando se consideran en relación con los efectos selectivos de diversos tipos y tamaños de fibras, la topografía de las lesiones y la evolución del proceso respecto del tiempo, es posible establecer un grupo de criterios por medio de los cuales se diferencian muchos trastornos. Más aún, la identificación de tales reacciones básicas del nervio asume gran importancia en la revisión del material patológico obtenido para biopsia o necropsia.

Existen también cambios patológicos especiales, no de naturaleza neural específica, que caracterizan a ciertas anomalías del sistema nervioso periférico. Comprenden cambios inflamatorios o vasculares o depósito de material en el intersticio del nervio. Por ejemplo, en caso de polineuritis desmielinizante aguda del tipo de Guillain-Barré, se observan infiltraciones endoneurales de linfocitos, células plasmáticas y otras células mononucleares en las raíces, ganglios sensitivos y simpáticos y nervios; muchas veces los infiltrados y la destrucción de la mielina tienen una distribución perivenosa. En caso de poliarteritis nodosa, los datos dominantes son panarteritis necrosante característica, con oclusión trombótica de los vasos e infarto focal de los nervios periféricos y, menos a menudo, con rotura de los vasos y hemorragia hacia los nervios. El aspecto distintivo de la polineuropatía amiloide adquirida es el depósito de esta sustancia en el tejido conjuntivo endoneural y las paredes de los vasos con afección de las fibras nerviosas de manera secundaria por efecto tóxico. En una de las polineuropatías hereditarias de la infancia, los axones están aumentados de tamaño por acumulaciones de neurofilamentos muy ajustados entre sí. La polineuropatía diftérica se caracteriza por el carácter predominantemente desmielinizante del cambio de las fibras nerviosas, la localización de este cambio en las raíces y ganglios sensitivos y alrededor de todos ellos, la evolución subaguda y la falta de reacción inflamatoria. Otras polineuropatías (paraneoplásicas, nutricionales, porfíricas, arsenicales y urémicas) son simétricas desde el punto de vista topográfico, y todas representan formas de degeneración axónica, pero en la actualidad no se pueden distinguir entre sí por medios histopatológicos. Diversas neuropatías se caracterizan por el depósito de anticuerpos y complemento en la vaina de mielina o en elementos del axón. Los cambios mencionados se pueden demostrar por medio de técnicas inmunohistopatológicas.

En cuanto a la patología de las *mononeuropatías*, los conocimientos son también incompletos. Se entienden la compresión del nervio o raíces nerviosas que produce isquemia local o segmentaria, el estiramiento violento y el desgarro de éste, y se han reproducido sus cambios patológicos de manera experimental. Algunos casos se explican por infiltración tumoral y vasculitis con infarto isquémico del nervio. De las infecciones y granulomas localizados de nervios únicos, sólo la lepra, el sarcoide y el herpes zoster son estados lesivos identificables. En el caso de la mayor parte de las mononeuropatías agudas, todavía no se han definido los cambios patológicos, puesto que suelen ser estados benignos y reversibles que no ofrecen oportunidad para el examen patológico completo.

SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD NERVIOSA PERIFÉRICA

Existe un número de síntomas y signos motores, sensitivos, reflejos, vegetativos y tróficos que son más o menos típicos de la enfermedad nerviosa periférica. Su agrupamiento en síndromes basados en sus aspectos temporales y topográficos ha sido de utilidad para el diagnóstico clínico. Los perfiles topográficos se muestran en detalle en el apartado de "Atención del paciente con neuropatía periférica". En este apartado se describen los síntomas primarios de la enfermedad de nervios periféricos.

Perturbación de la función motora La perturbación o deterioro persistente de la función motora en el curso de días, semanas o meses en un perfil topográfico que abarca nervios periféricos denota desmielinización segmentaria, interrupción axónica o destrucción de motoneuronas. El grado de debilidad es proporcional al número de axones o motoneuronas afectados, aunque el dolor y la pérdida cinestésica pueden agravar la deficiencia funcional.

Las *polineuropatías* se caracterizan casi siempre por distribución simétrica de la debilidad o la parálisis. En caso de lesión axónica difusa, hay afección más temprana y más grave de músculos de pies y piernas, que de manos y antebrazos. En las formas menos graves de axonopatía hay ataque sólo de pies y piernas. Los últimos en presentar alteraciones son los músculos del tronco y del cráneo y sólo en casos graves; ello representa el perfil "que depende de longitud" de la degeneración axónica. Las neuropatías nutricionales, metabólicas y tóxicas asumen el perfil axónico de predominio distal, que es el más común. Los cambios patológicos en tales casos comienzan en las zonas más distales de los nervios más gruesos y largos, y avanzan junto con las fibras afectadas hacia sus pericariones (neuropatía de muerte retrógrada o "axonopatía distal").

El perfil típico de predominio distal no aparece en las neuropatías inflamatorias desmielinizantes agudas y crónicas, en las que la naturaleza multifocal de las lesiones y el bloqueo de la conducción eléctrica origina debilidad de músculos proximales de extremidades y de cara antes de que muestren afección las partes distales, o al mismo tiempo que ellas. Otra excepción del perfil de debilidad de predominio distal es la porfiria, cuadro axónico en que puede haber sobre todo debilidad proximal.

Otro perfil característico de debilidad neuropática es aquél en que muestran afección todos los músculos de las extremidades,

tronco y cuello, y a menudo incluye parálisis de músculos de la respiración. El ejemplo más conocido es el síndrome de Guillain-Barré (SGB). Entre las causas menos frecuentes de dicho cuadro de *parálisis generalizada* figuran difteria, parálisis por garrapatas y algunas polineuropatías tóxicas. Si la persona muere, habitualmente lo hace por insuficiencia respiratoria.

Una *parálisis* de predominio *bibraquial* es una presentación poco frecuente de una enfermedad neuropática, pero puede ocurrir en las polineuropatías inflamatorias-desmielinizantes así como en el síndrome de Sjögren, en las neuropatías inmunitaria crónica o paraneoplásica, neuropatía por plomo, enfermedad de Tangier y como una neuritis braquial familiar. (Una causa más frecuente de parálisis bibraquial es el ataque de las propias neuronas motoras, de manera específica la enfermedad del sistema motor que se expuso en la página 939 o una lesión central en la médula cervical que daña las mismas neuronas.) La *paraparesia* no es típica de las polineuropatías generalizadas, pero puede observarse con infecciones e inflamaciones de la cola de caballo, como sucede en la enfermedad de Lyme, citomegalovirus, herpes simple e infiltraciones neoplásicas de las raíces nerviosas. Las parálisis bifaciales y de otros nervios craneales son más factibles en el SGB, con invasión neoplásica y también con trastornos del tejido conjuntivo, infecciones por HIV y virus del herpes, sarcoidosis, enfermedad de Lyme o una de las raras neuropatías metabólicas (Refsum, Bassen-Kornzweig, Tangier y Riley-Day). Todo lo referente a ellas se expone en el capítulo 47, en el apartado de enfermedades de los pares craneales, y en los capítulos respectivos sobre infecciones y afecciones metabólicas del sistema nervioso.

La atrofia de músculos débiles o paralizados es muy característica de enfermedades de motoneurona o axón motor. Evoluciona con lentitud en el curso de meses y su grado es proporcional al número de fibras motoras dañadas. El punto máximo de atrofia por desnervación se produce en 90 a 120 días y disminuye 75 a 80% el volumen muscular. La atrofia también puede ser consecuencia de desuso; se produce en el curso de semanas, pero por sí misma no reduce más de 25 a 30% el volumen muscular. Por esta razón, la atrofia no coincide con la parálisis aguda ni muestra con ella correspondencia y son poco notables las neuropatías desmielinizantes agudas en las que la fibra nerviosa muestra una afección relativamente menor que la observada en la mielina. En las neuropatías axónicas crónicas, los grados de parálisis y atrofia tienden a ser correspondientes. Por último, sobrevienen degeneración y pérdida de las fibras musculares desnervadas. Este proceso se inicia en un lapso de seis a 12 meses; tras el paso de tres a cuatro años se degenera la mayor parte de las fibras desnervadas. Si hay reinervación en plazo de un año, también existe la posibilidad de que se restablezcan la función motora y el volumen muscular.

Reflejos tendinosos La norma invariable es que la disminución o desaparición de los reflejos tendinosos son signos de enfermedad de nervio periférico (la excepción es la arreflexia en el choque espinal descrito en el cap. 44). Sin embargo, en las *neuropatías de fibras finas* algunas veces se conservan los reflejos tendinosos incluso con extraordinaria pérdida de la percepción de estímulos dolorosos y térmicos y de la función autónoma. Tal discrepancia es atribuible al hecho de que el arco aferente de los reflejos tendinosos utiliza las gruesas fibras mielínicas que se originan en los husos musculares. Por lo contrario, en las neuropatías que afectan las fibras de mayor diámetro mielínicas, los reflejos tendinosos disminuyen en fase temprana y sin proporción con la debilidad. La lentificación de la conducción en las fibras sensitivas también puede abolir el reflejo al dispersar la andanada aferente de impulsos iniciada por la percusión del tendón. Suele haber concordancia entre la arreflexia y la pérdida de los sentidos propioceptivo y de posición articular, es decir, las gruesas fibras nerviosas que provienen de los aferentes husales son del tipo y calibre que las que median tales formas de la sensación. Además, la pérdida de las funciones sensitivas que dependen de estas gruesas fibras en presencia de reflejos no afectados supone la participación de las proyecciones centrales de neuronas de ganglios sensitivos, es decir, una lesión en las columnas posteriores de la médula. La pérdida regional de un reflejo es casi siempre signo de alguna radiculopatía.

Hipoestesia (véanse también las páginas 138 a 142) Casi todas las polineuropatías atenúan las funciones motoras y sensitivas, pero el ataque puede ser mayor en las primeras que en las segundas. En muchas de las neuropatías de origen tóxico y metabólico la hipoestesia es mayor que la debilidad, en tanto que en la neuronopatía sensitiva no hay déficit motor. A diferencia de ello, en el síndrome de Guillain-Barré la parálisis es más notable que la hipoestesia. Las diferencias anteriores se detallan en las descripciones de enfermedades de nervios periféricos individuales en las últimas secciones de este capítulo.

En las polineuropatías se afecta la sensibilidad en forma simétrica en los segmentos distales de las extremidades y, con mayor grado, en las extremidades pélvicas que en los brazos. En casi todos los tipos disminuyen o incluso desaparecen todas las modalidades sensitivas (tacto-presión, dolor y temperatura, sentidos vibratorio y de posición articular), aunque puede haber deterioro de una modalidad sin guardar proporción con las demás o deficiencia de la sensación superficial, mayor que la de la profunda. El sentido vibratorio suele mostrar mayor afección que el de la posición y el táctil. En casos extremos, conforme empeora la neuropatía, se extiende la hipoestesia desde las porciones distales a las más proximales de las extremidades y al final a la cara anterior del abdomen, el tórax y la cara. El clínico puede pensar de forma equívoca que el perfil en "escudo" de hipoestesia en el abdomen y el tórax en una neuropatía axónica grave corresponde al nivel sensitivo de una lesión medular. Otra forma característica de hipoestesia abarca el tronco, la piel cabelluda y la cara, y es el perfil de la ganglionopatía sensitiva, que es consecuencia de ataque simultáneo de porciones distales y proximales del nervio sensitivo.

El perfil contrario al de la gruesa fibra sensitiva puede observarse en algunas enfermedades, en particular la pérdida de la sensación de dolor y temperatura con conservación o menor ataque de los sentidos de tacto-presión, vibración y posición. El cuadro anterior se asemeja a la perturbación sensitiva disociada propia de la siringomielia (págs. 140 y 1084). En algunos tipos de polineuropatía se puede reconocer sobre todo en la región lumbosacra (conocida de modo original como "siringomielia lumbosacra"). Dicha disociación *seudosiringomiélica* de la sensación puede extenderse a brazos, tronco o incluso superficies craneales. Thévenard fue el primero en dudar de su origen medular y en la actualidad suele aceptarse que muchos de los casos de ese tipo provienen de neuropatías hereditarias o algunas de tipo sensitivo adquiridas de fibras finas (amiloidosis, toxinas como quimioterápicos, ausencia congénita del dolor, síndrome de Riley-Day y enfermedad de Tangier). De modo excepcional, como ocurrió en una de las familias que estudiaron Adams y colaboradores, pueden perderse todas las formas de sensación del cuerpo, en tanto que se preservan la fuerza motora y las funciones vegetativas. Más a menudo, la *pérdida universal de la sensibilidad* se atribuye a una anomalía adquirida que afecta los ganglios sensitivos (neuropatía sensitiva). Casi siempre éste es un síndrome paraneoplásico, pero puede deberse también a una enfermedad tóxica o inmunitaria (p. ej., enfermedad de Sjögren, esclerodermia).

Parestesias, dolor y disestesias Estos síntomas sensitivos se describieron en el capítulo 9. Son en particular intensos en las manos y los pies. Para describirlos los pacientes han recurrido a las expresiones "alfilerazos", punzadas, hormigueo, pinchazos, toques eléctricos o una sensación "como la que se percibe después de usar novocaína". En algunas neuropatías sensitivas las parestesias y la insensibilidad son los únicos signos demostrables y no se observa hipoestesia objetiva. Algunas neuropatías provocan dolor que el individuo describe algunas veces como ardoroso, sordo, penetrante y cortante u opresivo y, en ocasiones, se asemeja a los dolores fulgurantes de

la tabes dorsal. Es frecuente la perversión de la sensibilidad (alodinia), por ejemplo hormigueo, ardor o dolor terebrante consecutivos a estímulos táctiles. Bajo estas condiciones, un estímulo determinado causa no sólo una sensación aberrante, sino también una que se refiere y persiste después de suprimir el estímulo. Como se mencionó en las páginas 118 y 133, la reacción del paciente parece indicar hipersensibilidad ("hiperestesia"), pero más a menudo está elevado en realidad el umbral de la sensibilidad y sólo están exageradas la experiencia o la reacción sensitivas (*hiperpatía*).

Las parestesias y las disestesias dolorosas son en especial frecuentes en algunos tipos de neuropatías de origen diabético, alcohólico-nutricional y amiloide. Afectan de manera predominante los pies ("ardor en pies") y con menor frecuencia las manos. En el herpes zoster se circunscriben a algunas regiones precisas del cuerpo. Pueden ser el signo sobresaliente en algunos casos de neuropatía diabética y otros tipos de neuropatía vascular y en una neuropatía sensitiva bastante común de causa desconocida en ancianos. Una forma en particular intensa de dolor quemante distingue a la *causalgia*, secundaria a lesión parcial (por lo regular traumática) de los nervios cubital, mediano, tibial posterior, peroneo o en ocasiones algún otro nervio (págs. 120 y 1172).

No se ha aclarado el mecanismo de las disestesias térmicas y dolorosas. Se ha presupuesto que la pérdida de grandes fibras de tacto y presión desinhibe a las células nerviosas receptoras del dolor en las astas dorsales de la médula espinal. Un argumento en contra de esta explicación es la falta de dolor en caso de ataxia de Friedreich, en la cual se degeneran las neuronas de mayor tamaño y sucede también así en ciertas polineuropatías puramente sensitivas en las que sólo se pierde la percepción de los estímulos táctiles (grandes fibras). Una explicación más probable, que encuentra apoyo en los registros microneurográficos después de liberar la compresión con torniquete, consiste en que el dolor disestésico es resultado de descargas ectópicas autógenas que se originan en muchos sitios a lo largo de las fibras nerviosas nociceptivas sobrevivientes intactas o en regeneración o en sus receptores terminales. En contraste con el dolor disestésico, se ha postulado que el dolor profundo del tipo de la ciática o la neuritis braquial (dolor del tronco nervioso) se activan por la irritación de las terminaciones normales (*nervi nervorum*) en las vainas de los propios troncos nerviosos (Asbury y Fields). Estas consideraciones se analizan en el capítulo 8.

Ataxia sensitiva y temblor La base de la ataxia de la marcha y de los movimientos de las extremidades, como se describió en el capítulo 9, es la desaferentación propioceptiva con retención de un grado razonable de la función motora. Es probable que el origen de la ataxia sea la disfunción de las fibras espinocerebelosas de los nervios periféricos. Algunas de las ataxias más graves de este tipo se observan en la ganglionopatía sensitiva, como se comenta más adelante.

La ataxia sin debilidad es un signo característico de la tabes dorsal, que es un ataque puro de raíces posteriores, pero este síndrome puede aparecer casi de forma idéntica en la polineuropatía de origen diabético que afecta raíces posteriores y también nervios (seudotabes diabética) y en una variante del síndrome de Guillain-Barré (síndrome de Fisher) y también en algunas neuropatías sensitivas (ganglionopatías). La ataxia en algunos casos es igual a la que ocasiona la enfermedad cerebelosa, pero no se identifican otros signos de disfunción cerebelosa como disartria y nistagmo. En las neuropatías sensitivas crónicas con signos atáxicos se tornan del todo ineficaces todos los movimientos (aunque potentes) por acción de la hipoestesia profunda. Una de las características de la marcha atáxica sensitiva (tabética) es el movimiento de las extremidades pélvicas brusco, "con golpeteo" de los pies y agitación. La pérdida de la propiocepción también puede originar pequeños movimientos fluctuantes de los dedos en extensión, los llamados "dedos danzarines" o *seudoatetósicos*.

En algunas fases de una polineuropatía también puede aparecer un temblor de acción de frecuencia rápida. Shahani y colaboradores presuponen que proviene de la pérdida de impulsos de entrada que llegan de las aferentes de husos musculares. La corticoterapia intensifica este temblor rápido. Una forma en particular intensa de temblor más lento se combina con torpeza de movimientos en algunas neuropatías que afectan gruesas fibras aferentes, especialmente en la polineuropatía por glucoproteína (MAG) vinculada con antimielina y autoinmunitaria, y en algunos casos de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). Durante la acción el temblor es en ocasiones notorio, al grado de simular el temblor de intención de las enfermedades cerebelosas.

Deformidad y cambios tróficos En cierto número de polineuropatías crónicas se deforman los pies, manos y columna vertebral. Esto tiende a suceder con mayor frecuencia cuando la enfermedad se inicia durante la infancia. Austin señaló que hay deformidad de los pies en 30% de los pacientes con polineuropatía hipertrófica hereditaria y curvatura de la columna vertebral en 20%. Al principio de la vida, los pies se ven forzados a una posición de talipes equino (desviación plantar) a causa de la debilidad desproporcionada de los músculos pretibiales y peroneos y la acción de los músculos de la pantorrilla sin ninguna oposición. La parálisis atrófica de los músculos intrínsecos del pie permite que los extensores largos de los dedos produzcan dorsiflexión de las falanges proximales y que los flexores largos acorten el pie, eleven el arco y pongan en flexión a las falanges distales. La consecuencia es el *pie en garra* o pie cavo (con arcos altos) cuando el cuadro es menos grave. Los cambios en el pie son indicadores diagnósticos útiles de que alguna enfermedad neuromuscular surgió en la niñez temprana o durante el desarrollo intrauterino. La mano congénita en garra tiene origen similar. Al principio de la infancia, el debilitamiento desigual de los músculos paravertebrales en ambos lados de la columna produce cifoescoliosis.

Cabe considerar a la distrofia muscular por desnervación como la perturbación distrófica principal, que es consecuencia de interrupción de los nervios motores. Sin embargo, surgen también otros cambios más. En particular, la analgesia de partes distales crea susceptibilidad a quemaduras, úlceras por presión y otras formas de lesión que se infectan con facilidad y tardan en curar y sanar. En una extremidad sin sensación e inmóvil, la piel se vuelve tensa y brillosa, las uñas se curvan y presentan surcos y se engruesa el tejido subcutáneo ("cambios tróficos"). En la zona desnervada disminuye la proliferación capilar. Si hay interrupción de las fibras autónomas, la extremidad está caliente y rosada. Las lesiones repetidas y las infecciones osteomielíticas y subcutáneas crónicas pueden causar pérdida indolora de dedos y formación de úlceras plantares (*mal perforante del pie*). Los anteriores constituyen los signos notables de la forma recesiva de neuropatía sensitiva hereditaria y los autores los han observado también en las formas dominantes. En la tabes dorsal y la siringomielia y en algunas polineuropatías familiares y otras de tipo crónico, las articulaciones insensibles, es decir, que no perciben dolor, pueden deformarse al principio y después desintegrarse en un proceso llamado artropatía de Charcot (articulación de Charcot), si se someten a traumatismos crónicos.

No se ha dilucidado la patogenia de los cambios tróficos. Además de la analgesia, un factor crítico puede ser la regulación nerviosa inapropiada de los vasos distales, que interfiere con las reacciones tisulares normales a los traumatismos y las infecciones. Ali y colaboradores relacionaron la formación de úlceras con la pérdida de fibras C, que median el dolor y los reflejos vegetativos. Sin embargo, las extremidades paralizadas, incluso en caso de histeria, se encuentran a menudo frías, tumefactas y pálidas o azules. Éstos son tal vez efectos secundarios por desuso, como señalaron desde hace mucho Lewis y Pickering. Se han inducido eritema y edema, dolor quemante y sensaciones de frío mediante irritación de los nervios periféricos, en particular de las fibras C y A delta, como se expone en el capítulo 8.

Trastornos vegetativos La anhidrosis e hipotensión ortostática, las dos manifestaciones más frecuentes de la disfunción vegetativa,

pueden ser aspectos de primera importancia de ciertos tipos de polineuropatía. Ocurren más a menudo en la amiloidosis y otras polineuropatías hereditarias de pequeñas fibras, las polineuropatías diabéticas y diversos tipos congénitos. Por añadidura, son aspectos centrales de una polineuropatía vegetativa aguda pura llamada *pandisautonomía* (Young, Adams y col., Low y col.) y pueden ser signos característicos del síndrome de Guillain-Barré. En el capítulo 26 y más adelante en este capítulo se describen estos trastornos con detalle.

Otras manifestaciones de las parálisis vegetativas son pupilas no reactivas de tamaño pequeño o intermedio que suelen ser sensibles a ciertos fármacos (págs. 241 y 462), falta de sudor, lágrimas y saliva, impotencia sexual, esfínteres de vejiga e intestino débiles con retención urinaria o incontinencia por reflujo, y debilidad y dilatación del esófago y colon. Como resultado de la disfunción vagal y parasimpática de otro tipo, desaparece la variabilidad normal del latido cardiaco con la respiración (arritmia sinusal) y puede haber íleo paralítico o falta de coordinación del peristaltismo, así como aclorhidria e hiponatremia. Algunas de estas anomalías se encuentran en las polineuropatías diabética y amiloide. En general, estos trastornos vegetativos se correlacionan con degeneración de las fibras amielínicas en los nervios periféricos.

En cualquier neuropatía con afección de nervios sensitivos se pierde la función autónoma en las mismas zonas de la hipoestesia. La aseveración anterior *no se aplica a enfermedades radiculares* porque las fibras autónomas se incorporan a los nervios raquídeos en un punto más distal. Los cambios en la sudación y la corriente sanguínea de la piel se pueden conocer por diversas pruebas especiales que se describen en el capítulo 26.

Fasciculaciones, calambres y espasmos (véase también el cap. 55) Las fasciculaciones y los calambres, a pesar de ser frecuentes, no son de manera típica los signos más notables de muchas polineuropatías, y en este sentido se observa diferencia en relación con las enfermedades de neurona del asta anterior, de las que constituyen signos importantes. Sin embargo, hay excepciones. La compresión radicular crónica puede originar fasciculaciones o espasmos dolorosos en los músculos inervados. Algunas veces se observa un estado de polineuropatía motora leve que, tras la recuperación, deja los músculos en un estado que se conoce de manera variable como miocimia, actividad muscular continua y neuromiotonía (caps. 45 y 54). Todos los músculos afectados se ondulan y estremecen y, en ocasiones, experimentan calambres. El empleo de los músculos incrementa esta actividad y se observa una reducción de su eficiencia, que el paciente percibe como rigidez y pesantez. En algunos casos esto constituye al parecer la totalidad del síndrome neuropático y se alivia de modo satisfactorio con carbamacepina o fenitoína. Otros fenómenos relacionados de manera estrecha son los espasmos o movimientos involuntarios de los dedos de los pies y los propios pies. Estos últimos, que Spillane y colaboradores designaron como síndrome de las piernas dolorosas y los dedos de los pies en movimiento, se atribuye según Nathan a descargas ectópicas de las raíces sensitivas, los ganglios o los nervios que inducen dolor y movimientos organizados. Ésta es una causa del síndrome de inquietud de piernas por la noche y el tipo más frecuente es idiopático y no se acompaña de signos de enfermedad de nervio periférico. Otros mecanismos posibles son transmisión cruzada efáptica, hiperactividad segmentaria por desaferentación y gemación neuronal y reinervación. En otros casos más, la actividad muscular induce posturas extrañas o movimientos lentos de contorsión, que Jankovic y van der Linden han comparado con la distonía. Aún no se ha podido definir la fisiopatología precisa de estas actividades al parecer asincrónicas espontáneas de las neuronas motoras. En vez de producir una descarga breve de potenciales de acción en el músculo, la estimulación de un nervio motor tiene como resultado una serie prolongada o dispersa de potenciales que duran varios cientos de milisegundos. Es evidente que los axones ramificados que participan en la inervación colateral tienen una polarización inestable que puede durar años.

ATENCIÓN DEL PACIENTE CON NEUROPATÍA PERIFÉRICA

En este campo, el clínico afronta varios problemas: a) corroborar la existencia de enfermedad del sistema nervioso periférico; b) diferenciar por medio de estudios clínicos cuál de los principales síndromes topográficos representa; c) decidir si el problema posee una naturaleza predominante motora o sensitiva o de tipo mixto, y si el asiento principal de la afección es la vaina de mielina o el axón, y d) definir la evolución cronológica de la enfermedad. En conjunto, los signos anteriores restringen en gran medida las posibilidades diagnósticas y permiten conocer la alteración primaria y su posible tratamiento.

Perfiles topográficos y clínicos de neuropatías (cuadro 46-1)

Desde el comienzo, el clínico debe decidir si los signos neurológicos corresponden a alguno de los conjuntos sindrómicos siguientes:

1. Polineuropatía.
2. Radiculopatía o polirradiculopatía.
3. Neuronopatía (motora o sensitiva).
4. Mononeuropatía.
5. Mononeuropatías múltiples (mononeuropatía o mononeuritis múltiple).
6. Plexopatía (ataque de múltiples nervios en un plexo).

En el capítulo 9 se formulan algunos comentarios sobre dichos perfiles, pero a continuación se repiten los hechos más importantes:

En la *polineuropatía*, proceso generalizado que ataca los nervios periféricos, es relativamente simétrica la debilidad desde el principio y evoluciona en ambos lados; hay arreflexia en las zonas afectadas, pero sobre todo en el tarso; los síntomas de déficit sensitivo y sensaciones son más notables en sentido distal y en los pies antes que en las manos, en muchos casos.

La *polirradiculopatía*, enfermedad de múltiples raíces raquídeas, difiere de la polineuropatía en que los signos neurológicos son asimétricos y con una distribución errática; por ejemplo, pueden ser proximales en una extremidad y distales en otra. En todos los casos, la debilidad y las zonas de hipoestesia pueden explicarse sólo con base en el ataque de una o más raíces. Un signo frecuente es el dolor en la distribución sensitiva de las raíces. La *radiculopatía única* o sola, muy a menudo resultado de la compresión radicular por enfermedad de la columna espinal, se identifica por la presencia de dolor, cambios sensitivos, motores y reflejos sólo en la distribución de una raíz de nervios raquídeos. No siempre es posible diferenciarla de la mononeuropatía (véase adelante), y el clínico debe recurrir a una referencia o un conocimiento memorizado de los perfiles de inervación motora y sensitiva de cada uno. (Conviene que el lector consulte las figs. 9-1 a 9-3.) De mayor utilidad es que la hipoestesia se circunscriba a algunos de los dermatomas, pero también se observa que hay superposición adecuada entre dermatomas contiguos, de tal forma que es muy difícil diferenciar el perfil de ese tipo. Más adelante se mencionan algunos de los perfiles específicos de la debilidad que surgen de una mononeuropatía, en comparación con los observados en una radiculopatía.

En la *neuropatía sensitiva* las neuronas ganglionares y no los nervios sensitivos periféricos son asiento predominante del ataque; ello da lugar a síntomas y signos de hipoestesia y distribución proximal y distal que incluye la piel cabelluda, el tórax, el abdomen

y los glúteos y también las extremidades; un signo acompañante frecuente es la ataxia sensitiva. No hay debilidad, pero los movimientos pueden ser torpes como consecuencia de la ataxia sensitiva. La *neuronopatía motora* es en esencia el cuadro contrario, esto es, un trastorno de neuronas del asta anterior que origina debilidad, fasciculaciones y atrofia de distribución más amplia y, en consecuencia, no es propiamente un trastorno de los nervios periféricos.

La *mononeuropatía* es la forma mejor circunscrita de enfermedad de un nervio periférico. Se manifiesta por debilidad e hipoestesia en el territorio de un solo nervio periférico. Algunos signos específicos permiten diferenciar una neuropatía de una radiculopatía; por ejemplo, la debilidad de la dorsiflexión y eversión del pie podría atribuirse al nervio ciático poplíteo externo o a la raíz del nervio L5; sin embargo, hay ataques de la inversión del pie inervado por el nervio tibial anterior sólo en las lesiones de la raíz L5. La distribución de la hipoestesia también es útil para diferenciar los dos cuadros; por ejemplo, en el caso mencionado, la región del cambio sensitivo que corresponde a la raíz L5 se extiende en sentido ascendente a la rodilla en la cara anterior de la porción anterior de la pierna, en tanto que termina en un tramo limitado por arriba del tobillo en el caso de lesión del nervio ciático poplíteo interno (consúltese los mapas sensitivos de las páginas 129, 130, y 132). Algunas veces es difícil diferenciar la acumulación de múltiples mononeuropatías, cuadro conocido como *mononeuritis múltiple*, de la polineuropatía, como se comenta más adelante.

Las *plexopatías* (braquial o lumbosacra) originan los perfiles más desconcertantes de ataque motor y sensitivo; afectan sólo a una extremidad, pero la pérdida motora, sensitiva y refleja no concuerda con un perfil de varias raíces o nervios vecinos. Por lo regular, la situación se esclarece si se conoce la inervación de los músculos afectados, en el plano del plexo.

La aparente complejidad de la enfermedad de nervios periféricos se simplifica en grado notorio cuando se sabe que en muy diversas enfermedades, cada una de las afecciones se manifiesta intrínsecamente por uno u otro patrones topográficos y sensorimotores descritos, razón por la cual las *características propias de cada neuropatía son las que definen los límites de las posibilidades etiológicas*.

En el análisis de una *polineuropatía* tiene utilidad adicional saber si el proceso posee un predominio motor con menor afección sensitiva (motor-sensitivo), o lo contrario (sensorimotor), o sólo sensitivo, motor o autónomo. La *evolución temporal* (cronológica) de la enfermedad también aporta datos útiles. Un cuadro de comienzo agudo (evolución rápida) casi siempre orienta el diagnóstico hacia una causa inflamatoria, inmunológica, tóxica o vascular. En el otro extremo, la polineuropatía que evoluciona en el curso de años denota una enfermedad hereditaria o, en raras ocasiones, una anormalidad metabólica. Muchas de las enfermedades de origen tóxico, nutricional y sistémico de nervios evolucionan en forma subaguda o son de naturaleza "crónica temprana" o subaguda y se manifiestan en el curso de semanas y meses. Además del señalamiento que el paciente hace de la evolución de los síntomas, signos como la atrofia muscular denotan proceso de duración relativamente larga, cuando menos de varios meses.

El diagnóstico etiológico de polineuropatía se facilita de modo adicional al determinar si los afectados de manera primordial son la vaina de mielina o el axón (*enfermedad desmielinizante* o *axonopatía*). Algunas veces, la exploración neurológica es suficiente para reconocer esta diferencia, pero se puede establecer con mayor precisión mediante el uso de estudios de conducción nerviosa y examen de aguja de los músculos por electromiografía (EMG). Este último estudio ayuda también a distinguir entre los trastornos primarios del músculo (miopatías) y los trastornos que son secundarios a desnervación o los que se deben a bloqueo neuromuscular. En consecuencia, los estudios eléctricos de nervio y músculo descritos en el capítulo 45 esclarecen el tipo de anormalidad en cada una de las categorías principales de enfermedad neuropática y aminoran en sumo grado el número de posibilidades diagnósticas. En unos cuantos casos, las anormalidades EMG son características lo suficiente para definir la neuropatía, por ejemplo la neuropatía motora desmielinizante crónica con bloqueo de conducción multifocal. Otros métodos de laboratorio útiles son: a) estudios bioquímicos para identificar estado metabólico, nutricional o tóxico; b) estudio del líquido cerebroespinal (incremento del nivel de proteínas y el número de células, que denota afección radicular o meníngea); c) biopsia de nervio y músculo; d) medición de inmunoglobulinas y anticuerpos antinerviosos que se vinculan con neuropatías que median mecanismos inmunitarios; e) métodos genéticos para detectar algunas de las neuropatías hereditarias; y f) biopsia de nervio.

Una vez determinado que el paciente tiene una afección de los nervios periféricos, y luego de valorar su patrón clínico y electrofisiológico y su evolución respecto del tiempo, debe intentarse la identificación de su naturaleza. Esto se logra con mayor facilidad si se adjudica el caso en cuestión a una de las categorías del cuadro 46-2, en el que se clasifican las enfermedades de los nervios periféricos de manera sindrómica, según sean su modo de evolución y presentación clínica. Una vez más, al definir el síndrome neuropático por sus características topográficas y cronológicas y por el predominio motor o sensitivo, quedan sólo unas cuantas entidades diagnósticas por considerar y se exponen en las secciones siguientes.

El empleo de los términos neuropatías *aguda*, *subaguda* y *crónica* debe explicarse. Por *aguda* se entiende la evolución de días y por *subaguda* la de semanas. La categoría *crónica* se divide en dos grupos: uno en el cual la neuropatía ha evolucionado durante meses o unos cuantos años y otro en que la evolución se extiende por varios años, en cuyo caso muchas anomalías son resultado de un origen genético. Hay que insistir en que estas propiedades cronológicas, junto con las características topográficas, constituyen los factores determinantes en la clasificación y definición de una neuropatía.

Las enfermedades de los nervios periféricos se consideran de manera más amplia en la monografía de dos volúmenes *Peripheral neuropathy* que editaron Dyck y colaboradores. Se recomiendan también otras monografías más concisas sobre este tema, como la de Schaumburg y colaboradores y la de Asbury y Thomas y el atlas sobre la patología del nervio periférico que en fecha reciente publicó King.

SÍNDROME DE PARÁLISIS MOTORA AGUDA CON TRASTORNO VARIABLE DE LAS FUNCIONES SENSITIVA Y VEGETATIVA

Diversas diferencias sutiles separan a las polineuropatías que pertenecen a esta categoría: a) polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o axónica (SGB), b) polineuropatías vasculíticas, c) porfiria, d) ciertas polineuropatías tóxicas y e) polineuropatías sensitivas y vegetativas agudas. De estas diversas enfermedades polineuropáticas agudas, el síndrome desmielinizante de Guillain-Barré, a causa de su frecuencia y gravedad, es el que más atención del médico exige.

Síndrome de Guillain-Barré (síndrome de Landry-Guillain-Barré-Strohl, polineuropatía inflamatoria aguda, AIDP)

El cuadro agudo mencionado, que tiene las siglas SGB, es la causa más frecuente de parálisis generalizada aguda o subaguda. (En algún momento rivalizó en frecuencia con la poliomielitis.) Surge en todas las partes del mundo y en todas las estaciones, y ataca a niños y adultos de todas las edades de uno y otro sexos. Una a tres semanas (a veces más) antes de que surjan los síntomas neuropáticos aparece una infección de vías respiratorias o gastrointestinales leve en 60% de los casos. Como dato típico, hay una infección

Cuadro 46-1
Acciones de los principales músculos y las raíces que los inervan[a]

ACCIÓN EVALUADA	RAÍCES	NERVIOS	MÚSCULOS
PARES CRANEALES			
Cierre de ojos, contracción de labios, descubrimiento de dientes	Séptimo par craneal	Facial	Orbicular de los párpados Orbicular de la boca
Elevación de párpados y movimiento de ojos	Tercero, cuarto y sexto pares craneales	Oculomotor, troclear y abducente	Elevador de párpados, músculos extraoculares
Cierre y abertura del maxilar inferior	Quinto par craneal	Rama motora del trigémino	Maseteros Pterigoideos
Protrusión de la lengua	Duodécimo par craneal	Hipogloso	Linguales
Fonación y deglución	Noveno y décimo pares craneales	Glosofaríngeo, vago	Músculos de paladar, laringe y faringe
Elevación de hombros, anteroflexión y flexión lateral de la cabeza	Undécimo par craneal y nervio cervical superior	Espinal	Trapecio, esternocleidomastoideo
BRAQUIAL			
Aducción del brazo en extensión	***C5***, C6	Plexo braquial	Pectoral mayor
Fijación de la escápula	C5, C6, C7	Plexo braquial	Serrato mayor
Comienzo de abducción del brazo	***C5***, C6	Plexo braquial	Supraespinoso
Rotación externa del brazo en flexión	***C5***, C6	Plexo braquial	Infraespinoso
Abducción y elevación del brazo hasta 90°	***C5***, C6	Nervio axilar (circunflejo)	Deltoides
Flexión del antebrazo y supinación	C5, C6	Musculocutáneo	Bíceps, braquial anterior
Extensión del antebrazo	C6, ***C7***, C8	Radial	Tríceps
Extensión (radial) de la muñeca	C6	Radial	Primer radial externo
Flexión del brazo semipronado	C5, ***C6***	Radial	Supinador largo
Aducción del brazo en flexión	C6, ***C7***, C8	Plexo braquial	Dorsal ancho
Supinación del antebrazo	C6, C7	Interóseo posterior	Supinador corto
Extensión de falanges proximales	***C7***, C8	Interóseo posterior	Extensor común de los dedos
Extensión de la muñeca (lado cubital)	***C7***, C8	Interóseo posterior	Cubital posterior
Extensión de la falange proximal del dedo índice	***C7***, C8	Interóseo posterior	Extensor propio del índice
Abducción del pulgar	***C7***, C8	Interóseo posterior	Abductores largo y corto del pulgar
Extensión del pulgar	***C7***, C8	Interóseo posterior	Extensores largo y corto del pulgar
Pronación del antebrazo	C6, C7	Nervio mediano	Pronador redondo
Flexión radial de la muñeca	C6, C7	Nervio mediano	Palmar mayor
Flexión de falanges medias	C7, ***C8***, T1	Nervio mediano	Flexor común superficial de los dedos
Flexión de falange proximal del pulgar	C8, ***T1***	Nervio mediano	Flexor corto del pulgar
Oposición del pulgar contra el meñique	C8, ***T1***	Nervio mediano	Oponente del pulgar

Extensión de las falanges medias de índice y dedo medio	C8, ***T1***	Nervio mediano	Primero y segundo lumbricales
Flexión de la falange terminal del pulgar	***C8***, T1	Nervio interóseo anterior	Flexor largo del pulgar
Flexión de la falange terminal del segundo y tercer dedos	C8, T1	Nervio interóseo anterior	Flexor profundo de los dedos
Flexión de falanges distales del anular y el meñique	C7, ***C8***	Cubital (ulnar)	Flexor profundo de los dedos
Aducción y oposición del meñique	C8, ***T1***	Cubital (ulnar)	Eminencia hipotenar
Extensión de las falanges medias del anular y el meñique	C8, ***T1***	Cubital (ulnar)	Tercero y cuarto lumbricales
Aducción del pulgar contra el segundo dedo	C8, ***T1***	Cubital (ulnar)	Aductor del pulgar
Flexión de la falange proximal del pulgar	***C8***, T1	Cubital (ulnar)	Flexor corto del pulgar
Abducción y aducción de dedos	C8, ***T1***	Cubital (ulnar)	Interóseos
CRURAL			
Flexión de cadera con posición de semiflexión	***L1***, ***L2***, L3	Femoral (crural)	Psoas iliaco
Flexión de cadera con posición de rotación externa	L2, L3	Femoral (crural)	Sartorio
Extensión de la rodilla	L2, ***L3***, ***L4***	Femoral (crural)	Cuadríceps crural
Aducción del muslo	***L2***, ***L3***, L4	Obturador	Aductores primero (mediano), tercero (mayor) y segundo (menor)
Abducción y rotación interna del muslo	***L4***, ***L5***, S1	Glúteo superior	Glúteo mediano
Extensión del muslo	***L5***, ***S1***, S2	Glúteo inferior	Glúteo mayor
Flexión de la rodilla	L5, ***S1***, S2	Ciático	Bíceps crural Semitendinosos Semimembranoso
Dorsiflexión del pie (medial)	***L4***, L5	Peroneo profundo (tibial anterior)	Tibial anterior
Dorsiflexión de dedos del pie (falanges proximal y distal)	***L5***, S1	Peroneo profundo (tibial anterior)	Extensores largo y corto de los dedos
Dorsiflexión del primer dedo	***L5***, S1	Peroneo profundo (tibial anterior)	Extensor largo del primer dedo del pie
Eversión del pie	L5, S1	Peroneo superficial (musculocutáneo de la pierna)	Peroneos laterales largo y corto
Flexión plantar del pie	***S1***, S2	Tibial posterior	Gemelos, sóleo
Inversión del pie	L4, ***L5***	Tibial posterior	Tibial posterior
Flexión de dedos del pie (falanges distales)	L5, ***S1***, ***S2***	Tibial posterior	Flexor largo de los dedos
Flexión de dedos del pie (falanges medias)	***S1***, ***S2***	Tibial posterior	Flexor corto de los dedos
Flexión del primer dedo (falange proximal)	S1, S2	Tibial posterior	Flexor corto del primer dedo
Flexión del primer dedo (falange distal)	L5, ***S1***, ***S2***	Tibial posterior	Flexor largo del primer dedo
Contracción del esfínter anal	S2, S3, S4	Pudendo	Músculos perineales

[a] En cursivas negras está indicada la raíz o raíces predominantes cuyas fibras se distribuyen en un músculo particular.

FUENTE: con autorización de Walton.

Cuadro 46-2
Principales síndromes neuropáticos y sus causas

I. Síndrome de parálisis motora aguda con trastorno variable de la función sensitiva y vegetativa
  A. Síndrome de Guillain-Barré (SGB; polineuropatía inflamatoria aguda; neuropatía autoinmunitaria aguda); véase también cuadro 46-3
  B. Forma axónica aguda del SGB
  C. Síndrome de neuropatía y neuronopatía sensitivas agudas
  D. Polineuropatía diftérica
  E. Polineuropatía porfírica
  F. Ciertas polineuropatías tóxicas (talio, triortocresilfosfato)
  G. Rara vez paraneoplásicos
  H. Neuropatía pandisautónoma aguda
  I. Parálisis por mordedura de garrapata
  J. Polineuropatía de las enfermedades graves
II. Síndrome de parálisis sensitivomotora subaguda
  A. Polineuropatías simétricas
    1. Estados deficitarios: alcoholismo (beriberi), pelagra, deficiencia de vitamina B_{12}, enfermedad digestiva crónica (cap. 41)
    2. Envenenamiento con metales pesados y solventes: arsénico, plomo, mercurio, talio, metil *n*-butilcetona, *n*-hexano, metilbromuro, óxido de etileno, organofosforados (TOCP, otros), acrilamida (cap. 43)
    3. Toxicidad por fármacos: isoniacida, etionamida, hidralacina, nitrofurantoína y nitrofurazonas relacionadas, disulfiram, disulfuro de carbono, vincristina, cisplatino, paclitaxel, cloranfenicol, fenitoína, piridoxina, amitriptilina, dapsona, estilbamidina, tricloroetileno, talidomida, clioquinol, amiodarona, agentes adulterados como L-triptófano
    4. Polineuropatía urémica (cap. 40)
    5. Polineuropatía inflamatoria subaguda
  B. Neuropatías asimétricas (mononeuropatía múltiple)
    1. Diabetes
    2. Poliarteritis nodosa y otras neuropatías angiopáticas inflamatorias (de Churg-Strauss, hipereosinófila, reumatoide, lúpica, granulomatosis de Wegener, vasculitis aislada del sistema nervioso periférico); véase también cuadro 46-3
    3. Crioglobulinemia mixta
    4. Síndrome de Sjögren y sequedad
    5. Sarcoidosis
    6. Neuropatía isquémica con enfermedad vascular periférica
    7. Enfermedad de Lyme
  C. Neuropatías sensitivas poco frecuentes
    1. Neuropatía sensitiva migratoria de Wartenberg
    2. Perineuritis sensitiva
  D. Enfermedad meníngea basada en la raíz nerviosa (polirradiculopatía)
    1. Infiltración neoplásica
    2. Infiltración granulomatosa e infecciosa: de Lyme, sarcoide
    3. Enfermedades espinales: espondilitis osteoartrítica
    4. Polirradiculopatía idiopática
III. Síndrome de polineuropatía sensitivomotora crónica
  A. Formas adquiridas menos crónicas
    1. Paraneoplásicas: carcinoma, linfoma, mieloma y otras lesiones malignas
    2. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)
    3. Paraproteinemias
    4. Uremia (en ocasiones subaguda)
    5. Beriberi (casi siempre subagudo)
    6. Diabetes
    7. Enfermedades del tejido conjuntivo
    8. Amiloidosis
    9. Lepra
    10. Hipotiroidismo
    11. Forma sensitiva benigna de los ancianos
  B. Síndrome de polineuropatía más crónica, formas producidas de manera genética (cuadro 46-6)
    1. Polineuropatías hereditarias de predominio sensitivo
      a. Neuropatía sensitiva mutilante dominante del adulto
      b. Neuropatía sensitiva mutilante recesiva de la infancia
      c. Insensibilidad congénita al dolor
      d. Otras neuropatías sensitivas hereditarias, entre ellas las acompañantes de las degeneraciones espinocerebelosas, síndrome de Riley-Day y síndrome de anestesia universal

Cuadro 46-2 (*continuación*)
Principales síndromes neuropáticos y sus causas

C. Polineuropatías hereditarias del tipo sensitivomotor mixto
1. Grupo idiopático
a. Atrofia muscular peronea (de Charcot-Marie-Tooth; CMT tipos I [desmielinizante] y II [axónica] y CMTX)
b. Polineuropatía hipertrófica de Dejerine-Sottas, formas del adulto y la infancia (CMT3)
c. Polineuropatía de Roussy-Lévy (CMT3)
d. Polineuropatía con atrofia óptica, paraplejía espástica, degeneración espinocerebelosa, retraso mental y demencia
e. Proclividad hereditaria a la parálisis por presión (NHPP)
2. Polineuropatías hereditarias con un trastorno metabólico reconocido (véase también cap. 37)
a. Enfermedad de Refsum
b. Leucodistrofia metacromática
c. Leucodistrofia de cuerpos globoides (enfermedad de Krabbe)
d. Adrenoleucodistrofia
e. Polineuropatía amiloide
f. Polineuropatía porfírica
g. Enfermedad de Anderson-Fabry
h. Abetalipoproteinemia y enfermedad de Tangier

IV. Neuropatía relacionada con las enfermedades mitocondriales (cap. 37)
V. Síndrome de polineuropatía recurrente o recidivante
A. Síndrome de Guillain-Barré
B. Porfiria
C. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
D. Ciertas formas de mononeuritis múltiple
E. Beriberi o intoxicaciones
F. Enfermedad de Refsum, enfermedad de Tangier

VI. Síndrome de mononeuropatía o plexopatía
A. Neuropatías del plexo braquial
B. Mononeuropatías braquiales
C. Causalgia
D. Plexopatías lumbosacras
E. Mononeuropatías crurales
F. Neuropatía sensitiva migratoria
G. Neuropatías por atrapamiento

de vías respiratorias altas no descrita, pero en un momento u otro, según ciertos señalamientos, alguna infección febril o una vacunación antecedieron a la aparición del SGB (en ocasiones coinciden ambos datos). En años recientes se ha podido observar a partir de estudios serológicos que el microorganismo entérico *Campylobacter jejuni* es el agente patógeno que surge con mayor frecuencia como antecedente identificable, pero explica sólo una proporción relativamente pequeña de casos. Otros sucesos precedentes o enfermedades acompañantes son exantemas víricos y otras afecciones víricas (citomegalovirus [CMV], virus de Epstein-Barr [EBV], virus de la inmunodeficiencia humana [HIV]), infecciones bacterianas distintas de la secundaria a *Campylobacter* (*Mycoplasma pneumoniae*, enfermedad de Lyme), exposición a ciertos agentes trombolíticos y linfoma (en particular, enfermedad de Hodgkin). Las vacunas obsoletas contra la rabia y la vacuna de la influenza A/New Jersey (porcina), que se administraron en 1976, se acompañaron de un incremento modesto de la incidencia del síndrome de Guillain-Barré y al menos un programa de vacunación subsecuente de la influenza se vincula con un aumento ligero. El traumatismo y las intervenciones quirúrgicas pueden anteceder a la neuropatía, pero es incierto un nexo causal.

Antecedentes históricos Tal vez la primera descripción de una parálisis generalizada afebril es la de Wardrop y Ollivier, publicada en 1834. Otros sucesos históricos importantes son el informe de Landry (1859) de una parálisis aguda, ascendente y de predominio motor con insuficiencia respiratoria y muerte, la descripción de Osler (1892) de una "polineuritis febril", la descripción de Guillain, Barré y Strohl (1916) de una polineuritis benigna con disociación albuminocitológica en el CSF (aumento de las proteínas sin células) y la descripción del cuadro clínico por muchos médicos ingleses y estadounidenses. La primera explicación razonable del SGB fue la de Haymaker y Kernohan (1949), quienes insistieron en que el edema de los nervios periféricos era el cambio importante en las etapas tempranas de la enfermedad. De manera subsecuente, Asbury, Arnason y Adams (1969) establecieron que la lesión esencial, desde el inicio del padecimiento, era una infiltración inflamatoria mononuclear perivascular de las raíces y nervios. En fecha reciente se ha observado que quizá uno de los primeros fenómenos inmunológicos sea el depósito de complemento en la superficie de mielina. Para detalles de los aspectos históricos y otros de esta enfermedad, véase las monografías de Ropper y colegas y Hughes.

Incidencia La incidencia notificada ha variado de 0.4 a 1.7 casos por 100 000 personas por año; tal vez esta última cifra sea la más precisa. En general, no tiene carácter estacional ni epidémico, pero en zonas rurales de China ha habido brotes estacionales aislados después de exposición de niños a *C. jejuni* por contacto con heces de pollo depositadas en arroz. En Estados Unidos año tras año se internan en instituciones asistenciales entre 15 y 25 personas. Hay una susceptibilidad ligeramente mayor en mujeres. Los límites de edad de pacientes consecutivos han sido de ocho meses a 81 años, y las cifras de ataque alcanzan su máximo en personas de 50 a 74 años. Se han registrado casos en lactantes e individuos muy ancianos.

Síntomas El caso ordinario del SGB se identifica con facilidad. Los síntomas frecuentes y tempranos son parestesias y adormecimiento, pero en ocasiones no se observan durante toda la afección. La manifestación clínica principal es la debilidad que evoluciona, de manera más o menos simétrica, durante un periodo de varios días a una semana o dos, o rara vez más tiempo. Se afectan los músculos proximales, además de los distales de las extremidades, por lo general en las inferiores antes que en las superiores (*parálisis ascendente de Landry*); más tarde pueden lesionarse los músculos del tronco, intercostales, cervicales y craneales. En alrededor de 5% de los pacientes la debilidad avanza hasta la parálisis motora total, con muerte por insuficiencia respiratoria en plazo de unos cuantos días. En casos graves se paralizan los nervios oculomotores e incluso puede haber falta de reactividad de las pupilas.

Más de la mitad de los pacientes refiere dolor y una molestia sorda de los músculos, en particular de caderas, muslos y dorso; algunas veces los síntomas se atribuyen de modo erróneo a una discopatía lumbar, algún esguince del dorso y enfermedades ortopédicas. Unos cuantos sujetos describen ardor en los dedos de la mano y los pies y, si tal signo es temprano, puede constituir un problema persistente en el tratamiento. La hipoestesia surge en grado variable en los primeros días y apenas si se la detecta. Al finalizar la primera semana disminuyen casi siempre los sentidos de vibración y posición articular en dedos de pies y manos; cuando aparece tal déficit hay una tendencia a que la sensibilidad profunda (tacto-presión-vibración) se altere más que la superficial (dolor-temperatura).

Son datos observados con regularidad los reflejos del tendón reducidos y, a continuación, ausentes. Rara vez se pierden sólo los reflejos del tendón de Aquiles durante la primera semana de la enfermedad. En una etapa temprana, los músculos del brazo pueden estar menos débiles que los de la pierna o están indemnes casi por completo. En más de la mitad de los casos se observa diplejía facial, algunas veces bilateral de modo simultáneo o de manera seriada en el curso de días. Más adelante, en caso de aparecer, surgen parálisis de otros pares craneales, después de brazos y cara; en pocas ocasiones hay signos iniciales de un perfil variable de la enfermedad, según se describe más adelante

Los trastornos de la función vegetativa (taquicardia sinusal y, menos a menudo, bradicardia, bochornos, hipertensión e hipotensión fluctuantes, pérdida de la capacidad para sudar o crisis diaforéticas profusas) son comunes, pero rara vez persisten estas anomalías durante más de una semana. Se produce retención urinaria en cerca de 15% de los pacientes, poco después del ataque de debilidad, pero sólo de modo eventual se necesita sondeo durante más de unos cuantos días. Se reconocen innumerables complicaciones médicas como consecuencia de la inmovilización y la insuficiencia respiratoria (se exponen en la sección de "Tratamiento"). Al comenzar la enfermedad la temperatura es normal y, en caso de haber linfadenopatía y esplenomegalia, éstas se deben a la infección vírica previa.

Variantes del síndrome de Guillain-Barré (cuadro 46-3) Algunos componentes del cuadro clínico aparecen con frecuencia en una forma aislada o frustrada y suscitan confusión diagnóstica. Mientras que en la mayoría de los pacientes la parálisis asciende desde las piernas hacia el tronco, brazos y músculos craneales y alcanza un máximo de intensidad entre los 10 y 14 días, en ocasiones se afectan primero los músculos *faríngeos-cervicales-braquiales*, lo que dificulta la deglución y debilita el cuello y porción proximal del brazo (Ropper, 1986). Algunas veces se agrega ptosis con oftalmoplejía. Además, este patrón puede persistir sin el desarrollo de debilidad de las extremidades. El diagnóstico diferencial incluye entonces la miastenia grave, difteria y botulismo, y una lesión que daña la porción central de la médula espinal cervical e inferior del tallo cerebral.

Fisher describió un síndrome que comprende *oftalmoplejía completa con ataxia* y arreflexia, quizá una variante del SGB (y que recibe el nombre de *síndrome de Fisher*). También existe una forma *oftalmopléjica pura*; se puede relacionar con debilidad faríngea-cervical-braquial, en la forma ya mencionada. La oftalmoplejía, sea sola o con debilidad o ataxia de otras partes, se vincula de manera uniforme con anticuerpos específicos antineurales, anti-GQ_1b. El patrón oftalmopléjico da lugar a la posibilidad de miastenia grave, botulismo, difteria, parálisis por garrapata y oclusión del tronco basilar. La *debilidad facial y del abductor*, bilateral pero asimétrica, en relación con parestesias distales o debilidad proximal de las piernas, es otra variante poco común de acuerdo con la experiencia de los autores (Ropper, 1994). Al inicio pueden estar ausentes los reflejos tendinosos en los tobillos o las rodillas. Entonces la enfermedad de Lyme y la sarcoidosis son consideraciones diagnósticas.

Cuadro 46-3
Variantes del síndrome de Guillain-Barré

Regionales
- Síndrome de Fisher de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia
- Síndrome cervicobraquial faríngeo, a menudo con ptosis
- Debilidad oculofaríngea
- Paraparesia predominante
- Debilidad facial bilateral o del sexto par, con parestesias distales
- Oftalmoplejía con autoanticuerpos contra GQ_1b

Funcionales
- Ataxia generalizada sin disartria ni nistagmo
- Cuadro sensitivo puro
- Cuadro motor puro
- Pandisautonomía
- Variante axónica

También se observan formas de la enfermedad *paraparética, atáxica* y *motora o sensitiva puras*. Es menor la dificultad con los diagnósticos mencionados si aparecen después de algunos días tras presentarse los signos como parestesias en la zona distal de las extremidades, disminución progresiva de reflejos o arreflexia y simetría relativa de debilidad. Los datos de estudios de laboratorio que confirman el diagnóstico de SGB típicos incluyen anormalidades similares, aunque por lo regular menos intensas si se las investiga con cuidado en todas estas formas variantes.

En fecha reciente se ha observado la tendencia a separar un grupo de casos de supuesto daño axónico difuso, y para ello se han tomado como base datos como el comienzo repentino e intenso, parálisis profunda, signos sensitivos de menor intensidad y signos electrofisiológicos de falta de estabilidad de los nervios; este *tipo axónico de SGB* representa 5% de los casos (o menos), pero su identificación posee alguna utilidad dado que en casi todos los casos cabe esperar una respuesta inadecuada al tratamiento y una recuperación larguísima. Dicha variante se describe más adelante.

En unos pacientes la debilidad continúa en evolución durante tres a cuatro semanas o más. En este grupo suele surgir una forma crónica de neuropatía desmielinizante (polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica[PDIC]) y también hay un grupo intermedio con una evolución de cuatro a ocho semanas y después mejoría (véase más adelante).

Forma axónica aguda del síndrome de Guillain-Barré En secciones anteriores se aludió a esta anormalidad. Feasby y colaboradores destacaron la presencia de una polineuropatía arrefléctica aguda con un cuadro clínico semejante al del SGB, pero se caracterizaba en el estudio histopatológico por degeneración axónica amplia e intensa. En su publicación inicial describieron los casos de cinco pacientes, todos con polineuropatía de evolución rápida y recuperación lentísima e inadecuada. A diferencia de la forma común del SGB, desde una fecha relativamente temprana de la enfermedad (semanas) se manifestó atrofia muscular. Los signos EMG definitorios fueron la presencia de

innumerables nervios motores sin reacción a los estímulos eléctricos, así como indicios de desnervación extensa. Sin embargo, otros autores han cuestionado la especificidad de tales datos, ya que la imposibilidad de excitar nervios motores también puede atribuirse a un bloqueo desmielinizante distal, después del cual es posible la recuperación completa (Triggs y col.). Sin embargo, muchos casos de parálisis de desnervación muy repentinos y graves, en particular después de infecciones, son consecutivos a esta forma de SGB (Ropper, 1986).

El estudio *post mortem* en estos casos ha identificado la presencia de degeneración axónica grave en nervios y raíces, con cambios inflamatorios mínimos y escasa desmielinización, incluso en fases tempranas de la enfermedad. Con base en depósitos muy notables de complemento y la presencia de macrófagos en el espacio periaxónico, Griffin y colaboradores plantearon la posibilidad de que existiera un anticuerpo de tipo humoral dirigido contra algunos componentes del axolema. Visser y colaboradores en Holanda notificaron signos similares en una serie de polineuropatías motoras agudas. Los brotes de neuropatía motora que aparecen con carácter estacional en zonas rurales de China poseen muchas de las mismas características. Al parecer, los casos anteriores se desencadenan en gran medida por infecciones por *C. jejuni*. A algunos casos esporádicos (no todos) de SGB axónicos agudos lo ha antecedido la misma infección. Sin embargo, es importante destacar que la infección con la misma bacteria induce algunas veces una forma desmielinizante típica de SGB. Una proporción de los casos (quizá 25%) se vincula con la presencia de anticuerpos circulantes contra el gangliósido GM_1 de nervios periféricos y algunos de ellos, a su vez, reflejan la infección por *C. jejuni* que ocurrió en fecha reciente. Los términos neuropatía axónica motora aguda o motora sensitiva aguda son equivalentes de SGB axónica.

Otra variante de la enfermedad, de la cual los autores han atendido algunos casos, es la neuropatía multifocal aguda con bloqueo de conducción motor electrofisiológico que deja indemnes los reflejos y que se vincula con el anticuerpo contra GM_1 (Capasso y col.). La forma crónica de la enfermedad llamada *neuropatía motora multifocal* es más común y se la conoce mejor (véase más adelante).

Gran parte de la experiencia con la forma axónica generalizada de SGB indica que la recuperación es duradera y pocas veces hay resolución completa de la debilidad. Los tratamientos usuales contra SGB, como se expone a continuación, como son la administración intravenosa de inmunoglobulina (IGIV) y la plasmaféresis, producen beneficio discreto, pero su uso no induce el grado de mejoría que aparece en los casos con desmielinización.

Es difícil señalar con certeza si esta polineuropatía axónica aguda es una entidad propia o una variante del SGB; ello podría ser un problema semántico según sea la definición que tenga el médico de los límites clínicos, inmunológicos y patológicos del SGB. Sin duda existe algún grado de daño axónico en todos los casos graves de SGB, incluso si el proceso predominante es la desmielinización. Los autores prefieren diferenciar tales casos de SGB típicos, tan sólo para no albergar demasiada esperanza en la respuesta a tratamientos inmunitarios y para la recuperación clínica definitiva. Hay que insistir de nueva cuenta en que la presencia sola de nervios sin reacción al estímulo eléctrico puede depender del bloqueo de conducción y generar la impresión desorientadora de daño axónico; el pronóstico en sujetos con bloqueo de conducción puede ser muy satisfactorio. Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial figuran la polineuropatía crítica y las entidades más raras, como neuropatía porfírica y parálisis por garrapatas.

Datos de laboratorio Los auxiliares de laboratorio más importantes son los estudios electrodiagnósticos y los exámenes del líquido cerebroespinal. El CSF posee una presión normal y es acelular o contiene sólo unos cuantos linfocitos en todos los casos, salvo en 10% de los pacientes; en esta última proporción se pueden encontrar 10 a 50 células (y rara vez más) por milímetro cúbico, con predominio de linfocitos. En tal circunstancia disminuye con rapidez el número de células en cuestión de dos a tres días; la pleocitosis persistente sugiere una entidad diferente o coexistente como meningitis neoplásica, infecciones por HIV o de Lyme. Los autores no han podido vincular la pleocitosis en el líquido cerebroespinal con algunos de los signos clínicos de SGB ni con la intensidad de la enfermedad. Por lo regular, el contenido proteínico es normal en los primeros días en que surgen los síntomas, pero a partir de esa fecha comienza a aumentar y llega a su máximo en cuestión de cuatro a seis semanas y persiste durante semanas en un nivel alto pero variable. El incremento de la proteína en el CSF refleja quizá la enfermedad inflamatoria muy difundida de las raíces nerviosas, pero las cifras altas no han tenido importancia clínica ni pronóstica en el material de los autores, excepto quizá unos cuantos casos excepcionales de seudotumor cerebral (Ropper y Marmarou). En pocos pacientes (menos de 10%) las cifras de proteína en CSF persisten en nivel normal durante toda la enfermedad. Es importante destacar, con base en la experiencia de los autores, que en individuos con síndrome de Fisher y otras formas de SGB axónicas o restringidas, se advierte una elevada proporción de valores de proteína normales o apenas aumentados.

Las anormalidades de la conducción nerviosa son indicadores diagnósticos tempranos y fiables en el SGB. En casos con un cuadro clínico y EMG inicial típico quizá el médico no ordene el análisis de CSF como método confirmatorio. Los signos electrodiagnósticos tempranos más frecuentes incluyen disminución de la amplitud de los potenciales de acción musculares, lentificación de la velocidad de conducción y bloqueo de conducción de nervios motores, alteraciones que pueden aparecer solas o en combinación (cap. 45). Otros signos diagnósticos importantes que reflejan desmielinización focal son prolongación de las latencias distales (que representan bloqueo de conducción distal) y prolongación o ausencia de las respuestas F (que denotan afección de las partes proximales de nervios y raíces). El reflejo H casi siempre es muy tardío o a menudo no aparece, pero su única utilidad es confirmar la desaparición de los reflejos aquíleos. Los datos del estudio electrodiagnóstico limitado pueden ser normales en los comienzos de la enfermedad, pero el estudio más detenido que incluya medición de respuestas tardías casi siempre señala trastornos de la conducción en la extremidad afectada, en término de días tras la aparición del primer síntoma. En fase temprana, los signos que indican daño axónico amplio ("SGB axónico" expuesto antes) conllevan la posibilidad de una recuperación lenta y deficiente en jóvenes y viejos.

Asbury y Cornblath valoraron de nueva cuenta los criterios clínicos de CSF y electrodiagnósticos respecto del SGB, que se exponen de modo detallado en la monografía de Ropper y colaboradores.

Muchos sujetos con SGB agudo muestran realce con gadolinio en las raíces de la cola de caballo en la resonancia magnética (21 de 24 pacientes en el estudio de los autores) y por ello puede constituir un método útil en casos complicados (Gorson, Ropper, y col.). En menos de 10% de los enfermos surgen anormalidades de la función hepática y ello quizá refleja alguna hepatitis vírica reciente o en evolución, por lo general secundaria a virus citomegálico o de Epstein-Barr (rara vez alguno de los virus de la hepatitis). A menudo se señalan cambios en la onda T y electrocardiográficos de grado menor pero son transitorios. La velocidad de eritrosedimentación es normal, salvo que se agregue algún cuadro de naturaleza infecciosa, neoplásica o autoinmunitaria y de ellos cualquier puede coexistir algunas veces con SGB. La hiponatremia aparece en una proporción de casos después de la primera semana, sobre todo en sujetos ventilados; esto suele atribuirse al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, pero también se observa el tipo natriurético por exceso del factor natriurético auricular. La diabetes insípida transitoria es una complicación rara e inexplicable. No es posible comentar sobre el elevado índice de proteinuria y glomerulonefritis señalada por diversos grupos en casos de SGB, pero en la experiencia de los autores surgen sólo pocas veces.

Datos patológicos Éstos han tenido un patrón y una forma relativamente constantes. Incluso cuando la anomalía es mortal en un

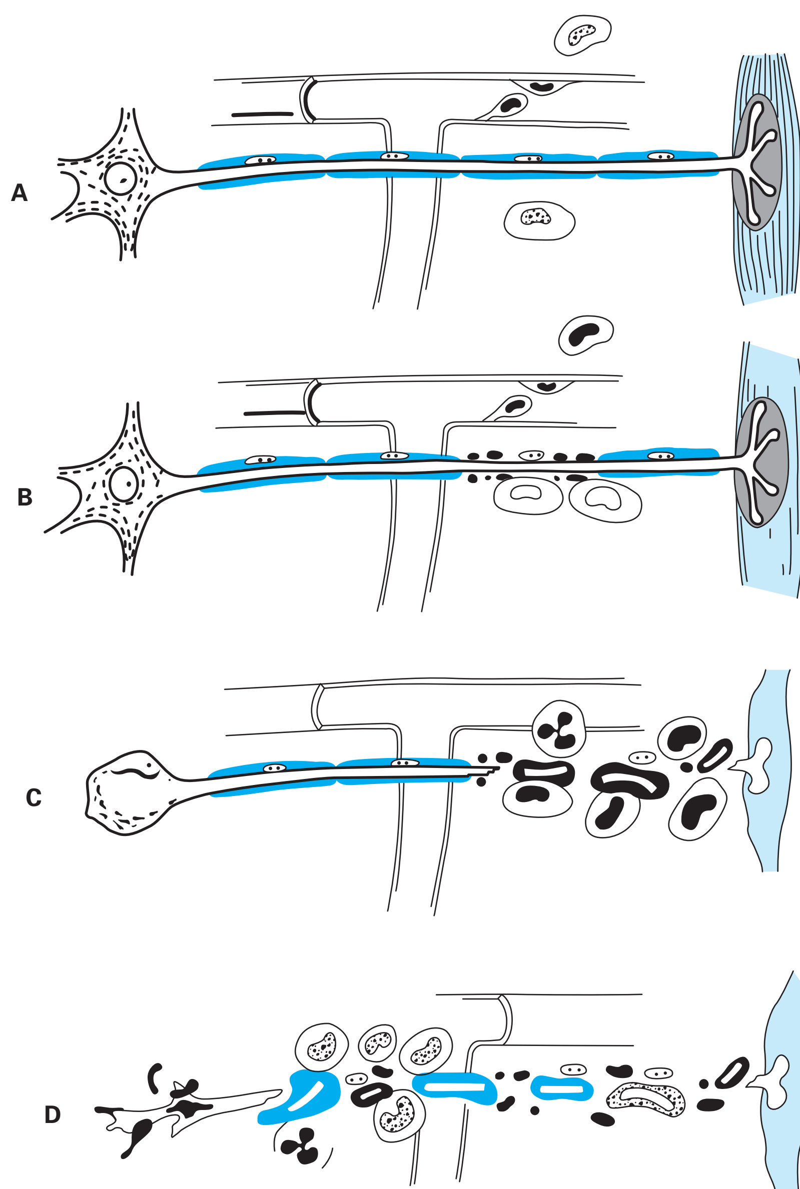


Figura 46-3. Esquema de los probables acontecimientos celulares en caso de polineuropatía inflamatoria aguda (SGB). *A*, se adhieren linfocitos a las paredes de los vasos endoneurales y migran por la pared vascular, aumentan de número y se transforman a medida que lo hacen. En esta etapa no hay lesión del nervio. *B*, han emigrado más linfocitos hacia el tejido circundante. El primer efecto sobre el nervio es la desintegración de la mielina, con el axón indemne (desmielinización segmentaria). Este cambio parece mediado por el exudado mononuclear, pero no está claro el mecanismo. *C*, la lesión es más intensa; se identifican leucocitos polimorfonucleares y linfocitos. Se observa la interrupción del axón, además de la lesión de la vaina de mielina; como resultado, el músculo experimenta atrofia por desnervación y el cuerpo de la célula nerviosa manifiesta cromatólisis central. Si la lesión axónica es distal, el cuerpo de la célula nerviosa sobrevive y son probables la regeneración y la recuperación clínica. *D*, si ha ocurrido interrupción axónica desde un punto proximal a causa de una lesión en particular intensa de la raíz o la porción proximal del nervio, el cuerpo de la célula nerviosa puede morir y sufrir disolución. En esta situación no hay regeneración, sólo la posibilidad de la reinervación colateral del músculo a partir de fibras motoras sobrevivientes. (Tomada con autorización de Asbury y col., 1969.)

lapso de unos cuantos días, virtualmente todos los casos han puesto de manifiesto infiltrados linfocíticos perivasculares (en particular perivenosos). Más tarde se combinan los infiltrados de células inflamatorias característicos y la desmielinización perivenosa con desmielinización segmentaria y un grado variable de degeneración walleriana. Los infiltrados celulares se encuentran diseminados por todos los nervios craneales, las raíces ventrales y dorsales, y los ganglios de las raíces dorsales y los nervios periféricos a toda su longitud. Se pueden hallar también infiltrados escasos de células inflamatorias (linfocitos y otras células mononucleares) en ganglios linfáticos, hígado, bazo, corazón y otros órganos. Algunos autores han destacado la turgencia o hinchazón de las raíces nerviosas en el sitio de salida de la duramadre y han propuesto que son la causa del daño radicular.

Se han observado variaciones de este patrón lesivo de los nervios periféricos, cada una quizá representante de una inmunoafección diferente. Rara vez en el caso clínico típico puede haber cambios desmielinizantes diseminados y sólo escasos linfocitos perivasculares. En personas cuyas pruebas electrofisiológicas muestran lesión axónica grave muy al principio de la enfermedad (el tipo axónico agudo del SGB, descrito más adelante), los datos patológicos corroboran la naturaleza de predominio axónico de la enfermedad, con lesión secundaria de la mielina y poca reacción inflamatoria. En casos eventuales se ha observado un proceso inflamatorio con lesión axónica primaria más que desmielinización (Honovar y col.).

Patogenia y etiología La mayor parte de las pruebas disponibles sugiere que las manifestaciones clínicas de este trastorno son resultado de una reacción inmunológica mediada por células dirigida contra los nervios periféricos. Waksman y Adams demostraron que una enfermedad de los nervios periféricos (neuritis alérgica experimental), indistinguible desde los puntos de vista clínico y patológico del SGB, se desarrolla en animales cerca de dos semanas después de la inmunización con nervio periférico homogeneizado. Brostoff y colaboradores sugirieron que el antígeno en esta reacción era una proteína básica, designada como P_2, que se encuentra sólo en la mielina de los nervios periféricos. Investigaciones subsecuentes de estos autores indicaron que el factor neuritogénico era un péptido específico situado en la proteína P_2. Ha resultado evidente que no existe una reacción dominante de antígeno-anticuerpo en el SGB y que se puede lesionar cualquier número de elementos de mielina y quizá axónicos en la reacción inmunológica. En la figura 46-3 se ilustran las etapas patológicas de esta reacción propuesta. Hartung y colegas han encontrado concentraciones elevadas de receptores de la interleucina 2 (IL-2) soluble, liberados por células T activadas, y la propia IL-2 en el suero de los individuos con SGB agudo, lo que refleja la activación de estas células. Como se indica adelante, también se requiere al parecer complemento en el ataque inicial de la mielina.

Aunque la transmisión de la neuritis alérgica experimental por las células T sensibilizadas a la mielina es prueba firme de su función en el SGB, es probable que los anticuerpos antimielina desempeñen una función importante en el inicio de la enfermedad. El suero de personas con SGB daña la mielina en cultivos de tejidos, en los cuales induce una forma característica ("vesicular") de destrucción de la mielina. La inyección subepineural de suero de personas con SGB en el nervio ciático de ratas causa una desmielinización local y bloqueo de la conducción eléctrica. Los estudios de Koski y colaboradores de la lesión de la mielina dependiente del complemento por anticuerpos antimielina del grupo IgM del SGB ofrecen la mejor prueba de que

los anticuerpos contra la mielina son capaces de iniciar la destrucción de ésta, incluso si los productores de la lesión son en última instancia las células T y los macrófagos. En efecto, el cambio más temprano que pudieron detectar Hafer-Macko y colegas fue el depósito de complemento en la lámina interna de mielina.

Se identifican diversos autoanticuerpos dirigidos de manera inconsistente en individuos con SGB, el más prominente de los cuales es el anti-GQ_1b, que se halla en casi todos los pacientes con oftalmoplejía. Cerca de un tercio de los sujetos tiene anticuerpos anti-GM_1 muy al principio de su evolución, lo que corresponde en la mayor parte de los casos a una presentación de predominio motor y al daño axónico; por lo general, los títulos más altos se relacionan con infecciones por *Campylobacter*. En algunos casos se ha vinculado a los anticuerpos contra GD_1a o GT_1b con la variante faringobraquiocervical. Por tal razón, parecería que definir SGB de forma exclusiva como un cuadro inmunitario humoral o celular constituye una simplificación excesiva.

Una pregunta no respondida aún es: ¿qué precipita la reacción inmunitaria en el ser humano? Han fracasado todos los intentos por aislar un virus o agente microbiano de los nervios o para demostrar un agente de esta clase por microscopia electrónica; es más probable que, en los individuos susceptibles, diversos agentes, como virus y bacterias (en particular *C. jejuni*), ciertas vacunas y quizá las propias lesiones de los nervios, sean capaces de inducir una reacción contra la mielina periférica autóloga. La aparición de SGB en pacientes con sida o infecciones con EBV o CMV sólo indica que estos agentes también pueden activar dicha reacción autoinmunitaria sin la intervención de una infección vírica directa del nervio. La observación de que sólo uno de muchos individuos infectados con un patógeno particular termina por mostrar SGB sugiere que son importantes los factores del huésped (sin embargo, hay poca congruencia y constancia entre los tipos de HLA en sujetos con SGB). No se sabe si los anticuerpos mencionados contra los gangliósidos de nervios periféricos tienen actividad patógena.

Algunas enfermedades de animales (en particular la parálisis del sabueso, la enfermedad de Marek de pollos [neuritis vírica] y la neuritis de la cola de caballo de los equinos), se asemejan de modo superficial al SGB, pero no comparten sus principales signos clínicos ni patológicos.

Diagnóstico diferencial El síndrome de Guillain-Barré no es sólo uno de los tipos más frecuentes de polineuropatía aguda que se observan en un hospital general, sino también la forma de evolución más rápida y potencialmente mortal. Cualquier polineuropatía que pone al paciente al borde de la muerte por insuficiencia respiratoria en plazo de unos cuantos días casi siempre pertenece a esta variedad. Sin embargo, hay que considerar otros trastornos neurológicos. El problema inmediato es diferenciar el SGB de alguna mielopatía espinal aguda caracterizada por parálisis sensorimotora por debajo de un nivel definido, con alteración notable de esfínteres. Puede haber dificultad particular en el caso de una lesión aguda de la médula en la cual desaparezcan inicialmente los reflejos tendinosos (choque espinal) o con alguna mielopatía necrosante en la cual la arreflexia tendinosa permanente aparece después de la destrucción extensa de la sustancia gris medular (págs. 781 y 1064). Un dato también confuso es la retención urinaria temprana y transitoria en una fracción de individuos con SGB. Tienen utilidad diversas reglas básicas para distinguir el SGB de una mielopatía cervical: en el caso del primero se dañan con frecuencia los músculos faciales y respiratorios si hay parálisis generalizada; deben estar parestésicas las puntas de los dedos de las manos una vez que los síntomas sensitivos han ascendido hasta el nivel de la parte media de las pantorrillas; pueden ocurrir de manera temprana durante la enfermedad las pérdidas sensitivas notables proximales de las manos o los pies o sólo del tronco; por último, se pierden casi de manera invariable los reflejos tendinosos en las extremidades que son demasiado débiles para resistir la fuerza de gravedad.

La característica principal del SGB es la parálisis de predominio motor, razón por la cual en el diagnóstico diferencial se debe incluir poliomielitis, consecutiva ahora al virus del Nilo Occidental y por enterovirus distintos del agente poliomielítico. En todas estas infecciones la enfermedad se caracteriza por fiebre, síntomas meningoencefalíticos, pleocitosis temprana del líquido cerebroespinal y parálisis arrefléctica por completo motora y casi siempre asimétrica.

Los autores han sido desorientados en algunas ocasiones por casos de meningitis carcinomatosa que originó una debilidad subaguda y bastante simétrica, pero más bien distal, cuyo cuadro se asemejó al SBG. La distribución irregular de la debilidad entre zonas proximales y distales, la ausencia de debilidad facial y la aparición de síntomas en una extremidad después de otra casi siempre sugieren este tipo de infiltración neoplásica de raíces nerviosas. Puede surgir ciática con cualquiera de los dos trastornos, pero el dolor radicular en los brazos es poco común en el SGB. Por lo regular, el problema se dilucida después de estudiar el líquido cerebroespinal.

Surge otro problema característico para diferenciar el SGB generalizado, con oftalmoparesias, o la variante de Fisher, de la trombosis del tronco basilar. La presencia de pupilas reactivas, arreflexia y anormalidades de la onda F en casos de SGB y reflejos activos y signos de Babinski en el caso de infarto del tallo cerebral diferencia con certidumbre a uno y otro trastornos. La ptosis y debilidad oculomotora, aspectos del SGB en algunos casos generalizados graves y en el síndrome de Fisher, pueden confundirlo con la miastenia grave (MG) aguda, pero en esta última anomalía no hay síntomas sensitivos y es posible desencadenar los reflejos tendinosos. Los músculos del maxilar inferior se conservan relativamente fuertes en caso de SGB, en tanto que en la MG el maxilar inferior pende. El botulismo puede semejar SGB, pero se pierden los reflejos pupilares al principio en el primer caso (también ocurre así en casos avanzados de SGB) y hay bradicardia, que no es común en el síndrome de Guillain-Barré. La parálisis por garrapatas, trastorno que afecta a niños en Estados Unidos, pero también a los menores y los adultos en Australia, casi no se puede diferenciar del SGB salvo que se identifique la garrapata (pág. 1034). Además de la parálisis ascendente, ambas causan algunas veces ataxia y pueden paralizar los movimientos extraoculares, pero la hipoestesia no suele ser un signo propio de la parálisis por garrapata y el nivel de proteínas en el CSF permanece normal. Otra causa de parestesia facial-braquial aguda, debilidad, disnea e iridoplejía que dura días, síntomas que asemejan las variantes del SGB de pares craneales, es la ingestión de mariscos o pescado de arrecifes contaminados con saxitoxina, ciguatoxina o tetrodotoxina (ciguatera, intoxicación por mariscos neurotóxicos).

Es difícil diferenciar del SGB a diversos trastornos neuromusculares en sujetos en estado crítico con cuadros médicos sistémicos; incluyen la polineuropatía de las enfermedades críticas (véase adelante); la neuropatía acelerada de la insuficiencia renal que se observa más bien en diabéticos sometidos a diálisis peritoneal (que se expone más adelante); la hipofosfatemia aguda inducida por la hiperalimentación; la polimiopatía producida por la administración de dosis altas de corticoesteroides (pág. 1237); y los efectos duraderos de los agentes de bloqueo neuromuscular, que culminan en la acumulación de sus metabolitos en sujetos en insuficiencia renal y acidosis. Los episodios de porfiria paralítica dolorosa se asemejan sólo de manera superficial al SGB.

Tratamiento

Aspectos médicos generales En casos graves son de máxima importancia la asistencia respiratoria y los cuidados de enfermería minuciosos, porque la enfermedad muestra remisión natural y en la mayor parte de los enfermos el pronóstico en cuanto a recuperación es satisfactorio. En promedio, 25% de los pacientes de los autores, en la época actual de tratamientos, pueden necesitar ventilación mecánica. El estado del sujeto puede deteriorarse en forma impredecible y

rápida en los primeros días de la enfermedad, razón por la cual prácticamente todos los enfermos, salvo los que tienen los cuadros más leves, deben ser hospitalizados para observación de sus funciones respiratoria, del sistema autónomo y motora. Los comentarios que se formulan son aplicables a las demás formas de insuficiencia respiratoria neuromuscular aguda y subaguda como la miastenia grave.

Las mediciones de la fuerza inspiratoria máxima y la capacidad espiratoria vital bastan para la valoración directa de la adecuación de la potencia diafragmática y la función respiratoria. La tendencia que siguen dichos datos orienta respecto de la posibilidad de insuficiencia respiratoria. Al igual que ocurre en la poliomielitis, la potencia de los músculos del cuello y los trapecios, que comparten la misma inervación segmentaria que el diafragma, tiende a corresponder con la potencia de este último músculo. Se puede tener una estimación aproximada de la capacidad respiratoria al pedir al sujeto que cuente rápidamente en el lapso de una respiración profunda. Poder contar hasta 20 suele equivaler a una capacidad vital mayor de 1.5 L. Si las cifras de tales mediciones tienden a disminuir y aminora la capacidad vital a menos de 10 ml/kg, debe pensarse en la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica. Es importante destacar que antes de que surjan los primeros signos de disnea, e incluso antes de que aumente el contenido de dióxido de carbono arterial, puede haber hipoventilación extraordinaria. La insuficiencia respiratoria incipiente suele coincidir con taquipnea y disminución moderada de la tensión de oxígeno arterial (Po_2 menor de 85 mmHg), y ello refleja atelectasia pulmonar. Si la insuficiencia respiratoria surge de forma gradual, en el curso de días o más, habrá taquicardia, diaforesis, inquietud y taquipnea poco intensas. En la experiencia de los autores han sido insatisfactorios los intentos de no utilizar el ventilador con presión positiva, por medio de aparatos de tipo coraza, a presión negativa. Los individuos con debilidad bucofaríngea necesitan intubarse desde fecha más temprana, para evitar la broncoaspiración, pero la ventilación mecánica no siempre es necesaria de manera simultánea. Los tratamientos en cuestión son tan absorbentes en su realización que es mejor internar al enfermo en una unidad de cuidados intensivos, con personal experto en ventilación y libre tránsito ventilatorio.

Los otros aspectos relevantes del tratamiento en pacientes con afección grave son el control de la *inestabilidad autónoma cardiovascular* y los intentos de anticipar los diversos *problemas médicos generales* que ocasiona cualquier enfermedad crítica. La hipotensión por *disautonomía*, la cual ocurre en cerca de 10% de los sujetos con afección grave, se trata con la infusión de volumen intravenoso y agentes vasopresores por periodos breves. La hipertensión extrema se atiende con medicamentos antihipertensivos de acción corta y titulables, como el labetalol intravenoso. La elección y dosis del antihipertensivo son esenciales, ya que a estos episodios puede seguirlos con rapidez una caída precipitada de la presión. No se sabe si es posible prever la aparición de cambios autónomos graves, pero en algunas unidades se utilizan algunas maniobras estimuladoras como la presión ocular para desencadenar bloqueo cardiaco; los autores casi nunca la practican.

Requieren una atención cuidadosa la prevención del desequilibrio electrolítico, la hemorragia digestiva y en particular la embolia pulmonar en personas que están confinadas a una cama (mediante el uso de heparina subcutánea o botas de compresión neumática). En algunos casos es problemático el íleo adinámico, que se manifiesta por dolor abdominal coincidente con alimentación nasogástrica y acumulación de gases en el tubo digestivo; esto puede causar perforación intestinal si se continúa la alimentación. Como ya se dijo, algunos pacientes desarrollan hiponatremia, casi siempre por síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética aunque algunas veces por natriuresis, y la caída de sodio se puede exagerar por medio de la ventilación mecánica de presión positiva. Diferenciar entre uno y otro trastornos que originan la hiponatremia es el elemento que rige la evolución del tratamiento: restricción de líquidos en el caso de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética o reposición de sodio en el caso de pérdida de este mineral.

Muchos sujetos tienen sueños o alucinaciones extrañas en estado de vigilia, después de semanas de inmovilización. El personal asistencial, de preferencia antes de intubar al paciente, debe contar con alguna forma de comunicación.

La incapacidad para mantener permeables de manera efectiva las vías respiratorias traqueobronquiales y la necesidad de prolongar la ventilación mecánica son las indicaciones habituales para la traqueostomía. En la mayoría de los casos, este procedimiento se puede posponer hasta la tercera semana de intubación. Sin embargo, en personas que desarrollan con rapidez una cuadriplejía y dependencia del ventilador puede ser necesaria la traqueostomía antes. Una vez practicado este procedimiento, se requiere una cuidadosa limpieza traqueal y el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias y urinarias mediante antibióticos apropiados. No se recomienda el tratamiento antibiótico profiláctico. Con traqueostomía y cuidados intensivos es posible disminuir a 3% en promedio la cifra de mortalidad por enfermedad (Ropper y Kehne) (consúltese el apartado de "Pronóstico").

Las decisiones de separar a la persona del ventilador e interrumpir el auxilio respiratorio y extraer la sonda endotraqueal o de traqueostomía se basan en el grado y momento en que se recupera la función respiratoria. El proceso de separación del aparato por lo común comienza cuando la capacidad vital alcanza en promedio 10 ml/kg y la persona durante algunos minutos puede sostener la respiración cómoda. Son demasiado complejas para señalar las ventajas relativas de innumerables métodos de administrar ventilación ciclada por volumen, a presión positiva y la supresión gradual, pero conviene que el lector consulte la monografía *Neurological and neurosurgical intensive care*, de Ropper y colaboradores.

Una vez que la persona puede practicarla de manera cómoda, se inicia la fisioterapia (movimientos pasivos y cambio de posición de extremidades para evitar parálisis por presión y más tarde ejercicios contra resistencia leve).

Plasmaféresis y administración de concentrado inmunoglobulínico El tratamiento específico del supuesto trastorno inmunitario que constituye el origen del SGB incluye plasmaféresis y la administración de concentrado inmunoglobulínico intravenoso (IGIV). La práctica de los autores ha sido observar minuciosamente durante varios días a las personas que aún pueden caminar. Si no pueden hacerlo sin auxilio o si el paciente muestra una disminución significativa en su capacidad vital o signos de debilidad bucofaríngea profunda, se indica de inmediato la plasmaféresis o la administración de IGIV (no de forma simultánea); esto sucede casi siempre entre el quinto y el décimo días después de la aparición de los primeros síntomas, pero puede presentarse incluso desde el primer día o después de tres semanas.

Los datos de tres grandes estudios con asignación aleatoria que abarcaron a más de 500 pacientes definieron la utilidad de la *plasmaféresis* efectuada durante la fase de evolución del SGB. En individuos tratados en término de dos semanas de comenzar el trastorno disminuyen a la mitad, en promedio, aspectos como el periodo de hospitalización, duración de la ventilación mecánica y lapso necesario para lograr la ambulación independiente. Sin embargo, en los estudios de mayor tamaño, si se retrasó durante dos semanas o más tras comenzar la enfermedad la primera sesión de plasmaféresis, tal método tiene escasa utilidad. A pesar de ello, si en la tercera o cuarta semanas persiste la evolución del cuadro, quizá sea adecuado realizar la plasmaféresis. Los aspectos de predicción más importantes de la capacidad de reacción del sujeto al tratamiento con recambio plasmático son la edad (los que reaccionan son más jóvenes) y la preservación de las amplitudes de los potenciales de acción muscular motora, antes de instituir el tratamiento (McKhann y col.). En un estudio se observó que el estado global de los individuos tratados de esta manera era mejor a los seis y los 12 meses que siguieron al tratamiento en comparación con los sujetos no tratados; otros estudios en este punto han arrojado resultados dudosos.

El régimen de intercambio plasmático recomendado remueve un total de 200 a 250 ml/kg de plasma en cuatro a seis tratamientos en días alternos o en un periodo más corto si no existe coagulo-

patía. El líquido de restitución es solución salina combinada con albúmina al 5%. La necesidad de un acceso venoso de gran calibre requiere por lo regular la inserción de catéteres en la subclavia o yugular interna y esto puede ser la principal fuente de complicaciones (neumotórax, infección, hemorragia). En algunos pacientes el tratamiento se puede instituir, y algunas veces completar el curso completo, a través de las venas antecubitales. Durante el procedimiento pueden sobrevenir hipotensión, hipoprotrombinemia con sangrado (casi siempre epistaxis) y arritmias cardiacas. Algunos grupos prefieren el uso del nivel de fibrinógeno, que está muy reducido durante el tratamiento, como una forma de calcular el riesgo de la hemorragia potencial antes del inicio del siguiente recambio. Son comunes las reacciones al citrato utilizado para evitar la coagulación de la sangre en el equipo de recambio plasmático, pero es posible prescindir de él con la adición cuidadosa de calcio a la sonda de retorno intravenoso. La hepatitis y el sida no implican riesgos si el plasma se restituye con albúmina y solución salina en vez de plasma almacenado.

De igual eficacia que la plasmaféresis, el uso de IGIV (0.4 g/kg de peso al día durante cinco días consecutivos) es una técnica fácil de practicar y probablemente más inocua porque no se necesita un gran acceso intravenoso. Los resultados del estudio original que llevaron a cabo van der Meché y colaboradores han sido corroborados en otro estudio internacional que condujo Hughes, en el cual participaron los autores. En este estudio se compararon la plasmaféresis y el IGIV y también se hizo una evaluación de su uso seriado. Se advirtió una tenue tendencia hacia los mejores resultados en individuos que recibieron plasmaféresis y los resultados quizá fueron un poco mejores en un grupo tratado por dicha técnica seguida inmediatamente de cinco días de administración en venoclisis de concentrados inmunoglobulínicos; sin embargo, en los dos casos no se alcanzó relevancia estadística de las diferencias y se consideró que eran equivalentes. Complicaciones raras de IGIV son insuficiencia renal, proteinuria y meningitis aséptica que se manifiesta más a menudo por cefalea intensa. Las únicas reacciones graves, en la experiencia de los autores, surgieron en unos cuantos enfermos que de manera congénita no tenían IgA y en quienes el concentrado de gammaglobulina de varios donantes originó anafilaxis. Los autores también han atendido unos cuantos casos de trombosis venosa local de tipo inflamatorio muy intensa en la región del sitio de venoclisis.

Después del recambio plasmático o la IGIV, 5 a 10% de los pacientes que al principio mejoran sufre una recaída que se torna aparente después de varios días hasta tres semanas tras completar el tratamiento. Si existe una buena respuesta a la terapéutica inicial, se puede repetir el mismo tratamiento o intentar una terapia alterna; ambas posibilidades pueden ser exitosas. En pocos individuos se presenta una recaída repentina y tienen un curso que sugiere más una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (véase más adelante). En unos pocos de estos sujetos atendidos por los autores la enfermedad se estabilizó después de varios meses en respuesta a la administración de corticoesteroides, ya sea solos con dosificación muy gradual a lo largo de varios meses, o en combinación con cursos repetidos de IGIV o recambios plasmáticos.

Hay que destacar que la mejoría clínica que se observa después de administrar IGIV o de la práctica de plasmaféresis es en realidad muy difícil de discernir en un sujeto individual, es decir, se advierte sólo al comparar a grupos grandes tratados y no tratados. Por tal razón es imposible juzgar que un enfermo que no mejora o que empeora durante el periodo de tratamiento no ha obtenido beneficios de la terapia. Pese a ello, surge el dilema de continuar las plasmaféresis o la venoclisis de concentrado inmunoglobulínico en caso de que en forma continua la persona empeore o no mejore. El asunto se complica todavía más por las esperanzas limitadas y magras de mejoría temprana en casos de SGB axónico. Los autores recomiendan repetir cualquiera de los dos tratamientos si el paciente muestra un deterioro franco, en particular si hay datos de enfermedad desmielinizante predominante en los trazos EMG y si el cuadro no ha durado más de tres semanas. No tiene sentido realizar plasmaféresis después de utilizar IGIV (planteamiento que no ha sido sometido a prueba); por tal razón, los autores después de la plasmaféresis practican IGIV o, con mayor frecuencia, repiten un ciclo de IGIV como han sugerido Farcas y colaboradores.

El valor de los corticoesteroides en el tratamiento del SGB se ha discutido durante décadas. A muchos clínicos los persuadieron sus beneficios. No obstante, dos estudios aleatorios controlados, uno con una dosis convencional de prednisolona y otro con una dosis alta de metilprednisolona, fracasaron para demostrar cualquier efecto benéfico (Hughes y col.). Aunque los corticoesteroides dejaron de recomendarse como el tratamiento habitual del SGB agudo, los autores observaron pocos casos en los cuales la administración de altas dosis intravenosas de corticoesteroides parece detener el progreso de la enfermedad aguda.

Pronóstico Como se indicó con anterioridad, 3 a 5% de los pacientes no sobrevive a la enfermedad, incluso en los hospitales mejor equipados. En las etapas incipientes, la muerte suele deberse en especial a paro cardiaco, quizá relacionado con disautonomía, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, neumotórax o hemotórax o algún tipo de falla accidental del equipo. Más tarde durante la evolución de la afección las principales causas son embolia pulmonar y otras complicaciones (por lo general bacterianas) de la inmovilización prolongada e insuficiencia respiratoria.

La mayoría de los sujetos se recupera por completo o casi del todo (con déficit motor o sensitivo discreto en los pies o piernas). Aun así, en cerca de 10% de ellos la incapacidad residual es pronunciada; sucede de ese modo en los que tienen la forma de evolución más grave y rápida cuando hay pruebas de lesión axónica generalizada (véase más adelante) y en quienes precisan asistencia ventilatoria mecánica temprana y prolongada. Un aspecto de predicción sostenido de la debilidad residual es la evidencia de EMG de amplitudes gravemente reducidas de los potenciales de acción muscular y desnervación diseminada, ambas indicativas de lesión axónica. En los pacientes con insuficiencia respiratoria, el periodo promedio de respiración asistida con el equipo es de 22 días y el periodo de hospitalización de unos 50 días (esto era el doble de prolongado hasta antes de la introducción del recambio plasmático y la IGIV). Como regla, los adultos más grandes se recuperan con más lentitud y mantienen más debilidad residual.

Las dificultades residuales más comunes son la debilidad de los músculos inferiores de la pierna, adormecimiento de los pies y sus dedos y una debilidad bifacial ligera. Algunos individuos quedan con una ataxia sensitiva; cuando esto ocurre, tiende a ser grave y bastante incapacitante. Aparecen un dolor neuropático distal y problemas autónomos persistentes, aunque son poco frecuentes. Todos los demás tipos de síntomas tardíos se atribuyen, con pocas evidencias, a la enfermedad y se deben abordar por sus características: fatiga y astenia, calambres musculares, dolor, vértigo y jadeos. No ha sido frecuente la depresión.

Es variable la rapidez de la recuperación, pero su avance es permanente; a menudo tiene lugar en un lapso de unas cuantas semanas o meses; empero, si se han degenerado los axones, su regeneración puede requerir seis a 18 meses o más. Según la experiencia de los autores, cabe esperar poca mejoría en los cuadros incapacitantes que han durado tres años o más.

Entre 5 y 10% de los individuos experimenta una o más recaídas de la polineuropatía aguda, como ya se mencionó. Asimismo, la enfermedad que al principio parece una polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda, puede no estabilizarse y continuar su progreso de manera sostenida, o quizá ocurra una remisión incompleta seguida por una neuropatía crónica, fluctuante y de lenta evolución. Estas formas crónicas de neuropatía inflamatoria se describen en una sección ulterior de este capítulo.

Polineuropatía de las enfermedades graves

La polineuropatía simétrica aguda o subaguda es un fenómeno frecuente en los individuos graves y sépticos, sobre todo en aquellos con insuficiencia orgánica múltiple (Zochodne y col.). Este tipo de neuropatía puede plantear una dificultad de primera importancia cuando se decide desconectar al paciente del ventilador al quedar bajo control la enfermedad grave implícita. La anomalía neuropática, de manera predominante de tipo motor, varía en gravedad, desde una anormalidad electrofisiológica sin signos clínicos manifiestos hasta una cuadriparesia profunda con insuficiencia respiratoria. Los signos y síntomas sensoriales son variables pero tienden a ser leves. Por lo general están indemnes los nervios craneales y no hay manifestaciones disautónomas obvias. Por lo regular, la enfermedad aparece después de varios días o más de sepsis profunda (ahora denominada *síndrome de reacción inflamatoria sistémica*) e insuficiencia orgánica múltiple y la precede en la mayor parte de los casos una confusión o depresión del estado del conocimiento ("encefalopatía séptica"). Los datos EMG de degeneración axónica primaria y el CSF normal distinguen a esta neuropatía de la forma desmielinizante del SGB. La necropsia no suele descubrir cambios inflamatorios en los nervios periféricos. Como se mencionó, es difícil diferenciar la polineuropatía de enfermedades críticas de la forma axónica del SGB y ello depende del contexto en que surgió la enfermedad. Hay que incluir entre los factores causales los efectos tóxicos de fármacos y antibióticos así como la deficiencia nutricional, aunque rara vez se puede confirmar su importancia. Es posible que algunos de los mediadores sistémicos de la sepsis sean tóxicos para el sistema nervioso periférico y una toxina endógena de ese tipo, según algunos autores, ha sido el factor de necrosis tumoral.

Esta forma de polineuropatía debe diferenciarse de una *miopatía cuadripléjica aguda* mal definida que, en ocasiones, complica las anormalidades graves (pág. 1237). Se han referido altas dosis de corticoesteroides, en especial en combinación con agentes bloqueadores neuromusculares. La miopatía aguda, que afecta músculos distales y proximales, casi siempre la anuncia una elevación de la concentración de cinasa de creatina (CK) sérica (algunas veces hasta varios miles de unidades) y potenciales miopáticos en el EMG, además de que existe una degeneración única de miofilamentos en todos los músculos. Esta enfermedad se describe con más detalle en el capítulo 51.

Polineuropatía urémica aguda

Además de la conocida neuropatía sensitiva crónica que acompaña a la insuficiencia renal crónica y que se expone en apartados siguientes, se advierte un proceso más rápido o acelerado que no ha sido identificado con la frecuencia debida como causa de debilidad aguda y subaguda. Muchos pacientes de la serie de los autores eran diabéticos con insuficiencia renal terminal estable que habían sido tratado por diálisis peritoneal de su nefropatía de fecha anterior (Ropper, 1993). A diferencia de la neuropatía urémica crónica menos grave y mejor definida (página 1149), la debilidad generalizada y las parestesias distales evolucionan en una o más semanas hasta que el paciente está permanentemente en cama. En algunas formas la enfermedad simula al SGB. La diálisis más intensiva o el cambio a hemodiálisis ejercen poco efecto inmediato, aunque se logra la curación con el trasplante de riñón. Los estudios electrofisiológicos muestran algunos signos desmielinizantes, pero por lo común no un bloqueo de conducción. Aumenta la concentración de proteínas en el CSF (como dato esperado porque por lo común hay un elemento de neuropatía diabética). Algunos de los casos publicados han sido prácticamente idénticos en su cuadro clínico a la polineuropatía desmielinizante inflamatoria, incluida en algunos casos la respuesta a la plasmaféresis o al concentrado de gammaglobulina. Al igual que ocurre con la neuropatía urémica crónica más frecuente, no se conoce la causa de la forma aguda.

Neuronopatía sensitiva aguda (ganglionopatía sensitiva)

Sterman y colaboradores han centrado la atención hacia tal entidad en una notificación de tres casos de adultos con ataxia sensitiva de evolución rápida, arreflexia, insensibilidad y dolor, que comenzaron en la cara y se propagaron hasta abarcar todo el cuerpo. En cada enfermo los síntomas comenzaron en término de cuatro a 12 días tras el inicio del tratamiento con penicilina contra una enfermedad febril (más adelante se demostró que los antibióticos no eran los agentes causales). Hubo disminución extraordinaria de la propiocepción, pero no debilidad ni atrofia muscular a pesar de la arreflexia generalizada. El déficit sensitivo alcanzó su máximo en término de una semana y después de ese lapso se estabilizó y mejoró muy poco. Los estudios electrofisiológicos indicaron ausencia o lentificación de la conducción sensitiva, pero no se detectaron anormalidades de la conducción de nervios motores ni signos de desnervación. En dos de los pacientes el contenido proteínico del CSF aumentó a 126 y 175 mg/100 ml, respectivamente. En las observaciones de vigilancia (hasta por cinco años) no se identificaron trastornos neoplásicos ni inmunológicos que son las causas comunes de la neuronopatía sensitiva de ese tipo. Al no haber un cuadro patológico causal se presupuso por la persistencia del trastorno que había destrucción de neuronas sensitivas (*neuronopatía sensitiva*). Muy posiblemente los casos en cuestión fueron posinfecciosos y en ellos hubo como mediadores mecanismos inmunitarios.

La serie ulterior de 42 pacientes que publicaron Windebank y colaboradores destacó un perfil asimétrico y braquial de síntomas en algunos pacientes y el ataque inicial de la cara en otros. A diferencia de los sujetos de la serie de Sterman, por lo regular el CSF fue normal y muchos individuos mostraron mejoría o resolución espontánea de los síntomas. Los autores en cuestión consideraron que el cuadro era una neuropatía sensitiva. En su señalamiento y otros posteriores, como ya se ha mencionado, no se adjudicó el trastorno a los antibióticos.

En la actualidad habría que considerar a dicho perfil clínico más como un síndrome y menos como una enfermedad. Es probable que en algunos casos su naturaleza sea inmunitaria-posinfecciosa. Se sabe que aparece el mismo perfil de pérdida sensitiva (hipoestesia) que evoluciona en forma subaguda o crónica como enfermedad paraneoplásica, que se describe más adelante, o junto con el síndrome de Sjögren, esclerodermia, lupus eritematoso, paraproteinemia e infección por HTLV-1. También son causa de una neuronopatía sensitiva algunos fármacos y otros agentes, en particular cisplatino y el consumo excesivo de piridoxina. Hay que diferenciar la neuronopatía sensitiva de una forma rara del SGB que afecta sólo las gruesas fibras sensitivas y que produce ataxia. En estos últimos casos suele haber un grado moderado de debilidad proximal y los cambios sensitivos no abarcan casi nunca la cara ni el tronco.

Polineuropatía diftérica (pág. 1031)

En el capítulo 43 se habló de algunos de los efectos neurotóxicos de *Corynebacterium diphtheriae* y el modo de acción de la exotoxina elaborada por este bacilo. La acción local de la exotoxina puede paralizar los músculos faríngeos y laríngeos (disfagia, voz nasal) en el lapso de una o dos semanas después de comenzar la infección y poco después puede provocar también visión borrosa a causa de la pérdida de la acomodación, pero quizá pasen inadvertidos estos y otros síntomas de los nervios craneales. En esta etapa se debe diferenciar la neuropatía craneal de la del SGB, botulismo y, sobre todo, la miastenia grave.

Una polineuropatía, que surge cinco a ocho semanas después, adopta la forma de debilidad aguda o subaguda de las extremida-

des con parestesias y pérdida distal de los sentidos de vibración y posición. La debilidad abarca de manera característica las cuatro extremidades al mismo tiempo, o bien puede descender desde los brazos hacia las piernas. Después de unos cuantos días a una semana o más el paciente puede ser incapaz de levantarse o andar y en ocasiones la parálisis es tan grave y extensa que le impide respirar. Las proteínas del CSF suelen estar elevadas (50 a 200 mg/100 ml). Las muertes por difteria que sobrevienen después de la remisión de la infección faríngea se deben muchas veces a cardiomiopatía o polineuropatía con parálisis respiratoria. Se debe sospechar este tipo de polineuropatía a la mitad de un brote de una infección diftérica, como ocurrió hace poco tiempo en Rusia (Logina y Donaghy).

El cambio patológico importante es una desmielinización sin reacción inflamatoria de las raíces espinales, ganglios sensitivos y nervios espinales adyacentes. Se conservan normales células del asta anterior, axones, nervios periféricos a nivel distal y fibras musculares (Fisher y Adams).

Tratamiento Si se administra dentro de las 48 horas siguientes al inicio del proceso infeccioso, la antitoxina de la difteria reduce la incidencia y la gravedad de las complicaciones neuropáticas. La antitoxina carece tal vez de valor una vez activada la polineuropatía. Después, el tratamiento es puramente sintomático, sujeto a los criterios indicados para el síndrome de Guillain-Barré. El pronóstico para la recuperación total es excelente una vez que se supera la parálisis respiratoria.

Polineuropatía porfírica

Existe una polineuropatía motora grave, de rápida progresión y relativamente simétrica, a menudo con dolor abdominal, psicosis (delirio o confusión) y convulsiones, que puede ser expresión de la *porfiria intermitente aguda*. La porfiria de este tipo se hereda como rasgo autosómico dominante y no se acompaña de sensibilidad cutánea a la luz del sol. El defecto metabólico se encuentra en el hígado y se caracteriza por aumento de la producción y la excreción urinaria de porfobilinógeno y el precursor de la porfirina, el ácido aminolevulínico delta. Los sistemas nerviosos periférico y central pueden afectarse también en otra porfiria de tipo hepático (llamada de tipo variegado). En este último tipo, la piel es notablemente sensible a la luz y los traumatismos y se identifican siempre porfirinas en el excremento. Ambas formas *hepáticas* de porfiria deben diferenciarse de la rara porfiria *eritropoyética* (*fotosensible congénita*), en la cual no se altera el sistema nervioso.

Un estudio de importancia básica acerca de la porfiria intermitente aguda fue el de Waldenstrom de 1937. El síntoma inicial, y con frecuencia el más marcado, consiste en dolor abdominal de tipo cólico moderado a grave. Puede ser generalizado o localizado y no se acompaña de rigidez de la pared abdominal ni hipersensibilidad de ésta. El estreñimiento es frecuente y en las radiografías se observa distensión de asas intestinales (íleo adinámico). Los ataques duran días a semanas y los vómitos repetidos pueden culminar en la inanición. En las formas latentes, el enfermo puede ser asintomático o quejarse sólo de dispepsia ligera.

La enfermedad se identifica después de algún tiempo por mostrar ataques recurrentes característicos desencadenados a menudo por fármacos como sulfonamidas, griseofulvina, estrógenos, barbitúricos, fenilhidantoína y los antiepilépticos del tipo de la succinimida. Siempre se debe tener en mente la posibilidad de sensibilidad a estos fármacos cuando se tratan las convulsiones en un paciente porfírico. El primer ataque rara vez tiene lugar antes de la pubertad, y es más factible que la enfermedad sea de riesgo para la vida durante la adolescencia y el inicio de la vida adulta. En contraste, es poco probable que una polineuropatía aguda que aparece por primera vez en la vida adulta media o tardía sea porfírica.

Las manifestaciones neurológicas son casi siempre las de una polineuropatía aguda, que afecta los nervios motores con mayor gravedad que los sensitivos; con menor frecuencia se lesionan en la misma medida los nervios sensitivos y motores y algunas veces también los nervios vegetativos. Los síntomas pueden comenzar en los pies y las piernas, y ascender o en las manos y los brazos (en ocasiones de manera simétrica) y extenderse, en plazo de unos cuantos días, hasta el tronco y las piernas. Algunas veces predomina la debilidad en los músculos proximales de las extremidades y en los de las cinturas escapular y pélvica, en cuyo caso hay pérdida del reflejo patelar con preservación de los reflejos aquíleos. En la mitad de las ocasiones se advierte pérdida de la sensibilidad que se extiende hasta el tronco. Aspectos sólo de los casos más graves son parálisis facial, disfagia y parálisis oculares. El contenido de proteínas del CSF es normal o está ligeramente elevado.

La evolución de la polineuropatía es variable. En los casos discretos los síntomas pueden experimentar regresión en unas cuantas semanas. Los casos graves pueden progresar hasta parálisis respiratoria o cardiaca mortales en unos cuantos días o los síntomas avanzar en otros casos de manera fluctuante durante un periodo de varias semanas y ocasionar parálisis sensitivomotora grave, que mejora sólo después de muchos meses.

Es posible que alguna alteración de la función cerebral (confusión, delirio, defectos campimétricos visuales y convulsiones) antecedan a las formas graves de polineuropatía, aunque no siempre surgen con las leves o benignas, o quizá no aparezcan ningunos de estos signos centrales. Las manifestaciones cerebrales ceden en cuestión de días o semanas, a pesar de que uno de los pacientes de la serie del autor quedó con una hemianopsia homónima persistente. La taquicardia y la hipertensión son frecuentes en la fase aguda de la enfermedad, y en casos graves a veces se observan fiebre y leucocitosis. En términos generales, el pronóstico respecto de la recuperación definitiva es excelente, aunque la recidiva de la porfiria ocasiona algunas veces un ataque acumulativo del sistema nervioso periférico (consúltese más adelante el apartado de "Polineuropatía recidivante").

En suma, las características clínicas principales consisten en comienzo agudo, dolor abdominal, síntomas psicóticos, neuropatía motora predominante, frecuente distribución bibraquial temprana de la debilidad, pérdida sensitiva troncal y taquicardia. Rara vez se desarrolla la neuropatía sin otros síntomas.

Los signos histopatológicos en el sistema nervioso periférico varían con la etapa de la enfermedad en la cual murió el paciente. En los primeros días las fibras mielínicas pueden tener un aspecto totalmente normal, a pesar de que haya parálisis casi completa. Si los síntomas persistieron durante semanas, se desarrolla degeneración de axones y vainas de mielina en la mayor parte de los nervios periféricos. Nunca se ha podido explicar de manera satisfactoria la relación entre la anormalidad de la biosíntesis de la porfirina en el hígado y la disfunción del sistema nervioso.

El diagnóstico se confirma por la demostración de grandes cantidades de porfobilinógeno y ácido aminolevulínico delta en la orina. Esta última se vuelve oscura cuando se la deja debido a la formación de porfobilina, un producto de la oxidación del porfobilinógeno.

Tratamiento Se recomienda utilizar soluciones glucosadas y hematina intravenosas (4 mg/kg al día durante tres a 14 días) como el tratamiento más directo y eficaz (Windebank y Bonkovsky). Otros aspectos de la terapia incluyen medidas de apoyo respiratorio, empleo de agentes bloqueadores beta (labetalol), si la taquicardia y la hipertensión son intensas, soluciones intravenosas de glucosa para suprimir la vía de biosíntesis del hem, y piridoxina (100 mg dos veces al día) si se presupone hipovitaminosis B_6.

La *prevención* asume máxima importancia porque los ataques pueden desencadenarse por la acción de los fármacos mencionados así como otros más que son porfirógenos.

Polineuropatías tóxicas agudas

Como se indicó en el capítulo 43, los nervios periféricos pueden dañarse por gran variedad de toxinas, entre ellas metales, fármacos,

compuestos orgánicos de fósforo y solventes industriales. Como regla general, las neuropatías que inducen estos agentes se incluyen en la categoría crónica temprana (véase más adelante). Sin embargo, ciertos fármacos, p. ej., y de manera notable el triortocresilfosfato (TOCP) y otros organofosforados (pág. 1037), talio, y rara vez arsénico, provocan una polineuropatía que puede ser mortal en cuestión de días. Se debe insistir en que la neuropatía por organofosforados casi nunca ocurre sin efectos anticolinérgicos graves inmediatamente después de la exposición. El TOCP produce una parálisis motora grave y permanente; ésta consiste en última instancia en afección de las motoneuronas superiores e inferiores.

Las *sales de talio*, cuando se toman en cantidades excesivas, pueden inducir un cuadro clínico similar al del SGB o una polineuropatía sensitiva aguda. Si las sales se ingieren hay primero dolor abdominal, vómitos y diarrea, tras lo cual aparecen en plazo de unos cuantos días dolor y hormigueo de las puntas de los dedos de pies y manos y a continuación debilitamiento rápido de los músculos de las extremidades, al principio los distales. A medida que la debilidad progresa disminuyen los reflejos tendinosos. Se reduce en mayor grado la sensación del dolor que los sentidos táctil, vibratorio y posicional. El dolor acral persistente con alodinia ha sido una característica de primera importancia en tres de los cinco pacientes que han examinado los autores; en dos de los casos no había debilidad, tan sólo pérdida de la sensibilidad y ataxia. Pueden afectarse todos los nervios craneales salvo el primero y el octavo; son anomalías mayores la parálisis facial, oftalmoplejía, nistagmo, neuritis óptica con trastorno visual y parálisis de las cuerdas vocales, pero sólo en los pacientes lesionados con mayor gravedad. Las proteínas del CSF aumentan a más de 100 mg. Puede ocurrir la muerte durante los 10 primeros días a causa de paro cardiaco. El inicio temprano de parestesias dolorosas, pérdida sensitiva y dolor localizado en articulaciones, dorso y tórax, lo mismo que *pérdida rápida del pelo* (en una o dos semanas) ayudan a distinguir esta neuropatía del SGB, porfiria y otras polineuropatías agudas. Es notable la preservación relativa de los reflejos y un aspecto impresionante es la alopecia completa de evolución rápida. Los pacientes con grados más bajos de intoxicación pueden tener recuperación completa en semanas o meses. Las sales de talio actúan como el potasio, y la ingestión elevada de cloruro de potasio acelera la excreción del talio. Los agentes quelantes no tienen utilidad probada, pero suelen incluirse en el tratamiento.

Algunos casos de polineuropatía *arsenical* y posiblemente *mercurial* pueden aparecer en forma aguda. Más a menudo los cuadros en cuestión evolucionan de modo subagudo, razón por la cual se los expone más adelante. Como se comentó con anterioridad y en el capítulo 43, otras neuropatías de tipo tóxico, como las secundarias a organofosforados o cloruro de dietileno (Sterno) pueden comenzar en forma aguda y tener una evolución de días.

En cuanto a esta categoría de polineuropatía, se debe señalar que muchos casos de neuropatía se imputan con poco fundamento a una causa tóxica por pacientes y médicos ingenuos. Antes de sostener dicha atribución, es útil preguntarse si las características clínicas fueron consistentes con la neurotoxicidad conocida del agente o fármaco ambiental; si la gravedad de los síntomas se relacionó con el grado de exposición (real o prevista); si se identificaron signos sistémicos vinculados con la intoxicación; si otros individuos con una exposición similar se afectaron; y si los síntomas se estabilizaron o mejoraron una vez que el individuo se apartó de la presunta fuente de exposición. La incapacidad para satisfacer estos preceptos supone casi siempre algún otro trastorno.

Otras polineuropatías agudas

En ocasiones, la polineuropatía vasculítica que acompaña al lupus eritematoso, la poliarteritis nodosa y los trastornos relacionados pueden desarrollarse con tanta rapidez como el SGB y podrían requerirse pruebas electrofisiológicas y clínicas cuidadosas para diferenciar estos trastornos. Tres de los pacientes de los autores que experimentaban poliarteritis y uno con la enfermedad de Churg-Strauss quedaron paralizados en un lapso de una semana y uno falleció por perforación intestinal. Sin embargo, la mayor parte de los casos de neuropatía por vasculitis evoluciona con mayor lentitud y muchas veces el síndrome adopta una distribución asimétrica, motivo por el cual se describe en la próxima sección. No hay duda de que las neuropatías paraneoplásicas que se exponen en la categoría de las subagudas evolucionan con mayor rapidez de lo que es típico en estos cuadros y, por consiguiente, semejan el SGB.

Los autores han observado a unos cuantos sujetos con alcoholismo, carcinoma oculto, enfermedad de Hodgkin o trasplante renal que desarrollaron una polineuropatía aguda, tan rápida en su evolución como el SGB, y se han descrito también crisis agudas de este tipo en personas con enfermedad de Refsum.

Polineuropatía autónoma aguda (“pandisautonomía pura”)

Desde la descripción original de la enfermedad por Young, Adams y colaboradores, otros autores han hecho registros que resumieron Low y colaboradores. El trastorno, tal vez un tipo de polineuropatía posinfecciosa dentro de la categoría del SGB, se describe en detalle en el capítulo 26. Se han obtenido algunos buenos resultados con el tratamiento basado en IGIV.

Una forma subaguda y más crónica de naturaleza inmunitaria también se describe con mayor detalle en el apartado “Neuropatía autónoma”.

SÍNDROME DE PARÁLISIS SENSITIVOMOTORA SUBAGUDA

En esta categoría se incluyen los trastornos neuropáticos que evolucionan durante varias semanas a meses y, después de llegar a su máxima gravedad, tienden a persistir durante un periodo variable. Desde luego, como se notificó antes, la línea de división entre estos casos y las neuropatías que evolucionan durante un periodo un poco más corto o más prolongado es indefinida; existen enfermedades de los nervios que se sobreponen a las categorías agudas y crónicas tempranas. En contraste con las polineuropatías agudas, casi todas las subagudas tienen características sensitivas prominentes y son de tipo axónico. La excepción es un tipo inflamatorio-desmielinizante subagudo, en esencia una forma lenta del SGB, que evoluciona en un lapso de cuatro a ocho semanas como han descrito Hughes y colaboradores. En forma semejante evolucionan de modo subagudo algunos casos de neuropatía diftérica. A pesar de estas características definitorias, al final un síndrome de polineuropatía simétrica de *tipo subagudo* muy a menudo proviene de alcoholismo y deficiencia nutricionales, algún efecto remoto de un cáncer (paraneoplásico, como se describe más adelante) o intoxicaciones por arsénico, plomo o efectos tóxicos de diversos fármacos utilizados con fines terapéuticos (cisplatino, nitrofurantoína, isoniacida y otros). En ocasiones se señala la participación nociva de otros fármacos, metales y solventes industriales, todo lo cual se expone en el capítulo 43.

Neuropatía de deficiencia nutricional
(cap. 41)

En el mundo occidental, la polineuropatía nutricional suele ser un acompañante del alcoholismo crónico. Como se señaló en la página 989, todos los datos indican la identidad de la neuropatía alcohólica y el beriberi neuropático. Existe un factor nutricional causante de ambos trastornos, aunque en algún caso determinado no está claro a menudo si la deficiencia es de tiamina, ácido nicotínico, piridoxina, ácido pantoténico, ácido fólico o una combinación de las vitaminas B. Los autores no han podido definir una forma de polineuropatía

atribuible al efecto tóxico directo del alcohol, aunque se ha aseverado que existe como entidad. En el capítulo 41 se describen en extenso la neuropatía nutricional y otras formas de neuropatía por deficiencia (síndrome de Strachan, pelagra, deficiencia de vitamina B_{12} y síndromes de malabsorción).

Polineuropatía paraneoplásica y ganglionopatía sensitiva

(Consúltese la pág. 586)

Muy a menudo los efectos remotos de un cáncer, aunque puede originar cuadros iniciales muy diversos, asumen la forma predominante de una polineuropatía sensitiva simétrica distal o sensorimotora, como en el caso de un carcinoma o un linfoma. Varias semanas o meses antes aparecen debilidad y atrofia, ataxia e hipoestesia de las extremidades hasta el punto en que el paciente termina por quedar inválido en una silla de ruedas o un lecho; por lo regular hay incremento leve de la concentración de proteínas en el CSF. Los síntomas mencionados pueden aparecer meses o un año o más antes de que se detecte un tumor maligno, aunque casi siempre la neoplasia se identifica y más a menudo es un cáncer de pulmón.

En muchas series, la polineuropatía sensorimotora mixta tiene una frecuencia cuatro o cinco veces mayor que la puramente sensitiva, esta última, un síndrome más característico (lo describió primero Denny-Brown); la anomalía se caracteriza porque desaparecen todas las modalidades de sensibilidad, desde los segmentos distales hasta los proximales de las extremidades y al final abarcan tronco y cara. Se advierte ataxia profunda y arreflexia tendinosa, pero no se pierde la potencia motora. En fecha reciente se ha reconocido que la hipoestesia en el comienzo puede tener distribución multifocal. La enfermedad alcanza su punto máximo en cuestión de semanas o meses y en unos pocos casos, como se mencionó ya, la aparición y la evolución tienen la misma rapidez que las del síndrome de Guillain-Barré. Los cambios histopatológicos corresponden a los de una *neuronopatía sensitiva* inflamatoria y destructiva (ganglionitis) y a veces son parte de un cuadro más diseminado del sistema nervioso, vinculado con el anticuerpo anti-Hu (llamado también *anticuerpo neuronal antinuclear*); consúltese la página 585; esto ha resultado el más típico de los cánceres microcíticos del pulmón. En una gran serie de 71 enfermos de neuronopatía sensitiva, cuyos casos señalaron Dalmau y colaboradores, más de la mitad de ellos se vinculó con lesiones inflamatorias sintomáticas de los lóbulos temporales (encefalitis límbica, pág. 586), el tallo cerebral y, en raras ocasiones, neuronas del asta anterior de la médula. Otros síndromes paraneoplásicos peculiares como la degeneración cerebelosa y el síndrome miasténico de Lambert-Eaton se combinaron con la polineuropatía en pacientes ocasionales y en 28% aparecieron signos de disautonomía. La experiencia de los autores no ha sido similar, porque han surgido en forma aislada casi todos los casos del síndrome miasténico.

Se observa un incremento moderado del nivel de proteínas en el CSF, pero el líquido es acelular y muestra títulos elevados del anticuerpo contra Hu. Por lo general no se detectan en todos los nervios potenciales sensitivos después de unas semanas, pero pueden quedar indemnes en la fase inicial. La localización del anticuerpo anti-Hu en algunas regiones afectadas del sistema nervioso y en el propio tumor ha llevado a conjeturar que en forma típica los tumores del pulmón son pequeños o no manifiestos porque el anticuerpo suprime su proliferación. Casi todos los casos de neuropatía sensitiva paraneoplásica y una fracción de las polineuropatías predominantemente sensitivas (no descritas) o paraneoplásicas sensorimotoras también tienen los anticuerpos anti-Hu, de modo que las pruebas de la presencia de anti-Hu en suero son útiles para diferenciar las variedades paraneoplásicas de la neuropatía sensitiva y la neuronopatía, respecto de las consecutivas a trastornos posinfecciosos o inmunitarios como el síndrome de Sjögren y la infección por HIV. Detectar títulos altos de anticuerpos obliga a que se emprendan estudios radiológicos detallados y, en casos adecuados, broncoscopia o tomografía por emisión paramagnética para detectar el cáncer oculto. Más adelante se analiza una rara mononeuritis vasculítica múltiple que aparece junto con el cáncer.

Una combinación extraordinaria de polineuropatías puede acompañar a los linfomas no Hodgkin de los tipos de células T y B y varios trastornos relacionados como enfermedad de Castleman (hiperplasia linfoide angiofolicular), linfoma de células T angiocéntrico (y la granulomatosis linfomatoide relacionada, pág. 565), hiperplasia de los ganglios linfáticos por hipersensibilidad (linfadenopatía angioinmunoblástica o inmunoblástica) y enfermedad de Kimura (hiperplasia linfoide con eosinofilia que afecta sobre todo a la piel). En la mayoría de esas neuropatías, en particular la vinculada con la enfermedad de Castleman, se presenta paraproteinemia, a menudo policlonal, y de allí que se relacione este grupo con las neuropatías paraproteinémicas y el mieloma osteoesclerótico, revisado más adelante. En varios casos las manifestaciones neuropáticas aparecen de manera simultánea con el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos de ingle, axila o tórax. A nivel clínico, esas neuropatías adoptan la forma del síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante crónica, polineuropatía motora subaguda o enfermedad de las células del asta ventral, plexopatías lumbares y braquiales y polirradiculopatías, en cada caso aparecidas como trastornos paralinfomatosos separados de los casos de infiltración meníngea y nerviosa directa por el tumor. Los corticoesteroides han sido útiles en algunos de los pacientes de los autores con enfermedades linfoides; en otros, la neuropatía muestra resolución espontánea o después de radiar los ganglios linfáticos, pero por lo demás evoluciona en el curso de meses. Vallat y colaboradores han resumido su experiencia con los tipos más corrientes de neuropatía que acompaña al linfoma no-Hodgkin. El linfoma intravascular, una neoplasia y vasculopatía más diseminada que se describe en la página 565, puede afectar los nervios periféricos en un perfil de mononeuropatía múltiple.

Estas diversas formas de polineuropatía paraneoplásica son manifiestas desde el punto de vista clínico en 2 a 5% de los sujetos que tienen enfermedad maligna. Las cifras son mucho más elevadas si se incluyen las neuropatías por desnutrición y parálisis por presión leves que ocurren durante las etapas terminales del cáncer y las identificadas por el EMG en individuos asintomáticos (Henson y Urich). Como se ha señalado, el carcinoma del pulmón comprende, en promedio, 50% de los casos de polineuropatía sensorimotora paraneoplásica y 75% de aquellos con neuropatía sensitiva pura (Croft y Wilkinson); sin embargo, las neuropatías mencionadas pueden acompañar a neoplasias de todos los tipos.

El anticuerpo anti-Hu se liga a un nervio periférico, pero no se ha definido del todo el cuadro *histopatológico* de las polineuropatías paraneoplásicas. En el tipo sensitivo puro se observa no sólo la pérdida de células nerviosas en los ganglios de las raíces dorsales, sino también una reacción inflamatoria (Horwich y col.), con degeneración secundaria de las raíces de los nervios dorsales y las columnas (funículos) posteriores de la médula espinal, cambios muy semejantes a los que tienen lugar en la neuronopatía sensitiva del síndrome de Sjögren. En la polineuropatía sensitivomotora mixta la degeneración es mayor en los segmentos distales de los nervios periféricos que en los proximales, pero se extiende hacia las raíces en los casos avanzados. Se pueden perder números pequeños de células de los ganglios de las raíces dorsales. Si se efectúa el examen histológico al principio de la evolución de la neuropatía, se detectan infiltrados escasos de linfocitos distribuidos en focos alrededor de los vasos sanguíneos. No está claro su nexo con la desmielinización segmentaria y la degeneración axónica de las fibras mielínicas. No se reconocen células tumorales en los nervios o los ganglios espinales, a diferencia de las raras instancias de la mononeuropatía múltiple carcinomatosa y linfomatosa, en la cual las células tumorales infiltran los nervios. La degeneración de las columnas (funículos) dorsales y la cromatólisis de las células del asta anterior son fenómenos quizá secundarios a los cambios de los nervios y las raíces periféricos.

El *pronóstico* global de las neuropatías paraneoplásicas es malo. Aunque la polineuropatía puede estabilizarse y no progresar o

incluso remitir en cierto grado con el tratamiento, la mayoría de los pacientes sucumbe al tumor implícito en plazo de un año.

Tratamiento La neuropatía mejora si puede tratarse de modo efectivo el tumor; la excepción es la neuronopatía sensitiva pura. El tratamiento con recambio plasmático, gammaglobulina o inmunosupresión tiene tan sólo un efecto mínimo, pero se han publicado informes anecdóticos de buenos resultados con el tratamiento inmunológico muy temprano. En el informe de Uchuya y colaboradores, sólo uno de los 18 pacientes que experimentaban neuropatía sensitiva subaguda mejoró y otro se volvió dependiente para una mejoría sostenida de la inmunoglobulina; la mayor parte de los demás se estabilizó o empeoró y los autores concluyeron que el tratamiento tenía valor dudoso. Los corticoesteroides no se han probado en forma sistemática, pero hay pocas pruebas clínicas en favor de su empleo.

Neuropatías tóxicas subagudas

Polineuropatía arsenical De las neuropatías por envenenamiento con metales se conoce bien en particular la secundaria a arsénico. En los casos de envenenamiento crónico, los síntomas neuropáticos se desarrollan con bastante lentitud, durante un periodo de varias semanas o meses, y tienen la misma distribución sensitiva y motora que las polineuropatías nutricionales. En ocasiones, los síntomas digestivos resultantes de la ingestión de compuestos de arsénico preceden a la polineuropatía, casi siempre acompañada de anemia, ictericia, pigmentación cutánea pardusca, hiperqueratosis de palmas y plantas y, más tarde, con bandas blancas transversales en las uñas (líneas de Mees). La enfermedad se acompaña de exceso de arsénico en la orina y el pelo. Desde el punto de vista patológico, esta forma de neuropatía arsenical es del tipo de muerte retrógrada (degeneración axónica).

En las personas que sobreviven a la ingestión de una sola dosis masiva de arsénico, puede aparecer una polineuropatía de evolución más rápida después de un periodo de ocho a 21 días, como ya se expuso. A la neuropatía la pueden anteceder síntomas digestivos de importancia, insuficiencia renal y hepática y trastornos mentales, convulsiones, confusión y coma, es decir, encefalopatía arsenical, cuya base patológica es una hemorragia pericapilar o púrpura del encéfalo. Al principio, la neuropatía que se desarrolla en estos casos puede parecerse al SGB desde los puntos de vista clínico y electromiográfico (bloqueo parcial de la conducción, reacciones F prolongadas).

En el capítulo 43 se habló con mayor amplitud del diagnóstico y tratamiento del envenenamiento arsenical.

Neuropatía por plomo (saturnismo) La neuropatía por plomo es un trastorno poco frecuente. En los adultos, por regla, ocurre después de exposición crónica a la pintura o los vapores del plomo (como sucede en las industrias de la fundición o cuando se queman baterías) y después de la ingestión de licores destilados en tubos de plomo. Su aspecto clínico más típico es la afección de predominio motor, en especial en la distribución de los nervios radiales (caída de mano y dedos). En algunos sujetos observados por los autores, ésta era la anomalía principal, pero también se observó pérdida ligera de la sensibilidad en el territorio radial de la mano. Menos a menudo se observa caída del pie, que aparece de manera aislada o en combinación con debilidad de los músculos de la parte proximal del brazo y la cintura escapular. Como se señaló en el capítulo 43, esta neuropatía rara vez surge en los niños, en quienes el envenenamiento con plomo suele dar por resultado encefalopatía. Aunque la neuropatía se conoce desde la antigüedad, aún no han podido aclararse los detalles de su patología. Se han descrito degeneración axónica con cambio secundario de la mielina y tumefacción y cromatólisis de las células del asta anterior. Se acumula plomo en los nervios y puede ser tóxico para las células de Schwann o las células capilares endoteliales, con producción de edema.

El diagnóstico se establece a partir de los antecedentes de la exposición al plomo, la afección motora predominante y restringida, los datos médicos concomitantes (anemia, punteado basófilo de los precursores de los eritrocitos en la médula ósea, “líneas de plomo” a lo largo de los bordes gingivales, dolor abdominal de tipo cólico y estreñimiento) y la excreción urinaria de plomo y coproporfirinas. Siempre son anormales las concentraciones sanguíneas de plomo que superan los 70 mg/100 ml. En los pacientes con concentraciones más bajas, la duplicación de la excreción urinaria de plomo en 24 horas después de administrar el agente quelante $CaNa_2$ EDTA indica un grado considerable de intoxicación con plomo. La coproporfirina en la orina es anormal en cualquier cantidad, pero puede encontrarse también en caso de porfiria, alcoholismo, deficiencia de hierro y otros trastornos, lo mismo que en la intoxicación con plomo.

El tratamiento consiste en interrumpir la exposición al plomo y eliminarlo de la sangre y los huesos, como se expone en el capítulo 43. Es preferible con esta finalidad emplear, en lugar de dimercaprol (*British antilewisite* [BAL]) o EDTA, penicilamina, agente seguro que se puede suministrar por vía oral.

Otros metales y agentes industriales La intoxicación crónica por *talio* y algunas veces *litio, oro, mercurio* y *platino* (presente en el cisplatino, antineoplásico que se expone más adelante), puede originar una polineuropatía sensorimotora semejante a la polineuropatía arsenical; las intoxicaciones en cuestión se exponen en mayor detalle en el capítulo 43 y en párrafos anteriores de ese capítulo se describe su forma aguda. Se sabe que la exposición ocupacional al mercurio metálico y sus vapores induce una neuropatía de predominio motor, pero tiene escasa credibilidad la relación con el contenido de mercurio de las amalgamas dentales. La exposición a manganeso, bismuto, antimonio, cinc y cobre puede originar signos sistémicos de intoxicación; algunos de ellos incluyen el sistema nervioso central, pero es imposible tener la certeza de que cualquiera de los mencionados afecte de manera específica nervios periféricos. La encefalopatía devastadora de la toxicidad por mercurio orgánico, hasta donde se sabe, no causa neuropatía.

Como se indicó en el capítulo 43, se ha señalado la aparición de una polineuropatía de predominio motor como complicación rara de la *auroterapia* contra la artritis reumatoide. Muy a menudo la dosis acumulativa de oro ha sido mayor de 1 g, pero en unos cuantos casos el cuadro apareció con la administración de tan sólo 0.5 g. La molestia inicial es el ardor y dolor distales así como la debilidad y la consunción que siguen. El comienzo de la debilidad, que por lo regular es insidiosa, puede ser repentino al grado de simular SGB. Se observa algunas veces parálisis de pares craneales como el trigémino, nervio facial y oculomotor. Un signo poco común señalado que no comparten otras neuropatías tóxicas es el incremento extraordinario de la concentración de proteínas en el CSF.

Puede sobrevenir una axonopatía sensitivomotora simétrica distal (de predominio sensitivo) tras la exposición a ciertos solventes industriales del hexacarbono. Éstos incluyen *n-hexano* (que se encuentra en los pegamentos de contacto y por tanto lesiona a los “inhaladores de los vapores de los pegamentos”); *metil n-butilcetona* (que se emplea en la producción de telas cubiertas con plástico y en las impresiones de colores); dimetilaminopropionitrilo (DMAPN), que se utiliza en la fabricación de espuma de poliuretano; el fumigante *metilbromuro*; por último, el gas esterilizante *óxido de etileno*. Las enfermeras de las salas de operaciones se afectan por este último agente cuando lo absorben por la piel, lo que les deja una erupción característica sobre los sitios expuestos (casi siempre las muñecas, sobre las que terminan los extremos de las mangas de las batas quirúrgicas). Brashear y colaboradores han informado una neuropatía periférica leve y cambios de sistema nervioso central consistentes en pérdida de la memoria y cefalea. Las enfermeras también están expuestas al peligro de mostrar neurotoxicidad por *óxido nitroso*; sin embargo, en la actualidad dicha neuropatía ha sido más bien consecuencia del empleo repetido de un producto

que causa euforia. Se ha referido que el proceso tiene características clínicas y electrofisiológicas de una axonopatía distal, pero muy probablemente se trata de una mieloneuropatía vinculada con deficiencias del metabolismo de vitamina B_{12}. La anemia macrocítica acompañante se revierte con la administración de B_{12}, pero el cuadro neurológico muestra una menor respuesta (pág. 1092).

El *fosfato de triortocresilo* y la *acrilamida* son tóxicos potentes de nervios periféricos. Los dos productos originan una polineuropatía retrógrada con degeneración axónica y se han empleado en forma experimental para causar tal efecto. El *vacor*, que es una polinitrosourea raticida, se ha ingerido como tóxico para suicidios. Provoca una neuropatía sensitiva y autónoma profunda con dolor abdominal e hiperglucemia por pancreatitis aguda.

En la monografía de Spencer y colegas se encuentran descripciones detalladas de la neurotoxicología clínica y experimental de estos agentes.

Neuropatías y neuronopatías inducidas por fármacos Una gran cantidad de medicaciones son fuentes de polineuropatías sensitivas. En su mayor parte son dependientes de la dosis y por tanto cabría esperarlas después de suministrar grandes cantidades del fármaco (p. ej., en la quimioterapia) o después de la administración prolongada por otras razones. Con frecuencia, en este último caso, el paciente no puede relacionar sus síntomas sensitivos con la toxicidad farmacológica.

Fármacos antineoplásicos Entre los agentes quimioterápicos de uso corriente se sabe que el *cisplatino* y el *carboplatino* inducen una polineuropatía sensitiva que se inicia varias semanas después de terminar el tratamiento en cerca de la mitad de los sujetos (pág. 1039). Los aspectos trastornados con mayor gravedad son la propiocepción y la sensación vibratoria. Algunos individuos desarrollan acrodinia y cambios del color de los dedos de las manos y los pies en crisis, lo que sugiere que están afectados también los nervios vegetativos. Otros padecen ataxia sensitiva y seudoatetosis. La gravedad de los cambios histopatológicos en el sistema nervioso periférico se correlaciona con la concentración de platino en estos tejidos; las concentraciones más elevadas se hallan en los ganglios de las raíces dorsales. Puede haber degeneración secundaria en las columnas posteriores, que constituiría el elemento básico para que surja el síntoma de Lhermitte que señalan tales enfermos.

Los taxanos *paclitaxel* y el más potente *docetaxel*, ambos citados como inhibidores de la despolimerización de los neurotúbulos, se usan sobre todo en el tratamiento del cáncer ovárico. Inducen una polineuropatía sensitiva similar a la del cisplatino. La lesión nerviosa regresa con lentitud con una reducción de la dosis (véase también la pág. 1040). Los estudios patológicos demuestran una axonopatía distal que afecta sobre todo las fibras grandes.

Desde hace decenios se ha sabido que una neuropatía periférica suele complicar al empleo de la *vincristina*, antineoplásico utilizado con regularidad para tratar linfomas y leucemia (pág. 1039). Las parestesias son el síntoma temprano más frecuente y la arreflexia aquílea constituye una manifestación temprana. Antes de la hipoestesia objetiva suele aparecer debilidad de algún grado; los músculos extensores de dedos de mano y carpo muestran ataque; más tarde se afectan los dorsiflexores de dedos del pie y el propio pie, de modo que surge pie péndulo, o con mayor frecuencia en la experiencia de los autores el pie péndulo aparece en primer lugar. Con los regímenes posológicos prescritos hoy día la debilidad es casi siempre leve, pero en el pasado algunos enfermos terminaron por mostrar cuadriparesia e invalidez total. Los adultos se dañan con mayor gravedad que los niños y sucede lo mismo con las personas que tienen polineuropatías preexistentes. La neuropatía se vincula de manera estricta con la dosis, y la reducción de ésta ofrece mejoría de los síntomas neuropáticos, aunque puede tomar muchos meses. Numerosos pacientes son capaces en seguida de continuar la vincristina a dosis bajas, como 1 mg cada dos semanas durante muchos meses.

Fármacos antimicrobianos Como se mencionó en el capítulo 43, la polineuropatía inducida por *isoniacida* fue muy frecuente a principios del decenio de 1950, época en la que se empleó este fármaco por primera vez para tratar la tuberculosis. Aparecieron síntomas de neuropatía entre tres y 35 semanas después de iniciar el tratamiento y afectaron a cerca de 10% de las personas que recibieron dosis terapéuticas (10 mg/kg al día). Los síntomas iniciales son adormecimiento simétrico y hormigueo de los dedos de los pies y los pies, que se extienden, si se prosigue la administración del fármaco, hasta las rodillas y a veces las manos. A continuación, el dolor sordo y quemante en estas partes se torna acentuado. Además de la pérdida de la sensibilidad, la exploración descubre pérdida de los reflejos tendinosos y debilidad en los músculos distales de las piernas. Sólo rara vez se observan niveles graves de debilidad y pérdida de la sensibilidad profunda.

La isoniacida (INH) ejerce sus efectos sobre los nervios periféricos al interferir con el metabolismo de la piridoxina, quizá porque inhibe la fosforilación de ésta (el nombre colectivo para el grupo de vitaminas B_6) y reduce las concentraciones tisulares de su forma activa, el fosfato de piridoxal. La administración de 150 a 450 mg de piridoxina al día en conjunto con la isoniacida impide por completo el trastorno neuropático. Es probable que opere el mismo mecanismo en las neuropatías que complican algunas veces la administración de las sustancias relacionadas con la isoniacida, como *etionamida*, que se utiliza para tratar la tuberculosis, y el hoy día poco usado agente antihipertensivo *hidralacina*. Es paradójico que la administración prolongada de *dosis en extremo elevadas de piridoxina* puede causar en realidad una ganglionopatía de predominio sensitivo muy incapacitante (Schaumburg y col.).

En ocasiones, el tratamiento con *cloranfenicol* se complica con una neuropatía sensitiva relativamente modesta (parestesia acral) acompañada de neuropatía óptica. La administración crónica de *metronidazol* (que se emplea para tratar la enfermedad de Crohn y las infecciones anaerobias) provoca algunas veces el mismo efecto. Puede inducir una neuropatía motora el suministro crónico de *dapsona*, una sulfona empleada para tratar la lepra y ciertos trastornos dermatológicos. La *estilbamidina*, usada en la terapéutica del *kala azar*, puede ocasionar una neuropatía sensitiva pura, de manera principal en la distribución de los nervios trigéminos.

Tras la introducción en 1952 de la *nitrofurantoína* para tratar las infecciones vesicales aparecieron con prontitud informes de neurotoxicidad atribuible a este fármaco. Los síntomas más tempranos son dolor y parestesias hormigueantes de los dedos de los pies y los propios pies, luego de lo cual hay poco después sensaciones similares en los dedos de las manos. Si no se interrumpe el suministro del medicamento, este trastorno puede progresar hasta la polineuropatía sensitivomotora simétrica grave. Los pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperazoemia son en particular proclives a la neurotoxicidad por la nitrofurantoína, quizá porque la excreción disminuida induce concentraciones tisulares elevadas del fármaco. Para volver más difíciles aún las cosas, el propio estado urémico puede ser el causante de una polineuropatía semejante desde el punto de vista clínico, de modo que podría ser imposible la distinción entre la neuropatía urémica y la neuropatía por nitrofurantoína en presencia de insuficiencia renal crónica. Los estudios neuropatológicos de Lhermitte y colaboradores descubrieron una degeneración axónica en los nervios periféricos y las raíces sensitivas.

Fármacos cardiacos La *amiodarona*, fármaco que se administra a menudo para tratar la angina de pecho y las taquiarritmias ventriculares, induce una neuropatía motosensitiva en cerca de 5% de los sujetos después de varios meses de tratamiento. El *maleato de perhexilina*, otro fármaco usado para tratar la angina de pecho, puede producir también una polineuropatía generalizada sensitiva en una proporción pequeña de los enfermos. Las personas afectadas sufren lipidosis neuronal impresionante. Los individuos que toman *niacina* para disminuir el colesterol sanguíneo pueden experimentar parestesias distales y troncales intensas, pero no se han identificado neuropatías.

Disulfiram Algunas veces el empleo crónico del disulfiram en el tratamiento del alcoholismo se acompaña del desarrollo de una

neuropatía sensitivomotora semejante a la producida por la isoniacida. Sus efectos neurotóxicos se atribuyen a la acción del *disulfuro de carbono*, que se produce durante el metabolismo del fármaco y causa polineuropatía y, en ocasiones, neuropatía óptica entre los trabajadores de la industria del rayón viscoso. Aunque escasos, los datos patológicos tienden a descartar este criterio, puesto que el disulfiram provoca un tipo walleriano de degeneración axónica, en tanto que la neuropatía por disulfuro de carbono se caracteriza por axones tumefactos (gigantes) llenos de neurofilamentos (Bouldin y col.).

Otros agentes farmacéuticos que causan polineuropatía Algunas personas que han recibido *fenilhidantoína* durante decenios pueden mostrar arreflexia aquílea y rotuliana, deterioro simétrico distal y leve de la sensación, menor velocidad de conducción en nervios periféricos de las extremidades pélvicas y en raras ocasiones debilidad de los músculos distales. No se ha identificado el mecanismo y la frecuencia con que surge tal complicación. Las "estatinas" hipocolesterolémicas, según algunos autores, participan en la polineuropatía axónica distal parestésica y dolorosa y muchas veces, como se ha señalado, no se pierden los reflejos (Geist y col.). Muy a menudo el problema con las estatinas es de una miopatía tóxica. La frecuencia de polineuropatía es pequeñísima, pero si no se cuenta con otra explicación sería recomendable proscribir este tipo de fármacos. Se sabe desde hace mucho que la *colchicina* produce una miopatía, pero se han informado unos cuantos casos de neuropatía sensitiva axónica. La *talidomida*, que puede provocar polineuropatía sensitiva, se retiró del mercado pero se ha empleado una vez más de manera experimental para tratar la enfermedad de injerto contra huésped y para el eritema nodoso resistente a los fármacos, las erupciones leprosas y la estomatitis aftosa, en particular en los pacientes con sida (también como un agente antineoplásico experimental para los tumores vasculares). La polineuropatía por talidomida es dependiente de la dosis y se puede anticipar a ciertos niveles de administración. El envenenamiento *botulínico* grave y el uso prolongado de *agentes de bloqueo neuromuscular* dejan al sujeto con una axonopatía o miopatía distales, pero eso debe ser raro. Se pueden observar también los efectos residuales de la polineuropatía en personas con el síndrome tóxico de eosinofilia y mialgia; esta última se ha investigado hasta encontrar como causa la ingestión de *L-triptófano adulterado* que se empleaba en fármacos que no son de prescripción para tratar el insomnio (pág. 1211). Un paciente atendido por los autores presentó cuadriplejía arrefléctica permanente. En los nervios pueden surgir infiltrados de eosinófilos, pero la neuropatía es tal vez consecuencia de la acción de un mecanismo directo de tipo tóxico. Aún se observa en personas que reciben dosis enormes de suplementos vitamínicos una neuropatía sensitiva que es efecto de la ingestión de *piridoxina* en forma excesiva, como se indicó en párrafos anteriores. La *amitriptilina* puede originar parestesias aunque tal efecto al parecer es idiosincrásico y poco frecuente.

El agente anestésico *tricloroetileno*, al igual que la estilbamidina, tiene una propensión por los nervios craneales, en especial el quinto. La neurotoxicidad se debe al parecer al dicloroacetileno, formado como un producto de la descomposición del tricloroetileno. Ya se indicó el potencial neuropático del óxido nitroso.

Neuropatía diabética

La diabetes mellitus es la causa de la polineuropatía más frecuente en la práctica clínica general, razón por la cual se la expone en una sección separada. Algunas formas limitadas de neuropatía periférica son también consecuencia directa de la diabetes y en aras de la comodidad de la exposición se incluyen en este apartado; algunas de ellas son agudas y focales, y se les incluirá en el diagnóstico diferencial de la mononeuritis múltiple que se expone en la sección siguiente. En años recientes se ha orientado la atención a un vínculo posible entre la polineuropatía sensitiva no descrita y la disminución de la tolerancia a la glucosa incluso sin diabetes manifiesta, hiperglucemia persistente o aumento del valor de hemoglobina A-1c en las pruebas. La encuesta de Summer y colaboradores ha confirmado tal vínculo aunque no hay certidumbre en cuanto a la relación entre la sola intolerancia a la glucosa y la polineuropatía.

En promedio, 15% de los diabéticos tiene síntomas y signos de neuropatía, pero alrededor de la mitad de ellos tiene signos del daño de nervios periféricos, a juzgar por las anormalidades en la conducción nerviosa. La duración de la diabetes quizá sea el factor de mayor importancia en la frecuencia de polineuropatía. Poco menos de 10% de los enfermos tiene neuropatía clínicamente manifiesta para la fecha en que se identifica la diabetes, pero tal cifra aumenta a 50% después de 25 años. (La presencia de retinopatía diabética también se acompaña de una mayor incidencia de neuropatía.) Por estas razones no cabe la sorpresa de que la neuropatía sea más común en diabéticos mayores de 50 años; no es frecuente en las personas menores de 30 años y es rara en niños. Dick y colaboradores (1993) estudiaron a 380 diabéticos, 27% con diabetes tipo 1 (dependiente de insulina) y 73% con tipo 2 (no dependiente de insulina); la polineuropatía sintomática se encontró en 15% del primer grupo y 13% del segundo. Los porcentajes fueron mucho más altos cuando se examinó a los sujetos por métodos electrofisiológicos.

Se han definido con bastante precisión algunos síndromes clínicos: a) el más común, que es el de la polineuropatía de predominio sensitivo, es simétrico y distal y afecta a pies y piernas en mayor grado que manos, en una forma de evolución lenta y crónica; b) la oftalmoplejía diabética aguda que afecta los pares craneales tercero y con menor frecuencia el sexto; c) la mononeuropatía aguda de extremidades o tronco que incluye una radiculopatía toracolumbar dolorosa; d) la neuropatía múltiple de predominio motor, asimétrica, dolorosa y de evolución rápida que afecta las raíces lumbares superiores y los músculos proximales de la pierna (llamada también amiotrofia diabética); e) un cuadro de debilidad y consunción motora proximal más simétrico, a menudo sin dolor y con hipoestesia variable que sigue una evolución subaguda o crónica; f) la neuropatía autónoma que afecta intestinos, vejiga y reflejos circulatorios, y g) la radiculopatía toracoabdominal dolorosa. Las formas mencionadas de neuropatía suelen coexistir o mostrar puntos comunes, en particular los tipos simétricos autónomo y distal y las neuropatías proximales subagudas.

Según los expertos, muchas de las neuropatías mencionadas provienen de isquemia o infarto de nervios o sus fascículos por alguna microvasculopatía diabética. Salvo la primera entidad, todas son tipos especiales de *mononeuropatía múltiple*. La polineuropatía acompaña al ataque de vasos finos (en que se lesionan los *vasa nervorum*), pero quizá también existe alguna anormalidad metabólica poco conocida; empero, abundan otras teorías etiológicas. En años recientes se ha planteado la posibilidad de que intervenga un proceso inflamatorio como otro mecanismo de daño de nervios periféricos. Tales aspectos se exponen con mayor detalle en párrafos siguientes.

Polineuropatía distal El tipo más común es la *forma de predominio sensitivo* de la polineuropatía que es *simétrica y distal*. Se trata de un cuadro crónico que algunas veces no lo percibe el enfermo, pero se incluye en estos comentarios para hacer una exposición completa de todas las neuropatías diabéticas. Los signos principales son persistentes y a menudo incluyen insensibilidad y hormigueo molestos, por lo regular en los pies y piernas, que empeoran por la noche. No hay reflejo aquíleo y en ocasiones se pierden los reflejos rotulianos. Por norma, la hipoestesia se limita a las porciones distales de las extremidades pélvicas, pero en casos graves también hay ataque de manos, y la hipoestesia puede propagarse a la cara anterior del tronco y así provoca confusión en el diagnóstico (Said y col.). En los casos más graves y viejos hay cambios tróficos en la

forma de úlceras profundas y degeneración neuropática de las articulaciones (articulaciones de Charcot) quizá por analgesia sensitiva, cambios tróficos y lesiones repetitivas. (Son más frecuentes las úlceras en pies como resultado del ataque microvascular de la piel en los diabéticos.) Por lo general, la debilidad muscular es leve, pero en algunos enfermos la neuropatía sensitiva distal se combina con debilidad proximal y consunción de los tipos mencionados. El tratamiento del dolor de extremidades puede ser un problema importante y se expone en párrafos siguientes.

En otro grupo de individuos con polineuropatía diabética puede predominar, en vez del cuadro mencionado, otro de anestesia profunda, ataxia y atonía vesical con debilidad leve de extremidades, situación que se asemeja a la tabes dorsal (de donde deriva el término *seudotabes diabética*). La similitud es todavía mayor si surgen dolores lancinantes de piernas, falta de reactividad pupilar y artropatía neuropática.

Mononeuropatías diabéticas agudas Entre éstas, en especial en un paciente con diabetes bien establecida, la *oftalmoplejía diabética* no es un fenómeno raro. Por lo general se presenta como una parálisis aislada del tercer nervio, dolorosa y con respeto de la función pupilar. En el primer paciente de necropsia que notificaron Dreyfus, Adams y colaboradores existía una lesión isquémica en el centro de la porción retroorbitaria del tercer nervio. Más adelante, Asbury y colegas describieron un caso similar. Con menos frecuencia se refiere el sexto nervio. El trastorno se describe en la página 233.

En la diabetes se ha detallado la afección aislada de prácticamente todos los nervios periféricos más grandes, pero los lesionados con más frecuencia son los *nervios femoral, ciático* y *peroneo*, en ese orden de frecuencia. Rara vez se daña un nervio de la extremidad superior. Como ya se mencionó, se sospecha que las mononeuropatías agudas craneales y periféricas se deben al infarto del nervio y es en el tercer nervio que esta base patológica se ha establecido de manera más convincente, como ya se mencionó. Como regla, la recuperación lleva muchos meses.

Mononeuropatías y radiculopatías múltiples de origen diabético La categoría presente muestra múltiples puntos comunes con las mononeuropatías. En ancianos con diabetes relativamente benigna o incluso no diagnosticada aparece un síndrome de neuropatía múltiple unilateral o asimétrica dolorosa. El ataque de varios nervios aislados se produce con una distribución aleatoria y ocasiona mononeuritis múltiple. El cuadro suele aparecer en un lapso de transición en la diabetes, por ejemplo, cuando surge hiperglucemia o hipoglucemia intensas, al comenzar o ajustar la insulinoterapia o en caso de una rápida pérdida ponderal. El tipo más característico que afecta las raíces lumbares presenta dolor que puede ser intenso y comienza en la región lumbar o la cadera y se propaga al muslo y la rodilla de un lado. La molestia es profunda y sorda, y a ella se añaden episodios de dolor lancinante y hay una propensión a que éste sea más intenso por la noche. En los músculos de la cintura pélvica y el muslo se advierten debilidad y más tarde atrofia, aunque puede haber ataque de los músculos distales de la pierna. En el lado afectado hay arreflexia rotuliana. Como dato curioso, los autores han observado que en algunos pacientes desaparece el reflejo rotuliano del lado contrario. La sensibilidad profunda y superficial puede estar intacta o con déficit leve y sigue en su distribución la de raíces vecinas múltiples o diversos nervios (p. ej., L2 y L3), o ambos. La recuperación es la norma, aunque pueden transcurrir meses y años antes de que sea completa. El síndrome tiende a reaparecer en la pierna contraria después de lapsos de meses o años. En el EMG se reconoce desnervación en L2-L3 y algunas veces miotomas adyacentes. Al igual que ocurre con las mononeuropatías diabéticas, el trastorno rara vez afecta las extremidades escapulares.

Muchas veces se conoce a esta forma de neuropatía como *amiotrofia diabética*, término que centra la atención sólo en una faceta del síndrome, pero que por lo demás no aclara nada. También se ha dado el nombre de Garland a esta radiculoplexopatía lumbar diabética, en consideración al autor que hizo el primer señalamiento y más completo (aunque él lo atribuyó de forma errónea a una lesión de médula espinal). Dyck y otros autores han apoyado la posibilidad de un mecanismo vasculítico que demostraron Raff y colaboradores. A los autores de este texto les parece que la explicación es con mayor probabilidad la presencia de una vasculopatía que afecta los *vasa nervorum*.

La experiencia clínica ha indicado que puede surgir en personas no diabéticas una neuropatía lumbofemoral dolorosa e idéntica y quizá también sea vasculopática o vasculítica. A pesar de la hernia de disco lumbar, hematoma retroperitoneal que comprime raíces lumbares altas, diseminación carcinomatosa en meninges e infiltración neoplásica y sarcoide de la porción proximal del plexo lumbar como elementos del diagnóstico diferencial, el tipo diabético suele ser tan característico que permite una identificación temprana, con base en el cuadro clínico.

También en diabéticos se observa un síndrome de debilidad simétrica de músculos proximales del miembro pélvico, consunción y arreflexia que comienza de manera más insidiosa y evoluciona en forma gradual como han expuesto Pascoe y colaboradores. Hay afección de grado diverso del psoas iliaco, el cuadríceps y los músculos isquiotibiales. Con menor frecuencia se observa un ataque de músculos de las extremidades escapulares y superiores, por lo común deltoides y tríceps. El dolor no siempre aparece, como ocurre en el tipo asimétrico agudo y, en caso de cambios sensitivos, son distales, simétricos y por lo regular leves.

En este intento de definir los dos tipos de neuropatía diabética proximal hay que destacar que presenta muchos puntos comunes y que partes distales de una extremidad pueden estar afectadas en grado menor en ambas situaciones y que es variable la fecha y la duración de la evolución de los síntomas; tampoco se puede diferenciar el tipo proximal y el distal a partir sólo de elementos histopatológicos o electrofisiológicos. No se sabe si cabría incluso considerarlos como entidades independientes.

Los diabetólogos conocen en detalle el síndrome de *radiculopatía toracoabdominal* caracterizado por dolor intenso y disestesias. Casi siempre la diabetes ha sido de vieja fecha (Kikta y col.). El dolor muestra una distribución en uno o más segmentos adyacentes del tórax o el abdomen; puede ser unilateral o con menor frecuencia bilateral y aparece después de pérdida de peso. La hipoestesia superficial puede detectarse en la zona afectada en muchos enfermos. Se desconoce el cuadro histopatológico en tal situación, pero también se supone que se trata de una radiculopatía isquémica. Los cambios EMG comprenden fibrilaciones de músculos pararraquídeos y abdominales en uno o más miotomas vecinos que corresponden al área adolorida. Con un mejor control de la diabetes o quizá de manera espontánea, al final el sujeto se recupera, pero tal situación tiene lugar de forma muy tardía. El diagnóstico diferencial incluye entidades como el herpes zoster en su fase anterior a la erupción, infiltración de raíces nerviosas por sarcoide y la rara entidad de rotura de un disco torácico.

En todas las formas de la polineuropatía diabética puede aumentar la concentración de proteínas en el CSF de 50 a 150 mg/100 ml y algunas veces a valores mayores. Por lo general, la concentración de proteínas es normal en casos de mononeuropatía diabética. (No hay certeza de que la elevación mínima del valor de proteínas en el CSF identificada de modo fortuito sea atribuible a la diabetes en ausencia de una polineuropatía.)

En el tipo mencionado y en los que se describirán con mayor detalle, los diabéticos con las formas de tipos 1 y 2 de la enfermedad son susceptibles y el factor principal es la duración de la diabetes.

Neuropatía autónoma Los síntomas de *ataque del sistema autónomo* incluyen cualquier combinación de disfunción pupilar y lagrimal, disminución de los reflejos de sudación y vasculares,

diarrea nocturna, atonía de las vías gastrointestinales (gastroparesia) y dilatación vesical, impotencia e hipotensión postural. En la experiencia de los autores los ejemplos más notables incluyen intenso dolor abdominal y de extremidades como en las crisis tabéticas.

No se conocen en detalle las bases de este tipo de afección. Duchen y colaboradores, que estudiaron los ganglios simpáticos en diabéticos con síntomas del sistema autónomo, describieron vacuolas y depósitos granulosos en neuronas simpáticas y escasa degeneración neuronal, si acaso; también se observó pérdida de fibras mielínicas en el vago y nervios esplácnicos y en ramos comunicantes, así como cambios en las neuronas de las columnas intermediolaterales de la médula.

Aspectos patológicos y fisiopatológicos En la conocida polineuropatía diabética distal y simétrica, el dato más notable es la pérdida de fibras mielínicas, según Thomas y Tomlinson. Además, en los preparados de fibras nerviosas trituradas se advierte desmielinización segmentaria y remielinización de los axones residuales. Estos últimos datos son tal vez demasiado graves y diseminados en algunos casos para considerarlos tan sólo un reflejo de la degeneración axónica. En ocasiones, la desmielinización y remielinización repetidas dan lugar a formaciones en bulbos de cebolla de las células de Schwann y los fibroblastos, como en las neuropatías inflamatorias recurrentes. Las fibras amielínicas están también reducidas en número en algunos ejemplares. Se identifican lesiones semejantes en las raíces y columnas (funículos) posteriores de la médula espinal y en los ramos comunicantes y los ganglios simpáticos. Bajo el microscopio electrónico se observan engrosadas y duplicadas las membranas basales de los capilares intraneurales. Surgen cambios en los vasos finos de los nervios, semejantes a los observados en otros órganos y la piel, como se destaca más adelante.

Sin embargo, persisten incertidumbres sustanciales en cuanto a la patogenia de las neuropatías diabéticas. Las mononeuropatías de pares craneales (oftalmoplejía diabética) y periféricas y también la neuropatía de predominio proximal, dolorosa y asimétrica de comienzo repentino, según muchos neuropatólogos, tienen origen isquémico a consecuencia de ataques de los *vasa nervorum*, algo característico del estado diabético. Raff y colaboradores ilustraron con detalle las lesiones obliterantes microvasculares y se identificaron en los troncos nerviosos los correspondientes infartos pequeños múltiples. Las observaciones de Dyck y de Johnson y colaboradores han sugerido que todas las formas de neuropatía diabética podrían tener el mismo origen microvascular. Estos autores describieron múltiples focos de pérdida de fibras a toda la longitud de los nervios periféricos, a partir de la parte alta de los segmentos proximales, que se vuelven más frecuentes y graves en los segmentos distales. Este patrón de cambio difiere del observado en la enfermedad metabólica difusa de las células de Schwann, y en la neuropatía de muerte retrógrada, y sugiere una causa isquémica. Fagerberg observó que los capilares fasciculares y las arteriolas epineurales tienen membranas basales engrosadas y hialinizadas, como en los cambios microvasculares observados en retina, riñón y otros órganos. Sin embargo, en muchos casos de polineuropatía no se ha reconocido oclusión de vasos e infarto franco del nervio, razón por la cual en la opinión de algunos patólogos no se ha definido una patogenia vascular.

En los últimos años se ha planteado otro criterio basado en gran medida en las investigaciones de Dyck y colaboradores y Said y colegas. Estos autores identificaron áreas de inflamación perivascular y datos que sugerían daño adyacente a fascículos de nervios en las lesiones asimétricas proximales del plexo radicular. Según los señalamientos de Said, dicha vasculitis necrosante se observó en seis de 22 enfermos y en 21 cierto grado de inflamación perivascular, cambios que no se detectaron en las típicas polineuropatías sensorimotoras distales de los diabéticos. Los signos en cuestión, en caso de ser válidos, podrían tener trascendencia en el tratamiento, en particular porque se ha sugerido el uso de corticoesteroides, que conllevan la posibilidad de empeorar la hiperglucemia. En el material de los autores los cambios inflamatorios-vasculares en los nervios de los diabéticos no han sido de consideración.

Thomas y Tomlinson y Brown y Greene han revisado los diversos datos bioquímicos y sus interpretaciones. Los últimos dos autores propusieron la idea de que la hiperglucemia persistente inhibe el transporte de mioinositol dependiente del sodio. Las concentraciones bajas de mioinositol intraneural reducen el metabolismo del fosfoinosítósido y la actividad de ATP-asa de sodio y potasio. Otros investigadores han insistido en una deficiencia de la reductasa de aldosa y una elevación de los polioles (en particular el sorbitol) como aspectos etiológicos relevantes. Después de leer estos artículos, sólo se puede concluir que aún no se ha formulado una patogenia bioquímica convincente.

Otro grupo de hallazgos nuevos indica que disminuye el nivel de varios factores tróficos dentro de los nervios de los diabéticos (NGF, VEGF, eritropoyetina y otras más) y en animales con diabetes se puede obtener la inversión parcial de la polineuropatía al reponer los factores en cuestión por medio de terapia génica. Los datos son muy interesantes, pero aún no se dilucida su significación clínica. Más adelante se alude a las investigaciones que se realizan para dilucidar esta modalidad terapéutica.

Tratamiento El único tratamiento preventivo importante es la conservación de la concentración sanguínea de glucosa dentro de límites normales, puesto que el criterio preponderante consiste en que existe cierta relación entre la lesión de los nervios periféricos y la regulación inadecuada de la diabetes. Este criterio encuentra apoyo en las observaciones del *National Diabetic Complications Trial*, en el cual se vigiló a 715 pacientes con diabetes tipo 1 durante seis a 10 años. Se identificó una relación clara entre el control estricto de la glucosa, por medio de un sistema de administración de insulina por vía intravenosa, y la reducción de los síntomas neuropáticos dolorosos, la retinopatía y la nefropatía. Sin embargo, esto se logró al precio de tres veces el incremento de las reacciones hipoglucémicas (véase también Samanta y Burden). Se desconoce si son válidos en la diabetes de tipo 2 efectos protectores similares, pero en casi todos los diabéticos no es práctico este grado de control. Se han realizado diversos estudios pequeños con inhibidores de la reductasa de aldolasa, con base en consideraciones teóricas de los cambios metabólicos mencionados (consúltese Thomas y Tomlinson). En fecha reciente se ha orientado el interés en el uso terapéutico de gangliósidos que son componentes normales de membranas neuronales y que pueden administrarse en forma exógena. Los autores no cuentan con experiencia en relación con algunos de los agentes mencionados y por ello no se usan en la práctica corriente.

En los laboratorios fundados por el finado Jeffrey Isner se sigue la conducta terapéutica con el uso de la terapia génica. En modelos experimentales de neuropatía diabética ha tenido efectos beneficiosos la administración intramuscular de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en algunos índices de la conducción nerviosa y en los cambios histológicos del daño del nervio por diabetes en la extremidad tratada. No se sabe si todo lo anterior tiene la mediación de alguna influencia trófica en nervios y células de Schwann o si es el resultado de angiogénesis. Dos investigaciones del factor de crecimiento de nervios (NGF) en inyecciones, en casi 500 pacientes, que realizaron Apfel y colaboradores generaron resultados equívocos; el primero suministró resultados positivos, pero en el estudio de vigilancia no se detectó mejoría. En la actualidad los autores realizan en seres humanos un estudio de VEGF.

A largo plazo, las molestias parestésicas de las extremidades distales se tratan mejor con amitriptilina o uno de los antidepresivos de generación más reciente como sertralina o fluoxetina, que

se toleran mejor. El dolor terebrante reacciona también en algún grado a la carbamacepina o la fenitoína, pero en general los resultados son desalentadores. El neurontín puede promover resultados un poco mejores, tal vez debido a que las altas dosis se toleran bien (Gorson y col.). Han resultado útiles los bloqueos nerviosos y las inyecciones epidurales en algunos individuos. En las neuropatías proximal, asimétrica, truncal u oftalmopléjica, el dolor grave suele durar sólo un periodo breve y requiere el empleo sensato de analgésicos, como se describió en el capítulo 8. El *pronóstico* en los pacientes con la neuropatía sensitiva distal simétrica es incierto, pero en los otros tipos cabe esperar mejoría y recuperación final durante un periodo de meses o años.

POLINEUROPATÍAS ASIMÉTRICAS Y MULTIFOCALES (MONONEUROPATÍA O MONONEURITIS MÚLTIPLE)

(Consúltese el cuadro 46-4)

Algunas enfermedades sistémicas se acompañan a veces de afección aguda o subaguda de *múltiples nervios individuales* de manera seriada o casi simultánea. Así surge un cuadro clínico característico que se ha denominado mononeuritis múltiple. Los ejemplos más notables del síndrome se observan junto con la poliarteritis nodosa y otras vasculitis, y otra forma común de vasculitis idiopática circunscrita al sistema nervioso periférico. Los signos característicos son evolución aguda o subaguda de parálisis sensorimotora completa o casi completa de nervios periféricos aislados, distribución asimétrica, compromiso de los sitios proximales o distales y presencia de dolor. Con menor frecuencia se manifiestan en esta forma sarcoidosis inicial, variantes de la neuropatía por HIV y la enfermedad de Lyme. En los párrafos siguientes se describe la lepra, que es una forma especial de este grupo, y en la sección anterior se discutieron las mononeuropatías de origen diabético.

Neuropatías angiopáticas arteríticas En promedio, la mitad de los casos de mononeuropatía múltiple se puede atribuir a la *inflamación (vasculitis) sistémica de los vasa nervorum*. Son las causas típicas de la mononeuritis múltiple; dentro de esta categoría se hallan la poliarteritis nodosa, el síndrome de Churg-Strauss (asma bronquial alérgica y eosinofilia), artritis reumatoide, lupus eritematoso, esclerodermia, crioglobulinemia, granulomatosis de Wegener y la variedad mencionada de vasculitis idiopática circunscrita a pares craneales en su porción periférica y que no tiene manifestaciones sistémicas. También se ha dicho que la arteritis de vasos finos sería un supuesto mecanismo en las mononeuropatías múltiples que complican a la enfermedad de Lyme y el sida. En la serie de Said de 200 casos de vasculitis en los que hubo afección de nervios periféricos, 36% se debió a poliarteritis nodosa, 21% a artritis reumatoide y 4% a otras conjuntivopatías; en 35% no hubo signos de vasculitis, además de los nervios periféricos. Signos típicos de todo el grupo fueron el incremento de la velocidad de eritrosedimentación y otras anormalidades serológicas. El tema lo revisaron Chalk y colaboradores, Dyck y Said y también Kissell.

Cuadro 46-4
Causas de mononeuritis múltiple

Comunes
- Poliarteritis nodosa[a]
- Vasculitis aislada de nervios periféricos[a]
- Granulomatosis de Wegener[a]
- Diabetes
- Propensión hereditaria a la persistencia de parálisis
- Crioglobulinemia[a]
- Sarcoidosis
- Enfermedad de Lyme
- HIV[a]

Raras
- Sarcoidosis
- Cuadros paraneoplásicos
- Amiloidosis
- Lepra
- Lupus eritematoso sistémico[a]
- Artritis reumatoide[a]
- Infiltración de leucemia-linfoma
- Linfoma intravascular
- Síndrome de Sjögren

[a] Posible mecanismo vasculítico.

Poliarteritis nodosa Quizá 75% de los casos de poliarteritis nodosa muestra afección de las arterias nutrientes pequeñas de los nervios periféricos (cifras de necropsia), pero se desarrolla una forma sintomática de neuropatía sólo en cerca de la mitad de este número. La afección de los nervios periféricos puede ser el indicio principal sobre el diagnóstico de la enfermedad subyacente cuando, en esos momentos, no se han declarado por completo o interpretado de manera errónea los componentes principales del cuadro clínico consistentes en dolor abdominal, hematuria, fiebre, eosinofilia, hipertensión, dolores vagos en las extremidades y asma.

El síndrome que aparece junto con la poliarteritis nodosa (a pesar de que ella de manera característica es una enfermedad que muestra múltiples mononeuropatías aisladas) puede parecer difuso y más o menos simétrico como consecuencia de la acumulación de muchos infartos de nervios finos, es decir, simular una polineuropatía. En tales casos, por medio de los estudios clínicos y electrofisiológicos cuidadosos se pueden identificar elementos de mononeuritis que se han "ensamblado" en un cuadro por lo demás generalizado. Por ejemplo, el pie o muñeca péndulos asimétricos y el ataque desproporcionado de un nervio de una extremidad como la parálisis cubital con indemnidad relativa de la función del nervio mediano vecino son indicios orientadores. Más a menudo adopta la forma, durante su evolución, de *mononeuropatía múltiple*, es decir, infarto al azar de dos o más nervios individuales. El inicio de esta última forma suele ser repentino, con síntomas como dolor o adormecimiento en la distribución del nervio afectado, a lo que siguen, en plazo de horas o días, pérdida motora o sensitiva en la distribución de dicho nervio y, a continuación, afección de otros nervios periféricos de manera saltatoria. Pueden estar afectados los nervios espinales y craneales. No hay dos casos idénticos.

El CSF suele ser normal. En la biopsia de un fragmento tomado del nervio sural se reconoce casi siempre una arteritis necrosante en vasos de calibre mediano (necrosis fibrinoide de las tres capas de las paredes vasculares), por lo regular con numerosos eosinófilos infiltrados y con oclusión del vaso. En la biopsia de músculo también se puede identificar inflamación y necrosis perivasculares, pero el índice de confirmación diagnóstica de esa técnica es menor que en el caso de la biopsia de un nervio afectado. Con base en el tamaño más pequeño de los vasos afectados y la presencia de autoanticuerpos citoplasmáticos antinucleares perinucleares (p-ANCA), Lhote y colaboradores diferenciaron una poliarteritis "microscópica", una entidad con la cual los autores han tenido poca experiencia. Las principales características son la glomerulonefritis de progresión rápida y la hemorragia pulmonar; la neuropatía surge con menos frecuencia que en la poliarteritis típica.

Tratamiento La mononeuropatía múltiple por poliarteritis exige tratamiento con corticoesteroides y ciclofosfamida. Los autores usaron metilprednisolona intravenosa, en dosis de 1.5 mg/kg, durante varios días, seguido por el tratamiento oral, además de ciclofosfamida, 1 g/m^2 una vez al mes durante varios meses, pero se han sugerido otros regímenes equivalentes. Una alternativa razonable es la azatioprina, si no se tolera la ciclofosfamida. La terapéutica debe proseguir durante varios meses. En los casos que no reaccionan al tratamiento y en los que se caracterizan por afección sistémica puede estar indicada la terapia con metotrexato. Se conocen casos de remisión espontánea y detención terapéutica con farmacoterapia, pero también muchos enfermos fallecen al final por complicaciones renales y sistémicas. Las parálisis de nervios por infarto y la hipoestesia de las mononeuropatías subsisten casi siempre en algún grado incluso después de controlar la enfermedad sistémica.

Síndromes de Churg-Strauss e hipereosinófilo Las dos son enfermedades sistémicas muy afines en las que hay afección en múltiples nervios periféricos individuales en un cuadro similar al observado en la poliarteritis. El signo adicional característico es un exceso de eosinófilos circulantes y tisulares (en mayor número que en el caso de las poliarteritis) y la tendencia a afectar los pulmones y la piel, a diferencia de los típicos infartos en riñones e intestino observados en la poliarteritis nodosa. Sin embargo, hay innumerables aspectos coincidentes en los terrenos patológico y clínico entre la poliarteritis y la vasculitis necrosante de Churg-Strauss, con asma y lesiones cutáneas vasculíticas, y el síndrome de asma-eosinofilia más benigno que es menos agresivo y tiene una mayor tendencia a infiltrar otros tejidos con eosinófilos. Se ha aseverado que el zafirlukast, fármaco utilizado en Europa para tratar el asma, ha desencadenado algunos casos de enfermedad de Churg-Strauss. En raras ocasiones antes de la enfermedad la persona recibió algún antibiótico macrólido (como azitromicina), estrógeno y carbamacepina, pero tales relaciones son imprecisas y casi todos los casos son idiopáticos.

Como se ha señalado, el síndrome de Churg-Strauss posee muchas semejanzas con la poliarteritis, a tal punto que el artículo original de los autores de 1951 diferenciaba en parte las dos enfermedades con base en “granulomas alérgicos” e infiltrados de eosinófilos que afectaban innumerables órganos. Sin embargo, en la poliarteritis nodosa se han descrito en forma ocasional lesiones similares en la piel y los pulmones. Además, éstas también se han reconocido en enfermedades como granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso, enfermedad reumatoide, linfoma y endocarditis, pero la infiltración con eosinófilos es menos intensa que en el síndrome de Churg-Strauss. Los autores han observado otras dermatosis con mononeuritis vasculítica, la más impresionante de las cuales ha sido la vasculitis leucocitoclástica masiva de la piel (presencia de polimorfonucleares necróticos alrededor de las venillas), de la que surgen grandes lesiones hemorrágicas confluyentes.

En la enfermedad de Churg-Strauss pueden persistir durante años la rinitis o el asma y sólo después aparecer eosinofilia notable e infiltración de órganos, en particular la neumonitis eosinófila. A la neuropatía, que para esas fechas aparece en alrededor de 75% los pacientes, suelen antecederla la fiebre y la pérdida ponderal y asume la forma de una mononeuritis múltiple dolorosa y aguda. En más de la mitad de los casos (véase adelante) se identifica el perfil citoplásmico granuloso de autoanticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (c-ANCA) del mismo tipo que se identifica en la granulomatosis de Wegener. En la biopsia del nervio sural se advierte que una vasculitis por infarto afecta los *vasa nervorum* y el signo histológico especial tal vez sea la infiltración más intensa por eosinófilos, en comparación con la observada en la poliarteritis nodosa.

El *síndrome eosinófilo idiopático* constituye un grupo heterogéneo de trastornos, cuyos aspectos generales son un grado persistente y extremo de eosinofilia e infiltración eosinófila de muchos sistemas orgánicos. Se identifica neuropatía en la mitad de los casos, que adopta la forma de un proceso sensitivomotor doloroso con lesión axónica o de mononeuritis múltiple (véase Moore y col.). El aspecto patológico es el de infiltración de los nervios por eosinófilos, y no de vasculitis. Los efectos clínicos son atribuibles a la propia infiltración o a un mecanismo postulado de lesión tisular de la célula eosinófila.

Tratamiento El síndrome de Churg-Strauss y el síndrome hipereosinófilo idiopático se tratan con dosis altas de corticoesteroides, tras lo cual la eosinofilia periférica y la lesión tisular terminan por ceder en cuestión de semanas o meses. En casos fulminantes o refractarios se han utilizado inmunosupresores como la azatioprina, clorambucilo o ciclofosfamida, casos que constituyen la mayor parte de los que los autores han atendido.

Granulomatosis de Wegener (vasculitis granulomatosa necrosante) Este trastorno ha originado dos síndromes neuropáticos: uno de ellos es una mononeuropatía simétrica o asimétrica indistinguible de las otras neuropatías angiopáticas descritas y el otro una afección de los nervios craneales más bajos por donde salen del cráneo y pasan por los tejidos retrofaríngeos. La frecuencia de ataque de nervios periféricos en la enfermedad de Wegener es mucho menor que la observada en otras vasculitis comunes. Además, los vasos afectados tienen menor calibre que los sometidos a ataque en la poliarteritis nodosa. Sin embargo, en una análisis prospectivo realizado a 128 personas con enfermedad de Wegener, deGroot y colaboradores han destacado que 25 de ellas mostraron signos de mononeuritis múltiple, con mayor frecuencia en el ciático poplíteo externo, y un número todavía mayor polineuropatía distal. La proporción de sus enfermos en que la neuropatía constituyó el cuadro inicial o único por el que se manifestó la enfermedad fue mayor que en otras series similares. La identificación de c-ANCA circulantes es relativamente específica de granulomatosis de Wegener y enfermedad de Churg-Strauss, como se mencionó con anterioridad (Specks y col.), lo cual ayuda a diferenciar estas poliarteritis (que muestran p-ANCA) de los carcinomas, cordomas, sarcoidosis y zoster. En la página 1189 se analizan con mayor amplitud esta vasculitis y sus efectos sobre los nervios craneales más bajos.

Crioglobulinemia mixta esencial Este proceso se ha relacionado con mononeuritis vasculítica múltiple, lo mismo que con una polineuropatía más generalizada. En muchos casos hay también, vinculadas, glomerulonefritis, artralgias y púrpura, lo que refleja la naturaleza general de la vasculopatía, pero la mononeuritis puede aparecer de manera aislada. La evolución en los casos de los autores ha sido bastante más lenta que en las neuropatías vasculíticas típicas; algunas veces transcurren semanas o más tiempo entre los ataques de mononeuritis. El trastorno neurológico se ha mantenido sin expresión por periodos largos, lapso durante el cual tiene lugar una considerable mejoría. No existe una relación manifiesta entre el modo de inicio o la gravedad de la neuropatía y la concentración de proteínas crioprecipitables en el suero; estas últimas se pueden identificar mediante enfriamiento del suero y demostración de precipitación de proteínas IgG e IgM que se redisuelven al recalentar el suero a 37°C. Para demostrar dicho fenómeno es necesario transportar con enorme cuidado la muestra de sangre al laboratorio dentro de agua tibia. Se ha sabido de un nexo con la hepatitis C, pero casi todos los sujetos con crioglobulinemia han mostrado mononeuritis sin tal infección.

Tratamiento García-Bragado y colaboradores han sugerido que la neuropatía se puede estabilizar por medio de corticoesteroides y ciclofosfamida. En la experiencia de los autores también ha sido beneficiosa la plasmaféresis, aunque no se la ha estudiado de forma sistemática. En párrafos posteriores se describen otros aspectos del

trastorno, en las secciones "Otras neuropatías vasculíticas" y "Polineuropatía y paraproteinemia".

Artritis reumatoide De 1 a 5% de las personas con artritis reumatoide han mostrado afección de uno o más nervios, de tipo vasculítico, en algún momento de la evolución de su enfermedad, además de las neuropatías por presión que son más frecuentes y se deben al engrosamiento de tendones y los cambios articulares destructivos. La arteritis es de tipo fibrinoide de vaso pequeño y se demuestran inmunoglobulinas en las paredes del vaso. La mayoría de los sujetos afectados muestra signos de una enfermedad reumática grave durante muchos años y una marcada seropositividad. Además de la neuropatía, estas personas suelen experimentar nódulos reumatoides, vasculitis cutánea, pérdida de peso, fiebre, título elevado de factor reumatoide y complemento sérico bajo.

Existen también formas raras de polineuropatía progresiva crónica que complican la artritis reumatoide; se describen más adelante.

Lupus eritematoso Cerca de 10% de los pacientes con esta enfermedad muestra síntomas y signos de afección de nervios periféricos. Por lo general, la neuropatía aparece durante las etapas establecidas y más avanzadas de la enfermedad, pero en casos raros ha sido la primera manifestación de ésta. En varios de los casos de los autores, la polineuropatía asumió la forma de parálisis sensitivomotora progresiva simétrica, que se inicia en los pies y las piernas y se extiende hacia los brazos, y evoluciona durante un periodo de varios días o semanas; en ocasiones semeja incluso el síndrome de Guillain-Barré. En unos cuantos individuos la debilidad y la arreflexia fueron más notorias que la pérdida de la sensibilidad; esta última afectó sobre todo los sentidos vibratorio y posicional. En la experiencia de los autores, un síndrome más frecuente ha sido una enfermedad progresiva o recidivante que no se puede distinguir desde el punto de vista clínico de la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (discutida más adelante). Se han notificado también mononeuropatías múltiples, al igual que afección del sistema nervioso vegetativo. En algunos casos, la elevación de las proteínas del CSF sugiere afección de las raíces. Las biopsias de nervio sural pueden demostrar cambios vasculares que consisten en engrosamiento endotelial e infiltrados inflamatorios con mononucleares en el interior y alrededor de vasos finos, razón por la cual se incluye en este apartado a la enfermedad junto con otras neuropatías de origen vasculítico. El cambio más frecuente es la degeneración axónica, pero también se ha descrito un trastorno desmielinizante crónico (Rechthand y col.). El mecanismo propuesto de lesión del nervio es el daño de vasos por depósito de complejos inmunitarios.

Neuropatía vasculítica aislada (no sistémica) A diferencia de los trastornos mencionados que de manera característica afectan diversos tejidos y órganos además de los nervios periféricos, en ocasiones surgen vasculitis necrosantes circunscritas a nervios. En los hospitales de los autores se ha observado un caso de ese tipo con una frecuencia aproximada de dos veces al año, es decir, con la misma frecuencia que todas las demás vasculitis sistémicas en conjunto. Esta forma circunscrita asume al principio la imagen de una polineuropatía simétrica o asimétrica subaguda a la que se agregan mononeuropatías o un cuadro de mononeuritis múltiple (en algunos casos se identifica ANCA circulante). Es un dato notable que en la serie publicada de Collins y colaboradores sólo se reconociera un incremento discreto de la velocidad de eritrosedimentación (la media fue de 38 mm/h) y 25% de los pacientes tuviera cifras mayores de 50 mm/h. La neuropatía tiende a seguir un curso indolente y menos agresivo (y no mortal) que las formas sistémicas de la neuropatía vasculítica y no siempre ha necesitado de la administración de ciclofosfamida (Dyck y col., 1987). Las dosis altas de corticoesteroides han evitado que la enfermedad evolucione. Sin embargo, en la serie mencionada de Collins, el uso de ciclofosfamida durante seis meses junto con corticoesteroides produjo remisión más rápida y menos recidivas. La principal dificultad en el diagnóstico surge cuando se solicita EMG en los comienzos de la enfermedad e indica bloqueo de conducción que simula una polineuropatía desmielinizante. El problema se dilucida en tales casos con una biopsia de nervio.

Otras neuropatías vasculíticas En el pasado, la administración de suero almacenado para el tratamiento de infecciones causaba a menudo una neuritis braquial (pág. 1163) y también una mononeuritis inmunitaria múltiple, cuya causa más probable era el depósito de complejos antígeno-anticuerpo en las paredes de los *vasa nervorum*. No es infrecuente que ocurra una "enfermedad del suero" similar después de infecciones víricas que causaron artritis, erupción cutánea y fiebre. La neuropatía que aparece con la infección por hepatitis C también puede ser de este tipo, quizá mediada por una crioglobulinemia con la que suele vincularse. El interferón, que es efectivo en el tratamiento de la hepatitis, también puede atenuar la neuropatía, pero el mayor éxito se informa con la ciclofosfamida. La inmunoglobulina almacenada para el tratamiento de diversas enfermedades neuromusculares, hasta donde los autores saben, no causa una neuropatía por enfermedad del suero, pero uno de sus pacientes con enfermedad de Churg-Strauss desarrolló una erupción cutánea vasculítica fulminante cuando se trató con IGIV.

En dos casos de vasculitis sistémica grave después de administrar hidralacina los autores no observaron signos neuropáticos; se ignora si ello también ocurre con otras vasculitis inducidas por fármacos. Se ha notificado la aparición cada vez más frecuente de neuropatía vasculítica con la *infección por HIV* que incluye un tipo que tal vez no dependa de la infección por virus citomegálico; tales casos han tendido a mejorar de manera espontánea o con corticoterapia. En cerca de la mitad de estos individuos se advierte predominio de polimorfonucleares en el líquido cerebroespinal. Asimismo, en ocasiones algún sujeto de enfermedad linfoproliferativa como la de Hodgkin muestra al final mononeuritis múltiple que en el estudio de biopsia proviene quizá de la vasculitis. (Es más frecuente con linfomas de cualquier tipo, como se indicó ya en la polineuropatía no vasculítica desmielinizante crónica.)

Se ha descrito una rara variedad paraneoplásica de neuropatía vasculítica. Oh publicó dos casos y revisó 13 previos. El cáncer oculto más común fue el microcítico de células de avena del pulmón. Por lo general no se identifican los anticuerpos anti-Hu típicos de enfermedades neurológicas paraneoplásicas secundarias al cáncer. Otros tumores sólidos (de riñones, estómago y otros órganos) se han acompañado de una neuropatía similar, aunque sólo en unos cuantos casos. En casi todos se advierte un incremento menor de concentración de proteínas en CSF aunque algunos enfermos mostraron pleocitosis. En la necropsia se identificó que la vasculitis se circunscribía a nervio y músculo.

Es punto de controversia la participación de la inflamación (vasculitis) de vasos finos en las polineuropatías axónicas indeterminadas. Los autores no han observado, como hicieron Chia y colaboradores, una vasculitis inesperada en las biopsias de nervios de tales enfermos. El cuadro vasooclusivo e infiltrativo del linfoma intravascular suele incluir un síndrome de mononeuropatías múltiples indoloras.

Neuropatía por isquemia crítica de extremidades Se ha observado que algunos individuos con grave ataque isquémico ateroesclerótico de las extremidades pélvicas tienen cambios sensitivos localizados, hiporreflexia o arreflexia. Por lo regular son tan notables los demás efectos de la isquemia, como claudicación y dolor en reposo, desaparición de pulsos distales y cambios tróficos de la piel, que no se concede gran importancia a los cambios neurológicos. En estudios experimentales se necesita la oclusión combinada de la aorta y de muchos vasos de extremidades para originar isquemia de nervios,

por la presencia de profusos vasos ramificantes (colaterales) en los nervios. En la experiencia de los autores obtenida con 12 pacientes que mostraron una extremidad con isquemia crítica se observó una neuropatía con predominio evidente en zonas distales, que incluyó hipoestesia en los pies, peor de lo que sugerían los síntomas, y hubo sólo debilidad discreta de los dedos de los pies y arreflexia o hiporreflexia aquílea (Weinberg y col.). A pesar de que eran características las parestesias, la insensibilidad y un dolor sordo profundo, la limitación principal la impusieron los síntomas de la claudicación vascular, no la neuropatía. La restauración de la circulación a la extremidad por técnicas quirúrgicas o de otro tipo mejoró en grado moderado la neuropatía regional. Las revisiones de las publicaciones sobre el tema se hallan en los escritos de Chalk y colaboradores y Eames y Lange.

Una neuropatía isquémica al parecer localizada, aunque poco conocida, surge en la región de las derivaciones arteriovenosas creadas para la diálisis. Es frecuente poco después de efectuar la derivación que la persona se queje de hormigueo difuso y transitorio de la mano, pero en unos cuantos pacientes sobrevienen al final debilidad del antebrazo e insensibilidad y ardor persistentes en los dedos, lo cual refleja grados variables de isquemia de los nervios cubital, radial y mediano y tal vez muscular. No se ha estudiado la intervención posible de la polineuropatía urémica primaria como factor facilitador de la aparición de la neuropatía.

Bendixen y colaboradores describieron un cuadro de polineuropatía simétrica progresiva por una embolia sistémica con colesterol. En esta anomalía la arteritis necrosante e inflamatoria rodea al material embólico de colesterol dentro de vasos finos y es el trastorno que al parecer explica la evolución de los síntomas. Es más probable detectar en la necropsia tal cuadro neuropático que en el enfermo vivo, dado que durante la vida lo eclipsan las manifestaciones cerebrales de la embolia por colesterol. La enfermedad misma semeja la polineuropatía generalizada que se observa en la poliarteritis de vasos finos.

Sarcoidosis En pocas ocasiones la sarcoidosis origina polineuropatía, polirradiculopatía o mononeuropatía subagudas o crónicas. Hoitsma y colaboradores han descrito también otra neuropatía dolorosa sensitiva de fibras finas. Cualquier tipo de neuropatía puede surgir junto con lesiones granulomatosas en los músculos (polimiositis) o con signos de afección del sistema nervioso central, muy a menudo en el infundíbulo de la hipófisis, por diabetes insípida o una mielopatía.

El ataque de un solo nervio con sarcoide incluye con bastante frecuencia al nervio facial (parálisis facial), aunque a continuación puede haber afectación de múltiples pares craneales (véase la pág. 1183), o bien se advierte debilidad y arreflexia e hipoestesia en la distribución de un nervio raquídeo o raíz o más. La aparición de grandes zonas irregulares de hipoestesia en el tronco, según los expertos, diferencia a la neuropatía de la sarcoidosis y otras formas de mononeuropatía múltiple. Dicho tipo de hipoestesia, en particular cuando se acompaña de dolor, se asemeja a la radiculopatía de origen diabético (véase antes).

A diferencia de los casos que publicaron los autores (Zuniga y col.), en la serie de 11 pacientes de neuropatía por sarcoide de Said y colaboradores sólo dos tuvieron sarcoidosis pulmonar antes del comienzo de los síntomas neuropáticos. De ese grupo, seis tuvieron un síndrome focal o multifocal (incluido uno con un perfil clínico y electrofisiológico que simulaba un bloqueo por conducción multifocal). El resto mostró una polineuropatía simétrica más bien del tipo no descrito de comienzo agudo. La diplejía facial es frecuente como bien se sabe. Los cambios patológicos en los fragmentos de biopsia de nervio y músculo consistieron más bien en granulomas epineurales e infiltrados inflamatorios endoneurales, pero también hubo signos de vasculitis necrosante en siete pacientes. Entre los casos que estudiaron los autores, seis de 10 tuvieron una polineuropatía sensorimotora subaguda o crónica. Es un dato notable que sólo en dos de sus pacientes se reconoció un aumento del nivel sérico de la enzima conversora de angiotensina.

Enfermedad de Lyme (véase también la pág. 618) La neuropatía que surge en 10 a 15% de los sujetos con dicha enfermedad asume varias formas. Un cuadro conocido es el ataque de pares craneales y la manifestación más frecuente sin duda es la parálisis de una o ambas mitades de la cara (pág. 1182). También hay afección ocasional de otros pares craneales y la enfermedad puede atacar casi todas las raíces somáticas y se manifiesta con mayor nitidez en las cervicales o lumbares. Incluso en unos casos se ha atribuido parálisis de nervio frénico a la enfermedad de Lyme. Es en particular característica la meningorradiculitis aséptica que origina pleocitosis (aunque también este signo puede observarse en el ataque de los virus HIV y CM y otras formas de neuritis). Algunas de las células en el CSF tienen signos de inmadurez, lo cual sugiere una infiltración linfomatosa. Puede haber dolor radicular muy similar al que aparece en la discopatía o plexopatía cervical o lumbar. La tríada de parálisis de pares craneales, radiculitis y meningitis aséptica es característica de la enfermedad de Lyme durante su fase de diseminación, es decir, una a tres semanas después de la picadura de garrapata o de la aparición de la erupción característica. La enfermedad sigue una distribución estacional en el periodo de máxima exposición a las garrapatas. Tal y como se observa en la neuropatía periférica que acompaña a la enfermedad de Lyme, la situación clínica es más compleja. Se han identificado algunos perfiles y variedades de neuropatía y tienden a aparecer algunos meses después de la infección de Lyme y durar años y por ello no revelan una distribución estacional.

Además de las neuropatías de pares craneales ya descritas, algunos de los principales síndromes neuropáticos que aparecen en la enfermedad de Lyme son los siguientes: a) mononeuropatías múltiples (afección de un gran tronco nervioso de las extremidades, de lo cual surgen de manera aislada pie o mano péndula, aunque es un cuadro bastante raro); b) plexopatía lumbar o braquial (esta última se ha descrito, aunque no es común); c) polineuropatía de predominio sensitivo en la cual, junto con las parestesias y la pérdida de la sensación superficial en pies y piernas, desaparecen los reflejos aquíleos; d) polineuropatía axónica generalizada (Loggigian y col.), sobre todo sensitiva, que algunas veces acompaña a la encefalopatía leve, y e) SGB agudo (los autores han detectado sólo dos casos de esa índole en más de 400 enfermos con el síndrome de Guillain-Barré). Los datos de estudios electrofisiológicos indican que hay a menudo superposición o puntos coincidentes de diversos síndromes de nervios periféricos. Salvo el cuadro que semeja SGB, todos los trastornos mencionados suelen aparecer de manera subaguda o como complicaciones tardías de la enfermedad de Lyme, meses o incluso años después de la infección inicial (pacientes no tratados). Estos síndromes neuropáticos tardíos reaccionan de modo menos satisfactorio al tratamiento que los agudos (véase más adelante).

Se han publicado pocos estudios patológicos adecuados del ataque de nervios periféricos en la enfermedad de Lyme porque no es mortal. En ninguno se ha demostrado algún agente infeccioso en los nervios, aunque ha sido uno de los puntos más sugeridos de la afección.

Síndrome de Bannwarth Se describe a continuación una polirradiculitis lumbosacra muy dolorosa conocida desde hace mucho en Europa con el término de *síndrome de Bannwarth* (síndrome de Garin-Bujadoux en Francia). El patógeno es quizá una espiroqueta algo diferente de la que causa en Estados Unidos la enfermedad de Lyme. En el síndrome de Bannwarth, y en casos ocasionales de la enfermedad de Lyme por lo demás típica, se advierte una reacción inflamatoria intensa de la cola de caballo, que suscita trastornos como dolor ciático y de glúteos y alteraciones vesicales. Con menor frecuencia aparece una polirradiculopatía cervical, con dolor de hombro y brazo, prácticamente idéntica en su cuadro clínico a la neuritis braquial. Sin embargo, los trazos EMG señalan conservación de los potenciales sensitivos, que caracteriza al proceso como radicular y no pléxico (véase más adelante). El dolor puede acompañarse de cefalea y es posible la pleocitosis intensa en el CSF que suele preceder durante días a las radiculopatías. Es importante comentar que un síndrome similar de polirradiculitis lumbar

también puede deberse a los virus herpético y de Epstein-Barr o más a menudo a una infección por virus citomegálico oportunista en una persona con sida.

Diagnóstico La situación puede dilucidarse, aunque algunas veces confundirse, por los datos de estudios serológicos (cap. 32). Por ningún concepto es satisfactorio el estudio con inmunoabsorbente enzimático (ELISA) porque genera en ocasiones resultados positivos o en ocasiones negativos falsos. La técnica *Western blot* es más específica. Es útil saber que la persona vivió en un área endémica o la visitó, pero es mucho más importante la corroboración de que después de una picadura de garrapata surgió una erupción característica o el antecedente bien definido de manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Lyme (cardiacas o artríticas). En consecuencia, el médico debe ser cauto al precisar tal diagnóstico, salvo que existiera un síndrome infeccioso primario de Lyme. El diagnóstico se refuerza si hay parálisis bifacial en cualquiera de los contextos clínicos ya comentados.

Tratamiento La enfermedad neuropática se trata con antibióticos intravenosos, de preferencia 2 g de ceftriaxona al día durante un mes. Los corticoesteroides tienen utilidad indeterminada en los síndromes radiculares dolorosos, pero se han prescrito en dosis pequeñas y al parecer alivian el dolor.

Síndrome de Sjögren-Sicca Es un padecimiento autoinmunitario crónico de lenta progresión, reconocible por una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, en particular la parótida y las lagrimales, que causa queratoconjuntivitis seca y xerostomía (ojos y boca secos). Tales signos pueden combinarse con artritis u otras anormalidades de diversa índole, en particular linfoma, vasculitis, defectos tubulares renales y muy a menudo una polineuropatía sensitiva predominante (consúltese la revisión de Kaplan y col.). En la serie de Grant y colaboradores, la neuropatía fue el problema inicial en 87% de 54 enfermos del complejo seco. Por lo regular, los síntomas secos fueron ligeros y muchas veces se comunicaron sólo durante el cuestionamiento específico. El tipo más común fue una polineuropatía o ganglionopatía sensitiva simétrica. Los tipos menos frecuentes son la polineuropatía sensitivomotora, polirradiculoneuropatía, neuropatía autónoma o mononeuropatía (las más de las veces del nervio trigémino, de acuerdo con la descripción de Kaltrieder y Talal). Los autores observaron otro tipo más de síndrome neuropático, que adopta la forma de una pérdida sensitiva asimétrica, sobre todo para el sentido de la posición y que afecta de manera predominante las extremidades superiores, en relación con pupilas tónicas y anestesia trigeminiana.

La polineuropatía sensitiva del síndrome de Sjögren, casi siempre una ganglionitis inflamatoria o neuropatía sensitiva (véase Griffin y col.), es de particular interés para los neurólogos, ya que la mayoría de los casos la atienden primero ellos mismos. Más de 90% de los pacientes corresponde a mujeres. El síndrome de polineuropatía sensorimotora comienza con parestesias de los pies, casi siempre leves. Los aspectos clínicos principales son pérdida de la sensibilidad diseminada, que incluye el tronco, y una sensación cinestésica profundamente disminuida que causa la ataxia sensitiva típica de las extremidades y la marcha. Es variable la pérdida de la sensación del dolor y la temperatura; quedan abolidos los reflejos tendinosos. Con el paso del tiempo, muchos de estos individuos desarrollan anomalías vegetativas como atonía intestinal, retención urinaria, pérdida de la capacidad para sudar y cambios pupilares. Por lo regular el dolor es nulo o mínimo, pero se sabe de excepciones.

Diagnóstico El médico debe sospechar la presencia de síndrome de Sjögren en una anciana con neuropatía o neuronopatía sensitivas, en especial si se identifican síntomas secos. La evaluación de la sospecha de enfermedad de Sjögren se facilita por medio de las pruebas de Schirmer o de rosa de Bengala (pág. 461) con la cual se demuestra disminución del volumen de lágrimas. Incluso si no se realiza tal prueba confirmatoria, para los autores ha sido conveniente practicar una biopsia de un fragmento del labio (en la unión del epitelio y la mucosa) para reconocer los cambios inflamatorios de las glándulas salivales pequeñas. En casi todos los casos es una técnica de poca magnitud que se practica en el consultorio. Para el diagnóstico de síndrome de Sjögren se necesita detectar, como mínimo, dos cúmulos de 50 o más linfocitos en una muestra de 4 mm^2. Algunos enfermos tienen anormalidades serológicas como los anticuerpos antinucleares (anti-Ro, llamado también *SS-A*, y anti-La, o SS-B) o un aumento de las inmunoglobulinas monoclonales, en particular la subclase IgM. La frecuencia con que aparecen estos anticuerpos específicos de la enfermedad de Sjögren varía enormemente de una serie a otra; pueden ser útiles como métodos de cribado, pero la técnica diagnóstica mucho más sensible es la biopsia de labio. En la serie de los autores de 20 casos con biopsias de glándulas salivales en que se demostraron cambios inflamatorios diagnósticos del síndrome sólo seis pacientes mostraron datos serológicos de la enfermedad y en dos hubo positividad de pruebas serológicas pero biopsia negativa (Gorson y Ropper). Sin embargo, se identificó sólo un leve incremento de la velocidad de eritrosedimentación en los pacientes y sólo cinco de los 20 enfermos tuvieron una cifra mayor de 40 mm/min. La principal entidad que debe incorporarse en el diagnóstico diferencial es la ganglionitis sensitiva paraneoplásica.

Mellgren y también Leger y sus colegas enfatizaron el hecho de que una proporción de las polineuropatías no explicables en la vida media y tardía se debe al síndrome de Sjögren. Los autores encontraron las anormalidades típicas de este síndrome en las biopsias de labio de siete de 32 pacientes con polineuropatía axónica crónica que no pudo clasificarse de otra manera. En otros estudios se corroboró este hallazgo de alteración inflamatoria de las glándulas salivales menores en neuropatías de causa desconocida en mujeres y algunos hombres. No ha sido frecuente en las clínicas de los autores el diagnóstico, en las que se practican de manera sistemática biopsias de labio en individuos con neuropatías sensitivas no descritas. Sin embargo, la búsqueda de la enfermedad de Sjögren puede ser esclarecedora en el caso de una neuropatía sensitiva por lo demás indeterminada.

Gracias a las biopsias de nervios se han identificado en algunos casos vasculitis necrosante, infiltrados de células de inflamación y destrucción focal de fibras nerviosas. Por lo regular, las proteínas en CSF son normales y no hay reacción celular. En las pocas veces en que se ha estudiado un ganglio de la raíz dorsal, se han observado infiltrados de mononucleares y linfocitos y destrucción de neuronas.

Tratamiento Por desgracia, el tratamiento del complejo seco y las manifestaciones neuropáticas es sintomático, en gran medida. Se han utilizado corticoesteroides, ciclofosfamida y clorambucilo si la neuropatía es grave, y están indicados si hay vasculitis que afecta los riñones y los pulmones. Los autores han administrado 60 mg de prednisona al día, a menudo en tándem mediante plasmaféresis intermitente, con pocas manifestaciones de respuesta. En algunos casos graves la aplicación intravenosa mensual de ciclofosfamida se añadió a la terapéutica. Otros autores han referido resultados más alentadores.

Se recomienda revisar en el trabajo de Lafitte las manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren.

Ganglionopatías sensitivas idiopáticas (neuropatía atáxica tóxica) Además del síndrome pansensitivo subagudo descrito en párrafos anteriores y los procesos paraneoplásicos, posinfecciosos o no tóxicos (pág. 1128), también existe una variedad idiopática más crónica caracterizada por hipoestesia y ataxia global intensa. Los autores han atendido a varios de los pacientes de ese tipo con hipoestesia y notable ataxia, que se asemejan a los que describió Dalakas. La insensibilidad y los signos sensitivos evolucionaron en el curso de meses y se propagaron a las porciones proximales de brazos y piernas y después al tronco. Al final afectaron la cara y la porción más superior de la piel cabelluda. A pesar de la ataxia intensa y la arreflexia completa, la potencia muscular no dejó de ser normal. El dolor no constituye un problema. Hubo señalamiento de fasciculaciones en unos cuantos enfermos (pero no en los atendidos

por los autores). En término de un año, muchos de los pacientes de ese grupo estaban totalmente discapacitados por la ataxia, incluso al grado de no poder caminar o alimentarse por sí solos. Otro signo en algunos enfermos fue la insuficiencia del sistema autónomo y uno de los pacientes quedó sordo. Los estudios amplios en busca de *cáncer oculto*, *paraproteinemia, enfermedad de Sjögren o de Refsum, enfermedades autoinmunitarias y todas las causas posibles de neuropatía atáxica* resultaron frustrantes y negativos. Por supuesto, es posible que algunos pacientes tuvieran un tumor oculto; en otros casos se observaron todos los signos de una neuropatía sensitiva de tronco y extremidades con mínima o nula ataxia y sólo hiporreflexia; en estos casos la evolución fue más benigna, pero no se identificó la causa (no se ha dilucidado por qué muchos de los individuos eran médicos de sexo masculino, como ha señalado Romero). Illa y colaboradores, en una revisión de 17 pacientes con neuropatía atáxica sensitiva idiopática, identificaron anticuerpos contra el gangliósido GD_1 sólo en un enfermo y concluyeron que la mayoría de los casos no provenía de un mecanismo inmunológico.

Los datos de los estudios de conducción de nervios motores han sido normales o con leves alteraciones, aunque al final se pierden los potenciales sensitivos (en el comienzo pueden ser normales). Un signo desconcertante en dos enfermos ha sido la conservación inesperada de muchos potenciales de nervios sensitivos, incluso después de un año de sufrir la enfermedad. En tales casos el proceso tal vez se asentó en las raíces dorsales y no en los ganglios. En unas cuantas situaciones la MRI demostró cambio en las columnas posteriores de la médula, quizá como consecuencia de la radiculopatía. El CSF casi siempre mostró un incremento leve de la concentración de proteínas con unas cuantas células o sin ellas, incluso hasta 18/mm^3 en los casos atendidos por los autores.

El examen patológico de los ganglios sensitivos expuso en algunos casos un proceso inflamatorio idéntico al de la enfermedad de Sjögren. Los autores intentaron sin éxito el tratamiento con recambio plasmático, IGIV, corticoesteroides y agentes inmunosupresores.

Neuropatía autónoma idiopática En este término se incluye un grupo de disautonomías que después de valoración extensa no pueden atribuirse a la diabetes ni la amiloidosis. Un número considerable que llega casi a 50% en la serie de Suarez y colaboradores comienza en forma aguda y cumple con el criterio de una "pandisautonomía pura", que describieron Young y colaboradores y se describió en párrafos anteriores como variante del SGB. Sin embargo, en otras situaciones sigue una evolución subaguda o crónica y en promedio 25% de los sujetos también tiene un anticuerpo sérico dirigido contra el receptor de acetilcolina en ganglios sensitivos (Klein y col.). El signo principal es la hipotensión ortostática y en los enfermos que presentaron el anticuerpo mencionado, los signos más frecuentes, según Sandroni y colaboradores, fueron cambios pupilares con dificultad de la acomodación, xerostomía y xeroftalmía y paresias gastrointestinales. Quizá otro grupo ha estado vinculado en alguna forma con el síndrome de Sjögren, porque en él han sido notables los síntomas secos, pero estos últimos signos podrían ser también componentes de la insuficiencia autónoma, y sólo en raras ocasiones se han identificado los anticuerpos apropiados.

No se cuenta con suficiente información para saber si en todos los casos mencionados la causa es un solo trastorno o juzgar los efectos de diversos tratamientos inmunitarios.

Neuritis sensitiva migratoria (síndrome de Wartenberg) El aspecto que define a este síndrome es una sensación de sequedad y tirantez que afecta a una pequeña zona cutánea de una extremidad y que se activa al extenderla o estirarla, como ocurre cuando se quiere alcanzar un objeto con el brazo estirado y la mano abierta, el ponerse en la posición de rodillas o propinar un puntapié. El dolor es momentáneo, pero deja como residuo una mancha de adormecimiento. Pueden afectarse nervios sensitivos cutáneos durante las maniobras de esta clase. Con frecuencia son proximales en relación con la distribución sensitiva más terminal del nervio y abarcan, por ejemplo, una mancha en el borde lateral de la mano y la parte proximal del dedo meñique o una región de mayor tamaño sobre la rótula (los sitios de afección en tres de los pacientes de los autores). La recuperación del adormecimiento requiere varias semanas, pero puede persistir si los síntomas se inducen de manera repetida. Salvo por las manchas de analgesia cutánea, el resto de la exploración es normal. Los nervios sensitivos seleccionados pueden revelar anomalías de la conducción. Matthews y Esiri han señalado las múltiples zonas que pueden dañarse en un solo paciente y han descrito un aumento del tejido conjuntivo endoneural en la biopsia de nervio safeno externo. El cuadro puede surgir en la forma de episodios en el curso de muchos años y, entre uno y otro, la persona no muestra síntomas. Suele establecerse el diagnóstico espurio de esclerosis múltiple. Se desconoce la imagen patológica pero se ha sugerido la aparición de alguna forma de fibrosis o inflamación de los nervios cutáneos, similar de alguna manera al trastorno que se describe adelante.

Perineuritis sensitiva Asbury y colaboradores describieron con esta denominación una neuropatía sensitiva cutánea y distal que mostraba remisión parcial, dolorosa y en zonas irregulares. El cuadro patológico correspondió al de cicatrices inflamatorias circunscritas al perineurio con compresión de las fibras nerviosas circundantes. Tal y como ocurre con el síndrome de Wartenberg, en etapas iniciales no se reconoció pérdida de la función motora ni de los reflejos. Los troncos afectados con mayor frecuencia fueron los nervios colaterales de los dedos y también las ramas medial y lateral del nervio peroneo superficial (musculocutáneo). Matthews y Squier han descrito una distribución trigeminal y occipital de los síntomas sensitivos dolorosos, y uno de los pacientes de la serie de Asbury y colaboradores también mostró síntomas en la piel cabelluda. La percusión de la piel sobre los nervios cutáneos afectados induce de manera característica el signo de Tinel e indica daño parcial y regeneración del nervio. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial comprenden otras formas de neuropatía sensitiva dolorosa, pero las características de los síntomas en zonas aisladas dolorosos y a menudo ardorosos permiten diferenciar este cuadro. El diagnóstico se puede definir con certeza por el estudio de biopsia de la rama cutánea distal de un nervio sensitivo. Es posible que algunos de los pacientes del gran grupo que tiene pies "ardorosos" tengan una neuropatía de fibras finas que afecta las fibras nerviosas intradérmicas, de manera semejante (véase adelante).

Desde la notificación original se han descrito en diversas polineuropatías los cambios patológicos perineurales fibróticos que distinguen a la perineuritis, sobre todo en diabéticos, pero también en personas con crioglobulinemia, enfermedades nutricionales y cánceres (Sorenson y col.). Sin embargo, en ellos la neuropatía presentó diversos perfiles o propiedades clínicas, en particular la mononeuritis múltiple y la neuropatía desmielinizante. Los hallazgos denotan que el signo histopatológico de la perineuritis puede ser menos específico de lo que se pensó de manera inicial, pero el síndrome clínico de perineuritis es todavía un concepto útil. Una fracción de los casos idiopáticos mejora con corticoesteroides.

Enfermedad celiaca-esprue Entre las múltiples manifestaciones neurológicas ocasionales de esta enfermedad (véase págs. 977 y 1001) las mejor conocidas son la ataxia cerebelosa y el mioclono. Además, Hadjivassiliou y colaboradores notificaron el caso de nueve pacientes con una variedad de trastornos neuromusculares en todos los cuales los síntomas neurológicos antecedieron al diagnóstico de una alteración intestinal. La complicación más frecuente fue una neuropatía sensoriomotora no descrita, aunque se asegura que un individuo tenía una mononeuritis múltiple. Luostarinen y colaboradores, en un pequeño estudio prospectivo de enfermedad celiaca tratada, identificaron a 23% de los enfermos con manifestaciones de una polineuropatía según los datos de EMG, pero con escasos signos clínicos. Datos que confirman el diagnóstico son la

presencia de anticuerpos antigliadina (anticuerpos sencillos dirigidos contra el gluten), anticuerpos más específicos contra la transglutaminasa y también los obtenidos del estudio histológico de un fragmento de duodeno. Luostarinen y colaboradores han sugerido que se busquen tales anticuerpos en individuos con polineuropatías de origen incierto. No se conoce el número de los casos de ese tipo que podría atribuirse a deficiencias nutricionales. Los autores no han detectado un caso definido de ese tipo, a pesar de los intentos sistemáticos para identificar anticuerpos especiales en la evaluación de neuropatías de origen poco determinado.

Otras enfermedades sistémicas, según algunos señalamientos, han aparecido junto con alguna neuropatía periférica, entre ellas la arteritis temporal. En muchas de estas notificaciones aisladas es imposible interpretar relaciones etiológicas.

Síndrome de polirradiculopatía con infiltración meníngea o sin ella

El síndrome en cuestión es uno de los trastornos más complejos en clínica que lesionan nervios periféricos. El ataque de múltiples raíces de nervios raquídeos da lugar a una constelación característica aunque algunas veces desorientadora de signos, por lo regular muy diferentes de los observados en la polineuropatía y la mononeuropatía múltiples. Como se describió ya, la debilidad muscular por la polirradiculopatía es de manera característica asimétrica y posee una distribución variable en porciones proximales y distales de las extremidades, lo cual refleja el hecho de que los músculos afectados tienen una raíz común en su inervación (p. ej., la combinación de músculos isquiotibiales y gemelos o el psoasiliaco, cuadríceps y obturador). Sin embargo, los músculos que reciben fibras de origen similar no muestran en todos los casos afectación en el mismo grado, por la contribución desproporcionada de una raíz particular a cada músculo en que se distribuye. Las hipoestesias tienden a seguir una distribución aislada, irregular y similar y afectan las porciones proximal y distal de un dermatoma. Por regla general, el dolor es frecuente (aunque no invariable), en tanto que no son tan notorios los signos sensitivos en comparación con los motores. En concordancia con el patrón de distribución de una raíz nerviosa, puede haber indemnidad a algunos reflejos tendinosos; la normalidad del reflejo aquíleo en combinación con la desaparición del rotuliano o la situación contraria sugiere con solidez la presencia de polirradiculopatía (o una plexopatía lumbar). El dolor suele adoptar la forma de punzadas que se distribuyen en la zona inervada por la raíz afectada. Al igual que sucede con la mononeuritis múltiple, el efecto acumulativo de múltiples lesiones radiculares puede semejar una polineuropatía, caso en el cual la tendencia de la polirradiculopatía para afectar músculos proximales constituye el signo diferencial más útil.

Puede surgir un perfil especial de la polirradiculopatía en el cual se reconoce un ataque difuso de las raíces sensitivas. El cuadro clínico es similar al de la ganglionopatía sensitiva descrita. La hipoestesia proveniente de fibras gruesas y finas se combina con ataxia, en tanto que la potencia muscular es normal y no hay atrofia. Un signo notable son los dolores fulgurantes y ardorosos. En ocasiones, los autores han detectado hipoestesia en la cara anterior del abdomen y el tórax, signos más típicos de una polineuropatía axónica crónica con degeneración walleriana.

Se han expuesto en párrafos anteriores algunas de las enfermedades que afectan sólo, o de modo predominante, a las raíces nerviosas. Se pueden agrupar en tres categorías amplias: a) enfermedades de la columna vertebral que comprimen raíces vecinas; b) enfermedades infiltrativas de las meninges que de manera secundaria afectan las raíces a su paso por el espacio subaracnoideo e incluyen la infiltración granulomatosa neoplásica; y c) neuropatías intrínsecas casi siempre de tipo inflamatorio, infeccioso o diabético, que muestran predilección por la porción radicular de los nervios. El incremento del nivel de proteína en el CSF y la pleocitosis suelen aparecer en casos de enfermedades meníngeas de tipo neoplásico o inflamatorio; en los otros hay variabilidad de la fórmula propia del líquido mencionado.

Muchas veces lo que parecería una polineuropatía a partir de bases clínicas, al final revela un patrón electrofisiológico de radiculopatía en múltiples niveles medulares. McGonagle y colaboradores estimaron que las polirradiculopatías comprendieron 5% de todos los casos enviados a su laboratorio de EMG y la experiencia de los autores es muy similar a ella. Por tal razón, la práctica cuidadosa de EMG constituye el estudio complementario más útil en casos de síndromes neuropáticos complejos, porque con él se puede identificar el perfil de la desnervación muscular y conocer el perfil común radicular. De gran utilidad confirmatoria es la conservación de los potenciales sensitivos en nervios que se distribuyen en regiones de hipoestesia y que inervan músculos débiles y desnervados; al final la lesión se halla en sentido proximal respecto del ganglio de la raíz dorsal y no afecta los axones sensitivos periféricos. Otro signo típico de las polirradiculopatías (pág. 1100) es la pérdida de las respuestas tardías F y H. Es posible corroborar más aún la situación proximal de la lesión por la aparición temprana de debilidad y desnervación en los músculos pararraquídeos, glúteos o romboides, que reciben fibras de nervios que nacen en sentido muy proximal, desde las raíces. En la neuropatía axónica los últimos en afectarse son dichos músculos proximales.

Entre las radiculopatías meníngeas agudas y subagudas, la infiltración neoplásica (carcinomatosa y linfomatosa) es la más común. Otras son la enfermedad de Lyme, sarcoidosis, herpes genital, aracnoiditis, neuritis de la cola de caballo relacionada con el sida por CMV o, de manera independiente, el EBV. En el pasado, la sífilis meníngea era una causa común. Las enfermedades de la columna vertebral, ejemplificadas por las espondilosis lumbar y cervical, lesionaban con frecuencia las raíces nerviosas, como se revisa en el capítulo 11. El carcinoma metastásico de los cuerpos vertebrales puede comprimir las raíces mediante la invasión de los recesos posterolaterales del canal vertebral y los orificios neurales proximales. Entre las causas más raras de la polirradiculopatía figura el síndrome lumbosacro crónico, que se acompaña de eventraciones de la duramadre en derredor de las raíces nerviosas y que algunas veces complica a la espondilitis anquilosante (pág. 180).

Por último, hay que recordar que el médico debe atender en ocasiones casos de polirradiculopatía subaguda o crónica con anormalidades en la fórmula del CSF, cuando las exploraciones extensas no identifican algunas de las enfermedades antes citadas. Una o dos veces al año los autores han atendido esta forma idiopática de polirradiculopatía. Al final, la necropsia revela una infiltración linfomatosa, razón por la cual los neurólogos han solicitado a los neurocirujanos que extraigan una raicilla motora mesolumbar para estudio; asimismo, desde el punto de vista diagnóstico, es en particular difícil la polirradiculopatía que afecta de manera exclusiva o predominante raíces motoras y que es idéntica a la enfermedad de motoneurona, excepto por la ausencia total de desnervación amplia o signos progresivos de motoneurona superior; esta anormalidad difiere de las neuropatías motoras inmunitarias, que se describen más adelante, por la ausencia de bloqueo de conducción.

SÍNDROME DE POLINEUROPATÍA SENSITIVOMOTORA CRÓNICA

En este síndrome aparecen de forma progresiva el trastorno de la sensibilidad, debilidad, atrofia muscular y pérdida de los reflejos tendinosos durante un periodo de muchos meses o años. Dentro de esta categoría global se incluyen dos grupos que se distinguen con facilidad. En el primero y *menos crónico* la neuropatía se desarrolla durante un periodo de muchos meses o un año o dos. Este grupo está constituido sobre todo por procesos *adquiridos*, como ciertas polineuropatías metabólicas de mediación inmunológica. Las neuropatías paraneoplásicas pueden pertenecer también a esta categoría, aunque su comienzo más a menudo es subagudo, y en cuestión de meses o menos tiempo evolucionan de modo florido. La neuritis leprosa es el miembro infeccioso de este grupo y también la única excepción a la regla de que todas las neuropatías crónicas poseen

una distribución relativamente simétrica. Las polineuropatías que constituyen el segundo grupo son *mucho más crónicas* que las del primero y evolucionan durante muchos años o décadas. Este segundo grupo se integra sobre todo con las enfermedades *heredodegenerativas* del sistema nervioso periférico.

Formas adquiridas de polineuropatía crónica

Polineuropatía y paraproteinemia Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la polineuropatía sensorimotora crónica que se acompaña de alguna anormalidad en las inmunoglobulinas séricas, pero no se han definido con precisión sus características o límites, como se infiere del comentario siguiente. Por lo general, la proteína sanguínea excesiva llamada *paraproteína* o un pico M en los trazos suelen indicar la presencia de una inmunoglobulina monoclonal. Es posible que constituya una anormalidad sola o que sea un producto secundario de alguna neoplasia de células plasmáticas, de manera específica mieloma múltiple, plasmacitoma o macroglobulinemia de Waldenstrom. Algunas pautas de prueba sugieren que en alguna de las enfermedades aparecen como mínimo anticuerpos patogénicamente activos contra componentes de la mielina o el axón. Algunas formas especiales de neuropatía acompañan también a la amiloidosis. En los párrafos siguientes se discuten las formas adquirida y genética de la amiloidosis.

Gammapatía monoclonal de importancia indeterminada (gammapatía monoclonal benigna) Forssman y colaboradores describieron por primera vez el vínculo entre una proteína monoclonal no neoplásica de tipo IgM y una neuropatía y se trató como un padecimiento fortuito hasta que Kahn definió un vínculo singular de tipo estadístico entre los dos. Se estableció una relación más directa al detectar anticuerpos contra nervios periféricos en algunos enfermos que mostraban tal proteína en su sangre. Esta categoría importante de polineuropatía se acompaña de exceso monoclonal o policlonal no neoplásico de inmunoglobulina (IgG, IgM o IgA y, en raras ocasiones, otras; conviene consultar las revisiones de Kyle y Dyck y las de Thomas y Willison). Los casos mencionados son mucho más comunes que los de trastornos malignos de plasmacitos. En la experiencia de los autores, el grupo mayor de neuropatías de adultos, por lo demás no explicadas, depende de proteínas monoclonales.

La polineuropatía que se acompaña de gammapatía monoclonal afecta sobre todo (aunque no de manera exclusiva) a varones de 60 a 79 años de vida. Comienza de manera insidiosa en el curso de semanas o meses, con insensibilidad y parestesias de los pies y después de las manos, seguidas de debilidad relativamente simétrica y consunción leve de tales músculos en el curso de un año o más. En algunos sujetos predominan los signos sensitivos. Por lo regular, en las fases tempranas de la enfermedad no se pierden los reflejos tendinosos, que al final desaparecen o disminuyen. La evolución suele ser progresiva y lenta y algunas veces estática después de un año o más; rara vez hay remisiones y recidivas. En el CSF se advierte de manera típica un incremento de la proteína en los límites de 50 a 100 mg/100 ml y ello no proviene de la difusión pasiva de la paraproteína en exceso en dicho líquido.

La mayor parte de las personas con polineuropatía y gammapatía monoclonal tiene un patrón EMG de desmielinización o desmielinización-ataque axónico mixto, pero una vez que la enfermedad se establece son muy comunes los signos de predominio axónico. Con la excepción de la pérdida menos grave de la sensibilidad y reflejos tendinosos reducidos, pero preservados en algunos de los casos axónicos, los grupos axónico y desmielinizante no pueden distinguirse en el terreno clínico o por su respuesta a la terapia (Gorson, Ropper y col.). Las biopsias del nervio sural muestran una pérdida extensiva de fibras mielínicas de todos los tamaños; la mayor parte de las fibras amielínicas se respetó; se presentan cambios hipertróficos, que reflejan ciclos de desmielinización y remielinización con fibrosis, en cerca de la mitad de los casos (Smith y col.). Estos últimos autores hallaron el anticuerpo monoclonal IgM unido a las vainas mielínicas sobrevivientes y Latov y colaboradores mostraron que la fracción sérica IgM desarrolla actividad antimielínica.

En forma típica, la proteína monoclonal en la sangre muestra una concentración menor de 2 g/100 ml y no hay signos de mieloma múltiple u otro cuadro neoplásico. Hay que destacar que en los estudios habituales de electroforesis en busca de proteínas séricas no se reconoce la mayor parte de estas paraproteínas; se necesita inmunoelectroforesis o la inmunofijación, una técnica más compleja. En el material aspirado de la médula ósea se advierte una proporción normal o con incremento leve de plasmacitos, que son la fuente neta de la paraproteína, sin mostrar un cuadro atípico en cuanto a su morfología, como ocurre en el mieloma. Ante el hecho de que el mieloma se manifiesta en menos de 25% de los enfermos muchos años después de identificar la gammapatía, el trastorno ha recibido el nombre de *gammapatía monoclonal de importancia indeterminada*, aunque es menos complejo el antiguo término *gammapatía monoclonal benigna*.

La importancia del exceso de inmunoglobulina se observa al advertir que, en promedio, en 6% de los pacientes enviados a la Clínica Mayo por polineuropatía crónica de causa desconocida, e incluso en 20% del material clínico de los autores y otras series, se trataba de una paraproteinemia monoclonal (desde luego, la mayor parte de los individuos con paraproteína sanguínea no experimenta al final neuropatía). A pesar de que la IgG constituye la paraproteína más frecuente en adultos, surge polineuropatía de forma concomitante con mayor frecuencia con la clase IgM. La combinación de tres grandes series de pacientes con neuropatía y paraproteinemias monoclonales (62 enfermos de Yeung y col., 65 sujetos de Gosselin y col., y 34 de los pacientes de los autores cuyos casos publicaron Simovic y col.) señaló que 96 de ellos tuvieron paraproteínas de subclases IgM, 50 con IgG y 15 con IgA. Se delinea un cuadro idéntico pero poco frecuente en el cual los plasmacitos producen excesivamente el componente de cadena ligera de una inmunoglobulina y aparece de modo exclusivo en la orina (semejante a la proteína de Bence-Jones en el mieloma múltiple).

Muchos de los sujetos afectados han tenido un componente de cadena ligera *kappa,* aunque la cadena *lambda* implica importancia especial, como se detalla más adelante en relación con el plasmacitoma y el síndrome “POEMS”. En la experiencia de los autores y la de otros investigadores, el grupo con paraproteína IgM ha mostrado más a menudo graves signos sensitivos y un tipo desmielinizante de anormalidad en el EMG, en comparación con el grupo IgG. Sin embargo, con la excepción del síndrome de glucoproteína vinculado con antimielina (MAG) especial (véase más adelante), los autores no han detectado los grados de diferencia en el cuadro clínico y la respuesta al tratamiento entre las subclases de inmunoglobulinas que han señalado otros autores (Simovic y col.).

A pesar de que se han reconocido entre las paraproteínas más de una docena de anticuerpos específicos contra la mielina y otros componentes del nervio, los más importantes que se detectan en 50 a 75% de los sujetos con neuropatías que se vinculan con IgM son los que reaccionan con MAG, glucolípidos similares o componentes de sulfátidos de mielina (conocidos como SGPG y SPLPG). Entre los signos típicos en el grupo con actividad contra MAG figuran hipoestesia profunda con desequilibrio de la marcha, temblor intenso y un signo positivo de Romberg, en tanto que al parecer la debilidad y la atrofia surgen en etapas ulteriores de la enfermedad. Otros anticuerpos antinerviosos de tipo IgM tienen una relación más tentativa con la polineuropatía. Los anticuerpos de tipo IgM policlonales contra el antígeno GM_1 de la mielina están vinculados con el bloqueo de conducción motora multifocal que se describe con posterioridad, pero algunas veces surgen también en individuos con proteína anti-MAG. Es razonable suponer que las gammapatías monoclonales de tipo IgG son también capaces de

precipitar neuropatías crónicas, aunque las pruebas tienen menor peso y se basan más bien en la frecuencia de su coincidencia. Por estas razones se ha sugerido que en muchos de los casos publicados tal relación o vínculo es fortuito. A pesar de ello, cuando los casos de ese tipo se tratan como en los casos de polineuropatía por IgM, reaccionan igual o mejor. Por último, hay que destacar que en cerca de 15% de los pacientes (de los autores) que tuvieron anticuerpos contra MAG, la enfermedad fue benigna y estática durante años, incluso sin tratamiento.

Sólo un corto número de pacientes desarrolló al final mieloma o enfermedad de Waldenstrom. Casi nunca se necesita practicar un estudio de médula ósea, salvo que la concentración de la paraproteína sea mayor de 3 g/100 ml o aumente de forma progresiva con los años, o bien si aparecen anemia o trombocitopenia no explicadas como cambios hematológicos.

Tratamiento En muchos casos de gammapatía monoclonal no complicada, en especial si no es antigua, se obtiene mejoría transitoria con la plasmaféresis que dura semanas o meses, en mayor grado en individuos con los tipos de IgG e IgA de neuropatía, respecto de los que tienen el tipo IgM (Dyck y col., 1991). El régimen terapéutico es casi el mismo que se instituye en el SGB y se intercambia en cuatro a seis sesiones en un lapso de 10 días con un volumen total de 200 a 250 ml/kg y se repone el plasma extraído con una mezcla de albúmina y solución salina.

En sujetos que han tenido actividad sérica contra componentes específicos de la mielina (en particular anti-MAG), la sola plasmaféresis ha logrado mejoría transitoria sólo en 30 a 40% de las veces y mejoría sostenida en 10% de los pacientes de los autores. Los resultados desalentadores se obtuvieron en casos con ataxia de evolución lenta e hipoestesia distal extraordinaria. Las plasmaféresis seriadas practicadas cada dos a cuatro meses han producido respuestas repetidas pero transitorias. De acuerdo con algunos señalamientos, la respuesta a la inmunosupresión con ciclofosfamida intravenosa o fludarabina, micofenolato o clorambucilo oral, si se acompañan de plasmaféresis, ha sido mejor y en ocasiones ha permitido disminuir la frecuencia de las plasmaféresis. Los autores han observado que lo anterior se logra sólo con la ciclofosfamida (Gorson y col.). En la actualidad se ha probado en estas enfermedades, con resultados ambiguos hasta la fecha, el rituximabo, que al parecer tiene un efecto preferente por la población de linfocitos B.

La mejoría con el concentrado inmunoglobulínico introducido (IGIV) en grandes dosis ha sido eficaz en 50% de los pacientes con la paraproteinemia típica y 20% de quienes tienen neuropatía anti-MAG ha mejorado, como mínimo, en un lapso breve. Otras notificaciones no han indicado resultados tan positivos. En casi todos los casos hay que repetir indefinidamente la inmunosupresión, la plasmaféresis o IGIV a intervalos de uno o varios meses según sea la evolución clínica. Por lo regular, para el acceso a alguna vena se necesita un catéter permanente. El grupo mencionado de neuropatías casi no mejora o no lo hace con los corticoesteroides.

Mieloma osteoesclerótico (síndrome POEMS) y mieloma múltiple Se ha aludido en otra sección a la neuropatía que acompaña al *mieloma múltiple*; esta anomalía complica 13 a 14% de los casos de ese tipo de mieloma y tiene un vínculo extraordinariamente notorio con la forma osteoesclerótica de la enfermedad. Una gammaglobulina anormal y excesiva (sobre todo la de cadena ligera *kappa* en el mieloma múltiple y *lambda* en el tipo osteoesclerótico) se halla en el suero de 80% de los pacientes con neuropatía mielomatosa.

En un grupo especial y pequeño de individuos con grados únicos o limitados de mieloma osteoesclerótico surge una polineuropatía sensorimotora llamada *POEMS*. (La polineuropatía [P] de intensidad moderada se acompaña de organomegalia [O], endocrinopatía [E], incremento del nivel de proteína *M* y cambios cutáneos *S* [del inglés *skin*, sobre todo hipertricosis y engrosamiento cutáneo], con lo que se crea el acrónimo *POEMS*.) En Japón se ha conocido como síndrome de Crow-Fukase al mismo cuadro en el cual es prevalente. En muchos enfermos de POEMS se observa linfadenopatía atribuible a la hiperplasia angiofolicular de la enfermedad de Castleman. Otro signo característico de la polineuropatía acompañada de osteoesclerosis es el incremento extraordinario de proteína en el líquido cerebroespinal. Cabe sospechar la presencia de la enfermedad a partir de la identificación de un pico de inmunoglobulina en la sangre, más a menudo policlonal o biclonal que monoclonal, y la presencia de un componente de cadena ligera lambda. Para el diagnóstico se necesita demostrar la lesión osteoesclerótica en una revisión radiográfica de huesos largos, pelvis, columna y cráneo (el gammagrama de huesos no es a menudo sensible) y el estudio de la médula ósea, en que se observa incremento moderado del número de plasmacitos diferenciados. En muchos de los pacientes atendidos por los autores se identifican algunas lesiones óseas circunscritas en las costillas y la columna; también pueden aparecer en el cráneo y huesos largos o asumir la forma de un nódulo único, muchas veces en la columna vertebral.

Tratamiento La neuropatía que complica a un plasmacitoma solitario puede mejorar en grado extraordinario después de radiar la lesión ósea. Las lesiones múltiples, incluidas las del síndrome POEMS, si se tratan con quimioterapia (melfalán y prednisona) o radiación enfocada, experimentan mejoría moderada o estabilización de la neuropatía. La aplicación de plasmaféresis ha generado resultados positivos en moderada proporción, aunque no siempre constantes, en los enfermos de los autores.

Macroglobulinemia de Waldenstrom *Macroglobulinemia* fue el término que aplicó Waldenstrom a un trastorno generalizado que ocurría sobre todo en ancianos y que se caracterizaba por fatiga, debilidad y diátesis hemorrágica. La examinación inmunoelectroforética de la sangre revela un incremento notable y en particular monoclonal de la fracción plasmática de IgM. En promedio, la mitad de los sujetos con enfermedad de Waldenstrom y polineuropatía revela anticuerpos contra MAG, en una proporción similar a la de los sujetos con paraproteínas IgM no cancerosas. Una fracción considerable de personas con dicha hiperproteinemia tiene un estado de hiperviscosidad que se manifiesta por lentificación difusa de la circulación retiniana y cerebral, de lo cual surgen confusión episódica, coma, deficiencia de la visión y algunas veces accidentes cerebrovasculares (*síndrome de Bing-Neel*). Al aparecer, la neuropatía evoluciona en el curso de meses o más tiempo y puede ser asimétrica, en particular en el comienzo, pero se torna después simétrica y distal. En los pacientes de los autores el perfil de ella ha correspondido al segundo tipo, de evolución lentísima que se circunscribe a pies y piernas, con leve ataxia sensitiva y arreflexia rotuliana y aquílea. Por lo regular hay incremento del nivel de proteínas en CSF y también de la fracción globulínica. En el caso que notificaron Rowland y colaboradores, la polineuropatía fue del todo motora y simuló la enfermedad de motoneurona; los autores conocen otros casos de esta índole, más bien raros, en ejercicios clínicos y artículos médicos. Más adelante se describe el tratamiento.

Crioglobulinemia Como se indicó en la sección de neuropatías vasculíticas, la *crioglobulina*, proteína sérica que se precipita con el frío, suele pertenecer a los tipos IgG o IgM y muy a menudo es policlonal. La crioglobulinemia puede surgir sin algún otro cuadro manifiesto (crioglobulinemia esencial), pero también acompaña a trastornos de muy diversa naturaleza, como el mieloma múltiple, linfoma, conectivopatías, infecciones crónicas y, sobre todo, hepatitis C. En una proporción pequeña de sujetos con las variedades esencial o sintomática aparece una neuropatía periférica. En ocasiones dicho cuadro evoluciona en un lapso de pocos días para desaparecer con rapidez. Muy a menudo asume la forma de una pérdida sensorimotora simétrica distal que evoluciona de manera insidiosa, junto con el fenómeno de Raynaud y erupciones purpúricas de la piel. En el comienzo, los síntomas neuropáticos incluyen sólo dolor y parestesias que pueden desencadenarse con la

exposición al frío (con frecuencia, aunque no hay criosensibilidad). Más adelante surgen debilidad y consunción, más en las piernas que en los brazos, y en mayor o menor grado en la distribución que tienen los cambios vasculares. En algunos casos puede haber mononeuropatía múltiple con desnervación intensa en el territorio de los nervios afectados (Garcia-Bragado y col.). En unas cuantas situaciones se han combinado los dos síndromes neuropáticos.

Según se mencionó, la detección de la crioglobulina obliga a la manipulación especial de la muestra de sangre. Ésta debe transportarse en el laboratorio en un baño de agua tibia para evitar que se precipite la proteína.

Cualquiera de los estados paraproteinémicos se puede acompañar de polineuropatía amiloide. Este tema se considera en otra sección más adelante.

Se ha estudiado de manera incompleta la patología de las neuropatías que acompañan a la macroglobulinemia y la crioglobulinemia y son muy inciertos aún los mecanismos por los que estos trastornos causan neuropatía. Se puede suponer que algún componente de la paraproteína actúa como un anticuerpo antineural o que el depósito de la proteína es tóxico. En el caso mejor estudiado de necropsia en la serie de los autores se identificó degeneración axónica distal amplia del tipo no descrito sin depósito de amiloide ni células de inflamación; no obstante, en otros casos publicados se ha reconocido amiloide en el nervio y a tal anomalía se ha atribuido directamente la neuropatía. Los depósitos de inmunoglobulina IgM han impregnado las capas interiores del perineurio en el caso que publicaron Ongerboer de Visser y colaboradores. Dalakas y Engel han hecho observaciones similares. Sin embargo, en otros casos la neuropatía de la crioglobulinemia se debió al depósito intravascular de crioglobulinas, y ello dio lugar a una mononeuritis múltiple vasculítica más aguda, tal y como se señaló en párrafos anteriores (Chad y col.).

Tratamiento En las neuropatías macroglobulinémicas se ha observado en ocasiones mejoría de los síntomas generales y neuropáticos con prednisona, el agente alquilante clorambucilo, ciclofosfamida y recambio plasmático, aunque la recuperación ha sido incompleta. No hay certeza en cuanto al tratamiento óptimo de la neuropatía crioglobulinémica. Los autores han usado plasmaféresis y agregado inmunosupresión en la variedad vasculítica.

Neuropatía primaria por amiloide (no familiar) Se ha identificado con exactitud un tipo heredofamiliar de amiloidosis. Además, se han detectado otros casos más numerosos y esporádicos de neuropatía periférica secundaria a depósito de amiloide. Tal y como ocurre en la variedad familiar, pueden sufrir ataques al corazón, riñones y vías digestivas. Ese tipo adquirido de enfermedad por amiloide se conoce como *amiloidosis sistémica primaria* para diferenciarlo de la variedad que acompaña a las enfermedades crónicas. En muchos casos, el amiloide proviene de una paraproteinemia, razón por la cual se lo incluye en esta sección, aunque la proporción de orígenes en plasmacitos "benignos" y malignos de la proteína varía de una notificación a otra. Por ejemplo, en la gran serie de Kyle y Bayrd sólo 26% de los enfermos de amiloidosis primaria mostró una discrasia de plasmacitos malignos; ello concuerda con los datos de la experiencia de los autores, pero en otra serie se han identificado cifras de mieloma incluso de 75%. En uno y otro casos, 90% de los enfermos de amiloidosis primaria sufrió ataque como consecuencia de la proteína monoclonal en la sangre (rara vez policlonal). Enzimas de los macrófagos rompen las moléculas más grandes de inmunoglobulina para formar cadenas ligeras que constituyen los depósitos amiloides verdaderos en los tejidos, o bien las células plasmáticas producen en forma directa cadenas ligeras ("enfermedad de cadena ligera"). La cadena ligera lambda predomina en la variedad idiopática de la amiloidosis y la cadena ligera kappa en el mieloma. En pocos casos la cadena ligera se encuentra sólo en la orina (proteína de Bence Jones).

En la amiloidosis primaria no hay signos de alguna enfermedad anterior o coexistente (excepto el vínculo con la paraproteinemia o el mieloma múltiple). La *amiloidosis secundaria*, cuadro que en la actualidad se observa con poca frecuencia, es resultado de infección crónica u otros trastornos a largo plazo fuera del sistema nervioso y por norma no se acompaña de neuropatía. A diferencia de ello, la *amiloidosis familiar*, una tercera variedad, aparece de manera invariable con neuropatía, pero junto con ella también una paraproteína en una fracción pequeña de enfermos y es mínima la cantidad de inmunoglobulina (véase la pág. 1160).

La amiloidosis primaria es en particular una enfermedad de varones ancianos y la mediana en el momento del diagnóstico es de 65 años. En el material clínico de los autores la mayor parte de los enfermos había tenido neuropatía periférica, pero ello quizá reflejó un error sistemático de envío porque en otras series se reconoció el ataque en menos de 33% (Kyle y Dyck). Los síntomas y signos neuropáticos son similares a los de la polineuropatía hereditaria por amiloide, que se expone más adelante, y la enfermedad evoluciona con mucha mayor rapidez.

Los síntomas iniciales son sensitivos e incluyen insensibilidad, parestesias y a menudo dolor en zonas distales e indican de manera característica afección de fibras sensitivas finas (pérdida de la sensación de dolor y calor). Es el aspecto del dolor y los signos autónomos, descritos más adelante, los que permiten diferenciar dicha enfermedad de otras neuropatías paraproteinémicas y, en consecuencia, de otras polineuropatías. Se desarrolla debilidad, circunscrita al principio a los pies, pero se torna más extensa al evolucionar la enfermedad y al final abarca manos y brazos. Sólo de modo ulterior se pierden las fibras predominantemente gruesas que median las sensaciones tacto, presión y propiocepción. Hay informes que 25% de los individuos tiene síndrome del túnel carpiano por infiltración del retináculo flexor. Como dato excepcional, se han vinculado con amiloidosis perfiles diferentes de la polineuropatía en los que predomina el dolor y la sensibilidad. Se han publicado casos de afección preferente de nervios motores, raíces lumbares, plexopatía y amiloidomas que afectan nervios aislados (ciático, facial, trigémino). Ha sido difícil explicar los casos poco comunes de mononeuritis múltiple, como el que notificaron Gorson y Skinner.

La *afección autónoma* puede ser grave y se evidencia al inicio del padecimiento; varios de los sujetos de los autores presentaron trastornos de la motilidad gastrointestinal, en especial diarrea episódica, y síntomas ortostáticos o también impotencia y anomalías vesicales. Las pupilas reaccionan en forma lenta a la luz y puede haber una reducción de la sudación. Una *miopatía amiloide* infiltrativa aparece como una complicación rara de la enfermedad; se presenta como un agrandamiento e induración de muchos músculos, en especial los de la lengua (macroglosia), faringe y laringe.

La progresión de la anormalidad es relativamente rápida y la sobrevivencia media es de 12 a 24 meses. Es posible que una neuropatía más indolente que evoluciona por años no se deba al amiloide, aunque los autores han atendido pocos de estos casos. Las más de las veces la muerte se debe a los efectos renales, cardiacos o digestivos de los depósitos amiloides, cuyas manifestaciones son ya evidentes en (al menos) la mitad de las personas que presentan neuropatía. En particular, es característico un síndrome nefrótico.

El método más útil de cribado es el análisis del suero y la orina en busca de alguna paraproteína anormal. Le siguen en utilidad el estudio microscópico de la grasa abdominal y la biopsia gingival o rectal para identificar depósito de amiloide en tejidos o vasos sanguíneos. Si hay pruebas de una neuropatía sensitiva o signos de infiltración de órganos, posee un elevado índice de confirmación diagnóstica la biopsia del nervio sural o de las vísceras afectadas. La biopsia de tejido muscular genera resultados variables. La biopsia de hígado prácticamente es positiva en todos los casos y en 85% de las situaciones los riñones muestran infiltración por amiloide. En algunos de los pacientes de los autores, que mostraron de ma-

nera típica un síndrome clínico de neuropatía por amiloide pero en quienes no había dicha sustancia en el nervio sural, el diagnóstico se confirmó sólo después de que se extrajeron muestras seriadas de diversos sitios y se estudiaron (cojincillo graso, hígado, riñones). Asimismo, si hay pérdida considerable de fibras en el nervio sural, pueden ser débiles la tinción congófila y la birrefringencia característica, lo cual suministra un resultado negativo espurio. También es de suma importancia asegurar la exactitud de la tinción congófila al compararla con tejidos testigos positivos y negativos, en el mismo laboratorio. El CSF muestra incremento discreto o un nivel normal de las proteínas, pero este dato no permite diferenciar el cuadro neuropático de otros más.

Lachmann y colaboradores han destacado que 10% de los pacientes que, según todos los criterios usuales, tienen amiloidosis primaria, al final muestra el tipo genético. Sin embargo, sólo en una pequeña proporción de este último grupo aparece la gammapatía monoclonal y tiende a estar en concentración pequeña (se calcula que surge en 25% de los casos de tipo familiar, pero los autores no la han observado). La diferencia mencionada y la evolución rápida de la forma adquirida primaria son útiles para distinguirla de la del tipo genético.

Además de los tipos familiares de evolución mucho más lenta, las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de neuropatía adquirida por amiloide comprenden las variedades mielomatosa, las neuropatías tóxicas y nutricionales de fibras finas, la polineuropatía paraneoplásica, la enfermedad de Sjögren y una neuropatía idiopática sensitiva de fibras finas, todas las cuales causan dolor y, según los autores, son más frecuentes que la propia amiloidosis.

En la página 1160 se describen con mayor detalle las polineuropatías hereditarias por amiloide.

Tratamiento. El pronóstico es sombrío y apenas han sido eficaces los intentos de inmunomodulación, inmunosupresión (que pueden ser útiles en la nefropatía) o la eliminación del amiloide por plasmaféresis. La forma más reciente es la supresión de médula ósea con dosis altas de melfalán, seguida de sustitución por citoblastos (obtenidos del paciente). Algunos enfermos tratados de esta manera han vivido años, con mejoría extraordinaria de la neuropatía.

El dolor es un problema grave que puede combatirse con parches de fentanilo transcutáneo o narcóticos ingeridos. La hipotensión ortostática mejora con la colocación de medias elásticas en las piernas y el consumo de mineralocorticoides, así como con la elevación de la cabecera del lecho, de modo que al dormir el cuerpo del paciente cree un ángulo hacia los pies.

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
Austin diferenció en 1958 esta forma de polineuropatía de la poliradiculopatía inflamatoria aguda, o SGB, por elementos tales como evolución duradera y recidivante, engrosamiento de nervios y reactividad a los corticoesteroides. Después de excluir la duración de la evolución, se observan innumerables semejanzas clínicas entre las formas aguda y crónica. Ambas son polirradiculoneuropatías generalizadas, casi siempre con disociación citoalbuminológica del CSF (mayor concentración de proteína con escasas células o sin ellas); ambas muestran anormalidades de conducción nerviosa típicas de una neuropatía desmielinizante (menor velocidad de conducción y bloqueo parcial de conducción en nervios motores) y en la imagen histopatológica las dos formas tienen infiltrados inflamatorios perivenosos multifocales similares. Sin embargo, también muestran diferencias de consideración y las más notables son la forma de evolución y el pronóstico. Por norma general, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) comienza de manera insidiosa y su evolución es lenta, con progresión constante o gradual y alcanza su intensidad máxima después de meses o más tiempo. Desde el comienzo puede ser asimétrica o afectar de modo predominante los brazos. Sin embargo, en un pequeño número de pacientes (16% en la serie de McCombe y colaboradores y una proporción menor en la serie de los autores) la enfermedad surgió al principio de un caso leve o moderado de SGB. En consecuencia, en estos últimos casos el padecimiento se torna recidivante o tan sólo empeora de forma lenta y progresiva.

Con menor regularidad se identifica una infección previa en personas con PDIC en comparación con quienes sufren SGB y tal vez no constituye un componente necesario de la enfermedad. Además, la PDIC puede ser inmunológicamente diferente respecto del SGB en la medida en que surgen algunos antígenos HLA con mayor frecuencia en sujetos con PDIC, en comparación con la población normal, mientras que no se observa una propensión clara en relación con HLA en individuos con SGB. Por último, a diferencia de lo observado en el SGB agudo, muchos casos de PDIC reaccionan de modo favorable a la administración de prednisona. En esta situación surge ambigüedad porque, como se ha mencionado, Hughes ha descrito a un grupo de enfermos con polineuritis en quienes la debilidad evolucionó de modo constante durante cuatro a 12 semanas y hubo mejoría con los corticoesteroides, pero una vez más se borró la diferenciación entre SGB y PDIC.

La pérdida sensorimotora simétrica crónica, junto con los signos EMG de desmielinización, definen en gran medida a la enfermedad. Los signos EMG típicos pertenecen al bloqueo de conducción multifocal descrito en el capítulo 45, con latencias distales duraderas (bloqueo distal), lentificación de la conducción nerviosa a menos de 80% de lo normal en varios nervios, pérdida de respuestas tardías y dispersión de los potenciales de acción compuestos de músculo, lo cual refleja todavía más la desmielinización en los nervios motores. Uno o varios de los cambios mencionados se reconocieron en más de 75% de los pacientes de la serie de los autores (Gorson, Ropper, y col.). En las fases iniciales de la enfermedad hay que buscar con gran cuidado los signos de desmielinización mediante estudio de múltiples nervios en varios sitios de su trayecto. Después de algunos meses suele observarse algún grado de cambio axónico (30% en la serie de los autores), pero el proceso fundamental es aún la presencia de focos múltiples de desmielinización. Un dato más fiable es la ausencia de cambios por desnervación en fase temprana a pesar de la debilidad y la menor amplitud de los potenciales de acción motora, lo cual indica un bloqueo desmielinizante a la conducción en un sitio proximal.

En la actualidad se han publicado algunas grandes series de casos de PDIC para revisión. Dyck y colaboradores (1975) estudiaron a 53 enfermos en quienes la neuropatía evolucionó por más de seis meses. El curso clínico fue monofásico y de evolución lenta en 33%; gradual y progresivo en otro 33%, y recidivante en el tercio restante. Los periodos de empeoramiento o mejoría se midieron en semanas o meses. No fueron más frecuentes las infecciones y las inoculaciones durante los tres meses que precedieron a la PDIC respecto de la población general. Los síntomas iniciales fueron debilidad de las extremidades, en particular de los músculos proximales de las piernas, o adormecimiento, parestesias y disestesias de las manos y pies. En 45 de los 53 pacientes los signos eran los de una polineuropatía sensitivomotora mixta con debilidad de los músculos del hombro, la parte proximal del brazo y el muslo, además de la pérdida motora y sensitiva en las porciones distales de las extremidades. En cinco personas la neuropatía era motora pura y en tres sensitiva. Fueron en extremo raras las anomalías de los nervios craneales. Se identificaron nervios firmes y aumentados de tamaño en seis enfermos. Un dato poco relevante en la serie de enfermos de los autores es la aparición frecuente de un temblor de tipo cerebeloso en sujetos con un problema antiguo. En la serie de McCombe y colaboradores que incluyó a 92 pacientes se identificaron dos subgrupos importantes: los *recidivantes* (que correspondieron a los casos progresivos graduales o recidivantes de Dyck y colaboradores) y los *no recidivantes*. En la serie propia de los autores, integrada con más de 100 pacientes, resultaron impresionantes los raros perfiles adicionales surgidos en el cuadro inicial. En 10% hubo insensibilidad y debilidad de las manos antes de la afección de los pies, situación poco común en otras polineuropatías. Subgrupos como la forma atáxica sensitiva, una variante puramente

motora, y las mononeuropatías añadidas a una polineuropatía generalizada leve comprendieron en promedio cada una 5% de los casos. Como se indicó, una proporción pequeña tuvo como manifestación inicial SGB agudo que prosiguió su evolución o remitió en los meses siguientes (Gorson y col., 1997). Barohn, Cornblath, Dyck y Hughes y colaboradores han hecho descripciones integrales. Todos los estudios en cuestión definieron la evolución cronológica de la PDIC e incluyeron la progresión por más de ocho a 12 semanas. Se ha utilizado el término *neuropatía desmielinizante subaguda* para describir una enfermedad de Guillain-Barré que evolucionó sólo durante cuatro a ocho semanas y que mejoró con los corticoesteroides.

Otro dato reconocido es la frecuencia (hasta 25% de los pacientes en algunas series y una cifra menor en la de los autores) con la cual se observó un cuadro sistémico como paraproteinemia, linfoma, una adenopatía reactiva no diferenciada o el lupus relacionado con alguna polineuropatía desmielinizante inflamatoria. Los complejos o conjuntos crean problemas nosológicos que pueden esclarecerse al clasificar un caso particular como "PDIC con paraproteinemia", "PDIC con lupus" y así sucesivamente, de modo que se distingan los casos en cuestión de los de la variedad idiopática. Estas polineuropatías de tipo inflamatorio sintomáticas reaccionan a los corticoesteroides, aunque de manera impredecible, y al tratamiento de la enfermedad primaria.

Uncini y colaboradores y Gorson y Ropper han descrito el estado de la polineuropatía de predominio axónico, cuyo cuadro clínico simula el de la PDIC y que reacciona en alguna medida a los mismos tratamientos inmunomoduladores. Los autores tienen la impresión de que se trata de una neuropatía que median mecanismos inmunitarios como en la PDIC pero, desde luego, con destrucción preferente de axones y no mielina. Se desconoce la frecuencia con la cual es la causa de la polineuropatía adquirida, pero los autores han atendido casos nuevos cada año.

Hallazgos de laboratorio Las proteínas del CSF se hallan elevadas en 80% de los sujetos con PDIC, por lo regular en los límites de 75 a 200 mg/100 ml. En pocos casos existe papiledema y un síndrome seudotumor, que corresponde a niveles muy altos de proteínas en el CSF (casi siempre >1 000 mg/100 ml). Se dice que en cerca de 10% de los individuos tiene lugar la elevación de la gammaglobulina en el CSF y una pleocitosis ligera de linfocitos (más consistente en aquellos que son seropositivos al HIV), un porcentaje mucho mayor que en las series de los autores.

En el material de biopsia (nervio safeno externo) se ha reconocido que algunos de los enfermos tienen infiltrados intersticiales y perivasculares de células inflamatorias, aunque se podría esperar que la mayoría mostrara estos cambios si se pudieran tomar suficientes muestras de nervios. En otras piezas de biopsia se observa sólo desmielinización o, en casos de afectación antigua, agotamiento acentuado de todas las fibras nerviosas. Como ocurre en el SGB, las células T y los macrófagos causan al parecer la desmielinización dentro del endoneurio y el perineurio. La pérdida de fibras mielínicas es variable y muchas de las fibras residuales están en una fase de degeneración walleriana o muestran cambios de desmielinización segmentaria o desmielinización-remielinización. En los sujetos con la forma recurrente y los recidivantes se advierten con nitidez las llamadas formaciones en cebolla. Los escasos estudios completos de necropsia han señalado inflamación mínima o sólo en zonas irregulares y un grado notable de daño axónico que quizá traduce la duración de la enfermedad antes de la exploración. Prineas y McLeod han destacado la presencia de edema endoneural y subperineural.

Tratamiento En investigaciones bien conducidas se ha demostrado beneficio a corto plazo con el goteo intravenoso de altas dosis de gammaglobulina (2 g/kg en fracciones en un lapso de cuatro a cinco días). Más de 50% de los pacientes de los autores ha mejorado con dicho tratamiento, aunque sólo por semanas o meses, y por esa razón debe repetirse después de ese lapso la administración por venoclisis. El deseo de que los enfermos no acusen los efectos adversos de la administración indefinida de prednisona (véase más adelante) hace que la modalidad terapéutica anterior constituya una alternativa razonable. Algunos enfermos se han tratado con venoclisis repetidas durante casi 10 años, sin efectos adversos. Los individuos que necesitan atenderse a intervalos tan breves que hacen impráctico el método se han beneficiado de la adición de dosis pequeñas de prednisona o algún inmunosupresor, según se describe más adelante. Los inconvenientes principales de la IGIV son su costo elevado y las horas necesarias para la venoclisis. Se han notificado casos raros de síndrome nefrótico, meningitis aséptica, enfermedad del suero y oclusión arterial trombótica, incluidos el accidente vascular cerebral y la hipotensión, en particular si el goteo es muy rápido.

La mitad de las personas con PDIC también ha mejorado con plasmaféresis. Dyck y colaboradores, en un estudio prospectivo doble ciego, identificaron que la plasmaféresis practicada dos veces por semana durante tres semanas generó un efecto beneficioso en la discapacidad neurológica y la conducción nerviosa. La respuesta a dicho método en los pacientes de los autores ha sido similar a la obtenida con IGIV y corticoesteroides, si bien algunos sujetos mejoran con un tipo de terapéutica pero no con otro. Los efectos benéficos en muchos enfermos comienzan a disminuir en cuestión de 10 a 21 días o incluso lapsos menores. En algunos casos la respuesta ha durado más, como advirtieron Dyck y colaboradores y según lo revela la serie de Hahn y colegas. Por las razones anteriores es preferible probar la plasmaféresis o el uso del concentrado inmunoglobulínico antes de someter a una persona al tratamiento con prednisona por largo tiempo. La facilidad relativa de administrar IGIV hace que se pruebe en primer término tal método, seguido de una serie de plasmaféresis si no hay mejoría. Si se consigue una respuesta neta, suelen bastar tres o cuatro series breves de plasmaféresis o venoclisis repetidas de inmunoglobulina para llevar al individuo a un mejor nivel funcional. Los tratamientos en cuestión pueden suplementarse con dosis pequeñas de prednisona si no se tornan prácticas las venoclisis o plasmaféresis frecuentes.

En alrededor de 33% de los casos los autores han observado que la IGIV y plasmaféresis pueden dejar de generar beneficio clínico después de su repetición durante un año o más tiempo. En épocas pasadas los corticoesteroides eran el elemento fundamental de la terapia, pero muchos enfermos se tornaban dependientes a ellos o presentaban los correspondientes efectos adversos. La conducta general reserva tales medicamentos como el tercer tipo de modalidad terapéutica, después de la plasmaféresis y la IGIV y como complemento de alguno de los tratamientos ya señalados. El régimen usual comienza con 60 a 80 mg de prednisona al día, dosis que se disminuye en el curso de meses hasta llegar al nivel mínimo eficaz, de manera típica 25 a 40 mg. Un número pequeño de personas no muestra respuesta a los corticoesteroides en el primero o segundo meses, pero lo hace si se continúa el tratamiento. El fármaco provoca temblor o puede intensificar el que surge por neuropatía. Si no se obtienen buenos resultados en un lapso de prueba sostenido de administración de prednisona, se ha recomendado iniciar un ciclo de azatioprina (tres meses como mínimo), a razón de 3 mg/kg en una sola dosis diaria (Dalakas y Engel); empero, como se indicó, en una investigación comparativa no se demostraron beneficios con dicha combinación y los autores han tenido pocos resultados con ella.

Si las medidas mencionadas son insatisfactorias, cabe agregar ciclofosfamida o micofenolato u otro inmunosupresor similar, pero los autores no han formulado conclusiones firmes respecto de la eficacia de estas combinaciones.

Algunos individuos que no se beneficiaron de los tratamientos anteriores han mejorado con la administración del interferón alfa (Gorson y col.) y Vallat ha demostrado, después de un estudio pequeño, que se pueden lograr buenos resultados de forma similar con interferón beta en un grupo pequeño de individuos en quienes fueron ineficaces otros tratamientos. Está en marcha un estudio de mayor magnitud para dilucidar si la terapia complementaria con interferón beta permite alargar el intervalo entre un goteo y otro de IGIV. En algunos casos de los autores ha sido útil la ciclofosfamida en altas dosis, aunque a menudo ha sido también ineficaz (Brannagan y col.). El régimen usual es de 50 mg/kg IV al día durante

cuatro días, seguido de la administración del factor estimulante de granulocitos, que se comienza en el décimo día hasta que se restablece el número absoluto de neutrófilos. Han aparecido publicaciones individuales de buenos resultados con el trasplante autólogo de citoblastos después de usar quimioterápicos en altas dosis (Vermuelen y van Oers). En casos graves y refractarios al tratamiento se puede tornar una opción. No se ha explicado la mejoría extraordinaria y la salud ininterrumpida de algunos enfermos después de una infección bacteriana tóxica grave (Ropper).

Uno de los problemas más difíciles de combatir es la falta de mediciones clínicas claras que orienten el nuevo tratamiento basado en IGIV y plasmaféresis e incluso los ajustes apropiados en la dosis de corticoesteroides. A menudo el médico puede sentirse influido por el temor del enfermo de perder cualquier logro e incluso los leves cambios de los síntomas sensitivos o motores.

Se ha dicho que los individuos con recidivas discretas y delimitadas tuvieron un mejor pronóstico que aquellos que mostraron una evolución progresiva. En la serie de McCombe se observó que 73% de los enfermos se recuperó al final, pero el pronóstico a largo plazo en término generales ha sido muy insatisfactorio. En un corto número de pacientes (menos de 10%) la enfermedad cedió por sí sola. Algunas veces se han informado casos de remisión inexplicable.

Neuropatía motora y bloqueo de conducción multifocales Algunas polineuropatías que comparten muchos de los signos de PDIC se han definido con base de algún atributo peculiar de tipo clínico o electrofisiológico; incluyen en particular la *neuropatía motora* y el *bloqueo de conducción*, ambos *multifocales*. Este último es al parecer un tipo de PDIC, cuyo signo principal es un bloqueo de la conducción sensitiva y motora a través de sitios focales en un escaso número de nervios, como se describe más adelante. En la neuropatía motora multifocal se advierten múltiples sitios de bloqueo sólo en nervios motores, sin cambios en la conducción sensitiva.

No se han diferenciado con facilidad una y otra entidades ante el hecho de una desmielinización leve pero constante en las biopsias de nervios sensitivos de fragmentos obtenidos de sujetos con neuropatía motora multifocal (Corse y col.). Es probable que por el momento se considere a ambos cuadros como tipos de PDIC, pero hay una gran concordancia de la neuropatía motora multifocal con un anticuerpo IgM particular, anti-GM_1, dirigido contra un componente gangliósido de la mielina periférica (Pestronk y col.). Por tal razón, algunos autores consideran que la enfermedad en cuestión pertenece a la clase de neuropatías paraproteinémicas (véase los párrafos anteriores y la revisión de Simmons y col.), y es lo suficientemente característica para clasificarse por separado. Su importancia como entidad clínica reside en la semejanza del cuadro clínico con un tipo de motoneurona puramente inferior de esclerosis lateral amiotrófica y, a diferencia de ésta, su reacción al tratamiento.

La neuropatía motora mutifocal predomina en varones. Suele comenzar con una mononeuropatía motora aguda a subaguda que se manifiesta, por ejemplo, en la forma de debilidad de la muñeca o el pie péndulo y se agrega de forma insidiosa a otras parálisis motoras focales. El cuadro es indoloro, a diferencia de la mononeuritis vasculítica múltiple, afecta de manera incompleta al nervio y en su forma usual no se acompaña de síntomas sensitivos como las parestesias o la insensibilidad. A pesar del carácter inicial desmielinizante del trastorno, casi siempre hay atrofia del músculo debilitado, en el transcurso de meses, y surgen pocas fasciculaciones, lo cual se asemeja a la esclerosis lateral amiotrófica. Sin embargo, la debilidad no guarda proporción con la atrofia. Por lo general hay arreflexia tendinosa o hiporreflexia en la región afectada, pero por razones inexplicadas algunos pacientes tienen hiperreflexia en uno o más sitios. En la experiencia de los autores, este último cambio reflejo (hiperreflexia) no llega al punto de parecer "patológico" y no forman parte de la enfermedad el clono y los signos de Babinski.

Cuando se advierte un vínculo con síntomas sensitivos o de anestesia y hay lentificación de la conducción sensitiva en regiones de bloqueo de conducción motora, se ha acuñado el acrónimo MADSAM (*multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy*, es decir, neuropatía sensitiva y motora desmielinizante adquirida multifocal), pero a pesar de guardar semejanza con el bloqueo de conducción multifocal se asemeja más a la PDIC. También concuerda con el denominado síndrome de Lewis-Sumner, con base en la descripción original de tales autores y sus colegas de las mononeuropatías múltiples distales asimétricas, indoloras y subagudas. Se reconoció ataque de nervios cubital y mediano, y también bloqueo de conducción motora y lentificación sensitiva de los nervios afectados. Como dato curioso, dos de sus cinco pacientes originales mostraron neuritis óptica, signo no señalado por otros autores. La enfermedad no tiene relación alguna con anticuerpos contra GM1.

Tratamiento En lo que se refiere al bloqueo de conducción motora multifocal, el goteo de concentrado de IGIV ha sido muy eficaz, aunque en forma temporal, en más de la mitad de los enfermos. Algunos clínicos autorizados se pronuncian por la adición temprana de 1 g de ciclofosfamida/m^2 cada mes durante seis meses en individuos resistentes al tratamiento o si es imposible conservar la frecuencia de las venoclisis. Se han probado otros inmunomoduladores como el rituximabo. No se reconoce respuesta alguna a los corticoesteroides. La enfermedad MADSAM reacciona en forma semejante a la PDIC en muchos casos.

Polineuropatía urémica La polineuropatía es quizá la complicación más frecuente de la insuficiencia renal crónica. Robson calcula que esto complica la insuficiencia renal de fase terminal en dos tercios de los sujetos cuando están por iniciar la terapia basada en la diálisis. Las cifras de Bolton son prácticamente las mismas; 70% de los individuos que se someten a diálisis tiene con regularidad polineuropatía urémica y en 30% la neuropatía fue de grado moderado o grave. Como en la descripción original de Asbury, Victor y Adams, la neuropatía adopta la forma de una parálisis sensitivomotora indolora, progresiva y simétrica de las piernas y, a continuación, de los brazos. En algunos sujetos la neuropatía se inicia con disestesias quemantes de los pies o sensaciones de hormigueo, lentitud y prurito de las piernas y los muslos, que tienden a ser peores durante la noche y se alivian con los movimientos (síndrome de "piernas inquietas"; pág. 339). La insuficiencia renal acompañada por diabetes puede provocar una forma en particular grave.

La combinación de debilidad y atrofia musculares, arreflexia, pérdida de la sensibilidad y distribución graduada del déficit neurológico en las extremidades deja pocas dudas acerca de la naturaleza neuropática del trastorno. Por lo regular, la neuropatía evoluciona con lentitud durante muchos meses, en ocasiones de manera subaguda. Se han informado también casos raros de polineuropatía sensitivomotora más aguda que ocurren sobre todo en diabéticos que reciben diálisis peritoneal (véase la pág. 1128; Ropper, Asbury y col.). Además, se ha descrito una polimiositis urémica rara con hipofosfatemia (Layzer). Se ha observado la neuropatía con todos los tipos de enfermedad renal crónica. De mayor importancia para el desarrollo de la neuropatía que la naturaleza de la lesión renal son la duración y la gravedad de la insuficiencia renal y la uremia sintomática.

Con la hemodiálisis a largo plazo se estabilizan los síntomas y los signos de polineuropatía, pero mejoran pocos pacientes. En realidad, la hemodiálisis rápida puede empeorar en ocasiones la polineuropatía de manera temporal. La diálisis peritoneal parece tener mejores resultados que la hemodiálisis para mejorar la neuropatía, pero esto no se ha confirmado de modo fehaciente. Suele haber recuperación completa, dentro de un periodo de seis a 12 meses, después del trasplante renal con buenos resultados, por los motivos descritos a continuación.

Los signos histopatológicos corresponden a los de una degeneración axónica inespecífica. En casos de evolución muy rápida se advierte una tendencia al ataque de fibras gruesas; ello es evidente sobre todo en estudios electrofisiológicos que indican lentificación

de las velocidades de conducción nerviosa, pero no hay bloqueo de conducción como se observa en otras polineuropatías desmielinizantes adquiridas. Los cambios patológicos son más intensos en los segmentos distales de los nervios con la cromatólisis esperada del pericarión.

Se desconoce la causa de la polineuropatía urémica. Es factible la teoría de la llamada "molécula media". La etapa final de insuficiencia renal se vincula con la acumulación de sustancias tóxicas dentro de límites de 300 a 2 000 de peso molecular. Además, la concentración de esta sustancia, que incluye metilguanidina y mioinositol, según algunos trabajos, guarda relación con la magnitud de la neurotoxicidad (Funck-Brentano y col.). Las toxinas (y los signos clínicos de neuropatía) mencionadas no disminuyen en grado notable con el uso de hemodiálisis a largo plazo. A diferencia de ello, el riñón trasplantado elimina de manera eficaz sustancias de peso molecular de muy diverso tamaño, lo cual explicaría la mejoría casi invariable de la neuropatía después del trasplante. Al igual que en la encefalopatía urémica, la urea sola administrada a animales de experimentación y estudios comparativos en seres humanos no indujo al parecer una neuropatía metabólica.

Polineuropatía alcohólica nutricional (véase pág. 989 y cap. 41) En todas las personas con polineuropatía alcohólica nutricional que por alguna razón no se tratan con vitaminas y proteínas como forma de restauración pueden llegar a grado extremo la debilidad y la atrofia de extremidades pélvicas y en menor extensión las escapulares. Por tal razón, la enfermedad, a pesar de que su evolución es subaguda como se indicó al principio, se torna una causa frecuente de polineuropatía crónica. Por lo regular hay notables signos sensitivos e intenso dolor en zonas distales y alodinia. Algunos casos de neuropatía de tipo diabético tienen un comportamiento similar.

Polineuritis leprosa Éste es el ejemplo típico de una neuritis infecciosa por invasión directa de los nervios por el microorganismo acidorresistente *Mycobacterium leprae*. La enfermedad es aún frecuente en India y África Central, pero hay muchos focos endémicos menores, que incluyen partes de Sudamérica y Florida, Texas y Louisiana, que tienen sus límites con el golfo de México.

La lesión inicial de la lepra es una mácula o pápula cutánea de aspecto inocuo, que a continuación se hipopigmenta, y carece de sensibilidad y se debe a la invasión de los nervios cutáneos por *M. leprae*. En pacientes con algún grado de resistencia inmunitaria a la infección es posible que la anomalía no supere esta etapa, por lo que se denomina *lepra indeterminada*, o puede evolucionar de diversas maneras, lo que depende sobre todo de la resistencia del huésped. Los bacilos pueden ser invasores de forma local y producir un granuloma epitelioide circunscrito que abarca los nervios cutáneos y subcutáneos, y tiene como resultado la mancha característica de pérdida superficial de la sensibilidad (*lepra tuberculoide*). Pueden encontrarse aumentados de tamaño a la palpación los nervios sensitivos subcutáneos subyacentes. Si está invadido un gran nervio en la proximidad del granuloma (los invadidos con mayor frecuencia son los nervios cubital, mediano, tibial anterior, auricular posterior y facial), se añade a la mancha de anestesia cutánea un déficit sensitivomotor en la distribución de ese nervio.

A diferencia de la variedad tuberculoide limitada de la lepra, la falta de resistencia a dicho microorganismo permite que los bacilos proliferen y se propaguen por la sangre y haya infiltración difusa de la piel, cuerpos ciliares, testículos, ganglios linfáticos y nervios (*lepra lepromatosa*). La invasión amplia de los nervios cutáneos produce dolor y pérdida de temperatura con un perfil simétrico que abarca los pabellones de los oídos, así como las caras dorsales de manos, antebrazos y pies y cara anterolateral de piernas, distribución que depende de la frialdad relativa de estas zonas de la piel. Este *perfil termodependiente* es el signo más característico de la enfermedad, como lo ha destacado T. Sabin. Se han elaborado mapas sensitivos (fig. 46-4) y son típicos de casos establecidos. En los comienzos puede haber afección de la nariz, los lóbulos de las orejas y los codos, como resultado del enfriamiento de la piel en dichas zonas. El cuadro evoluciona en el curso de años y al final la anestesia se difunde y abarca casi toda la superficie de la piel. A la hipoestesia extensa le sigue la disminución de la función motora, por invasión de los nervios que discurren hacia los músculos, en el punto en que están más cerca de la piel (como el nervio cubital, que es el más vulnerable). Se reconoce pérdida notable de la sudación en regiones de hipoestesia, pero por lo demás no hay

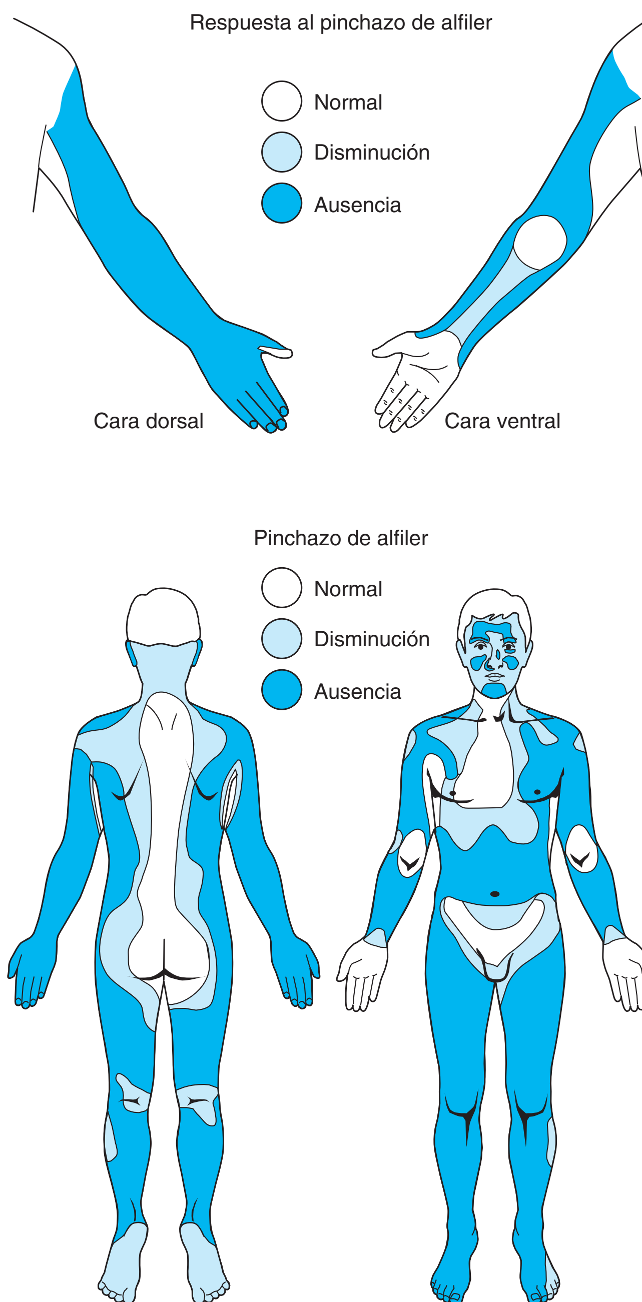


Figura 46-4. Distribución de la hipoestesia en la lepra. La situación de estas zonas en partes más frías del cuerpo es un signo característico de la enfermedad. En los esquemas superiores aparecen las zonas indemnes de la cara palmar y hueco del codo y las variaciones de la sensación dentro de la distribución de un solo nervio sensitivo. En las figuras inferiores se identifica casi siempre analgesia, pero hay zonas indemnes propias de las regiones más calientes de la piel. (Con autorización de Sabin.)

ataque del sistema nervioso autónomo. A diferencia de otras polineuropatías, se conservan los reflejos tendinosos en la lepra, a pesar de la hipoestesia generalizada. Ello quizá sea consecuencia de la indemnidad de muchos de los grandes nervios sensitivos y otros proyectados a músculos. Dada la anestesia muy generalizada, el sujeto no se percata a veces de las lesiones y por tanto surgen infecciones, cambios tróficos y pérdida de tejido. Las variaciones en la inmunidad del huésped originan patrones de enfermedad que poseen las características tuberculoide y lepromatosa (lepra dimorfa). En unos cuantos pacientes hay eritema nodoso. El diagnóstico se puede confirmar con los datos de material de escarificación de la piel o un fragmento de biopsia, pero más a menudo se necesitan múltiples muestras.

Tratamiento En todas las formas de lepra se necesita el tratamiento a largo plazo con sulfonas (la más utilizada es la dapsona), rifampicina y clofacimina. Las lesiones cutáneas de la lepra lepromatosa mejoran con talidomida, aunque ésta puede ocasionar por sí misma una neuropatía sensitiva (pág. 1041; Barnhill y McDougall). En ocasiones, cuando disminuye la inmunidad, se puede reactivar la enfermedad o se experimenta la conversión de la forma tuberculoide a la lepromatosa.

Polineuropatía con hipotiroidismo Aunque se sabe que el hipotiroidismo se complica con trastornos típicos del músculo esquelético (cap. 51), es infrecuente la demostración de una polineuropatía en este caso. Sin embargo, diversos pacientes mixedematosos ancianos se quejan de debilidad y adormecimiento de los pies, piernas y, en menor grado, manos, signos para los cuales no se ha encontrado otra explicación. Los datos ordinarios son pérdida de los reflejos, disminución de los sentidos vibratorios, posicional de las articulaciones y tacto y presión, además de debilidad de las partes distales de las extremidades. Rara vez son graves las manifestaciones neuropáticas. Están disminuidas en grado notorio las velocidades de conducción nerviosa y suele estar incrementado el contenido de proteínas del CSF hasta más de 100 mg/100 ml en algunos sujetos; posiblemente esto es un reflejo del aumento del contenido de proteínas del suero en el estado hipotiroideo. La mejoría subjetiva y la reversibilidad completa o casi completa de los signos neuropáticos después del tratamiento con hormonas tiroideas ofrecen pruebas convincentes de una causa hipotiroidea. En las biopsias de nervios se ha observado la infiltración de una clase de material mucoide metacromático y proteínico edematoso del endoneurio y el perineurio. Dyck y Lambert, que llamaron la atención sobre esta neuropatía, observaron desmielinización segmentaria en preparados de fibras peinadas. Otros investigadores han observado en los cortes de microscopio electrónico un incremento ligero del glucógeno, mucopolisacáridos ácidos y agregados de glucógeno y cuerpos laminares citoplásmicos en las células de Schwann.

Se ha reconocido también la polineuropatía del tipo sensitivomotora como acompañante del síndrome de tiroiditis linfocítica crónica y alopecia (Hart y col.).

Polineuropatía sensitiva leve crónica de los ancianos (síndrome de pies ardorosos) Los neurólogos han observado innumerables casos de polineuropatía sensitiva relativamente estable en ancianos. Los signos comunes son parestesias en la forma de hormigueo en pies y piernas, hipoestesia y arreflexia aquílea. Puede haber ataque menor de las manos, pero algunas veces no se observa o son muy pequeños la debilidad y el desequilibrio de miembros pélvicos. También se conoce una variedad dolorosa (véase más adelante). Los estudios de laboratorio pueden generar datos normales o alteración mínima de la conducción sensitiva, aunque la evaluación no siempre ha sido amplia y por ello es difícil saber si proviene del síndrome de Sjögren, intolerancia a la glucosa u otro cuadro primario. Por lo regular, este trastorno crónico evoluciona de forma muy discreta.

Cuadro 46-5
Causas de neuropatía sensitiva dolorosa (adaptado de Mendell y Sahenk)

Comunes
- Idiopáticas en el anciano
- Diabetes
- Vasculitis
- Secuelas del síndrome de Guillain-Barré
- Insuficiencia renal
- Conjuntivopatías, en particular enfermedad de Sjögren
- Virus de inmunodeficiencia humana

Menos frecuentes
- Amiloidosis, familiar y primaria
- Cuadros paraneoplásicos
- Sarcoidosis
- Neuropatía de origen tóxico, en particular por intoxicación con arsénico
- Enfermedad de Fabry
- Perineuritis

La variante más común de esta forma de polineuropatía sensorial crónica es la que afecta sobre todo a mujeres ancianas que se quejan de *sensación quemante y adormecimiento de los pies* (con el paso de los años) de progresión lenta y que asciende hasta los tobillos o hacia la mitad de las pantorrillas. Son pocos los datos durante la exploración; a menudo hay una pérdida ligera de la sensación de los pinchazos y térmica y pueden estar reducidos o no los reflejos de los tobillos. Hay poca o no ninguna progresión con el paso de los años. Muchos de estos casos son idiopáticos, pero hay innumerables entidades en el diagnóstico diferencial que incluyen todas las ya mencionadas y que han descrito Mendell y Sahenk (el cuadro 46-5 se adaptó a partir de sus comentarios). Entre las causas identificables de la neuropatía sensitiva dolorosa en ancianos figuran sobre todo diabetes, deficiencia alcohólica nutricional, conjuntivopatías, amiloidosis y vasculitis.

De manera semejante, las pruebas electrofisiológicas son virtualmente normales y algunas revelan potenciales disminuidos del nervio safeno externo y cambios menores de las amplitudes motoras. Cuando no se pueden atribuir estos cambios a diabetes, desnutrición o medicaciones, queda un grupo considerable de pacientes con necesidad de alivio sintomático. Algunos se han beneficiado con la gabapentina o antidepresivos (amitriptilina, desipramina o sertralina) y crema de capsaicina aplicada en las noches en las plantas de los pies y dedos. De manera sorprendente, pocos de los casos al parecer más graves responden a las infusiones de gammaglobulina, pero estas observaciones requieren corroboración (Gorson y Ropper, 1995). En algunos de dichos casos con pies quemantes se asegura que los nervios sensitivos intradérmicos desaparecieron en especímenes de biopsias cutáneas, pero el significado de este hallazgo no es preciso (Periquet y col.).

Lipomas simétricos múltiples con polineuropatía sensitiva y motora Aunque los lipomas cutáneos ordinarios carecen de acompañantes neurológicos, esta curiosidad clínica, llamada enfermedad de Lannois-Bensaude, consiste en lipomas simétricos del cuello y los hombros que se acompañan de polineuropatía y, algunas veces, sordera. Se sospecha un trastorno mitocondrial. Los detalles de esta anomalía pueden encontrarse en la revisión de Neumann.

FORMAS GENÉTICAS DE POLINEUROPATÍA CRÓNICA

En esta gran categoría de polineuropatías crónicas los síntomas evolucionan de manera gradual en un lapso de años. Si una polineuropatía evoluciona de modo lento en cinco a 10 años o más, casi

siempre posee un origen genético. La enfermedad neuropática puede mostrar una circunscripción extraordinaria como en el caso de la analgesia familiar con úlceras en pies, o extensa, como en la atrofia muscular peronea de tipo familiar. Las neuropatías en extremo crónicas ya mencionadas comienzan en fecha muy temprana de la vida, pero el paciente o su misma familia no pueden definir con exactitud las fechas de inicio. En los lactantes el trastorno puede ser tomado de forma errónea por distrofia muscular o atrofia muscular de tipo infantil hasta que es posible realizar pruebas sensitivas. En el niño en desarrollo, cuya musculatura aumenta de fuerza y volumen con la edad, es difícil algunas veces decidir si el trastorno es progresivo. En algunos casos la ataxia de las extremidades puede ser intensa en una fase en que la hipoestesia es mayor que las paresias.

Trastornos como el pie cavo, los dedos en martillo en formas extremas o el pie equino son signos que indican sin duda la presencia de alguno de los problemas referidos de inicio temprano. En casi todos los casos de polineuropatía hereditaria generalizada se detectan algunas de las deformidades mencionadas. En fases ulteriores, los cambios tróficos de la piel y los huesos en zonas distales de las extremidades denotan ataque de fibras finas (dolor) y la presencia de articulaciones deformes y degeneradas (articulación de Charcot) y señalan la pérdida de las fibras de dolor articulares. Los efectos mutilantes son consecuencia de lesiones repetitivas en las zonas analgésicas y de la arreflexia vascular autónoma. Por lo general, la atrofia de músculos y cambios tróficos en la piel son más notables que en las formas adquiridas de la polineuropatía.

El contenido de proteína en CSF puede mostrar incremento leve o moderado en un lapso de años. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (tipo 1) tiene como uno de sus signos la lentitud de la conducción nerviosa, como consecuencia de un trastorno de la mielina. Un signo característico de la neuropatía hereditaria es la uniformidad de los cambios electrofisiológicos, es decir, el mismo grado de lentificación de la conducción nerviosa en todos los nervios de extremidades pélvicas o en todos los nervios motores, signo que diferencia a este grupo de todas las neuropatías adquiridas.

Ha surgido gran dificultad para clasificar las polineuropatías familiares crónicas. Datos genéticos recientes han simplificado de manera notable el problema de la clasificación y permitido la creación de entidades nosológicas que guardan correspondencia en mayor o menor grado con el cuadro clínico. Las clasificaciones propuestas incluidas en los cuadros 46-2 y 46-6 son un intento de conciliar los datos clínicos y genéticos.

De este gran grupo heterogéneo sólo el tipo sensorimotor de Charcot-Marie-Tooth es posible que lo atiendan con regularidad los neurólogos y los médicos generales. El grupo en cuestión se ha tornado muy grande conforme se han identificado más mutaciones individuales. Las variedades más frecuentes se señalan en cursivas en el cuadro 46-6. Como una guía general respecto de la frecuencia de los tipos detectados en una gran clínica de enfermedades neuromusculares, Boerkoel y colaboradores observaron que de 153 pacientes no emparentados, 79 tuvieron la mutación que correspondía a la variedad común de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT1A); empero, como dato de igual interés, 50 sujetos con el antecedente neto de neuropatía heredofamiliar no mostraron mutaciones detectables actuales.

El cuadro 46-6 resume las principales formas de neuropatía hereditaria. Se han incorporado como subcategorías de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) y agrupado con base en sus mecanismos de herencia. De este modo, se conoce como CMT1 a las mielinopatías de predominio hereditario y CMT2 a las axonopatías predominantes. Las mielopatías que comienzan en la lactancia están incluidas en la categoría CMT3, en tanto que casi todas las neuropatías hereditarias por mecanismos recesivos (axónicas y desmielinizantes) corresponden a las llamadas CMT4. Asimismo, se incluyen las neuropatías hereditarias sensitivas, a veces denominadas también sensitivas y autónomas (NHS y NHSA). Otra nomenclatura que describe los casos CMT como neuropatías hereditarias sensitivas y motoras (NHSM) se utiliza en otros países y se menciona en parte de los comentarios que siguen.

Polineuropatías hereditarias de los tipos sensitivomotor y vegetativo mixtos

Atrofia muscular peronea (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth o CMT de tipos 1 y 2; neuropatía sensitivomotora hereditaria o NHSM de tipos I y II [Dyck]; y padecimientos relacionados) (consúltese el cuadro 46-6) Los signos definitorios de esta clase de polineuropatías son su transmisión genética, simetría completa, evolución lenta y pérdida de mielina que no guarda proporción con el diámetro de los axones. Estas son las formas más frecuentes de neuropatía periférica hereditaria y, en realidad, las más comunes de todas las enfermedades neurológicas hereditarias. No se puede establecer la frecuencia del trastorno con precisión a causa de su heterogeneidad clínica, pero la prevalencia citada es en promedio de 1 por cada 2 500 habitantes y el subtipo más frecuente ocurre en 1 de cada 4 000. Se han descrito más de 15 subtipos aunque sólo unos cuantos aparecen con regularidad.

Como describieron casi simultáneamente la enfermedad, en 1886, Tooth en Inglaterra y Charcot y Marie en Francia, recibió los nombres de los tres, aunque habían registrado con anterioridad casos de esta clase Eulenberg (1856), Friedreich (1873), Ormerod (1884) y Osler (1880). En virtud de los cambios secundarios de la médula espinal y el acompañamiento ocasional de esta enfermedad con la ataxia de Friedreich, los primeros observadores consideraron que era una mielopatía hereditaria y no la clasificaron junto con las neuropatías, pero ahora son innegables las pruebas en favor de este último agrupamiento nosológico. Los dos progresos importantes en los conocimientos de la enfermedad desde las descripciones originales han sido la diferenciación de los principales subtipos con base en sus signos electrofisiológicos (EMG) y el descubrimiento de mutaciones génicas que pueden causar muchos de tales trastornos. En casi todos los casos, dichas mutaciones pueden vincularse con alteraciones en los componentes de la mielina o los axones de nervios periféricos.

Transmisión genética El mecanismo de herencia de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth muy a menudo es el de un rasgo dominante autosómico con penetrancia casi completa; con menor frecuencia tiene carácter recesivo autosómico y raras veces está ligado a X en sus formas dominante o recesiva (cuadro 46-6). Algunos casos, quizá pocos, surgen como mutaciones *de novo* (Hoogendijk y col.). Los tipos más comunes vinculados con los cromosomas 1 o 17 no se pueden diferenciar fácilmente entre sí, sobre bases clínicas, pero poseen signos EMG característicos. Se sabe que 70% de los casos de CMT de tipo 1 es consecuencia de la duplicación del gen de la proteína de mielina periférica (PMP22) en el cromosoma 17 p11 (tipo CMT1A). Otros estudios de la expresión génica de PMP22 y PO (otra proteína de la mielina) en CMT1 y CMT3 (enfermedad de Dejerine-Sottas) han generado resultados discordantes por mutaciones en locus diferentes, incluido uno en el cromosoma 1 que ha ocasionado cuadros iniciales diferentes, como se destaca en el cuadro 46-6. La enfermedad llamada *propensión hereditaria a parálisis por presión* también incluye una aberración en el cromosoma 17, pero en la forma de deleción y no duplicación del gen correspondiente a PMP22. La enfermedad se expone en mayor detalle en el apartado "Neuropatías del plexo braquial". Otra variante más ligada a X es el resultado de mutación del gen de conexina 32, otro componente de la mielina, y su frecuencia es razonable.

Es indudable que aumentarán los conocimientos sobre las neuropatías hereditarias gracias a los estudios ulteriores de los genes y los productos génicos, pero por el momento los clínicos encontraron de mayor utilidad la clasificación clínica descriptiva que se encuentra en el cuadro 46-2, sin dejar de reconocer, desde luego, la heterogeneidad de los trastornos de esta clase.

Características clínicas y electrofisiológicas Dyck y Lambert y Harding y Thomas subdividieron la enfermedad de CMT en dos tipos:

Cuadro 46-6
Clasificación de las neuropatías periféricas hereditarias

	MECANISMO PATOLÓGICO	COMIENZO	GEN	SIGNOS CLÍNICOS Y ASPECTOS TERAPÉUTICOS
I. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) y trastornos similares				
1. CMT1 (mielinopatía con mecanismo dominante de herencia)				
*CMT1A**	desmielinizante	c	Duplicación del gen de la proteína de mielina periférica (PMP22)	Arreflexia, debilidad distal y pérdidas sensitivas tempranas
*CMT1B**	desmielinizante	c, a	Proteína P0 de mielina	Arreflexia, debilidad distal y pérdidas sensitivas tempranas
CMT1C	desmielinizante	a	TNF-α inducido por lipopolisacárido	
CMT1D, CMT4E	desmielinizante	c, a	Factor de transcripción EGR2	El cuadro puede ser grave y congénito
CMT1F, CMT2E	desmielinizante, axónico	c, a	Subunidad ligera de neurofilamento	
Hipomielinización congénita	desmielinizante	c	Factor de intercambio de Rho guanina	Leve o asintomático
2. CMT2 (axonopatía por mecanismo hereditario dominante)				
*CMT 2A**	axónica	c, a	Proteína motora cinesina KIF1Bβ	
CMT2A (alt)	axónica	c, a	Mitofusina (MFN2)	
CMT2B	axónica	a	Proteína de unión de GTP RAB7	
CMT2C	axónica	c, a		Son notables la parálisis de cuerdas vocales y el diafragma
CMT2D	axónica	a	Sintetasa de glicil t-RNA (GARS)	
CMT2F 1	axónica	c, a	Proteína 27 de choque calórico	Lento y predominio motor
CMT2F 2	axónica	c, a	Proteína 22 de choque calórico	Lento y predominio motor
3. AR – CMT2 – (axonopatía por mecanismo hereditario recesivo)				
AR-CMT2A	axónica		Lámina de membrana nuclear A/C	
4. CMT3 (mielinopatía congénita)	desmielinizante	inf	PMP22, P0, EGR2 (ver arriba)	
5. CMT4 (mielinoaxonopatía de mecanismo recesivo hereditario)				
CMT4A	desmielinizante	c	Proteína de inducción diferente de gangliósido	Puede haber evolución rápida
CMT4B	desmielinizante	c	Proteína vinculada con miotubularina	La mielina plegada, en algunos focos
CMT4B 2	desmielinizante	c, a	Factor de unión con SET (SBF2)	
CMT4C	desmielinizante	c	Proteína neural nueva (KIAA1985)	Escoliosis temprana
CMT4D	desmielinizante	c	Proteína Nm-ycDRG1 de célula de Schwann	Neuropatía e hipoacusia
CMT4F	desmielinizante	c	Proteína de membrana nuclear (periaxina)	Comienzo temprano, forma grave
6. *CMT X (XD)**	desmielinizante	c, a	Conexina-32	
7. Amiotrofia neurálgica (AD)	axónica	c, a	Se desconoce	Plexitis braquial dolorosa focal
8. *NHPP**	axónica	c	Deleción del gen PMP22	Atrapamientos focales, neuropatía crónica
II. Neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma (NHSA)				
1. NHSM1 (AD)	axónica	a	Transferasa de palmitoilo de serina	Déficit de fibras sensitivas finas y motoras distales
2. NHSM2 (AR)	axónica	inf	Proteína neuronal nueva	
3. NHSM3 (Riley-Day, AR)	axónica	inf	Proteína vinculada con cinasa (IKBKAP)	
4. NHSM4 (AR)	axónica	inf	Receptor TrkA/NGF	SN congénito con anhidrosis
5. NHSM6 (AR)	axónica	inf	Factor beta de crecimiento de nervios	Ausencia de dolor
III. Polineuropatías familiares por amiloide (AD)				
1. Tipo 1: Portuguesa	axónica	a	Transtiretina	El trasplante de hígado puede ser beneficioso
2. Tipo 2: Indiana/Suiza	axónica	a	Transtiretina	El trasplante de hígado puede ser beneficioso
3. Tipo 3: Van Allen	axónica	a	Apolipoproteína A1	
4. Tipo 4: Finés	axónica	a	Gelsolina	Piel laxa y cara de “sabueso”; déficit de haces y de columna corticoespinal posterior

Cuadro 46-6 (*continuación*)
Clasificación de las neuropatías periféricas hereditarias

	MECANISMO PATOLÓGICO	COMIENZO	GEN	SIGNOS CLÍNICOS Y ASPECTOS TERAPÉUTICOS
IV. Trastornos hereditarios del metabolismo de lípidos que causan neuropatía (AR)				
1. Leucodistrofia metacromática	desmielinizante	inf-a	Arilsulfatasas A y B	
2. Enfermedad de Krabbe	desmielinizante, axónica	inf-a	Galactosidasa β	El trasplante temprano de médula ósea puede ser beneficioso
3. Enfermedad de Fabry	axónica	c	Galactosidasa α	Dolor termoinducido, erupción macular
4. Adrenomieloneuropatía (XR/XD)	desmielinizante, axónica	inf-a	Transportador ABCD1	El trasplante temprano de médula ósea puede ser beneficioso
5. Enfermedad de Refsum	desmielinizante	inf-a	Hidroxilasa de fitanoilo-αCoA	La restricción alimentaria puede atenuar la enfermedad
6. Enfermedad de Tangier	axónica	a	ABC1	Neuropatía de fibras finas, debilidad facial, disminución de HDL
V. Neuropatías diversas hereditarias				
1. Neuropatía axónica gigante (AR)	axónica	c	Gigaxonina	
2. Porfiria (AR)	axónica	c, a	Desaminasa de porfobilinógeno	Puede mejorar con hematina o glucosa
3. Neuropatías "mitocondriales"	axónica			
4. Desmielinización intensa de los sistemas nerviosos periférico y central (AD)	desmielinizante	inf, c	Factor SOX10 de transcripción de mielina	Hipomielinización de los sistemas nerviosos central y periférico

*Están en letras cursivas las variedades más comunes de neuropatías hereditarias.
inf = comienzo en la lactancia.
c = comienzo en la niñez.
a = comienzo en la vida adulta.
AR = mecanismo recesivo.
AD = mecanismo dominante.
X = ligado a X

neuropatía hereditaria sensitivomotora (NHSM) I y II o CMT1 y 2. Esta subdivisión se realizó a partir de la velocidad de conducción en el nervio mediano o lunar: lenta (velocidad de conducción media menor de 38 m/seg) en el tipo 1 y normal o casi normal en el tipo 2. Por lo tanto, los técnicos de electromiografía se refieren a éstos respectivamente como los tipos desmielinizante y axónico. En ambos, los potenciales de acción muscular compuestos y los potenciales sensitivos están muy reducidos en amplitud y en el tipo 2 existen hallazgos de desnervación. Sin embargo, en el tipo 1 se presenta una marcada lentificación de la conducción nerviosa, pero no se encuentra el tipo de bloqueo de la conducción que caracteriza a las neuropatías desmielinizantes adquiridas. En suma, a diferencia de las enfermedades adquiridas, *los hallazgos EMG, en particular la marcada lentificación de la conducción en la CMT1, son uniformes a lo largo de todo el sistema nervioso periférico*.

La forma típica del CMT inicia durante la parte final de la infancia o la adolescencia, aunque los neurólogos cada vez están más preocupados por algunos casos, en particular del tipo 2 que no llaman la atención sino hasta la vida media. Los casos del tipo 1 tienen una aparición máxima durante la primera década. La aparición máxima del tipo 2 ocurre en la segunda década e incluso más adelante en muchos casos; no se sabe de una aparición en la vida adulta media. Se dice que los signos sensitivos y los motores son más graves en el primer tipo (Harding y Thomas). Los padres advierten que sus hijos pequeños tienen dificultades para correr, debilidad frecuente y torceduras de tobillo o bien se tropiezan o palmotean con los pies. Los sujetos más grandes tienen dificultad para referir desde cuándo comenzaron sus síntomas. Con las formas más ligeras es posible que ni siquiera supieran que tenían una enfermedad neuropática. En algunos casos aparecen cambios impresionantes y generalizados en el EMG cuando este estudio se realizó para el diagnóstico de un problema no relacionado o uno de los padres notó la neuropatía cuando el niño manifestó la enfermedad.

La degeneración crónica de los nervios y las raíces periféricos tiene como consecuencia atrofia muscular distal que se inicia en los pies y las piernas y afecta más tarde las manos. Se comprometen pronto los extensores de los dedos gordo y largo de los dedos de los pies, el ciático poplíteo externo y el tibial anterior, y los intrínsecos de los pies, y producen pie cavo y *pied en griffe* (pie en garra, arcos altos y dedos en martillo). Más tarde se vuelven débiles y atróficos todos los músculos de las piernas y, en ocasiones, los del tercio inferior del muslo. Se han comparado las piernas delgadas de estos casos con las patas de una cigüeña o, si están dañados los músculos de la parte baja del muslo, con la forma de "una botella de champaña invertida". Por último, degeneran los nervios de los músculos de la pantorrilla y se pierde la capacidad para la flexión plantar de los pies. Después de un periodo de años se desarrolla atrofia de los músculos de la mano y el antebrazo. Más tarde las manos terminan por deformarse. El agotamiento rara vez se extiende por arriba de los codos o del tercio medio de los muslos. Hay de modo invariable parestesias y calambres en cierto grado y siempre se reconoce cierto trastorno, por lo general ligero, de la sensibilidad profunda y superficial en los pies y manos, que se desvanece en sentido proximal. En raras ocasiones la hipoestesia es intensa y aparecen algunas veces úlceras perforantes como se observa en las variedades sensitivas puras de la neuropatía hereditaria. En las extremidades afectadas hay arreflexia tendinosa. La enfermedad evoluciona con gran lentitud en el curso de decenios y da la impresión de que se estabiliza por largos periodos.

La dificultad para caminar, que es la incapacidad principal, se debe a una combinación de ataxia sensitiva y debilidad. Otros aspectos invalidantes adicionales son pie péndulo e inestabilidad de los tobillos. Pies y piernas pueden doler después de ejercitarlos y los calambres tienden a ser un problema grave, pero por lo demás el dolor es excepcional; los pies se encuentran a menudo fríos, tumefactos y azulosos, de manera secundaria a la inactividad de los músculos del pie y las piernas y a su posición más baja. Casi nunca hay trastornos de la función vegetativa. Es probable que las pupilas fijas, atrofia óptica, nistag-

mo y endocrinopatías, epilepsia y espina bífida, que se han informado en ocasiones como acompañantes de la atrofia muscular peronea, representen anomalías congénitas coincidentes. El único rasgo clínico distintivo entre los tipos 1 y 2, el cual se presenta sólo en una minoría de casos, es el agrandamiento de los nervios en el tipo 1, el cual se reconoce con más facilidad mediante la palpación de los nervios auriculares magnos. Excepto los cambios secundarios en la formación ósea como el pie cavo, los pacientes no muestran signos dismórficos.

En párrafos anteriores se mencionó la heterogeneidad clínica de la enfermedad CMT y ello se advierte en las innumerables mutaciones que originan polineuropatías crónicas similares. Se sabe que las formas restringidas afectan sólo los músculos peroneos y pectorales o escapulares (forma escapuloperonea de Dawidenkow). Otra variante de Symonds y Shaw es el *pie en garra familiar con ausencia de reflejos tendinosos*.

Los datos de estudios de laboratorio son de poca utilidad, excepto la disminución de las amplitudes de los potenciales de acción musculares compuestos y sensitivos, y la lentificación uniforme y notable de la conducción nerviosa en CMT1 (a menudo en límites de 20 m/seg) o cifras cercanas a las velocidades normales con manifestaciones de desnervación del tipo 2. Los datos del CSF suelen ser normales. Se cuenta con pruebas genéticas para estudiar el tipo más común 1A (duplicación PMP), el tipo 2 y las variedades ligadas a X y 1B, y en la actualidad debe ser posible identificar a muchos más pacientes, incluidos los esporádicos (cuadro 46-6). Rara vez se necesita recurrir a la biopsia de nervios para confirmar el diagnóstico, pero en algunas ocasiones se obtuvo un fragmento de tejido de un paciente en quien las pruebas genéticas habían sido negativas y no pudo descartarse la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Datos patológicos Los cambios degenerativos de los nervios provocan agotamiento de la población de grandes fibras sensitivas y motoras, que dejan sólo tejido conjuntivo endoneural condensado. Hasta donde se puede decir, se afectan por igual axones y vainas de mielina, en las partes más distales del nervio más que en las proximales. En el tipo I los nervios pueden estar aumentados de tamaño, con formaciones de "bulbo de cebolla" de las células de Schwann y los fibroblastos, como en la enfermedad de Dejerine-Sottas (tipo III de la NHSM de la clasificación de Dyck). Este cambio se observa a menudo en las biopsias de nervio safeno externo. Está ligeramente disminuido el número de células del asta ventral y algunas experimentan cromatólisis como cambio secundario. Se observa un destino semejante de las células ganglionares de las raíces dorsales. La enfermedad afecta las fibras sensitivas de las raíces posteriores con degeneración de las columnas posteriores de Goll (gráciles) más que las de Burdach (cuneiformes). El sistema nervioso vegetativo se conserva relativamente intacto. Los músculos contienen grandes campos de fibras atróficas (atrofia de grupo). Algunas de las fibras de mayor tamaño tienen aspecto de diana y pueden manifestar cambios degenerativos. Todos estos cambios musculares son típicos de la desnervación neurógena. Las afirmaciones de una mielopatía y degeneración de los fascículos espinocerebelosos y corticoespinales indican que la enfermedad era, en realidad, ataxia de Friedreich o alguna otra combinación de mielopatía y neuropatía crónicas.

Tratamiento No se cuenta aún con tratamiento específico alguno para estos trastornos. Está indicado estabilizar los tobillos mediante artrodesis en caso de caída grave del pie y cuando la enfermedad ha llegado a un punto en que ya no es progresiva. Los ortopedistas pediátricos cuentan con experiencia en técnicas para estabilizar las articulaciones de extremidades debilitadas. Por lo regular se efectúan ejercicios con regularidad, pero sin llegar al uso excesivo de peso. En los casos leves y tempranos la colocación de ortesis ligeras en las extremidades pélvicas y resortes en los zapatos puede superar el problema y ser útil en el pie péndulo.

El *diagnóstico diferencial* incluye distrofias distales (pág. 1223), formas tardías de la enfermedad familiar del sistema motor, ataxia de Friedreich (pág. 931), síndrome de Roussy-Lévy (véase más adelante) y otras polineuropatías familiares, y en adultos PDIC y neuropatías paraproteinémicas, que se describieron con anterioridad.

Neuropatía hereditaria con parálisis por presión (NHPP) El cuadro poco común aunque característico de múltiples neuropatías locales recurrentes, que señalaron de forma original Earl y colaboradores, se debe a una deleción del gen PMP22, duplicado en CMT1A y ya descrito con anterioridad. En CMT1A y NHPP, el gen PMP22 es normal desde el punto de vista funcional. Los trastornos surgen porque es anormal la dosis total en la proteína PMP22. En CMT1A, el gen está duplicado en un cromosoma y la proteína PMP22 total, según algunos cálculos, aumenta; a diferencia de ello, en la NHPP hay deleción del gen en un cromosoma, de tal modo que se calcula que la proteína PMP22 está en niveles que son la mitad de los normales. La NHPP se transmite por un rasgo dominante. En las personas afectadas las neuropatías y plexopatías focales casi nunca son dolorosas (a diferencia de la amiotrofia neurálgica hereditaria que se expone con mayor detalle en la página 1166). Las lesiones nerviosas focales suelen precipitarse por compresión leve o incluso breve. Además de parálisis focales recurrentes de origen nervioso, casi todos los sujetos con NHPP tienen una neuropatía sensorimotora desmielinizante de evolución lenta pero crónica, que es de poca intensidad en la exploración clínica (p. ej., no todos los casos muestran arreflexia). Los datos de estudios electrofisiológicos son moderadamente anormales e incluyen lentificación de la conducción y anormalidades motoras y sensitivas de nervios distales. Las biopsias de nervios de estos sujetos tienen como característica más notable la presencia de engrosamiento localizado de la vaina nerviosa con duplicación de las capas de mielina (las llamadas tomaculosas).

Neuropatía hipertrófica de la lactancia (enfermedad de Déjerine-Sottas, CMT3 o NHSM III de Dyck) Esta neuropatía relativamente rara pero notable se hereda por un rasgo recesivo autosómico. Se inicia durante la infancia o la lactancia, antes que la forma típica de la atrofia muscular peronea. Se retrasa el inicio de la marcha y a continuación se trastorna de manera progresiva. Síntomas tempranos son dolor y parestesias en los pies, seguidos por el desarrollo de debilidad y agotamientos simétricos de las porciones distales de las extremidades. Son frecuentes las posturas de pie equinovaro con deformación en garra y, más adelante, manos también en garra. Están alteradas todas las modalidades de la sensibilidad con distribución distal y no hay reflejos tendinosos. En algunos casos se observan pupilas mióticas que no reaccionan, nistagmo y cifoescoliosis. Están indemnes nervios del tronco y cráneo. Los nervios cubitales, medianos, radiales, posteriores del cuello, ciáticos poplíteos externos y tibiales anteriores sobresalen como tendones y se pueden seguir con toda facilidad mediante un dedo que se desliza con suavidad. Los nervios aumentados de tamaño no son hipersensibles. A diferencia de otras formas de CMT, las proteínas del CSF se elevan de manera persistente en la enfermedad de Déjerine-Sottas debido a que están crecidas las raíces espinales. Las velocidades de conducción nerviosa están muy reducidas, incluso cuando no se presenta alteración funcional o es muy ligera. Los individuos suelen estar mucho más incapacitados que en caso de atrofia muscular peronea y quedan confinados a la silla de ruedas a edad temprana. El tratamiento es tan sólo sintomático.

Es importante insistir en que la ocurrencia de neuropatía hipertrófica no se confina en particular a una enfermedad hereditaria. Si se agrupa a todos los sujetos en los que están aumentados de tamaño de manera difusa todos los nervios (denominados de manera incorrecta "hipertróficos", ya que es sobre todo el tejido conectivo epineural y perineural el que se agranda), se incluyen varias enfermedades diferentes, sea genéticas o adquiridas. La lesión histológica característica es la de "bulbo de cebolla", la cual consiste en un ovillo de procesos atenuados de células de Schwann sobrepuestos y entremezclados que envuelven axones desnudos o ligeramente mielinizados y de fibrofilamentos endoneurales. Se han descrito nervios aumentados de tamaño en algunos casos de polineuritis desmielinizante recurrente, amiloidosis familiar, enfermedad de Refsum (NHSM del tipo IV de Dyck), atrofia muscular peronea del tipo I y otras enfermedades. Como lo reconoció primero Thomas,

puede tener este efecto cualquier proceso patológico que produzca desmielinización segmentaria recurrente con reparación y remielinización subsecuentes. En algunos pacientes con antecedentes de polineuropatía hereditaria de la parte temprana de la infancia los nervios no están aún incrementados de tamaño al grado de poderse palpar, pero las anormalidades características de las células de Schwann se identifican en la biopsia de un nervio cutáneo.

Conforme se han dilucidado las bases moleculares de las polineuropatías hereditarias se ha identificado que diversos defectos moleculares pueden originar el mismo fenotipo clínico. Desde la perspectiva neurobiológica resultó desconcertante que los síndromes de Déjerine-Sottas y Roussy-Lévy se relacionan con una pérdida hereditaria recesiva de la proteína mielínica P_O y que los signos clínicos más notables del trastorno son manifestaciones de la mielinización defectuosa de nervios. Sin embargo, también se sabe que los síndromes clínicos casi idénticos dependen de mutaciones en los genes de PMP22 y EGR2, esta última una proteína que se une al ácido desoxirribonucleico (DNA) de la célula de Schwann. Además, si bien algunas mutaciones del gen P_O causan neuropatías de comienzo infantil con los fenotipos de Déjerine-Sottas y Roussy-Lévy, otras mutaciones en el mismo gen dan lugar a las neuropatías del adulto. Aunque los casos de inicio temprano muestran lentificación notable de la conducción nerviosa, los de la vida adulta tienen velocidades típicas de conducción por arriba de 35 m/seg. La forma de comienzo en la infancia indica alteraciones graves del plegamiento de la mielina compacta, en tanto que en los casos del adulto las alteraciones sutiles en la proteína mielínica P_O dan lugar a una degeneración lenta de predominio axónico en la vida adulta.

Polineuropatías hereditarias de predominio sensitivo

Son comunes a las diversas enfermedades que constituyen este grupo insensibilidad al dolor, dolores lancinantes y úlceras de los pies y las manos que ocasionan osteomielitis, osteólisis, fracturas por tensión y crisis recurrentes de celulitis. Puesto que aparecen síntomas y signos similares en caso de siringomielia, lepra y tabes dorsal, existe considerable incertidumbre en escritos antiguos acerca de este tema, como si los casos notificados fueran ejemplos de una de estas enfermedades o una neuropatía hereditaria. Según Dyck, fue Leplat quien describió en 1846 por primera vez las úlceras plantares (*mal perforante de los pies*) y luego lo hizo Nelaton en 1852. En 1883 Morvan informó sus observaciones en pacientes adultos que habían desarrollado supuración de las pulpas insensibles de los dedos de las manos (panadizos). En la actualidad se acepta que los casos de Morvan eran ejemplos de siringomielia, en tanto que la familia que describió Nelaton era tal vez un ejemplo de la forma recesiva de la polineuropatía sensitiva de la infancia, dado que la siringomielia familiar en niños es prácticamente desconocida. Los autores concuerdan con Dyck en que casi todos estos casos son ejemplos de polineuropatía sensitiva.

Polineuropatía sensitiva hereditaria mutilante (dominante) en adultos (neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma, NHSM1) Los signos característicos de este grupo de polineuropatías incluyen su mecanismo dominante autosómico de herencia y el inicio de los síntomas en el segundo decenio de la vida o después. De modo peculiar, el cuadro comienza con la hipoestesia sutil ante estímulos dolorosos en los pies (imposibilidad de estar en arena ardiente o agua caliente en una tina). Al evolucionar la enfermedad hay afección de los pies y aparecen callosidades en las plantas y más tarde ciclos de vesículas, úlceras y linfangitis seguidas de osteomielitis y osteólisis, dolores fulgurantes, hipoestesia distal con ataque de los sentidos de dolor y térmico en mayor grado que los de tacto y presión, anhidrosis (pérdida de la sudación), hiporreflexia o arreflexia tendinosa y tan sólo pérdida moderada de la potencia muscular. Con el paso del tiempo la hipoestesia de los dedos de la mano causa úlceras en las yemas, osteomielitis y amputaciones.

La complicación más temida es la úlcera plantar en las cabezas de los huesos del metatarso, puesto que puede convertirse en osteomielitis. Son poco frecuentes la infección de las pulpas y los panadizos de los dedos de las manos. Algunas personas experimentan pie cavo leve con debilidad de los músculos peroneos y pretibiales, con caída del pie y marcha como si subieran escaleras. Pueden aparecer dolores lancinantes en piernas, muslos y hombros y, en casos excepcionales, el dolor puede durar días o más y ser tan incapacitante como el de la tabes dorsal; empero, en la mayoría de los sujetos no hay dolor de ningún tipo. En uno de los pacientes de Denny-Brown se encontró sordera neural. En este último caso, que se estudió en la necropsia, había pérdida de células nerviosas pequeñas de los ganglios de las raíces dorsales lumbosacras; las raíces dorsales eran delgadas y estaba disminuido el número de fibras en las columnas (funículos) posteriores de la médula espinal y los nervios periféricos. Estaban afectadas por igual las fibras mielínicas y las amielínicas. Se ha demostrado degeneración axónica y desmielinización segmentaria en los preparados de nervios peinados. Puede no presentarse la conducción de los nervios sensitivos o ser uniformemente baja en cada nervio sometido a prueba.

Hay que destacar que a pesar de su clasificación como "neuropatía sensitiva y autónoma", la forma que se hereda por mecanismo dominante y que es la más común, la llamada *NHSM1*, también representa debilidad motora distal, invalidante y progresiva como consecuencia de la axonopatía y la desnervación incesante. Como se indica en el cuadro 46-6, apenas se comienza a conocer la patogenia molecular de las neuropatías sensitivas y autónomas hereditarias. Por ejemplo, se sabe que la NHSM1 es consecuencia de la pérdida de la función de la enzima serina transferasa de palmitoilo, que es la etapa cineticolimitante en la biosíntesis de esfingolípidos.

Polineuropatía sensitiva mutilante recesiva de la infancia En estos casos el patrón de herencia es autosómico recesivo. El inicio tiene lugar en la lactancia y el principio de la infancia y está retrasada la marcha; hay deformidad cava de los pies y los primeros movimientos son atáxicos. Las ulceraciones de las puntas de los dedos de los pies y las manos y las infecciones repetidas de estas partes dan por resultado formación de paroniquias y panadizos. No hay reflejos tendinosos, pero está bien conservada la fuerza muscular. Se alteran todas las modalidades sensitivas (tacto y presión un poco más que dolor y temperatura), sobre todo en las partes distales de las extremidades, pero también sobre el tronco. Por añadidura, se han publicado los casos de varias genealogías en las cuales miembros múltiples de la familia tenían una neuropatía sensitiva que se manifestaba como insensibilidad generalizada al dolor del tipo descrito más adelante. Las lesiones y los datos electrofisiológicos son semejantes a los observados en la neuropatía sensitiva heredada de manera dominante.

En todos los tipos de neuropatía sensitiva hereditaria deben tomarse medidas para prevenir las fracturas por tensión, la mutilación acral y las infecciones. Esto es más difícil en el niño pequeño, que no comprende su problema.

Se ha podido advertir que algunas de las neuropatías sensitivas hereditarias infantiles nacen de alteraciones de las vías de señales moleculares respecto de sustancias neurotrópicas como el factor nervioso de crecimiento, que son críticas para el desarrollo de los tejidos nerviosos.

Insensibilidad congénita al dolor En la *indiferencia congénita al dolor*, un síndrome en el cual el paciente no reacciona durante toda su vida al dolor de las lesiones, no hay pérdida de la capacidad para distinguir entre los pinchazos y otros estímulos nocivos de los que no lo son. Más aún, el sistema nervioso de estos individuos parece ser normal. Sin embargo, existe otra variedad caracterizada por analgesia universal (Swanson y col.). Este último tipo se hereda como rasgo autosómico recesivo y al menos una forma incluye al gen de un receptor del factor de crecimiento nervioso localizado en

el cromosoma 1q junto al sitio de la mutación para la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1B (cuadro 46-6). Uno de los pacientes de Swanson y colaboradores desarrollaba, durante la infancia, fiebre elevada cuando aumentaba la temperatura ambiental, y el otro posiblemente tenía hipotensión ortostática. Uno de los sujetos falleció a los 12 años de edad y se encontró que no tenía neuronas pequeñas en los ganglios de las raíces dorsales ni fascículos de Lissauer, y mostraba disminución del tamaño de los fascículos espinales descendentes de los nervios trigéminos. Había glándulas sudoríparas en la piel pero no se encontraban inervadas.

Otras formas de neuropatía sensitiva hereditaria Se incluyen aquí la neuropatía de la ataxia de Friedreich que se describió en el capítulo 39, el síndrome de Riley-Day descrito más adelante en este capítulo, la neuropatía con degeneración cerebelosa y las neuropatías en las que existen anomalías metabólicas reconocidas, incluida la amiloidosis familiar. Los autores observan con regularidad ejemplos no clasificables de un tipo casi sensitivo puro o sensitivomotor. Hace algunos años llegaron a la asistencia de los autores un varón y una mujer jóvenes con anestesia universal que afectaba cabeza, cuello, tronco y extremidades (Adams y col.); carecían de todas las formas de sensación. Los pacientes eran arreflécticos, pero habían retenido casi por completo la fuerza motora y sus movimientos eran atáxicos. Estaban trastornadas las funciones vegetativas, aunque no abolidas. En una biopsia de nervio safeno externo habían desaparecido casi todas las fibras, grandes y pequeñas, mielínicas y amielínicas. Fue sorprendente que no se identificaran cambios tróficos de ninguna clase. Donaghy y otros han descrito una variante única de la forma heredada de manera recesiva de neuropatía sensitiva en la que había queratitis neurotrófica acompañante y pérdida selectiva de pequeñas fibras mielínicas en las biopsias del nervio safeno externo. Los autores atienden cada año casos variantes y no clasificables como éstos.

Distasia arrefléctica hereditaria (síndrome de Roussy-Lévy, CMT3) En 1926, Roussy y Lévy notificaron siete casos de una enfermedad de dominio hereditario que no se había descrito con anterioridad. Se reconoció su relación estrecha con la ataxia de Friedreich y la amiotrofia de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. A lo largo de muchos años se puso en duda la existencia de esta entidad y sólo hasta fecha reciente se aclaró a partir de las pruebas de genética molecular.

El trastorno en cuestión es una ataxia sensitiva (distasia) con pies cavos y arreflexia que afecta sobre todo la parte baja de las piernas y progresa más tarde hasta lesionar las manos. En todos los casos se ha descrito cierto grado de pérdida de la sensibilidad, en particular de las sensaciones de vibración y posición. La atrofia de los músculos de las piernas y un temblor postural se tornan evidentes al final. Las personas no tienen manifestaciones de enfermedad cerebelosa (disartria, temblor, nistagmo y otras). En algunos casos se ha descrito la presencia de cifoescoliosis, signo típico de la enfermedad de Friedreich. Los pies pueden estar fríos o levemente azulosos, pero no se han detectado defectos autónomos y no hay engrosamiento palpable de los nervios. Las anormalidades electrocardiográficas similares a las de la ataxia de Friedreich se han observado en una familia, pero no es un signo común. En muchos individuos aparece durante la infancia, quizá desde el nacimiento, y el curso es benigno; todos los descendientes de la familia original de Roussy-Lévy podían caminar aún en la séptima década de su vida.

Desde los puntos de vista clínico y patológico, Dick y colaboradores ubicaron la genealogía de Roussy-Lévy dentro de la categoría desmielinizante de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT-1). El modo de herencia de los dos síndromes, su curso benigno, patrón de signos neurológicos, conducción nerviosa lenta y características de la biopsia (desmielinización de fibras nerviosas con formación de un bulbo de cebolla) son en buena medida los mismos. Estos puntos de vista se reforzaron con los hallazgos genéticos recientes de Planté-Bordeneuve y colaboradores. En los miembros afectados de la familia original de Roussy-Lévy, estos investigadores identificaron una mutación puntual en el dominio del gen para la proteína de la mielina P_O, el mismo gen referido en la enfermedad de Dejerine-Sottas. Con base en los escasos estudios histopatológicos se advierte que no hay degeneración cerebelosa; sin embargo, son inconfundibles los signos clínicos compartidos con la ataxia de Friedreich.

Polineuropatía con degeneración cerebelosa (véase pág. 934) En el curso de los años los autores han atendido a algunos casos de ese tipo, con inicio en la vida adulta. A diferencia de la enfermedad de Friedreich la ataxia es leve y no hay cifoescoliosis, pero se detectan pie cavo o deformidades de dedo en martillo, lo cual indica que la neuropatía comenzó en fecha temprana. Las extremidades pélvicas se tornan atróficas y aparecen signos característicos de CMT como arreflexia aquílea y pérdida leve o moderada de la sensibilidad distal profunda. No hay signos de Romberg ni de Babinski. El signo más notable es la atrofia profunda de los hemisferios cerebelosos, y en cierta medida del vermis, que se detectan en las imágenes de resonancia magnética. La evolución de la enfermedad es lenta pero los pacientes, a semejanza de los que tienen enfermedad de Roussy-Lévy, muestran un nivel funcional muy alto incluso en etapas tardías de la vida, y su problema más bien es conservar el equilibrio cuando bailan o usan (mujeres) calzado de tacón alto. Los datos EMG son consistentes con CMT2. Los trazos electrocardiográficos han sido normales. Algunos enfermos (no todos) tienen el antecedente familiar de un cuadro similar, pero después de pruebas genéticas no se ha identificado el sitio de la mutación.

Polineuropatía con paraplejía espástica De cuando en cuando los autores han observado a niños y adultos jóvenes con paraplejía espástica progresiva inconfundible, sobrepuesta a lo que era una polineuropatía sensitivomotora de evolución extremadamente crónica. La biopsia de nervio safeno externo en dos de los casos de los autores descubrió una polineuropatía "hipertrófica" típica. En otro caso sólo encontraron pérdida de fibras nerviosas. Cavanaugh y colaboradores y Harding y Thomas han notificado casos semejantes. Los pacientes de los autores estaban gravemente incapacitados y apenas eran capaces de sostenerse sobre sus piernas atróficas. La enfermedad es de progreso lento. Los individuos que describieron Cavanaugh y colaboradores tenían sobre todo déficit sensitivos y no se encontraban inválidos. Vucic y colaboradores han descrito una forma más ambigua de la enfermedad en la que hay, de manera típica, CMT, pero con reflejos intensificados. Se advierten signos de Babinski en la mitad de los pacientes y, en otros más, disfonía espástica. Se desconoce la mutación.

Aunque su número es pequeño, algunos casos de polineuropatía crónica pueden combinarse o no con atrofia óptica, sordera o retinitis pigmentosa, y Dyck ha clasificado estos casos en un grupo separado. Jaradeh y Dyck han descrito también una polineuropatía sensitivomotora hereditaria con desarrollo ulterior de un síndrome parkinsoniano o coreicodistónico que reaccionaba a la L-dopa. La mayoría de los casos de esta clase tenía una herencia autosómica recesiva.

Plexopatía braquial recurrente hereditaria (amiotrofia neurálgica hereditaria) La entidad en cuestión, que se mencionó en relación con la neuropatía hereditaria con parálisis por presión, porque interviene un locus genético similar, se expone con mayor detalle en la sección del capítulo en el apartado "Neuritis braquial".

Polineuropatías hereditarias con una metabolicopatía identificada

Enfermedad de Refsum (heredopatía atáxica polineuritiforme; NHSM IV) Este raro trastorno, que lleva el nombre de Refsum porque fue él quien realizó sus primeras observaciones clínicas, se

hereda por un mecanismo recesivo autosómico y comienza en la niñez tardía, adolescencia y vida adulta temprana. El diagnóstico se basa en una combinación de manifestaciones clínicas como retinitis pigmentosa, ataxia cerebelosa y polineuropatía crónica, junto con el marcador metabólico de la enfermedad que es el incremento del nivel de ácido fitánico en la sangre. Dicho ácido se acumula porque hay deficiencia de la enzima peroxisómica hidrolasa de fitanoilo-CoA. La deficiencia mencionada se debe a mutaciones de uno o dos genes diferentes. La cardiomiopatía y la sordera neurógena aparecen en casi todos los enfermos y algunos signos adicionales son anormalidades pupilares, cataratas y cambios ictióticos en la piel (sobre todo en el borde tibial). Años antes de que surja la neuropatía aparecen anosmia y nictalopía, con constricción de los campos visuales. La polineuropatía es sensorimotora, distal y de distribución simétrica, y afecta en mayor grado las extremidades pélvicas que las escapulares. Disminuyen todas las formas de sensación, a menudo la profunda en mayor grado que el sentido del dolor y térmico, y se pierden los reflejos tendinosos. Aumenta el nivel de proteína en el CSF, a veces en grado extraordinario. Por lo regular, la polineuropatía surge de manera gradual, aunque en algunos pacientes su comienzo es subagudo, o después de establecerse por algún tiempo muestra una tendencia repentina a empeorar.

Es posible que no se palpe engrosamiento de los nervios, pero signos histopatológicos invariables son los cambios "hipertróficos" con formación de capas de cebolla. Se ha identificado que el defecto metabólico reside en la utilización del fitol de los alimentos; el ácido fitánico no oxidado (ácido graso de 16 carbonos tetrametilado y cadena ramificada) se acumula porque no hay actividad de la enzima hidrolasa de fitanoilo-CoA. No se ha dilucidado la relación entre el mayor nivel de ácido fitánico y la polineuropatía.

El diagnóstico clínico se confirma al detectar un nivel mayor de ácido fitánico en la sangre de una persona con neuropatía crónica de predominio sensitivo; el nivel normal es menor de 0.3 mg/100 ml, pero en enfermos del trastorno abarca 5 a 30% del total de ácidos grasos de los lípidos séricos. También aumenta la concentración de ácido fitánico en la orina.

Tratamiento Pueden ser benéficas las dietas bajas en fitol, pero es difícil juzgar el efecto, puesto que después de un ataque agudo hay algunas veces remisión natural. Ha resultado difícil también interpretar los efectos del recambio plasmático. En algunos individuos se observa un progreso muy lento y gradual de la enfermedad y en otros un progreso más rápido con muerte a causa de las complicaciones cardiacas.

Neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa sin mayor nivel de ácido fitánico A semejanza de los casos que publicaron Tuck y McLeod, los autores han observado a algunos pacientes en quienes el cuadro clínico fue casi idéntico al de la enfermedad de Refsum, pero no se reconocieron elevaciones en el nivel de ácido fitánico. Los signos predominantes fueron ictiosis leve, sordera sensorineural, ataxia de tipo tabético-cerebeloso mixto, arreflexia y retinitis pigmentosa. Ninguno de los enfermos tuvo el antecedente familiar positivo. La biopsia de nervio sural indicó pérdida de fibras gruesas. No se han detectado anormalidades bioquímicas en la sangre ni en fibroblastos cultivados. Se advierte un trastorno mitocondrial identificable en casi todos los pacientes recientemente estudiados. Ello quizá represente una variante del llamado síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa que se describe en la página 844. Hay que destacar que muchas de las mutaciones del DNA mitocondrial originan una miopatía con enfermedad de múltiples órganos y sistemas, pero no una neuropatía. La enfermedad inicia en la niñez o la adolescencia y su evolución es lenta.

Abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig; véase también pág. 827) Este raro trastorno autosómico recesivo se describe en el capítulo 37 con los padecimientos metabólicos hereditarios del sistema nervioso. Se menciona en este lugar debido a que las afecciones neurológicas más graves ocurren en los nervios periféricos; una característica de identificación es la *acantocitosis*. El primer dato neurológico es la disminución o ausencia de los reflejos tendinosos, que se reconoce incluso durante el segundo año de la vida. Más tarde, cuando el paciente es capaz de colaborar en las pruebas de la sensibilidad, se encuentra en las piernas pérdida de las sensaciones de vibración y posición. Las otras anomalías neurológicas típicas, en orden aproximado de frecuencia, son signos cerebelosos (ataxia de la marcha, tronco y extremidades, titubeo de la cabeza y disartria), debilidad muscular, oftalmoparesia, signos de Babinski y pérdida de la sensación de dolor y temperatura. En algunos sujetos existe retraso mental. No hay signos de un trastorno vegetativo. El progreso es irregular con el paso de los años, y muchas personas son incapaces de ponerse de pie y caminar al llegar a la adolescencia. (No hay relación de la acantosis con la corea.)

Las anomalías del esqueleto consisten en pie cavo y cifoescoliosis, fenómenos que son secundarios a la neuropatía. La constricción de los campos visuales y de los escotomas anulares son manifestaciones de la degeneración macular y la retinitis pigmentosa en algunos casos. Complicaciones tardías graves son hipertrofia cardiaca e insuficiencia cardiaca.

Los datos neuropatológicos consisten en desmielinización de los nervios periféricos y degeneración de las células nerviosas en la sustancia gris espinal y la corteza cerebelosa. El diagnóstico se confirma al hallar acantocitos, concentraciones séricas bajas de colesterol y lipoproteínas beta (de baja densidad). La enfermedad es secundaria a defectos en una proteína que transfiere triglicérido, como se expone en el capítulo 37. Tal vez intervenga la deficiencia de vitamina E, por malabsorción, y como tratamiento cabe probar la administración de grandes dosis de ella.

Existe una forma de la enfermedad estrechamente relacionada también con hipobetalipoproteinemia familiar, que describieron van Buchem y colaboradores. Se relaciona de igual modo con un síndrome de malabsorción, debilidad mal definida, ataxia, disestesias de las piernas y signos de Babinski. No hay pérdida de la sensibilidad.

Enfermedad de Tangier Constituye una enfermedad familiar rara y los autores sólo han atendido a cuatro pacientes; se hereda por medio de un rasgo recesivo autosómico. Recibe su nombre de la isla que se halla en la costa de Virginia en donde residieron los pacientes descritos de manera original. La anormalidad genética elimina la función de la llamada proteína transportadora del casete de ATP. Origina deficiencia de lipoproteína de alta densidad, hipocolesterolemia, disminución de fosfolípidos y elevadas concentraciones de triglicéridos en el suero. Por las anormalidades mencionadas, los pacientes están predispuestos a mostrar ateroesclerosis temprana y grave. Se ha afirmado que una de las manifestaciones frecuentes es la presencia de amígdalas faríngeas agrandadas de color amarillo naranja (con abundante colesterol) (en dos de los pacientes de los autores se había practicado amigdalectomía, de tal modo que no fue posible detectar tal signo). En promedio, la mitad de los casos publicados tuvo síntomas neuropáticos, en la forma de neuropatía sensorimotora asimétrica de intensidad fluctuante.

La hipoestesia corresponde más bien a los sentidos del dolor y temperatura y abarca todo el cuerpo; en ocasiones se circunscribe a la cara y extremidades escapulares y simula la siringomielia (seudosiringomielia). Hay tendencia a la conservación de las modalidades sensitivas táctil y propioceptiva. La polineuropatía puede aparecer en ataques que (en opinión de los autores) son recurrentes. En el caso de las dos hermanas que notificaron Engel y colaboradores, los síntomas comenzaron en la niñez y la lactancia, respectivamente. Al aparecer, la debilidad muscular afectó las extremidades pélvicas o escapulares (o ambas), en particular los músculos de la mano, que a veces presentaron atrofia y desnervación en el EMG. En un corto número de personas hubo diplejía facial y no guardó

proporción con la debilidad de otras zonas del cuerpo. En uno de los pacientes de los autores sólo había diplejía facial y la pérdida de la sensación del dolor y la temperatura se encontraba restringida a cabeza, cuello y brazos. En estos casos es lenta la conducción nerviosa. A menudo se pierden o atenúan los reflejos tendinosos. Se han informado ptosis y diplopía transitorias.

En la médula ósea y otras partes del cuerpo se identifican macrófagos cargados con grasa. No se dispone de estudios de patología completos ni de tratamiento. Las medidas dietéticas para reducir los triglicéridos pueden ser de ayuda, en especial para prevenir la ateroesclerosis, pero se desconoce si influye en la neuropatía.

Enfermedad de Fabry (**enfermedad de Anderson-Fabry**; véase también pág. 839) Al considerar las enfermedades metabólicas hereditarias se analizaron los aspectos genéticos y metabólicos de este trastorno ligado al sexo (consecutivo a la deficiencia de galactosidada beta). Aquí se añaden algunas observaciones sobre el componente neuropático doloroso. Conviene comentar que 10% de las mujeres heterocigotas muestran síntomas de neuropatía, pero por lo regular de comienzo tardío y grado menor que en los varones.

El dolor, que suele ser el síntoma inicial en la infancia y la adolescencia, tiene casi siempre una calidad quemante o se precipita en ataques lancinantes breves, sobre todo en los dedos de las manos y los pies, y se puede acompañar de parestesias de palmas y plantas. Los cambios en la temperatura ambiental y el ejercicio pueden inducir "crisis" de dolor, que son otro signo característico. Dichas anormalidades surgen por la acumulación de glucolípido (trihexósido de ceramida) en nervios periféricos, alrededor del tronco nervioso y en su interior, así como neuronas de los ganglios espinales y las astas anterior e intermediolateral de la médula. Ohnishi y Dyck han demostrado una pérdida preferente de fibras mielínicas y amielínicas finas y neuronas pequeñas de ganglios de raíz dorsal, y Cable y colaboradores señalaron cambios autónomos en los pacientes de los autores. Según algunos expertos, el ataque de los ganglios sensitivos y los cambios degenerativos acompañantes en las fibras aferentes constituyen la causa posible de los fenómenos sensitivos dolorosos inducidos por calor (Kahn).

En etapas ulteriores de la enfermedad hay deficiencia progresiva de la función renal e infartos cerebrales y miocárdicos. El signo característico en la piel es la aparición de innumerables máculas rojas oscuras y pápulas (angioqueratomas), con diámetro incluso de 2 mm, en el tronco y las extremidades, agrupadas de modo estrecho en los muslos y mitad inferior del tronco y alrededor del ombligo (*angioqueratoma corporis diffusum*). Si el lector lo desea puede revisar la obra integral de Brady y Schiffman.

Tratamiento Pueden ser útiles fenilhidantoína, carbamacepina o gabapentina y amitriptilina para aliviar el dolor y las disestesias. Como se expone en el capítulo 38, se cuenta con la reposición de enzimas y al parecer ha inducido la remisión parcial de muchos de los signos.

Polineuropatía de la acromegalia y gigantismo Un aspecto muy bien identificado de la acromegalia es el *atrapamiento de nervios*, en particular del mediano. Pickett y colaboradores reconocieron un síndrome del túnel carpiano en 56% de los acromegálicos. Existe una *polineuropatía* que se identifica también como complicación de la acromegalia, aunque no se debe a múltiples atrapamientos nerviosos, y que se caracteriza por parestesias, pérdida de los reflejos tendinosos en las piernas y cierta atrofia de los músculos distales de la pierna. En ocasiones aumentan de tamaño los nervios. En el caso informado por Stewart, el mayor tamaño fue efecto de cambios hipertróficos en los tejidos endoneurales y perineurales, de modo semejante a lo que ocurre en otras de las llamadas neuropatías hipertróficas de origen inflamatorio o heredofamiliar. En los casos de gigantismo extremo, se ha informado una polineuropatía más grave, al punto de ocasionar articulaciones de Charcot (Daughady).

En uno de los casos de los autores se reconoció la enfermedad de Pyle, displasia metafisaria que se asemeja a la acromegalia, junto con una neuropatía motora intensa pero de lenta evolución.

Leucodistrofia metacromática (véase también cap. 37) En esta enfermedad, la falta congénita de la enzima sulfatasa degradadora produce acumulación masiva de sulfátido en los sistemas nerviosos central y periférico y, en menor grado, otros órganos. La anomalía se transmite como rasgo autosómico recesivo. El deterioro cerebral progresivo es el aspecto clínico más evidente, pero la hiporreflexia, atrofia muscular y velocidad de conducción nerviosa disminuida reflejan la presencia de una neuropatía. Al principio de la irregularidad, la debilidad, hipotonía y arreflexia pueden sugerir enfermedad de Werdnig-Hoffmann; en niños de mayor edad puede haber una queja de parestesias y pérdida demostrable de la sensibilidad. Se ha informado debilidad bifacial, pero debe ser rara. Son más lentas las velocidades de conducción sensitiva y motora. Se acumulan gránulos de coloración metacromática en el citoplasma de las células de Schwann en todos los nervios periféricos, lo mismo que en la sustancia blanca cerebral. Hay también pérdida de fibras mielínicas. Puede emplearse la medición de actividad de arilsulfatasa A en los leucocitos periféricos o la orina y la biopsia de nervio safeno externo para establecer el diagnóstico, incluso al principio de la evolución del trastorno.

Disautonomía familiar de Riley-Day (véase también el cap. 26) El trastorno en cuestión, que se hereda por medio de un rasgo recesivo autónomo, afecta de forma predominante a niños judíos. Por lo general, la disautonomía familiar se manifiesta desde el nacimiento (deficiente succión, retraso de crecimiento, fiebre inexplicable y episodios de neumonía). Las principales manifestaciones neuropáticas son hiporreflexia y sentidos del dolor y temperatura disminuidos o ausentes, con conservación relativa de los sentidos de presión y tacto. Es probable que también el trastorno afecte las fibras motoras, pero sólo en forma mínima, y ello se demuestra con mayor eficacia por la disminución de la velocidad de conducción motora en nervios periféricos, no tanto por la debilidad de éstos. A una edad ulterior, la neuropatía aún la ocultan otras expresiones de la enfermedad, de manera notable infecciones repetidas y anomalías del sistema nervioso vegetativo, como falta de lágrimas, ulceración corneal, pupilas fijas, piel manchada, control defectuoso de la temperatura, manos y pies fríos, sudación excesiva, labilidad de la presión arterial, hipotensión postural, dificultades para la deglución, dilatación esofágica e intestinal, inestabilidad emocional, vómitos recurrentes y embotamiento del crecimiento. En la lengua no hay papilas fungiformes.

La biopsia de nervio revela disminución de las fibras mielínicas y amielínicas pequeñas, lo que explica el trastorno de la percepción del dolor y la temperatura. En el material de necropsia está reducido el número de células ganglionares simpáticas y parasimpáticas y, en menor grado, de células nerviosas en los ganglios sensitivos. Los individuos excretan cantidades incrementadas de ácido homovanílico y cantidades atenuadas de ácido vanillilmandélico y metoxihidroxifenilglicol. Weinshilboum y Axelrod demostraron una disminución considerable de la concentración sérica de hidroxilasa beta de dopamina, enzima que convierte la dopamina en noradrenalina. La enfermedad se debe a la mutación de un gen que expresa una proteína vinculada con una cinasa (cuadro 46-6). No existe tratamiento contra la enfermedad, excepto el alivio sintomático de las manifestaciones de vías gastrointestinales y las lipotimias ortostáticas.

Se han señalado otros ejemplos de polineuropatía congénita sin función vegetativa, tal vez distinta de la disautonomía de Riley-Day. En la experiencia de los autores, algunos de estos casos desarrollan crisis transitorias de distrofia simpática refleja. Se ha planteado la posibilidad de una falla congénita del desarrollo de los elementos nerviosos derivados de la cresta neural.

Otras enfermedades genéticas con una anomalía metabólica reconocida que puede causar una polineuropatía son la ataxia telangiectásica y la enfermedad de Chédiak-Higashi. Se describen en el capítulo 37, junto con los padecimientos metabólicos hereditarios.

Neuropatías hereditarias por amiloide (véase el cuadro 46-6) Como se indicó al exponer lo referente a la amiloidosis adquirida o primaria, *amiloide* es el término descriptivo para cualquiera de las proteínas que se depositan en láminas filamentosas con plegamiento beta; pueden provenir de diversas proteínas precursoras. La neuropatía periférica es una manifestación común y la más notable de la amiloidosis. Las polineuropatías son de dos tipos principales: las que acompañan a la amiloidosis familiar (conocida como AF) y la otra que se vincula con el depósito de amiloide a nivel sistémico primario (no familiar) (llamada AL), que proviene de una proteína monoclonal circulante. En párrafos anteriores se describió el tipo adquirido, en el apartado "Polineuropatía y paraproteinemia". La diferencia más notable entre uno y otro tipos es la ausencia de una cantidad notoria de paraproteína en las formas hereditarias (véase más adelante). También, como se precisó al comienzo, la amiloidosis que surge como consecuencia de un trastorno supurado o inflamatorio crónico, conocida como AA, es un cuadro cada vez más raro y en realidad no afecta los nervios.

Las polineuropatías amiloides familiares constituyen varios grupos clínicos definidos (cuadro 46-6). En todos los tipos el patrón de herencia es autosómico dominante; se lesionan con igual frecuencia varones y mujeres. Aunque existe una clasificación descriptiva basada en el origen étnico de las familias afligidas que continúa en uso clínico, en la actualidad es posible clasificar estas anormalidades de acuerdo con sus errores genéticos y la estructura química correspondiente de la proteína anormal que se deposita en los tejidos como amiloide. La clonación reciente de la mayor parte de los genes de proteínas amiloides ha hecho posible la detección de la anormalidad del gen de la transtiretina; además, también posibilitará pruebas diagnósticas de DNA para otros tipos de amiloidosis familiar en un futuro cercano (cuadro 46-6). Lachmann y colaboradores destacaron la elevada frecuencia de defectos genéticos en las proteínas precursoras de amiloide y el dato de que en 25% de los casos hay una gammapatía monoclonal de bajo nivel. En los pacientes de los autores no se ha identificado alguna paraproteína.

Una de las características de todas las polineuropatías por amiloide es el ataque preferente de nervios sensitivos y autónomos de diámetro fino y depósito del amiloide en diversos órganos. Por esa razón, la hipoestesia predomina en el cuadro y en otras variedades de la enfermedades son notables el dolor y los cambios autónomos.

Los que siguen son los tipos reconocidos de la *neuropatía amiloide familiar*.

1. **Tipo portugués (de Andrade)** En 1939, Andrade reconoció por primera vez que una enfermedad familiar crónica conocida como "enfermedad del pie" entre los habitantes de Oporto, Portugal, era un tipo especial de polineuropatía amiloide. No fue el primero en identificar el amiloide en los nervios que se degeneran, pero merece el crédito por haber reconocido la afección como una de las polineuropatías heredofamiliares. En 1969 había estudiado a 148 genealogías, que incluían a 623 individuos, entre los cuales había 249 con polineuropatía. Los descendientes de esta familia se habían rastreado hasta África, Francia y Brasil. Se han informado otros focos de la enfermedad en Japón (Araki y col.; Ikeda y col.), Estados Unidos (Kantarjian y DeJong), Alemania (Delank y col.), Polonia, Grecia, Suecia y la porción noroccidental de Irlanda (Staunton y otros). Hasta donde puede afirmarse, se trata de sujetos de estudio separados y no relacionados de diversos grupos étnicos.

   La edad de inicio de esta forma de polineuropatía amiloide familiar se encuentra entre los 25 y 35 años. La enfermedad progresa con lentitud y termina con la muerte en plazo de 10 a 15 o más años. Los síntomas iniciales suelen ser adormecimiento, parestesias y, en ocasiones, dolor en los pies y las partes bajas de las piernas. La debilidad es mínima y los reflejos tendinosos, aunque disminuidos, pueden retenerse con prontitud durante la evolución de la anomalía. Se reducen más los sentidos del dolor y temperatura que los del tacto, vibración y posición (patrón "seudosiringomiélico"). Otra característica relevante es la afección vegetativa, que consiste en pérdida de los reflejos pupilares a la luz y miosis, anhidrosis, parálisis vasomotora con hipotensión ortostática, diarrea y estreñimiento alternados e impotencia. Estos cambios vegetativos tienden a ser más extensos que los sensitivos. Se desarrolla también dificultad para caminar, cuya base es una combinación del sentido de posición deficiente y la debilidad muscular leve. Más tarde desaparecen los reflejos tendinosos y las piernas se vuelven delgadas. Los nervios no aumentan de tamaño. Una manifestación tardía que ocurre sólo en unos cuantos casos es la afección de nervios craneales (debilidad y adormecimiento faciales, pérdida del sentido del gusto).

   Los casos varían en cierto grado. Se desarrollan de manera temprana hipertrofia cardiaca e irregularidades del ritmo cardiaco a causa del bloqueo de rama o bloqueo auriculoventricular (AV), pero en otros esto es tardío. Unos cuantos sujetos han tenido cardiopatía amiloide grave desde el principio (Ikeda y col.). La pérdida ponderal puede ser intensa por anorexia y perturbaciones de la función intestinal y la aparición tardía del síndrome de malabsorción. Puede haber hepatomegalia (que también es posible observarla en la forma adquirida). Las opacidades del vítreo (velos, motitas y bandas) pueden progresar hasta ceguera, pero ésta ha sido rara; en algunos casos se ha reconocido el trastorno de la audición. Se ha informado afección del sistema nervioso central, manifiesto como anomalías de la conducta, ataxia cerebelosa y signos corticoespinales bilaterales, en unos cuantos casos, pero sus bases patológicas son motivo de controversia (Ikeda y col.). En algunos de los pacientes sobreviene la muerte por síndrome nefrótico y uremia. El CSF puede ser normal o, en todo caso, está incrementado su contenido de proteínas (50 a 200 mg/100 ml); los datos de la sangre son normales, salvo por anemia secundaria a amiloidosis de la médula ósea.

   En esta amiloidosis y las de tipo familiar más comunes, el amiloide proviene de una anormalidad hereditaria de la transtiretina, una proteína sérica (llamada con anterioridad "prealbúmina"). En cada grupo se han identificado diversas sustituciones de aminoácidos. En el tipo que describió primero Andrade la metionina sustituyó a la valina en el aminoácido 30, y por ello se la conoce como *amiloidosis por transtiretina*.
2. **Amiloidosis familiar con síndrome del túnel carpiano (tipo suizo)** Falls y colaboradores, en 1955, y más tarde Rukavina y colegas, describieron a un gran grupo de pacientes de origen suizo que vivía en Indiana y que desarrolló, entre el cuarto y quinto decenios de la vida, un síndrome característico de acroparestesias por depósito de amiloide en los tejidos conjuntivos y en la profundidad de los ligamentos carpianos. En Maryland se reconocieron genealogías similares de origen alemán. Se registró pérdida de la sensibilidad y debilidad muscular atrófica en la distribución de los nervios medianos, que estaban comprimidos. El corte de los ligamentos carpianos alivió los síntomas. En algunas de las personas se dijo que habían quedado afectados más tarde otros nervios de los brazos. Se observaron a menudo depósitos en el cuerpo vítreo en esta forma de la enfermedad. Al igual que ocurre con el tipo portugués, el

elemento básico para el depósito de amiloide es la presencia de transtiretina anormal.

3. **Tipo de Iowa** En 1969, van Allen describió una genealogía de Iowa en cuyos miembros se había iniciado, en el decenio de 1930, una neuropatía sensitivomotora bastante grave que afectaba primero las piernas y luego los brazos. Se hallaron depósitos de amiloide en testículos, glándulas suprarrenales y riñones (causas ordinarias de la muerte), lo mismo que una gran incidencia de enfermedad de úlcera péptica. El amiloide en esta enfermedad proviene de la apolipoproteína A-1, en la que se ha producido una sustitución de aminoácido.
4. **Neuropatía craneal con distrofia de la redecilla corneal** Meretoja describió por primera vez esta forma poco frecuente de neuropatía amiloide en tres familias finlandesas; de allí la designación del "tipo finlandés". A continuación se ha informado en diferentes partes del mundo en familias de orígenes distintos al de Finlandia. El padecimiento inicia casi siempre en la tercera década de la vida con distrofia de la redecilla corneal. No se observan opacidades en el vítreo y la agudeza visual se altera muy poco. Quizá no sea manifiesta la neuropatía periférica hasta el quinto decenio de la vida, durante el cual se afectan los nervios faciales, en particular sus ramas más altas. Los nervios de las extremidades se dañan más tarde y en mucha menor extensión que en otras neuropatías amiloides. En casos avanzados surgen de manera característica pliegues cutáneos en número excesivo en la cara, diparesia facial, disartria, espasticidad y la pérdida intensa de la función de la columna posterior de la médula. Durante el examen de necropsia se reconocen depósitos de amiloide virtualmente en todos los órganos, pero sobre todo en los riñones y los vasos sanguíneos y el perineurio de los nervios lesionados.

   Las fibrillas de amiloide provienen de la proteína gelsolina; en condiciones normales, esta última se une a la actina, pero también es un constituyente importante de membranas basales, lo cual podría explicar el depósito de amiloide en la córnea y la piel.

Diagnóstico Cuando la característica perturbación sensitiva propia de fibras finas del dolor y los cambios autónomos concuerdan con el antecedente familiar de la misma constelación, no es difícil el diagnóstico. Como se indicó en la sección inicial de la neuropatía adquirida por paraproteinemia, la presencia de inmunoglobulina monoclonal (rara vez policlonal) en la sangre se detecta en sólo un número limitado de pacientes con amiloide de tipo familiar y su cantidad es pequeña, apenas por arriba del límite superior de lo normal, en lo que toca a la subclase de inmunoglobulina. Por lo demás, como han destacado algunos autores, los dos tipos de enfermedad por amiloide son muy similares y más adelante, en promedio, 10% de los casos que en opinión de autores son de tipo adquirido, al final muestra un trastorno genético como explicación (Lachmann y col.). La situación se ha rectificado en cierta medida al poder contar con técnicas de secuenciación génica para detectar mutaciones vinculadas con el amiloide. Algunos laboratorios comerciales realizan en la actualidad estas pruebas, y su práctica está justificada si la paraproteína se halla en pequeña concentración (o no aparece) y hay una típica polineuropatía amiloidótica y si los antecedentes familiares no orientan hacia el diagnóstico preciso.

Datos patológicos Se demuestran depósitos de amiloide en vasos sanguíneos, tejidos intersticiales (endoneurales) de los nervios somáticos y vegetativos periféricos y en las raíces espinales y ganglios vegetativos. Hay pérdida de fibras nerviosas y es más importante el agotamiento de las fibras amielínicas y mielínicas pequeñas que el de las grandes fibras mielínicas. Están tumefactas y experimentan cromatólisis las células del asta anterior y ganglionares simpáticas a causa de la afección de sus axones y se degeneran las columnas posteriores de la médula espinal, también de manera secundaria.

La patogenia de la pérdida de fibras en la amiloidosis familiar, como en el tipo adquirido, no se ha dilucidado. Con base en sus observaciones en un caso esporádico de polineuropatía amiloide con diabetes mellitus, Kernohan y Woltman sugirieron que los depósitos de amiloide en las paredes de las arterias pequeñas y las arteriolas interfieren con la circulación en los nervios y que la neuropatía amiloide es, en esencia, un proceso isquémico. Sin embargo, en otros casos los cambios vasculares son relativamente ligeros y la degeneración de las fibras nerviosas parece relacionarse con su compresión y deformación por los depósitos endoneurales de amiloide; o bien, de manera alternativa, puede ser un efecto tóxico directo del amiloide embebido. También se observa amiloide en la lengua, las encías, el corazón, las vías gastrointestinales, los riñones y otros órganos, y puede actuar como una toxina tisular o un efecto de alteración mecánica en las células.

Tratamiento En años recientes el trasplante de hígado ha permitido curar algunas de las polineuropatías familiares por amiloide pero, desde luego, no es útil en las formas adquiridas. Según Herlenius y colaboradores, más de 500 personas han recibido hígado en trasplante contra tal enfermedad con un índice de 77% de supervivencia que equivale a la cifra obtenida con dicho trasplante en otras enfermedades.

Neuropatías vinculadas con sida (véase el cap. 33) Los individuos infectados con HIV están predispuestos a mostrar algunos tipos de neuropatía que incluyen una de predominio sensitivo que puede ser dolorosa; una polirradiculopatía lumbosacra, las mononeuropatías de pares craneales (en particular el facial) y de extremidades, PDIC, SGB y una mononeuritis vasculítica múltiple; de todas ellas, ninguna difiere de las variedades idiopáticas o corrientes, salvo que a menudo hay pleocitosis en el líquido cerebroespinal. Entre los perfiles peculiares pero frecuentes en este grupo están el síndrome de neuritis de la cola de caballo por virus citomegálico y una neuropatía aguda o subaguda dolorosa por infiltración de linfocitos, componente de la linfocitosis infiltrante difusa (Moulingier y col.). La polineuropatía también puede precipitarse por agentes antivíricos que se utilizan para tratar la infección por HIV, como se expone en el capítulo 33.

Problemas diagnósticos de las polineuropatías crónicas

Éste es el grupo que ha planteado a los autores las mayores dificultades. Casi siempre la causa de la mayor parte de las formas agudas, y de muchas de las subagudas y recidivantes, se establece por los métodos clínicos y de laboratorio disponibles en la actualidad en los grandes centros de asistencia médica. Son los casos tempranos y tardíos crónicos los que aún representan un desafío para el neurólogo y médico general, a pesar de los progresos logrados en el campo de las pruebas genéticas.

Diagnóstico de las polineuropatías crónicas *tempranas* La *parálisis sensitivomotora* que evoluciona durante varias semanas (de manera subaguda), o con mayor lentitud durante muchos meses o un año o dos, y que afecta las piernas más que los brazos y las partes distales en mayor grado que las proximales, debe llevar en el adulto a la búsqueda de diabetes, neoplasia oculta (carcinoma, linfoma, mieloma múltiple o plasmacitoma), infección por HIV, paraproteinemia (que incluye neuropatía amiloide), afección de tejido conectivo y PDIC. En casos excepcionales, el proceso neoplásico se conserva oculto durante dos o tres años después de iniciarse la neuropatía. En la experiencia de los autores, rara vez se identifican

una toxina ambiental, una irregularidad endocrina (salvo para la diabetes) o una causa nutricional, a pesar de la atribución frecuente de polineuropatías de causa desconocida a dichos orígenes. No obstante, los antecedentes de exposición a toxinas industriales o recreativas, sociopatía o psicopatía que pueden conducir a la ingestión de toxinas o el caso de un viaje al extranjero deben llevar a considerar los metales pesados en los casos difíciles. Los casos ordinarios de deficiencia nutricional, como la enfermedad celiaca-esprue y otros síndromes de malabsorción (enfermedad de Whipple, enfermedad de Crohn, hepatitis crónica, operación de derivación intestinal), suelen ser obvios lo suficiente, de modo que el clínico experimentado rara vez los deja pasar inadvertidos. Es probable que el esprue cause una neuropatía con síntomas digestivos mínimos. Se debe investigar la deficiencia de vitamina B_{12} en cualquier caso de neuropatía de fibras grandes. Un tipo difícil es el caso de la persona anciana con una polineuropatía sensitivomotora no progresiva discreta que tiene evidencia de hipotiroidismo moderado, concentraciones sanguíneas marginalmente bajas de vitamina B_{12} y ácido fólico, una dieta desequilibrada en cierto grado, tal vez un consumo excesivo de alcohol y una curva de tolerancia a la glucosa anormal. Es fácil imaginar que tendría importancia cualquiera de estos factores, pero es difícil demostrarlo. Debe instituirse la reposición de vitaminas, pese a todo, si no se identifica otra causa.

En las *polineuropatías sensitivas puras o predominantes no consecutivas a diabetes*, algunas dolorosas y otras no, y algunas más con ataxia notable, las principales consideraciones del diagnóstico diferencial deben ser la relación con carcinoma oculto, paraproteinemia IgM u otra, amiloidosis o síndrome de Sjögren. El problema de la neuropatía sensitiva leve en un anciano se expuso en la página 1151. Rara vez se observan neuropatías menores con cirrosis biliar. Cuando los síntomas se confinan a los pies y las piernas, debe considerarse como un ejemplo esporádico de neuropatía sensitiva hereditaria si la alteración es de muy larga duración.

Las intoxicaciones con piridoxina o metales constituyen unas cuantas de las neuropatías crónicas sensoriales. A pesar de todas estas consideraciones, los autores identifican aún con regularidad a unos cuantos pacientes en quienes no se descubre la causa con ninguna de las pruebas disponibles. Han presenciado, por completo frustrados, la manera en que algunos de estos individuos quedan recluidos en cama y una silla de ruedas, y cómo otros sufren dolor hasta que tienen que recurrir a los opiáceos y depender de ellos.

En la experiencia de los autores, las *neuropatías desmielinizantes subagudas y de evolución crónica*, que se sospechan en clínica y se confirman por la disminución de la velocidad de conducción, bloqueo de la conducción y estudios EMG con aguja relativamente normales, son en realidad variantes de la PDIC, algunas con paraproteinemia. A menudo, las pruebas electrofisiológicas indican un proceso axónico y desmielinizante combinado, este último caso reflejado como latencias distales prolongadas, lentitud de la conducción o bloqueo de ésta y pérdida de las reacciones tardías. La debilidad notable y la reducción de las amplitudes de los potenciales de acción musculares en caso de desnervación mínima, incluso si sólo se encuentran en unos cuantos nervios, indican también por lo menos un componente de desmielinización focal. La mayoría de los casos axónicos y desmielinizantes mixtos en los que se llega por fin al diagnóstico, se relaciona también con un proceso inmunológico (paraproteinémico) o inflamatorio (PDIC); por el momento, es útil colocar a estos casos en la categoría desmielinizante, puesto que muchos reaccionan a las mismas medidas instituidas en el tratamiento de la PDIC desmielinizante pura.

Las pruebas de laboratorio útiles en la investigación de este grupo de neuropatías se enlistan en el cuadro 46-7.

Cuadro 46-7

Pruebas de laboratorio para la investigación de las polineuropatías subagudas y crónicas (además de la electromiografía)[a]

Glucosa sérica, prueba de tolerancia a la glucosa y hemoglobina glucosilada A_{1C} (diabetes)
Anticuerpo anti-Hu (neuropatías paraneoplásicas)
Inmunoelectroforesis o inmunofijación del suero y orina (neuropatías paraproteinémica y amiloidea)
Anticuerpos anti-MAG y antisulfátidos (neuropatías sensitivas inmunitarias)
Anticuerpos anti-GM_1 (bloqueo multifocal de la conducción motora)
Niveles de vitamina B_{12} y ácido metilmalónico (deficiencia de B_{12} o exposición al óxido nitroso)
Anticuerpos HIV
Anticuerpos Lyme
Niveles de metales pesados en sangre y tejidos (neuropatías tóxicas)
BUN
Hormona tiroidea
Velocidad de sedimentación, ANA, crioglobulinas, c-ANCA, factor reumatoide, anticuerpos anti-SSA/SSB Sjögren, cuenta eosinofílica (vasculitis), anticuerpos antigliadina (esprue)
Niveles de caroteno sérico, vitamina E, piridoxina (deficiencias nutricionales y exceso de vitamina)
Pruebas genéticas para la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y la susceptibilidad hereditaria a la parálisis por presión y plexopatía braquial (neuropatías hereditarias)
Determinación de las proteínas del líquido cerebroespinal y contenido celular (polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, meningitis neoplásica y granulomatosa)

[a] La indicación de cada prueba depende de las circunstancias clínicas.

Diagnóstico de las polineuropatías crónicas *tardías* La mayoría de las polineuropatías más crónicas y de progresión muy gradual (es decir, que evolucionan a lo largo de 10 años o más) corresponde a las heredofamiliares o mutaciones esporádicas de los genes que son causantes de los tipos hereditarios. Las observaciones de Dick y colaboradores, referidas en la introducción de este capítulo, son de interés en este sentido. En una serie de 205 pacientes que se enviaron a la Clínica Mayo con neuropatías de origen no identificado se observó que 86 tenían una forma hereditaria de la enfermedad. Con datos genealógicos apropiados, las más de las veces se puede confirmar sobre bases clínicas (arco plantar alto, carácter crónico, etc.) el diagnóstico de la polineuropatía hipertrófica de Dejerine-Sottas y la atrofia muscular peronea de Charcot-Marie-Tooth. Los casos esporádicos son más difíciles de identificar. Muchos de los enfermos que consultaron a los autores en su vida adulta respecto de alguna polineuropatía indeterminada se habían sometido a operaciones de los pies por tales razones, pero sin establecer ningún vínculo con alguna neuropatía de origen genético. Entre los datos adicionales están la frecuencia de subluxación y distensiones del tarso y la necesidad de colocar vendajes en los tobillos en la adolescencia para correr o participar en deportes. Dyck y colaboradores detectaron que los exámenes directos de los hijos, padres u otros parientes cercanos de los pacientes (con utilización de todos los datos clínicos disponibles, EMG, estudios de conducción nerviosa, examen de CSF y biopsia de nervios y músculo) permitieron identificar una base hereditaria de la neuropatía. También los autores han observado que en casos desconcertantes la exploración sistemática de otros miembros de la familia, en la búsqueda específica de hiporreflexias aquílea y rotuliana, anormalidades de pies o atrofia de músculos de la pierna, ha esclarecido el diagnóstico. En la actualidad se practican en laboratorios comerciales estudios de DNA para detectar las formas típicas de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y ello ha mejorado la certidumbre diagnóstica.

La polineuropatía de evolución lenta con signos de degeneración del sistema nervioso central, en particular ataxia cerebelosa,

muy a menudo tiene una base genética, pero se sabe de un pequeño número de pacientes en los cuales el problema proviene de alguna metabolicopatía genética como la leucodistrofia.

A diferencia de ello, los autores han atendido a algunos jóvenes en quienes la polineuropatía de evolución gradual, en el curso de más de 10 años, resultó al final ser un cuadro desmielinizante inflamatorio crónico adquirido y no el tipo genético esperado. La ausencia de antecedentes familiares de neuropatía o de arco alto del pie y la lentificación heterogénea de las velocidades de conducción nerviosa y disminución de las amplitudes motoras en EMG son indicios adecuados acerca de la naturaleza adquirida del problema.

Por último, cabe afirmar que, después de las investigaciones clínicas y de laboratorio más asiduas de los sujetos con neuropatía crónica, quedan sin explicación por lo menos la tercera parte de esos trastornos.

Problemas diagnósticos de la polineuropatía recurrente o recidivante

Algunos tipos de neuropatía muestran una tendencia particular a reaparecer: PDIC, enfermedades de Refsum y Tangier y porfiria, en las cuales los ataques se presentan de nueva cuenta de manera espontánea o los desencadena la administración de barbitúricos u otros fármacos. Tienen el mismo efecto las exposiciones repetidas a tóxicos. Cerca de 2% de los pacientes con SGB tiene una o más recaídas, en las cuales los cambios clínicos y patológicos difieren de manera no significativa en relación con los de la forma monofásica aguda de la enfermedad. Algunos casos de mononeuritis múltiple, en especial cuando se acompañan de crioglobulinemia, se caracterizan por remisiones y recaídas, aunque las remisiones son incompletas. Una causa común de este tipo de recaídas es el retiro de los corticoesteroides en personas con PDIC que son dependientes de estos medicamentos; asimismo, los lapsos en el tratamiento de las neuropatías paraproteinémicas causan fluctuaciones en los síntomas. Puede ocurrir aumento de tamaño de los nervios con los ataques repetidos, y es probable que algunos pacientes clasificados originalmente como casos de una forma de neuropatía hipertrófica de Dejerine-Sottas acaben por incluirse en esta categoría. Además, está claro que los individuos que se han recuperado de una crisis de polineuropatía alcohólica y nutricional o tóxica pueden desarrollar una recaída de su enfermedad si se someten de nueva cuenta a la intoxicación o la deficiencia nutricional.

Los síntomas neuropáticos que fluctúan respecto de los factores ambientales como frío (crioglobulinemia), calor (enfermedades de Fabry y Tangier) o la exposición intermitente a metales pesados u otro tipo de envenenamiento pueden simular una recaída de polineuropatía.

MONONEUROPATÍA, MONONEUROPATÍA MÚLTIPLE Y PLEXOPATÍA

El aspecto distintivo de este grupo de neuropatías consiste en que están afectados por un proceso patológico uno o varios nervios periféricos individuales o un plexo. El diagnóstico se basa en la identificación de cambios motores, reflejos o sensitivos confinados al territorio de un solo nervio, varios nervios individuales afectados al azar (*mononeuritis o mononeuropatía múltiple*) o un plexo de nervios o parte de un plexo (*plexopatía*). Ciertas neuropatías de este tipo —rastreables hasta la poliarteritis nodosa y otras vasculitis, lepra, sarcoidosis o diabetes— ya se revisaron y son las causas principales del patrón de la mononeuritis. En adición a los signos de mononeuritis múltiple, sus principales características incluyen dolor, algunas veces eritema local sobre el infarto y, de manera irregular, elevación de proteínas en el CSF; en algunas de estas enfermedades se observa pleocitosis discreta del CSF (p. ej. HIV, enfermedad de Lyme). También se deben considerar una neuropatía inflamatoria subaguda o crónica y la neuropatía motora multifocal inmunitaria por anticuerpos a GM_1.

Al identificar si el cuadro corresponde a una mononeuropatía única o múltiple conviene que el lector consulte el cuadro 46-1 (pág. 1118) que incluye las raíces, nervios y músculos afectados en los movimientos particulares, y el cuadro 46-4, que señala los múltiples orígenes de la mononeuritis múltiple.

Neuropatías del plexo braquial

Las neuropatías del plexo braquial o “plexopatías braquiales”, casi siempre unilaterales, constituyen un grupo interesante de enfermedades del sistema nervioso. Muchas surgen sin causa obvia y se manifiestan en sí mismas por perturbaciones sensorimotoras atribuibles a cualquiera de los cordones del plexo. Algunas de ellas dependen de infiltración por masas tumorales, compresión, infecciones no dilucidadas (tal vez por virus) y los efectos tardíos de la radioterapia. Otras de causa obvia son consecuencia de traumatismo por hiperabducción del brazo o alejamiento violento del hombro desde el cuello. El parto difícil es causa importante de las lesiones por tracción del plexo, pero también se puede identificar su naturaleza. En casos raros se lesionan el plexo braquial u otros nervios periféricos en el momento de una lesión eléctrica, ya sea por rayo o en circunstancias domésticas o industriales (pág. 1056). Puede haber alteración de la función del plexo braquial o porciones de éste que se desarrollan después de muchos meses o años luego de la terapia con radiaciones. La categoría de lesión del plexo braquial está constituida por lesión directa de partes de éste por anomalías óseas subyacentes (costilla cervical, bandas faciales, estrecho torácico angostado) o infiltración de tumores mamarios o apicales del pulmón. La inyección subcutánea o intramuscular de una vacuna o suero extraño suele inducir plexopatía braquial, por lo regular parcial. También se conocen lesiones del plexo de una supuesta naturaleza tóxica, como las que aparecen después de la inyección de heroína. El plexo puede sufrir lesión por enfermedades granulomatosas como los procesos por sarcoide e inflamatorios secundarios vinculados con el linfoma.

Un cuadro más común es la *neuritis* idiopática *del plexo braquial* de origen indeterminado, también llamado *síndrome de Parsonage-Turner*, que se describe más adelante. Constituye por sí sola una entidad clínica propia, a menudo difícil de diferenciar de otros tipos de dolor braquial y axilar. Algunos de estos casos, como dato sorprendente, son de índole familiar, en tanto que otros aparecen en pequeños brotes, pero casi todos son esporádicos.

Durante la valoración del tipo y grado de lesión del plexo, las pruebas electrofisiológicas son de particular importancia. Poco después de una lesión traumática u otra enfermedad aguda del plexo, la única anormalidad electrofisiológica puede ser una ausencia de las respuestas tardías (onda F). Después de siete a 10 días o más, a medida que el proceso de degeneración walleriana avanza, se pierden los potenciales sensitivos y se reduce en forma variable la amplitud de los potenciales de acción muscular compuestos. Entonces comienzan a aparecer en los músculos correspondientes los potenciales de fibrilación, que indican la desnervación. Más adelante, habitualmente después de varias semanas, se pueden detectar signos de reinervación. En los casos más crónicos, todas esas características pueden ser evidentes cuando se estudia al paciente por primera vez. El patrón de músculos desnervados permite establecer la distinción entre una plexopatía, radiculopatía y mononeuritis múltiple, con base en los patrones conocidos de inervación muscular (cuadro 46-1). Si en los músculos de la masa paraespinal se identifican cambios por desnervación, la debilidad y el dolor probablemente provengan de

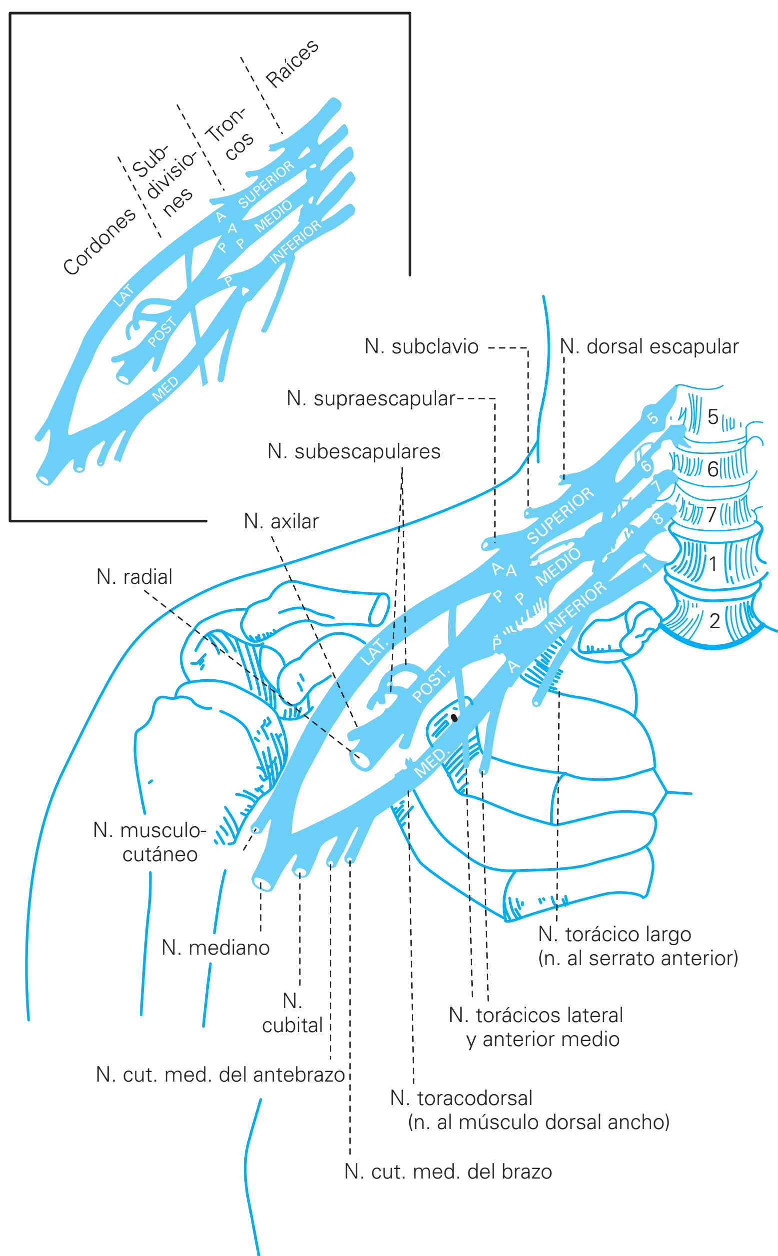


Figura 46-5. Esquema del plexo braquial: se han separado los componentes del plexo y están proyectados fuera de escala. Obsérvese que los nervios periféricos se originan a partir de diversos componentes del plexo: las raíces (indicadas por las raíces cervicales 5, 6, 7 y 8 y la torácica 1), los troncos (superior, medio, inferior), divisiones (anterior y posterior) y cordones (laterales, posteriores y mediales). El nervio mediano se origina a partir de las cabezas de los cordones lateral o externo y medial o interno. (Tomada con autorización de Haymaker y Woodhall.)

las raíces intraespinales en sentido proximal en relación con el plexo. (En este caso se conservan los potenciales sensitivos). Esta localización se corrobora al identificar potenciales sensitivos preservados en los nervios que no se dañan por lesiones centrales del ganglio. Las imágenes de resonancia magnética pueden mostrar las anomalías infiltrativas del plexo, pero pueden escapar a la identificación pequeñas lesiones nodulares, y a menudo debe recurrirse a los datos clínicos si éstos sugieren una lesión infiltrativa o compresiva.

En lo que toca al esquema anatómico del plexo braquial (y lumbosacro) y sus relaciones con vasos sanguíneos y huesos, debe consultarse la figura 46-5 y una de las monografías más detalladas de los nervios periféricos. En cuanto a la ilustración de nervios individuales, puede ser útil consultar el manual de Devinsky y Feldmann y el que publicaron los *Guarantors of Brain*, incluidas en las listas bibliográficas.

Para la orientación rápida, basta con recordar que el plexo braquial está formado por las divisiones anterior y posterior de las raíces cervicales 5, 6, 7 y 8 y las primeras raíces de los nervios torácicos. Las raíces cervicales quinta y sexta se fusionan en la parte alta del tronco, la séptima forma el tronco medio y las raíces cervicales octavas y las primeras torácicas integran al tronco inferior. Cada tronco se divide en una separación anterior y otra posterior. Las divisiones posteriores en cada tronco se unen para formar el cordón posterior del plexo. Las divisiones anteriores de los troncos superior y medio se unen para constituir el cordón lateral. La división anterior del tronco más bajo crea el cordón medial. Surgen los dos nervios importantes del tronco superior (nervio del romboide y los músculos elevadores de la escápula y nervio del serrato mayor). El cordón posterior proyecta sobre todo al nervio radial. El cordón medial da origen al nervio cubital, nervio accesorio del braquial cutáneo interno del antebrazo y ramo cutáneo interno del radial. Este cordón se encuentra en relación estrecha con la arteria subclavia y el vértice del pulmón, y es la parte del plexo más susceptible a las lesiones por tracción y la compresión por tumores que invaden el espacio costoclavicular. El nervio mediano se forma por la unión de partes de los cordones medial y lateral.

Lesiones del plexo completo Todo el brazo se halla paralizado y pende inútil hacia un lado; la pérdida de la sensibilidad es completa por debajo de una línea que se extiende desde el hombro en sentido diagonal hacia abajo y en sentido medial hasta el tercio medio del brazo. Quedan abolidos los reflejos de bíceps, tríceps, perióstico radial y de los dedos. La causa frecuente es el traumatismo por accidente automovilístico.

Parálisis de la parte alta del plexo braquial Se debe a lesión de los nervios cervicales quinto y sexto y sus raíces, y las causas más frecuentes son separación forzada de la cabeza y el hombro durante el parto difícil, presión sobre la región supraclavicular durante la anestesia, inyecciones de sueros extraños o vacunas y plexitis braquial idiopática (véase más adelante). Los músculos afectados son bíceps, deltoides, supinador largo, supraespinoso e infraespinoso y romboides. El brazo cuelga a un lado del cuerpo, en rotación interna y extensión a nivel del codo. No están afectados los movimientos del antebrazo y la mano. El pronóstico para la recuperación espontánea es bueno en general, aunque ésta puede ser incompleta; las lesiones de la parte alta del plexo braquial y las raíces espinales que se producen al nacer (parálisis de Erb-Duchenne) pueden persistir durante toda la vida.

Parálisis de la parte baja del plexo braquial Por lo general es resultado de tracción del brazo en abducción durante una caída o durante una operación de la axila, infiltración o compresión por tumores que se originan en el vértice del pulmón (surco posterior o síndrome de Pancoast) o compresión por costillas o bandas cervicales. La lesión puede ocurrir durante el nacimiento, sobre todo en los partos de presentación pélvica (parálisis de Dejerine-Klumpke). Hay debilidad y agotamiento de los músculos pequeños de la mano y una deformidad característica de la mano en garra. La pérdida de la sensibilidad se limita al borde cubital de la mano y la parte inter-

na del antebrazo; si se daña la primera raíz motora torácica, se desarrolla parálisis concomitante de los nervios simpáticos cervicales con síndrome de Horner. La invasión de la parte baja del plexo por tumores suele ser dolorosa; las lesiones consecutivas a radiación causan a menudo parestesias indoloras (Lederman y Wilbourn).

Lesiones infraclaviculares que afectan a los cordones del plexo braquial (véase fig. 46-5) La lesión del *cordón lateral* provoca debilidad de los músculos inervados por el nervio musculocutáneo y la raíz lateral del nervio mediano; se manifiesta por sí misma sobre todo como debilidad de la flexión y la pronación del antebrazo. Están indemnes los músculos intrínsecos de la mano inervados por la raíz medial o interna del nervio mediano. La lesión del *cordón medial o interno* del plexo produce debilidad de los músculos inervados por la raíz medial del nervio mediano y el nervio cubital. El efecto es el de una parálisis nerviosa mediana y cubital combinada. La lesión del *cordón posterior* tiene como resultado debilidad del músculo deltoides, extensores del codo, muñeca y dedos de la mano, y pérdida de la sensibilidad de la superficie exterior de la parte proximal del brazo.

Existe un grupo de lesiones infraclaviculares, a menudo yatrógenas, resultantes de lesiones de los vasos subclavios o axilares y de la formación de seudoaneurismas o hematomas. Es probable que produzcan este tipo de lesión las pequeñas heridas punzantes, como las causadas durante el cateterismo de la vena subclavia, el bloqueo anestésico del plexo braquial o la arteriografía transaxilar. La compresión del plexo evoluciona de manera subaguda, hasta tres semanas en ocasiones, aunque una vez iniciada el deterioro puede ser rápido. Son esenciales el reconocimiento inmediato del trastorno y la descompresión oportuna.

Otras causas frecuentes de lesión de los cordones son luxación de la cabeza del húmero, traumatismo axilar directo (heridas penetrantes), presión por una costilla o una banda cervicales y compresión supraclavicular durante la anestesia. Pueden estar dañados todos los cordones del plexo o estar afectados en combinaciones diversas.

Síndrome costoclavicular (del estrecho torácico) Se describe este síndrome en el capítulo 11 (pág. 186).

Neuritis braquial, plexitis braquial (amiotrofia neurálgica, síndrome de Parsonage-Turner) Esta anormalidad, de origen desconocido, puede aparecer de manera repentina en una persona por lo demás sana; también puede complicar alguna infección, una inyección de vacuna o antibiótico, el parto, técnicas quirúrgicas de cualquier tipo o consumo de heroína. Magee y DeJong en 1960 y Tsairis y colaboradores en 1972 publicaron grandes series de casos y amplificaron un cuadro clínico conocido que los médicos habían observado en forma repetida, y que habían calificado de neuritis braquial aguda. Parsonage y Turner, quienes escribieron con amplitud sobre este tema, aplicaron el término *amiotrofia neurálgica* a este complejo sintomático. Este término no es del todo inapropiado, puesto que los datos clínicos y EMG sugieren una lesión de los nervios periféricos de la cintura escapular y la parte alta del brazo, no tanto de los cordones de plexos. En la actualidad no se ha establecido el sitio preciso de los cambios patológicos. Los pacientes de los autores han sido casi todos adultos de 20 a 65 años de edad. Los varones son ligeramente más susceptibles.

El dolor se intensifica con gran rapidez tras comenzar con una molestia sorda o ardor profundo en el hombro o alrededor de él, focalizado en el deltoides, la base del cuello o del cráneo y que, en primer lugar, según el paciente, se trataba sólo de una "torcedura" de cuello o una distensión muscular en la zona. El dolor puede comenzar en una forma muy repentina y a veces despierta a la persona del sueño. Lo empeoran movimientos en que participan los músculos de la región y el individuo busca una posición cómoda. En ocasiones se necesitan narcóticos para suprimirlo. Después de un lapso de uno a 10 días aparece en forma rápida debilidad muscular y después deficiencia sensitiva y refleja. Al aparecer la debilidad el dolor comienza a ceder. En unos cuantos casos surge el trastorno neurológico, con escaso dolor previo o sin él. Posiblemente en algunos individuos al dolor no lo sigue la debilidad demostrable. Una fracción pequeña de individuos muestra ataque bilateral desde el comienzo o el lado contrario se compromete en sucesión rápida.

A diferencia de las lesiones radiculares restringidas que casi nunca originan parálisis completa del músculo, puede haber parálisis total o subtotal de algunos músculos afectados por la neuritis braquial (como el serrato mayor, el deltoides, el bíceps o el tríceps), algunas veces en forma aislada (véase adelante). Rara vez hay ataque de todos los músculos de la extremidad escapular (cuatro de 99 pacientes en la serie de Tsairis y col.). Muchos de los déficit neurológicos en los casos atendidos por los autores se han localizado alrededor del hombro y brazo superior; sólo en raras ocasiones hubo ataque predominante de la mano. Es posible la anulación de los reflejos bicipital o tricipital. En unos cuantos pacientes de los autores se identificó como aspecto adicional parálisis de los nervios mediano, radial, interóseos anteriores o posteriores, que pudo detectarse y reconocerse por EMG en un sitio en sentido distal al plexo (véase adelante). Los pacientes de ese tipo casi nunca tienen fiebre, leucocitosis ni mayor velocidad de eritrosedimentación. En ocasiones hay pleocitosis leve (10 a 50 leucocitos por milímetro cúbico) e incremento moderado del nivel de proteína en el CSF, pero en muchos casos la fórmula del líquido es normal y no es necesario obtener muestras para el diagnóstico.

La recuperación de la parálisis y la sensación se completa en seis a 12 semanas, en promedio, pero a veces se necesita el transcurso de un año o más. En promedio, en 10% de los pacientes queda debilidad y consunción residuales de los músculos afectados y una cifra similar muestra recidiva poco tiempo después, en el mismo lado o en el contrario. Algunos de los ancianos atendidos con este problema casi no han recuperado la función motora en más de cinco años.

La conducción de nervios motores disminuye en siete a 10 días, como ya se mencionó. Las lesiones probablemente son de tipo axónico y aparecen signos electrofisiológicos de desnervación. Una fracción pequeña de casos es bilateral, casi siempre seriados y no simultáneos, y se han notificado recidivas.

Sin duda, las más de las veces hay *formas muy restringidas* que afectan sólo uno o dos nervios del plexo braquial, como ya se indicó. La más frecuente es la parálisis aislada del serrato mayor y de su nervio. Otros sitios comunes de neuritis solitaria son los nervios supraescapular, axilar, interóseo posterior y frénico; el dolor es frecuente en la región de la axila o el hombro, pero es probable que el mismo cuadro aparezca con un carácter indoloro. En el caso de la parálisis unilateral del nervio frénico ocurre disnea leve con los esfuerzos y se identifica un hemidiafragma elevado en la radiografía de tórax. Cuando el proceso no es progresivo y no se puede reconocer una lesión mediastínica, cabe asumir que la parálisis frénica es de esta categoría idiopática.

Duchowny y colegas han descrito el caso de un paciente en el que apareció neuritis braquial típica como parte de una enfermedad febril secundaria a infección por CMV y se ha observado lo mismo en pacientes con sida. Se han registrado unos cuantos brotes de neuritis braquial, lo que llevó a sugerir que la causa era el virus coxsackie. No se sabe si la infección de Lyme puede originar neuritis braquial pero, en opinión de los autores, se han atendido cuando menos en un paciente de ese tipo, probablemente más de una radiculopatía cervical; se observó pleocitosis en el CSF. El empleo terapéutico de interleucina 2 e interferón ha sido al parecer el elemento desencadenante en unos cuantos pacientes. En épocas pasadas, cuando se utilizaban a menudo antisueros obtenidos de animales, tal entidad era bastante frecuente, aunque en la actualidad se la detecta pocas veces. En la época actual ha surgido después de inyección de toxoide tetánico, vacuna antitifoídica-paratifoídica y vacuna triple (contra tos ferina, difteria y tétanos).

La plexitis también se desarrolla como una complicación idiopática rara del *estado posparto* (Lederman y Wilbourn). Algunos de estos casos son repetitivos o bilaterales y algunas veces familiares, pero de otra manera la plexitis no tiene características distintivas del tipo idiopático de la neuritis braquial. Más adelante se describe la variedad heredofamiliar.

Es indispensable distinguir entre la plexitis braquial y los siguientes trastornos: a) espondilosis o rotura de disco intervertebral con afección de las raíces, en particular las raíces C5 y C6, en las que la parálisis rara vez es tan grave como en la plexitis; b) braquialgia por bursitis, lágrima labral o síndrome del "manguito rotador"; c) polimialgia reumática; d) neuropatías por atrapamiento, en especial de los nervios subescapular o escapular dorsal; e) plexopatía carcinomatosa; f) plexopatía por radiaciones; y, rara vez, g) sarcoide y otros infiltrados granulomatosos. La disección que aparece en la arteria vertebral simula en raras ocasiones el dolor y la debilidad de la neuritis braquial (Berrier y col.). En los párrafos siguientes se describe el caso especial de la plexopatía en personas con propensión genética a mostrar parálisis por presión.

Los datos histopatológicos son escasos, pero Suarez y colaboradores han señalado la presencia de cúmulos de inflamación por mononucleares abundantes en fascículos del plexo obtenidos para biopsia. En el espacio endoneural, y en menor grado en el epineurio, hubo linfocitos perivasculares. No ha sido posible reproducir la enfermedad en animales de experimentación. El tratamiento es por completo sintomático, pero los autores han intentado corticoterapias en ciclos y, en algunos casos, el uso de otros inmunosupresores si la enfermedad prosiguió su avance en el curso de semanas. Los corticoesteroides han resultado beneficiosos contra el dolor y también han producido buenos resultados en algunos casos de plexitis lumbosacra, razones por las cuales los recomiendan Suarez y colaboradores.

Plexopatía braquial heredofamiliar (amiotrofia neurálgica hereditaria) En raras ocasiones dentro de algunas familias aparece un cuadro de *neuropatía braquial recurrente* agudo y doloroso. El trastorno se hereda por un mecanismo dominante autosómico y los ataques que son indoloros surgen con mayor frecuencia entre los 20 y 39 años de vida. Los autores han observado dicho síndrome en tres generaciones de la familia, en la cual algunos miembros tuvieron tres a cinco ataques dentro de límites de edad que abarcaron los tres a los 45 años. En algunos casos (Taylor) hubo también ataque de pares craneales inferiores y mononeuropatías de otras extremidades. Los ataques pueden ser espontáneos o se desencadenan por compresión, distensión leve o traumatismos menores en la región del plexo. En una familia se precipitaron por situaciones que activaron el sistema inmunitario (fiebres, infecciones o métodos quirúrgicos). En las familias de ese tipo se identificaron de manera característica y sutil rasgos faciales que incluyeron ojos con párpados angostos y de situación horizontal y un largo puente nasal (cara al estilo Modigliani). En otros grupos familiares (Jeannet y col.) se observaron paladar hendido y pliegues y surcos cutáneos poco comunes.

La evolución clínica casi siempre es benigna y después de cada episodio hay recuperación satisfactoria, aunque algunas veces se acumulan los déficit residuales después de ataques repetitivos. Los autores también han atendido a un hermano y una hermana adultos que compartían el mismo hogar, pero sin antecedentes familiares del problema semejante, que tuvieron plexitis braquial de comienzo simultáneo. Se sospechó que compartían la exposición a algún agente vírico o ambiental. En familias holandesas afectadas por la enfermedad, Alfen y colaboradores señalan que algunos pacientes muestran un curso clínico más crónico e irregular que ataques discretos.

Madrid y Bradley han examinado los nervios safenos externos de dos pacientes con neuropatía braquial recurrente familiar. En las fibras nerviosas únicas peinadas hallaron segmentos a manera de salchichas de mielina engrosada y asas redundantes de mielina con constricción secundaria del axón. Por añadidura, las fibras nerviosas mostraban desmielinización y remielinización segmentarias de grado considerable. Llamaron a este trastorno de la formación de mielina neuropatía "tomaculosa" (del latín *tomaculum*, "salchicha"). Los cambios anteriores no se observaron en el nervio sural de un caso esporádico en que hubo neuropatía aguda y recurrente en el plexo braquial, pero en la actualidad se admite que son relativamente inespecíficos.

No se ha definido la base genética de lo anterior, pero los estudios de ligamiento genético indican que la enfermedad puede tener su asiento en el cromosona 17q25 en muchas familias. Otra causa de parálisis braquial recurrente o síndromes derivados que afectan nervios de los brazos es la neuropatía hereditaria con parálisis por presión (NHPP), que se comentó en la sección anterior sobre neuropatías hereditarias. Como se indicó, el defecto génico también reside en el cromosoma 17, pero no es el único vinculado con la neuritis braquial de tipo familiar (Chance y col.). Ha surgido alguna confusión porque en todos los casos de CMT1A, NHPP y parálisis braquial familiar se identifican defectos del cromosoma 17. Las parálisis por presión en la NHPP son indoloras y por lo regular hay una polineuropatía primaria de lenta evolución. En algunas familias, por ejemplo la que describieron Thomas y Ormerod, fue difícil diferenciar entre amiotrofia neurálgica hereditaria y NHPP porque las plexopatías braquiales recurrentes eran dolorosas (dato congruente con la primera variedad), pero también hubo una neuropatía sensitiva multifocal no dolorosa (dato consistente con la segunda).

Neuropatía braquial secundaria a radioterapia Por lo regular es una complicación de las radiaciones de la axila por carcinoma de la mama. Stoll y Andrews estudiaron a un grupo de 117 pacientes de esta clase que se trataron con radioterapia de campo pequeño y alto voltaje y que habían recibido 6 300 o 5 775 cGy en dosis divididas. De las pacientes que recibieron la dosis mayor, 73% desarrolló debilidad y pérdida de la sensibilidad en la mano y los dedos entre cuatro y 30 meses después del tratamiento, en su mayoría luego de los 12 meses. En uno de los casos de necropsia, el plexo braquial estaba envuelto por tejido fibroso denso; distal a esta zona se habían degenerado la mielina y los axones (degeneración walleriana secundaria), tal vez como resultado de atrapamiento de los nervios por tejido fibroso; es probable que se activara también un factor vascular.

Kori y colaboradores, quienes analizaron las lesiones del plexo braquial en 100 pacientes con cáncer, hallaron también que las dosis mayores de 6 000 cGy se acompañaban de lesión por radiaciones. Casi siempre estaba afectada la parte alta del plexo y se acompañaba de linfedema indoloro. En los individuos que recibieron dosis más bajas, el desarrollo de plexopatía braquial indicó infiltración tumoral; estas lesiones dañaron la parte inferior del plexo más que la parte superior; a menudo eran dolorosas y se acompañaban de síndrome de Horner (véase también Lederman y Wilbourn). En raros casos la aplicación de radiación puede originar años después un tumor maligno de un nervio o del tejido conjuntivo contiguo, como en el caso de un sarcoma en un paciente que atendieron los autores. Las descargas mioquímicas y las fasciculaciones sugieren en particular daño por radiación.

Plexitis, neuritis y ganglionitis por herpes zoster (cap. 33)

El virus del herpes zoster quizá sea la partícula mejor definida que ocasiona estos síndromesy su identificación suele ser obvia. Se sabe de individuos en los cuales varios días antes de la erupción, o incluso sin que aparecieran las típicas aftas, se presentó dolor radicular y con ello simuló una hernia del disco (zoster sin herpes). Los trastornos en cuestión se exponen junto con otras infecciones víricas del sistema nervioso.

Mononeuropatías braquiales
(véase el cuadro 46-1)

Nervio del serrato mayor (de Bell) Este nervio se deriva de los nervios cervicales quinto, sexto y séptimo e inerva al músculo se-

rrato mayor, que fija la parte lateral de la escápula contra la pared del tórax. La parálisis de este músculo provoca incapacidad para levantar el brazo sobre la cabeza y permite que se levante el borde medial de la escápula cuando se empuja algo contra resistencia con el brazo estirado. El nervio se lesiona más a menudo al cargar objetos pesados sobre el hombro o fijar a éste con tiras apretadas contra la mesa de operaciones. Como se aseveró antes, en ocasiones la neuropatía aparece después de inmunización. Otras veces puede ser el único nervio afectado en una neuropatía del plexo braquial de las variedades hereditaria o idiopática (Phillips).

Nervio supraescapular Este nervio se deriva del quinto (sobre todo) y el sexto nervios cervicales e inerva a los músculos supraespinoso e infraespinoso. Las anomalías se pueden reconocer por la presencia de atrofia de estos músculos y debilidad de los primeros 15° de abducción (supraespinoso) y de la rotación externa del brazo en el plano de la articulación del hombro (infraespinoso). Este último puede someterse a prueba si el paciente efectúa flexión con el antebrazo y luego apunta con el codo hacia un lado, a la vez que desplaza el antebrazo hacia atrás contra resistencia. Muchas veces este nervio está afectado como parte de una neuropatía del plexo braquial de los tipos esporádico o hereditario. Puede lesionarse durante las enfermedades infecciosas, en los gimnastas o como resultado de presión local, a consecuencia de cargar objetos pesados sobre el hombro (neuropatía de los “cargadores de carne”). Se ha informado también un síndrome de atrapamiento que se caracteriza por dolor y debilidad durante la rotación externa de la articulación del hombro con atrofia del músculo infraespinoso (cuadro 46-8). El trastorno se alivia si se practica la descompresión del nervio en el sitio por el que entra sobre la escotadura espinoglenoidea.

Nervio axilar Este nervio se origina en el cordón posterior del plexo braquial (sobre todo a partir de la raíz C5, con una contribución más pequeña de la C6) e inerva a los músculos redondo menor y deltoides. Pueden intervenir en las luxaciones de la articulación del hombro las fracturas del cuello del húmero, las neuropatías inducidas por sueros y vacunas y la neuritis braquial; en otros casos no es manifiesta una causa. El diagnóstico anatómico depende de reconocer la parálisis de la abducción del brazo (para comprobar esta función, el ángulo entre el lado del tórax y el brazo debe ser mayor de 15° y menor de 90°), con agotamiento del músculo deltoides y trastorno ligero de la sensibilidad sobre la superficie exterior del hombro.

Cuadro 46-8
Neuropatías por atrapamiento

NERVIO	SITIO DE ATRAPAMIENTO
Supraescapular	Escotadura espinoglenoidea
Tronco inferior o cordón medial o interno del plexo braquial	Costilla o banda cervicales en el estrecho torácico
Mediano	
Muñeca	Túnel carpiano
Codo	Entre las cabezas del pronador redondo (síndrome del pronador)
Cubital	
Muñeca	Conducto de Guyon (túnel cubital)
Codo	Escotadura bicipital, túnel cubital
Nervio interóseo posterior	Túnel radial, en el punto de entrada en el músculo supinador (arco de Frohse)
Femorocutáneo (meralgia parestésica)	Ligamento inguinal
Obturador	Conducto obturador
Tibial posterior	Túnel tarsiano; maleolo medial-retináculo flexor
Interdigital plantar (metatarsalgia de Morton)	Fascia plantar: cabezas del tercero y cuarto metatarsianos

Nervio musculocutáneo Este nervio nace de las raíces cervicales quinta y sexta. Es una rama del cordón lateral del plexo braquial e inerva a los músculos bíceps braquial, braquial anterior y coracobraquial. Las lesiones del nervio ocasionan agotamiento de estos músculos y debilidad de la flexión del antebrazo en supinación. Puede empeorarse la sensibilidad a lo largo de las superficies radial y volar del antebrazo (nervio cutáneo lateral). Las lesiones aisladas de este nervio suelen ser resultado de fractura del húmero.

Nervio radial Este nervio se deriva de la sexta a octava raíces cervicales (sobre todo de la séptima) y es la extensión distal del cordón posterior del plexo braquial. Inerva al tríceps, supinador largo y supinador corto y algunas veces por debajo del codo como el nervio interóseo posterior, el cual se distribuye en el músculo extensor del carpo y dedos, y el abductor del pulgar y los extensores de los dedos en ambas articulaciones. La lesión completa del nervio radial provoca parálisis de la extensión del codo, flexión de éste con el antebrazo a la mitad del camino entre la pronación y la supinación (a causa de la parálisis del músculo supinador largo), supinación del antebrazo, extensión de la muñeca y los dedos, y extensión y abducción del pulgar en el plano de la palma. Si la lesión está confinada al nervio interóseo posterior, sólo se afectan los extensores del carpo y dedos. Se trastorna la sensibilidad sobre las superficies posteriores del antebrazo y en una pequeña zona sobre la superficie radial del dorso de la mano.

El nervio radial puede comprimirse en la axila (parálisis de las “muletas”), pero más a menudo lo hace en un punto más bajo, sitio en el que gira alrededor del húmero (cuadro 46-8); las parálisis por presión que se producen durante el estupor alcohólico y las fracturas del húmero lesionan con frecuencia este nervio en el último sitio. Es susceptible a la intoxicación por plomo y participa muchas veces como componente de la amiotrofia neurálgica.

Nervio mediano Este nervio tiene su origen en las fibras provenientes de la quinta raíz cervical a la primera torácica, pero sobre todo a partir de la sexta raíz cervical, y se forma por la unión de los cordones medial y lateral del plexo braquial. Inerva a pronadores del antebrazo, flexores largos de los dedos y músculos abductores y oponentes del pulgar, y es un nervio sensitivo para la superficie palmar de la mano. La interrupción completa del nervio mediano provoca incapacidad para efectuar pronación con el antebrazo o la flexión de la mano en dirección radial, parálisis de la flexión del dedo índice y la falange terminal del pulgar, debilidad de la flexión de los dedos restantes, debilidad de la oposición y la abducción del pulgar en el plano que está en ángulo recto con la palma (abductor y flexor corto del pulgar) y trastorno sensitivo sobre los dos tercios radiales de la superficie palmar de la mano y el dorso de las falanges distales de los dedos índice y medio. El nervio puede lesionarse a nivel de la axila por luxación del hombro y en cualquier otra parte en su trayectoria debido a heridas penetrantes, por proyectil de arma de fuego o de otros tipos. Las lesiones incompletas del nervio mediano entre la axila y la muñeca pueden ocasionar causalgia (véase más adelante).

Síndrome del túnel carpiano La compresión del nervio en el plano de la muñeca (*síndrome del túnel carpiano*) es el trastorno más frecuente que afecta al nervio mediano y el síndrome de atrapamiento de nervio más frecuente. El síndrome suele deberse al empleo excesivo de las manos y la exposición ocupacional a los traumatismos repetidos. Son causas identificadas menos comunes

infiltración de ligamento carpiano transversal con amiloide (como sucede en caso de mieloma múltiple) o engrosamiento del tejido conjuntivo en caso de artritis reumatoide, acromegalia, amiloidosis, mucopolisacaridosis e hipotiroidismo. No es raro que la anormalidad haga su aparición durante el embarazo. En los individuos ancianos no suele ser evidente la causa del síndrome del túnel carpiano. Según Kremer y colaboradores, McArdle fue el primero en sugerir en 1949 que el síndrome se debía a la compresión del nervio mediano en el carpo y que cederían los síntomas si se seccionaba el retináculo flexor que forma la pared ventral del túnel carpiano.

Las disestesias y el dolor de los dedos, que se conocieron durante muchos años como “acroparestesias” y se atribuyeron a las costillas cervicales, acabaron por reconocerse de manera global como síndrome de compresión del nervio mediano sólo a principios del decenio de 1950. El síndrome es, en esencia, de tipo sensitivo; la pérdida o el trastorno de la sensibilidad superficial afectan el aspecto palmar del pulgar, índice y dedo medio (en especial al segundo) y puede hacerlo o no con la mitad del dedo anular (no ocurre este fenómeno en caso de lesión del plexo o la raíz). De manera característica, las parestesias son peores durante la noche. Como se señaló en el capítulo 11, el dolor en el síndrome del túnel carpiano suele referirse hacia el antebrazo e incluso hacia la región de los bíceps y rara vez hacia el hombro. Sólo en los casos más avanzados de compresión hay debilidad y atrofia del músculo abductor corto del pulgar y otros músculos inervados por el nervio mediano. Las pruebas electrofisiológicas confirman el diagnóstico tras demostrar conducción sensorial prolongada a través de la muñeca y explican los casos en los que fracasó la operación (véase también la revisión de Stevens).

Son útiles algunas pruebas estimuladoras (provocadoras). La maniobra de Phalen consiste en la hiperflexión de la muñeca durante 30 a 60 segundos, y por lo general se realiza al contraponer la cara externa de las manos con los carpos en flexión. El signo de Tinel se obtiene al percutir suavemente la cara dorsal de la muñeca en el ligamento transverso del carpo (en sentido distal al primer pliegue de la muñeca). Se presupone que se desencadena dolor o parestesias con ambos métodos en los dedos inervados por el nervio mediano. La sensibilidad de las pruebas se acerca a 50%, pero su especificidad es mucho mayor. Se han diseñado otros métodos para aplicar presión duradera en el nervio mediano pero tienen utilidad incierta; un ejemplo es el método de Durken de la maniobra de Phelan en combinación con la compresión digital del nervio.

Tratamiento El corte operatorio del ligamento del carpo con descompresión del nervio es una técnica curativa, pero se necesita sólo en casos intensos y muy duraderos. Con la inmovilización de la muñeca con una férula para evitar la flexión casi siempre ceden las molestias, pero impide a la persona utilizar en forma plena la mano durante algún tiempo. Sin embargo, es una medida temporal útil al igual que la inyección de hidrocortisona en el túnel carpiano. La administración de corticoesteroides ingeribles ha generado resultados antagónicos. Muchas veces es útil tratar el cuadro primario como artritis, hipotiroidismo y tal vez diabetes. Como dato paradójico, en algunos pacientes se han obtenido beneficios al cesar la administración de corticoesteroides o estrógenos. También algunos médicos se inclinan por el empleo de antiinflamatorios no esteroideos, pero los autores no han tenido una impresión favorable con ellos. Muy a menudo la inmovilización con férula y las inyecciones locales de corticoesteroides producen resultados muy satisfactorios a corto plazo, sobre todo si los síntomas comenzaron en fecha reciente.

Otro sitio menos común de compresión del nervio mediano es el codo, punto en el que pasa entre las dos cabezas del pronador redondo, o justamente por arriba de ese punto, por detrás de la aponeurosis bicipital. La compresión da lugar al síndrome del pronador, en el cual la pronación forzada del antebrazo causa dolor (cuadro 46-8). Hay debilidad del músculo abductor corto del pulgar y los músculos oponentes y adormecimiento de los tres primeros dedos de la mano y la palma de ésta.

Nervio cubital Este nervio se deriva de la octava raíz cervical y la primera torácica. Inerva al flexor cubital de la muñeca, la mitad cubital de los flexores profundos de los dedos, los aductores y abductores de los dedos, aductor del pulgar, tercero y cuarto lumbricales y los músculos de la eminencia hipotenar. La parálisis completa del nervio cubital se manifiesta como una deformidad característica de mano en garra; el agotamiento de los músculos pequeños de la mano induce hiperextensión de los dedos en las articulaciones metacarpofalángicas y flexión en las interfalángicas. La flexión en deformidad es más pronunciada en el cuarto y quinto dedos, puesto que los músculos lumbricales del segundo y tercero, inervados por el nervio mediano, contrarrestan la deformidad. Hay pérdida de la sensibilidad sobre el dedo meñique, la superficie cubital del dedo anular y el borde cubital de la palma.

El nervio cubital es vulnerable a la presión en la axila con el empleo de muletas, pero se lesiona más a menudo en el codo por fractura o luxación que dañan la articulación. Puede ocurrir *parálisis cubital retrasada (tardía)* muchos meses o años después de la lesión del codo que ha ocasionado deformidad de la articulación en cúbito valgo. En virtud de la deformidad, el nervio se estira en el surco sobre el cóndilo cubital y su localización superficial lo torna vulnerable a la compresión. El surco cubital superficial, de manera muy independiente respecto de las anomalías de la propia articulación del codo, puede exponer el nervio a la lesión por compresión. La transportación anterior del nervio cubital es una forma simple y eficaz para tratar estos tipos de parálisis del nervio. Puede haber compresión de éste en un sitio justamente distal en relación con el epicóndilo medial, sitio en el que corre por debajo de la aponeurosis del músculo cubital anterior (*túnel cubital*). La flexión en el codo causa estrechamiento del túnel y constricción del nervio. Este tipo de parálisis cubital se trata mediante incisión del arco aponeurótico que se proyecta desde el olécranon hasta el epicóndilo medial. Otro sitio más de compresión del nervio cubital es el túnel cubital, en el plano de la muñeca. La presión prolongada sobre la parte cubital de la palma puede causar lesión de la rama palmar profunda del nervio cubital, que produce debilidad de los músculos pequeños de la mano, pero no pérdida de la sensibilidad. Con más frecuencia este sitio se lesiona en pacientes que sostienen con fuerza herramientas o implementos en la mano por largos periodos (se ha observado en maquinistas y decoradores de pasteles). La anomalía se localiza por medio de estudios de conducción nerviosa.

Existe un síndrome característico de dolor ardiente y otros síntomas acompañantes (causalgia) que aparece después de las lesiones incompletas del nervio cubital (o de otros nervios mayores de las extremidades) y que se describe a continuación.

Neuropatías del plexo lumbosacro y crurales

Las raíces nerviosas raquídeas duodécimas torácicas, primeras a quintas lumbares y primeras, segundas y terceras sacras constituyen los plexos lumbosacros e inervan a los músculos de las extremidades inferiores (fig. 46-6 y cuadro 46-1). A continuación se describen las parálisis frecuentes de los plexos y los nervios crurales.

Lesiones del plexo lumbosacro Este plexo se extiende desde la región lumbar superior hasta la parte más baja del sacro y pasa cerca de varios órganos abdominales bajos y pélvicos; está sujeto a diversas anormalidades especiales y enfermedades, casi todas secundarias. Quizá sea difícil identificar la causa de la afección, ya que la enfermedad primaria no suele estar al alcance de los dedos para la palpación, desde el lado abdominal o por el ano y la vagina; es posible incluso que las técnicas radiológicas complejas no la delineen. El diagnóstico comprende exclusión de anomalías de las raíces raquídeas (cola de caballo) mediante EMG, examen del CSF, mielografía de CT e imágenes de resonancia magnética. Los datos clínicos ayudan a centrar los estudios sobre la porción apropiada del plexo lumbosacro.

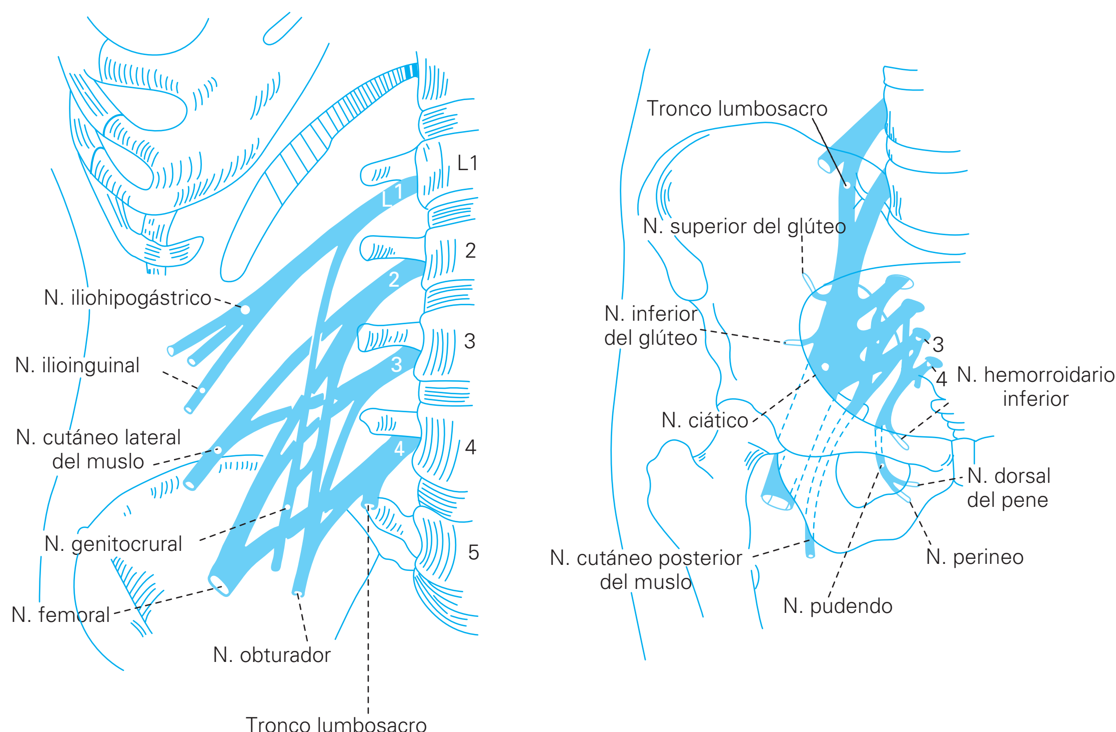


Figura 46-6. Esquema de los plexos lumbar (izquierda) y sacro (derecha). El tronco lumbosacro es el enlace entre los plexos lumbar y sacro. (Tomada con autorización de Haymaker y Woodhall, *Peripheral Nerve Injuries*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)

Los efectos principales de las lesiones de la parte alta del plexo lumbar son debilidad de la flexión y la aducción del muslo y la extensión de la pierna, con pérdida de la sensibilidad sobre las superficies anteriores del muslo y la pierna; estos efectos deben distinguirse de los síntomas y los signos de la neuropatía crural (véase más adelante). Las anormalidades de la parte baja del plexo debilitan a los músculos de la parte posterior del muslo, pierna y pie, y anulan la sensación sobre el primero y segundo ligamentos sacros (en ocasiones también los segmentos sacros más bajos). La lesión de todo el plexo, que es muy poco frecuente, provoca debilidad o parálisis de todos los músculos de la pierna con atrofia, arreflexia, anestesia desde los dedos del pie hasta la región perianal y pérdida vegetativa con piel caliente y seca. No es raro que haya también edema de la pierna.

Los tipos de lesiones que afectan el plexo lumbosacro son bastante diferentes en comparación con los que dañan el plexo braquial. El traumatismo es una rareza, salvo en caso de lesiones masivas de pelvis, columna vertebral y abdomen, dado que el plexo está muy bien protegido. En ocasiones, una fractura pélvica lesiona el nervio ciático en el punto por el que sale del plexo. En contraste, puede dañarse alguna parte del plexo durante los procedimientos quirúrgicos sobre órganos abdominales y pélvicos, por motivos que casi nunca pueden aclararse del todo. Por ejemplo, la histerectomía ha obligado, en diversas ocasiones, a la consulta neurológica en los hospitales de los autores a causa de adormecimiento y debilidad de la superficie anterior del muslo. En esos casos estaban comprimidos los cordones de la parte superior del plexo o el propio nervio crural por retracción contra el músculo psoas o, en caso de histerectomía vaginal (durante la cual los muslos se encuentran en flexión, abducción y rotación extremas), el nervio crural se hallaba comprimido contra el ligamento inguinal. Puede relacionarse un tipo semejante de lesión en el parto. La simpatectomía lumbar se ha vinculado también con lesiones de la parte superior del plexo, cuyas secuelas más incapacitantes son dolor ardiente o quemante e hipersensibilidad sobre la superficie anterior del muslo. La apendicectomía, exploraciones pélvicas y reparación de hernias pueden lesionar ramas de la parte superior del plexo (nervios ilioinguinales, iliohipogástricos y genitocrurales) con dolor intenso y pérdida ligera de la sensibilidad en la distribución de uno de estos nervios. El dolor puede durar meses o incluso un año o más.

Es posible que el plexo lumbar quede comprimido por un aneurisma ateroesclerótico de la aorta. Por lo general hay dolor que se refiere hacia la cadera, la superficie anterior del muslo y, algunas veces, el flanco. Los datos que se reconocen con frecuencia durante la exploración son debilidad ligera en la flexión de la cadera y alteración de la sensibilidad sobre la superficie anterior del muslo. Es frecuente la afección del plexo por tumores y a veces representa dificultades especiales para el diagnóstico. El carcinoma del cuello uterino o la próstata puede diseminarse a lo largo de los linfáticos perineurales e inducir dolor en ingle, muslo, rodilla o dorso sin alteración notoria de las funciones sensitiva o motora o pérdida de los reflejos. El dolor es más a menudo unilateral que bilateral. Son normales el CSF y el conducto raquídeo (según la MRI). Los tumores testiculares, uterinos, ováricos y colónicos o los linfomas retroperitoneales, al extenderse a lo largo del canalón paravertebral, afectan varias partes del plexo lumbosacro. Se han notificado casos de endometriosis que comprometen el plexo. Los síntomas neurológicos se proyectan a distancia en la pierna y pueden confinarse o no al territorio de cualquiera de los nervios. La exploración pélvica y la rectal pueden ser negativas y quizá se requieran CT y MRI para mostrar estas anomalías. Si son negativos todos estos estudios, quizá sea necesario practicar laparotomía exploradora.

En los pacientes con cáncer muchas veces es difícil distinguir entre los efectos de las radiaciones sobre el plexo lumbosacro y los producidos por el tumor metastásico, como sucede en relación con el plexo braquial. Una vez más, el síntoma más temprano en el caso de la plexopatía lumbosacra por metástasis es casi siempre el dolor, en tanto que en el de la plexopatía por radiación es la debilidad (Thomas y col.); la misma situación se observa en el plexo braquial. La plexopatía por tumor metastásico es casi siempre unilateral e

identificable en el estudio de CT; la plexopatía por radiaciones es con frecuencia bilateral y no se evidencia en la tomografía por computadora. Es más probable observar fasciculaciones y miocimia en los sujetos con plexopatía por radiaciones, la que al parecer se reconoce más veces en los sujetos con neuropatía diabética.

Antes se aludió a la lesión del nervio crural durante el parto, pero se reconocen también otras *complicaciones puerperales*. Es frecuente la dorsalgia durante la parte final del embarazo, pero hay casos raros en los cuales la paciente se queja de dolor intenso en el dorso de uno o ambos muslos durante el trabajo de parto; además, después del parto no es rara la queja de adormecimiento y debilidad de los músculos de las piernas, con disminución de los reflejos del tobillo. Sobrevienen *lesiones del plexo lumbosacro durante el parto* con una frecuencia de 1 por cada 2 000 nacimientos. Este tipo de lesión del plexo suele ser unilateral y se manifiesta como dolor en el muslo y la pierna, y síntomas y signos de afección de los nervios glúteo superior y ciático (Feasby y col.). La atribución de estos síntomas a la presión de la cabeza fetal sobre la porción sacra del (los) plexo(s) es una conjetura. En una plexopatía limitada, que ocurre después de la dificultad del parto vaginal, se altera sobre todo la sensibilidad en el perineo y función de esfínteres (Ismael y col.). Los músculos perineales muestran signos de desnervación. Es posible también la protrusión de un disco intervertebral durante el parto.

Plexitis lumbosacra idiopática Además del tipo diabético, en ocasiones se observa una *amiotrofia neurálgica* o *plexitis lumbosacra* idiopáticas, análogas a la variedad braquial. Bradley y colaboradores han registrado tales casos. Después de inducir cambios sensitivos, motores y reflejos generalizados en una pierna, unilaterales o bilaterales, la plexitis lumbosacra puede dejar al paciente con disestesias tan molestas como las que surgen después del herpes zoster (que puede producirse también a este nivel). Algunos individuos se han sometido a exploración de la cola de caballo (por rotura de disco), aunque la pérdida de la capacidad de sudar y el calor en los pies indican casi siempre interrupción de las fibras vegetativas por anomalías de los nervios periféricos. (Las lesiones confinadas a las raíces nerviosas dejan indemnes las funciones vegetativas o autónomas.) Puede estar elevada la sedimentación eritrocítica. Se reconocieron beneficios con fármacos inmunosupresores en cuatro de seis casos (Bradley y col.). La sarcoidosis es otra causa y puede reaccionar a los corticoesteroides.

La *amiotrofia diabética* por afección de plexo lumbar tiene origen vascular, quizá inflamatorio, como se expuso en una sección anterior (pág. 1135) y también hay lesiones vasculares no diabéticas que suscitan dolor y debilidad lumbares y del muslo idénticas, en músculos proximales. Las lesiones del plexo propias de la poliarteritis nodosa, unilaterales o bilaterales, también se manifiestan algunas veces en la forma de mononeuropatía múltiple. Esta última entidad en los diabéticos, según la experiencia de los autores, es más frecuente cuando también se identifica alguna vasculopatía oclusiva de extremidades pélvicas. La mononeuropatía múltiple diabética se señala en la parte inicial de este capítulo, y en el capítulo 11 se indican los síndromes de protrusión del disco intervertebral.

Nervio musculocutáneo externo del muslo Éste es un nervio sensitivo originado en la segunda y tercera raíces lumbares e inerva a la superficie anterolateral del muslo, desde el nivel del ligamento inguinal casi hasta la rodilla. El nervio penetra en el músculo psoas, cruza el iliaco y pasa hacia el muslo entre la porción lateral del ligamento inguinal, sobre las espinas iliacas anterior y superior. Puede haber compresión (atrapamiento) en cualquier punto por el que pasa entre ambas ramas de inserción del ligamento inguinal.

La compresión del nervio provoca parestesias molestísimas y trastorno de la sensibilidad en su distribución cutánea, anormalidad frecuente que se conoce como *meralgia parestésica* (de *meros*, "muslo"). Por lo general, los únicos síntomas son adormecimiento y sensibilidad ligera de la piel, pero algunas veces sobreviene un dolor ardiente o quemante muy molesto y persistente. La percepción del tacto y los pinchazos está atenuada en el territorio del nervio; no hay debilidad del cuadríceps o disminución del reflejo rotuliano. Los síntomas empeoran de manera característica en ciertas posiciones y después de la bipedación o la marcha prolongadas. En ocasiones, la posición más incómoda es la sedente en la persona obesa. La obesidad, embarazo y diabetes son factores contribuyentes. Más a menudo la neuropatía es unilateral; Ecker y Woltman encontraron que sólo 20% de sus casos era bilateral.

La mayoría de los pacientes de los autores con meralgia parestésica no solicita tratamiento una vez que reconocen su carácter benigno. Algunas veces es útil perder peso, realizar ajustes en las prendas de vestir que causan restricciones o corregir las posturas habituales que pueden comprimir el nervio. Algunos que experimentan los síntomas más dolorosos han solicitado someterse a neurectomía o sección del nervio, pero siempre es más prudente efectuar primero un bloqueo con lidocaína, de modo que el sujeto puede decidir si es preferible el adormecimiento persistente. En un ejemplar de nervio obtenido durante la operación quirúrgica de un caso de esta clase, los autores encontraron un neuroma traumático definido. En algunos casos han sido de utilidad las inyecciones de hidrocortisona en el punto de atrapamiento.

Nervio obturador Este nervio tiene su origen en la tercera y cuarta raíces lumbares y, en menor extensión, la segunda. Inerva a los aductores del muslo y contribuye a la inervación de los rotadores internos y externos. Los aductores tienen la función adicional de la flexión de la cadera. El nervio se puede lesionar por compresión de la cabeza fetal o fórceps durante un trabajo de parto difícil, o bien comprimirse por una hernia obturatriz. Rara vez se altera en caso de diabetes, poliarteritis nodosa, osteítis púbica y diseminación retroperitoneal de carcinomas de cuello uterino y útero y otros tumores (Rogers y col.).

Nervio crural Este nervio se forma a partir de la segunda, tercera y cuarta raíces lumbares. Dentro de la pelvis transcurre a lo largo del borde lateral del músculo psoas y entra en el muslo por debajo del ligamento de Poupart (inguinal), por fuera de la arteria femoral. Las ramas que se originan dentro de la pelvis inervan a los músculos iliaco y psoas. Justamente por debajo del ligamento de Poupart el nervio se divide en sus terminaciones anterior y posterior. La primera inerva a los músculos pectíneo y sartorio y lleva la sensibilidad desde la superficie anteromedial del muslo; la división posterior suministra la inervación motora al cuadríceps y la inervación cutánea al lado medial de la pierna, desde la rodilla hasta el maleolo interno.

Después de la lesión del nervio crural hay debilidad de la extensión de la parte baja de la pierna, agotamiento del músculo cuadríceps y falla de la fijación de la rodilla. Está abolido el reflejo rotuliano. Si el nervio se lesiona en un sitio proximal respecto del origen de las ramas para los músculos iliaco y psoas, hay debilidad de la flexión de la cadera. Se respeta el aductor del muslo (inervado por el nervio obturador), lo que diferencia la neuropatía del femoral de una radiculopatía de L3.

La causa más común de neuropatía crural es la diabetes. El nervio puede afectarse por tumores pélvicos. No es rara la lesión del nervio durante las operaciones pélvicas. Por lo regular es resultado de colocación inapropiada de los separadores, lo cual puede comprimir el nervio de manera directa o indirecta por la presión excesiva sobre el músculo psoas. Una causa relativamente frecuente de neuropatía crural aislada es la hemorragia hacia el músculo iliaco o el retroperitoneo, que se observa en personas que reciben anticoagulantes, así como en los hemofílicos (Goodfellow y col.). El síntoma de presentación del hematoma iliaco es el dolor en la ingle que se extiende hacia la región lumbar o el muslo; la reacción del individuo es la adopción de una postura característica de flexión y rotación lateral de la cadera. En el lapso de uno o dos días aparece una tumoración palpable en la fosa iliaca, además de

signos de compresión del nervio crural (debilidad del cuadríceps y pérdida del reflejo rotuliano). Puede precipitarse un infarto del nervio durante la evolución de la diabetes mellitus y la poliarteritis nodosa. No es raro que una neuropatía femoral aguda tenga una causa no identificada.

Nervio ciático Este nervio procede de la cuarta y quinta raíces lumbares y la primera y segunda sacras, razón por la cual la rotura de un disco en estos planos puede simular una neuropatía ciática (ciática). El nervio ciático se distribuye en la inervación motora del músculo bíceps femoral y todos los localizados por debajo de la rodilla a través de sus dos divisiones, los nervios tibial y peroneo (véase más adelante); el nervio ciático conduce los impulsos sensitivos desde la superficie posterior del muslo, las superficies posterior y lateral de la pierna y toda la planta del pie. En caso de parálisis ciática completa, no es posible realizar la flexión de la rodilla y se paralizan todos los músculos por debajo de ésta. La debilidad de los músculos glúteos y el dolor de la región glútea y porción posterior del muslo señalan afección del nervio en la pelvis. Las lesiones situadas más allá de la escotadura ciática dejan incólumes los músculos glúteos, pero no los tensores de la corva. Son más frecuentes las lesiones compresivas parciales y tienden a dañar los músculos inervados por las ramas del ciático poplíteo externo, no tanto las del ciático poplíteo interno, lo que semeja una parálisis de las ramas del músculo ciático poplíteo externo.

Como ya se mencionó, la rotura de uno de los discos intervertebrales lumbares bajos es quizá la causa más común de ciática, aunque no compromete de manera directa al nervio ciático. Los hallazgos motores y sensitivos concomitantes permiten la localización de la compresión radicular (el disco de L4-5 comprime la raíz de L5: dolor en la porción posterolateral del muslo y pierna con adormecimiento de la cara interna del pie y debilidad de la dorsiflexión del pie y dedos del pie; el disco de L5-S1 comprime la raíz de S1: dolor en la porción posterior del muslo y pierna, adormecimiento de la porción lateral del pie, debilidad de la dorsiflexión del pie y pérdida del reflejo aquíleo), como se analiza en el capítulo 11.

El nervio ciático se lesiona a menudo con las fracturas de la pelvis o el fémur, fracturas-luxaciones de la cadera, heridas por proyectil de arma de fuego de la región glútea y el muslo y la inyección de sustancias tóxicas en la parte baja de la región glútea. Otra causa común es la artroplastia total de la cadera. Los tumores de la pelvis (sarcomas, lipomas) o la región glútea pueden comprimir este nervio. Sentarse durante un periodo prolongado con las piernas en flexión y abducción (posición de loto) bajo la influencia de narcóticos o barbitúricos, o recostarse plano sobre una superficie dura en caso de estupor sostenido, pueden inducir una lesión grave de uno o ambos nervios ciáticos o sus ramas. El nervio puede dañarse por neurofibromas e infecciones y necrosis isquémica en caso de diabetes y poliarteritis nodosa. Se identifican asimismo formas criptógenas y son en realidad más frecuentes que las de origen identificable. Las lesiones parciales del nervio ciático ocasionan algunas veces causalgia (véase más adelante).

Los neuromas de Morton, que son comunes, originan dolor interdigital o intermetatarsiano y se los puede detectar por resonancia magnética. Se extirpan mediante técnica quirúrgica. También es posible la compresión muy molesta de las ramas plantares del nervio ciático.

Nervio ciático poplíteo externo (o peroneo común) Justo por arriba del hueco poplíteo, el nervio ciático se divide en los *nervios ciáticos poplíteos interno (o tibial) y externo (o peroneo común)*. El segundo gira alrededor de la cabeza del peroné hacia la superficie anterior de la pierna y emite la rama musculocutánea (para los músculos peroneos) y continúa como el *nervio peroneo profundo* (también llamado *nervio tibial anterior*). Las ramas de este último inervan a los músculos dorsiflexores del pie y los dedos de éste (tibial anterior, extensores largo y corto de los dedos y extensor largo del dedo gordo) y contienen fibras sensitivas provenientes del dorso del pie y la superficie lateral de la mitad inferior de la pierna. Había debilidad a la dorsiflexión del pie en los 116 casos de neuropatía peronea común que notificaron Katirji y Wilbourn y adormecimiento en el dorso del pie en la mayoría de estos casos. La debilidad del pie en la eversión es demostrable; está indemne la inversión, que depende de la función de la raíz L-5 y del nervio tibial anterior y el reflejo aquíleo es normal, salvo que lo afecte otro trastorno. El médico debe evaluar la eversión del pie por medio de dorsiflexión pasiva del tarso hasta 90º. El dolor es variable; en algunos de los pacientes de los autores fue muy intenso.

La presión durante una operación o el sueño, o bien a causa de yesos, estribos obstétricos, cruzamiento habitual y prolongado de las piernas en posición sedente y botas apretadas hasta la rodilla, son las causas más frecuentes de lesión del nervio ciático poplíteo externo. El punto de compresión del nervio es el lugar donde éste pasa sobre la cabeza del peroné. La emaciación en sujetos con cáncer o sida incrementa la incidencia de estos tipos de lesión por compresión. El nervio puede estar también afectado en caso de neuropatía diabética y lesionarse en las fracturas del extremo superior del peroné. Un quiste de Baker, el cual consiste en la inflamación de la porción de la articulación sinovial que se extiende en el espacio retropoplíteo, puede comprimir el nervio y pueden dañarlo la hinchazón muscular o pequeños hematomas por detrás de la rodilla en atletas asténicos. El pronóstico suele ser satisfactorio en casos de parálisis parcial.

Nervio ciático poplíteo interno Éste, que es la otra de las dos divisiones del nervio ciático (se divide en la fosa poplítea), suministra inervación a todos los músculos de la pantorrilla, es decir, los flexores plantares y los inversores del pie y los dedos del pie y, después de hacerlo, sigue como nervio tibial posterior. Este nervio pasa por el túnel tarsiano, conducto osteofibroso que discurre a lo largo de la superficie medial del calcáneo y tiene como techo el retináculo flexor. El túnel aloja también a los tendones de los músculos tibial posterior, flexor largo de los dedos y flexor largo del dedo gordo y los vasos del pie. El nervio tibial posterior termina bajo el retináculo flexor al dividirse en los nervios plantares medial o interno y lateral o externo (que inervan a los músculos pequeños del pie).

La interrupción completa del nervio ciático poplíteo interno tiene como resultado deformidad calcaneovalga del pie, ya que no puede flexionarse en sentido plantar ni invertirse. Hay pérdida de la sensibilidad sobre la superficie plantar del pie.

El nervio tibial posterior se puede comprimir a nivel del *túnel tarsiano* (síndrome de atrapamiento) al engrosarse las vainas tendinosas o los tejidos conjuntivos adyacentes o como consecuencia de cambios osteoartríticos. Se desarrollan dolor hormigueante y quemante sobre la planta del pie después de adoptar la bipedación o caminar durante tiempo prolongado. En algunos casos surge también dolor en el tobillo o el pie o bien puede referirse en sentido proximal, en el trayecto del nervio ciático. La presión en el nervio en la región inferior del maleolo suscita dolor que se irradia a las distribuciones terminales de dicho tronco. Por lo regular no hay déficit motor. Al seccionar el retináculo flexor se obtiene alivio.

Neuropatías por atrapamiento

Se ha hecho referencia en diversos sitios de las páginas precedentes a las neuropatías por atrapamiento. Cualquier nervio que pase por un conducto estrecho queda atrapado y sometido a movimiento o presión constantes, fuerzas no aplicables a los nervios en otros sitios. Experimentan engrosamiento notable el epineurio y perineurio, con estrangulación del nervio, y la posibilidad adicional de desmielinización. Se altera de modo gradual la función, en mayor grado la sensitiva que la motora, y los síntomas fluctúan con las actividades y el reposo. Los nervios comprimidos más a menudo son el mediano, cubital, peroneo, tibial y plantar, casi en este orden. Es conveniente recordar los procesos generales que incrementan

las parálisis por presión secundarias a la infiltración del nervio o los tejidos circundantes. Los principales son hipotiroidismo, amiloide, embarazo y proclividad hereditaria a las parálisis por presión.

En el cuadro 46-8 se encuentra una lista de las neuropatías por atrapamiento más frecuentes y las ubicaciones de la compresión. En las monografías de Dawson y colaboradores y de Asbury y Gilliat se hallan descripciones detalladas de estos trastornos.

Causalgia y distrofia simpática refleja

Un resultado desafortunado de la lesión parcial de un nervio periférico es la aparición tardía de dolor intenso en la distribución (aproximada) del nervio afectado. En el capítulo 8, en el contexto de otros síndromes dolorosos, se expone con mayor detalle dicho problema complejo, que consiste en dolor ardoroso llamado *causalgia* y cambios tróficos y autónomos locales, incluidos dentro de la denominación *distrofia simpática refleja*.

Interrupción traumática de los nervios

Es mejor delegar la atención de estas lesiones a los neurocirujanos especializados, si bien varios aspectos atañen al neurólogo. Los avances quirúrgicos permiten la aposición exitosa de los extremos nerviosos dañados. Una recomendación actual es que la sutura terminoterminal de los muñones en término de 72 horas debe reparar el corte limpio y nítido. En casos en los que se encuentra el nervio a través de la exploración o en una lesión roma y extremos rasgados, la mayoría de los cirujanos sugiere acercar los extremos libres a planos del tejido conectivo adyacente e intentar la reparación en dos a cuatro semanas. Sin embargo, casi todas las lesiones son romas y conservan cierta continuidad del nervio. Si dicha continuidad cruza la región traumatizada, y es demostrable por el examen electrofisiológico, no es necesaria la operación. Si no hay mejoría en cuanto a las características clínicas y electrofisiológicas después de varios meses (hasta seis meses para las lesiones del plexo), la reparación quirúrgica puede facilitar una curación limitada.

BIBLIOGRAFÍA

Adams RD, Shahani BT, Young RR: A severe pansensory familial neuropathy. *Trans Am Neurol Assoc* 98:67, 1973.

Alfen N, Van Engelen BG, Reinders JW, et al: The natural history of hereditary neurologic amyotrophy in the Dutch population. Two distinct types? *Brain* 12:718, 2000.

Ali Z, Carroll M, Robertson KP, Fowler CJ: The extent of small fibre sensory neuropathy in diabetics with plantar foot ulceration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:94, 1989.

American Academy of Neurology AIDS Task Force: Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology* 41:617, 1991.

Andrade C, Canijo M, Klein D, Kaelin A: The genetic aspect of the familial amyloidotic polyneuropathy: Portuguese type of paraamyloidosis. *Humangenetik* 7:163, 1969.

Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, et al: Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: A randomized controlled trial. rhNGF Clinical Investigator Group. *JAMA* 284:2215, 2000.

Araki S, Mawatari S, Ohta M, et al: Polyneurotic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol* 18:593, 1968.

Asbury AK, Aldredge H, Hershberg R, et al: Oculomotor palsy in diabetes mellitus. A clinicopathologic study. *Brain* 93:555, 1970.

Asbury AK, Arnason BGW, Adams RD: The inflammatory lesion in acute idiopathic polyneuritis. *Medicine* 48:173, 1969.

Asbury AK, Cornblath DR: Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 27:521, 1990.

Asbury AK, Fields HL: Pain due to peripheral nerve damage: An hypothesis. *Neurology* 34:1587, 1984.

Asbury AK, Gilliat RW (eds): *Peripheral Nerve Disorders*. London, Butterworth, 1984.

Asbury AK, Picard EH, Baringer JR: Sensory perineuritis. *Arch Neurol* 26:302, 1972.

Asbury A, Thomas PK: *Peripheral Nerve Disorders*, 2nd ed. London, Butterworth & Heinemann, 1995.

Asbury A, Victor M, Adams RD: Uremic polyneuropathy. *Arch Neurol* 8:113, 1963.

Austin JH: Observations on the syndrome of hypertrophic neuritis (the hypertrophic interstitial radiculoneuropathies). *Medicine* 35:187, 1956.

Barnhill RL, McDougall AC: Thalidomide: Use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions. *J Am Acad Dermatol* 7:317, 1982.

Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendell JR: Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy: Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic critieria. *Arch Neurol* 46:878, 1989.

Bendixen BH, Younger DS, Hair LS, et al: Cholesterol emboli neuropathy. *Neurology* 42:428, 1992.

Berrier S, Sarazin M, Amarenco P: Vertebral artery dissection presenting as neuralgic amyotrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 72:522, 2002.

Boerkoel CF, Takashima H, Garcia C, et al: Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: Mutation distribution and geno type-phenotype correlation. *Ann Neurol* 51:190, 2002.

Bolton CF: Peripheral neuropathies associated with chronic renal failure. *Can J Neurol Sci* 7:89, 1980.

Bouldin TW, Hall CO, Krigman MR: Pathology of disulfiram neuropathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 6:155, 1980.

Bradley WG, Chad D, Verghese JP, et al: Painful lumbosacral plexopathy, with elevated sedimentation rate: A treatable inflammatory syndrome. *Ann Neurol* 15:457, 1984.

Brady RO, Schiffman R: Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA* 284:2771, 2000.

Brannagan TH, Pradhan A, Heiman-Patterson T, et al: High-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory CIDP. *Neurology* 58:1856, 2002.

Brashear A, Unverzaght FW, Farber MO, et al: Ethylene oxide neurotoxicity: A cluster of 12 nurses with peripheral and central nervous system toxicity. *Neurology* 46:992, 1996.

Brostoff SW, Levit S, Powers JM: Induction of experimental allergic neuritis with a peptide from myelin P_2 basic protein. *Nature* 268:752, 1977.

Brown MJ, Greene DA: Diabetic neuropathy: Pathophysiology and management, in Asbury AK, Gilliat RW (eds): *Peripheral Nerve Disorders*. Boston, Butterworth, 1984, pp 126–153.

Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD: Fabry disease: Impaired autonomic function. *Neurology* 32:498, 1982.

Capasso M, Caporale CM, Pomilio F, et al: Acute motor conduction block neuropathy. Another Guillain-Barré variant. *Neurology* 61:617, 2003.

Cavanaugh NPC, Eames RA, Galvin RJ, et al: Hereditary sensory neuropathy with spastic paraplegia. *Brain* 102:79, 1979.

Chad D, Periser K, Bradley WG, et al: The pathogenesis of cryoglobulinemic neuropathy. *Neurology* 32:725, 1982.

Chalk CH, Dyck PJ: Ischemic neuropathy, in Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 980–989.

Chalk CH, Dyck PJ, Conn DL: Vasculitic neuropathy, in Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 1424–1436.

CHANCE PF, LENSCH MW, LIPE H, et al: Hereditary neuralgic amyotrophy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: Two distinct entities. *Neurology* 44:2253, 1994.

CHIA, L, FERNANDEZ A, LACROIX D, et al: Contribution of nerve biopsy findings to the diagnosis of disabling neuropathy in the elderly. A retrospective review of 100 consecutive patients. *Brain* 119:1091, 1996.

COLLINS MP, PERIQUET MI, MENDELL JR, et al: Nonsystemic vasculitic neuropathy: Insights from a clinical cohort. *Neurology* 61:623, 2003.

CORNBLATH DR, MCARTHUR JC, KENNEDY PGE, et al: Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* 21:32, 1987.

CORSE AM, CHAUDHRY V, CRAWFORD TO, et al: Sensory nerve pathology in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 39:319, 1996.

CROFT PB, WILKINSON M: The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various types of carcinoma. *Brain* 88:427, 1965.

DALAKAS MC: Chronic idiopathic ataxic neuropathy. *Ann Neurol* 19:545, 1986.

DALAKAS MC, ENGEL WK: Chronic relapsing (dysimmune) polyneuropathy: Pathogenesis and treatment. *Ann Neurol* 9:134, 1981.

DALAKAS MC, ENGEL WK: Polyneuropathy with monoclonal gammopathy: Studies of 11 patients. *Ann Neurol* 10:45, 1981.

DALMAU J, GRAUS F, ROSENBAUM MK, POSNER JB: Anti-Hu–associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy: A clinical study of 71 patients. *Medicine* 71:59, 1992.

DAUGHADY WH: Extreme gigantism: Analysis of growth velocity and occurrence of severe peripheral neuropathy with neuropathic joints. *N Engl J Med* 297:1267, 1977.

DAWIDENKOW S: Über die neurotische Muskelatrophie Charcot-Marie: Klinisch-genetische Studien. *Z Neurol* 107:259; 108:344, 1927.

DAWSON DM, HALLETT M, MILLENDER LH: *Entrapment Neuropathies*, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1990.

DEGROOT K, SCHMIDT OK, ARLT AC, et al: Standardized neurologic evaluation of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 58:1215, 2001.

DELANK HW, KOCH G, KOHN G, et al: Familiare amyloid Polyneuropathie typus Wohlwill-Corino Andrade. *Aerztl Forsch* 19:401, 1965.

DENNY-BROWN D: Hereditary sensory radicular neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 14:237, 1951.

DEVINSKY O, FELDMANN E: *Examination of the Cranial and Peripheral Nerves*. New York, Churchill Livingstone, 1988.

DONAGHY M, HAKIN RN, BAMFORD JM, et al: Hereditary sensory neuropathy with neurotrophic keratitis. *Brain* 110:563, 1987.

DREYFUS PM, HAKIM S, ADAMS RD: Diabetic ophthalmoplegia: Report of a case with post-mortem study and comments on vascular supply of human oculomotor nerve. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 77:337, 1957.

DUCHEN LW, ANJORIN A, WATKINS PJ, MACKAY JD: Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 92:301, 1980.

DUCHOWNY M, CAPLAN L, SIBER G: Cytomegalovirus infection of the adult nervous system. *Ann Neurol* 5:458, 1979.

DYCK PJ, BENSTEAD TJ, CONN DL, et al: Nonsystemic vasculitic neuropathy. *Brain* 110:843, 1987.

DYCK PJ, CHANCE P, LEBO R, CARNEY JA: Hereditary motor and sensory neuropathies, in Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 1094–1136.

DYCK PJ, DAUBE J, O'BRIEN P, et al: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *NEngl J Med* 314:461, 1986.

DYCK PJ, KARNES JL, O'BRIEN P, et al: The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. *Ann Neurol* 19:440, 1986.

DYCK PJ, KARNES JL, O'BRIEN P, RIZZA R: Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. *Ann Neurol* 19:425, 1986.

DYCK PJ, KRATZ KM, KARNES JL, et al: The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, and nephropathy, in a population based cohort. *Neurology* 43:817, 1993.

DYCK PJ, LAIS AC, OHTA M, et al: Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 50:621, 1975.

DYCK PJ, LAMBERT EH: Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. *Arch Neurol* 18:603, 1968.

DYCK PJ, LAMBERT EH: Polyneuropathy associated with hypothyroidism. *J Neuropathol Exp Neurol* 29:631, 1970.

DYCK PJ, LOW PA, WINDEBANK AJ, et al: Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *NEngl J Med* 325:1482, 1991.

DYCK PJ, OVIATT KF, LAMBERT EH: Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 10:222, 1981.

DYCK PJ, PRINEAS J, POLLARD J: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, in Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 1498–1517.

DYCK PJB, ENGELSTAD J, NORELL J, DYCK PJ: Microvasculitis in nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy (LSRPN): Similarity to the diabetic variety (DLSRPN). *J Neuropath Exp Neurol* 59:525, 2000.

EAMES RA, LANGE LS: Clinical and pathologic study of ischaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg* 30:215, 1967.

EARL CJ, FULLERTON PM, WAKEFIELD GS, SCHUTTA HS: Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Q J Med* 33:481, 1964.

ECKER AD, WOLTMAN WH: Meralgia paresthetica: A report of one hundred and fifty cases. *JAMA* 110:1650, 1938.

EKBOM KA: Restless legs syndrome. *Neurology* 10:858, 1960.

ENGEL WK, DORMAN JD, LEVY RI, FREDRICKSON DS: Neuropathy in Tangier disease. *Arch Neurol* 17:1, 1967.

ENGLAND AC, DENNY-BROWN D: Severe sensory changes and trophic disorders in peroneal muscular atrophy (Charcot-Marie-Tooth type). *Arch Neurol Psychiatry* 67:1, 1952.

FAGERBERG S-E: Diabetic neuropathy: A clinical and histological study on the significance of vascular affections. *Acta Med Scand* 164(suppl 345):1, 1959.

FALLS HF, JACKSON JH, CAREY JG, et al: Ocular manifestations of hereditary primary systemic amyloidosis. *Arch Ophthalmol* 54:660, 1955.

FARCAS P, AVNUM L, FRISHER S, et al: Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 350:1747, 1997.

FEASBY TE, BURTON SR, HAHN AF: Obstetrical lumbosacral plexus injuries. *Muscle Nerve* 15:937, 1992.

FEASBY TE, GILBERT JJ, BROWN WF, et al: An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 109:1115, 1986.

FISHER CM: An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *NEngl J Med* 255:57, 1956.

FISHER CM, ADAMS RD: Diphtheritic polyneuritis: A pathological study. *J Neuropathol Exp Neurol* 15:243, 1956.

FORRESTER C, LASCELLES RG: Association between polyneuritis and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:864, 1979.

FORSSMAN O, BJORKMAN G, HOLLENDER A, ENGLUND NE: IgM-producing lymphocytes in peripheral nerve in a patient with benign monoclonal gammopathy. *Scand J Haematol* 11:332, 1973.

French Cooperative Group: Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 22:753, 1987.

FUNCK-BRENTANO JL, CUEILLE GF, MAN NK: A defense of the middle molecule hypothesis. *Kidney Int* 13(suppl 8):S31, 1978.

GARCIA-BRAGADO F, BERNANDEZ JM, NAVARRO C, et al: Peripheral neuropathy in essential mixed cryoglobulinemia. *Arch Neurol* 45:1210, 1988.

GARLAND H: Diabetic amyotrophy *BMJ* 2:1287, 1955.

GEIST D, JEPPESEN U, ANDERSEN M, et al: Statins and risk of polyneuropathy: A case control study. *Neurology* 58:1333, 2002.

GOODFELLOW J, FEARN CB, MATTHEWS JM: Iliacus haematoma: A common complication of haemophilia. *J Bone Joint Surg* 49B:748, 1967.

GORSON KC, ALLAM G, ROPPER AH: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without monoclonal gammopathy. *Neurology* 48:321, 1997.

GORSON KC, ROPPER AH: Idiopathic distal small fiber neuropathy. *Acta Neurol Scand* 92:376, 1995.

GORSON KC, ROPPER AH: Axonal neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Neurosur Psychiatry* 63:21 63, 1997.

GORSON KC, ROPPER AH: Positive salivary gland biopsy, Sjögren syndrome and neuropathy: Clinical implications. *Muscle Nerve* 28:553, 2003.

GORSON KC, ROPPER AH, CLARK BD, et al: Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a. *Neurology* 50:84, 1998.

GORSON KC, ROPPER AH, MUREILLO M, BLAIR R: Prospective evaluation of MRI lumbosacral root enhancement in acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 47:813, 1996.

GORSON KC, ROPPER AH, WEINBERG DH: Upper limb predominant, multifocal inflammatory demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve* 22: 758, 1999.

GORSON KC, ROPPER AH, WEINBERG DH, WEINSTEIN R: Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve* 24:778, 2001.

GORSON KC, SCHOTT C, RAND WM, et al: Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: A placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:251, 1999.

GORSON KC, SKINNER M: Case records of the Massachusetts General Hospital. 9-2001. *N Engl J Med* 344:917, 2001.

GOSSELIN S, KYLE RA, DYCK PJ: Neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Neurol* 30:54, 1991.

GRANT I, HUNDER GG, HOMBURGER HA, DYCK PJ: Peripheral neuropathy associated with sicca complex. *Neurology* 48:855, 1997.

GRIFFIN JW, CORNBLATH DR, ALEXANDER B, et al: Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 27:304, 1990.

GRIFFIN JW, LI CY, HO TW, et al: Guillain-Barré syndrome in northern China: The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 118:577, 1995.

GUARANTORS OF BRAIN: *Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System*, 2nd ed. London, Baillière-Tindall, 1986.

GUILLAIN-BARRÉ STUDY GROUP: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 35:1096, 1985.

HADJIVASSILIOU M, CHATTOPADHYAY AK, DAVIES-JONES GA, et al: Neuromuscular disorder as presenting feature of coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:770, 1997.

HAFER-MACKO CE, SHEIKH KA, LI CY, et al: Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 39:625, 1996.

HAHN AF, BOLTON CF, PILLAY N, et al: Plasma exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 119:1055, 1996.

HAHN AF, BOLTON CF, ZOCHODNE D, FEASBY TE: Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 119:1067, 1996.

HARDING AE, THOMAS PK: The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy: Types I and II. *Brain* 103:259, 1980.

HARDING AE, THOMAS PK: Peroneal muscular atrophy with pyramidal features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:168, 1984.

HART ZH, HOFFMAN W, WINBAUM E: Polyneuropathy, alopecia areata, and chronic lymphocytic thyroiditis. *Neurology* 29:106, 1979.

HARTUNG H-P, REINERS K, SCHMIDT B, et al: Serum interleukin-2 concentrations in Guillain-Barré syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyneuropathy: Comparison with other neurological diseases of presumed immunopathogenesis. *Ann Neurol* 30:48, 1991.

HARTUNG H-P, STOLL G, TOYKA KV: Immune reactions in the peripheral nervous system, in Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 418–444.

HAYMAKER W, KERNOHAN JW: The Landry-Guillain-Barré syndrome: Clinicopathologic report of fifty fatal cases and critique of the literature. *Medicine* 28:59, 1949.

HENSON RA, URICH H: *Cancer and the Nervous System*. Oxford, Blackwell, 1982, pp 368–405.

HERLENIUS G, WILCZEK HE, LARSSON M, et al: Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: Results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 77:64, 2004.

HOITSMA E, MARZINIAK M, FABER GC, et al: Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 359:2085, 2002.

HONOVAR M, THARAKAN JK, HUGHES RAC, et al: A clinico-pathological study of Guillain-Barré syndrome: Nine cases and literature review. *Brain* 114:1245, 1991.

HOOGENDIJK JE, HENSELS GW, GABREEL S, et al: De novo mutation in hereditary motor and sensory neuropathy, type 1. *Lancet* 339:1081, 1992.

HORWICH MS, CHO L, PORRO RS, POSNER JB: Subacute sensory neuropathy: A remote effect of carcinoma. *Ann Neurol* 2:7, 1977.

HUGHES RAC: *Guillain–Barré Syndrome*. London, Springer–Verlag, 1990.

HUGHES RAC: Ineffectiveness of high-dose intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 338:1142, 1991.

HUGHES R, SANDERS E, HALL S, et al: Subacute idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 49:612, 1992.

IKEDA S-I, HANYU N, HONGO M, et al: Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy: Clinicopathological study of 65 Japanese patients. *Brain* 110:315, 1987.

ILLA I, GRAUS F, FERRER I, ENRIQUEZ J: Sensory neuropathy as the initial manifestation of primary biliary cirrhosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:1307, 1989.

ILLA I, ROJAS R, GALLARDO E, et al: Chronic idiopathic sensory ataxic neuropathy: Immunological aspects of a series of 17 patients. *Rev Neurol* 157:517, 2001.

ISMAEL SS, AMARENCO G, BAYLE B, KERDRAON J: Postpartum lumbosacral plexopathy limited to autonomic and perineal manifestations: Clinical and electrophysiologic study of 19 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:771, 2000.

JANKOVIC J, VAN DER LINDEN C: Dystonia and tremor induced by peripheral trauma: Predisposing factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 1512, 1988.

JARADEH S, DYCK PJ: Hereditary motor sensory neuropathy with treatable extrapyramidal features. *Arch Neurol* 49:175, 1992.

JEANNET PY, WATTS GD, BIRD TD, CHANCE PF: Craniofacial and cutaneous findings expand the phenotype of hereditary neuralgic amyotrophy. *Neurology* 57:1963, 2001.

JOHNSON PC, DOLL SC, CROMEY DW: Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 19:450, 1986.

KAHN P: Anderson-Fabry disease: A histopathological study of three cases with observations on the mechanism of production of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36:1053, 1973.

KAHN SN, RICHES PG, KOHN J: Paraproteinemia in neurological disease: Incidence, association and classification of monoclonal immunoglobulins. *J Clin Pathol* 33:617, 1980.

KALTRIEDER HB, TALAL N: The neuropathy of Sjögren's syndrome: Trigeminal nerve involvement. *Ann Intern Med* 70:751, 1961.

KANTARJIAN AD, DEJONG RN: Familial primary amyloidosis with nervous system involvement. *Neurology* 3:399, 1953.

KAPLAN JG, ROSENBERG R, REINITZ E, et al: Invited review: Peripheral neuropathy in Sjögren's syndrome. *Muscle Nerve* 13:573, 1990.

KATIRJI MB, WILBOURN AJ: Common peroneal mononeuropathy: A clinical and electrophysiologic study of 116 lesions. *Neurology* 38:1723, 1988.

KELLY JJ, ADELMAN LS, BERKMAN E, BHAN I: Polyneuropathies associated with IgM monoclonal gammopathies. *Arch Neurol* 45:1355, 1988.

KEMLER MA, BAREUDSE GA, VAN KLEEF M, et al: Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 343:618, 2000.

KENNETT RP, HARDING AE: Peripheral neuropathy associated with the sicca syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:90, 1986.

KERNOHAN JW, WOLTMAN HW: Amyloid neuritis. *Arch Neurol Psychiatry* 47:132, 1942.

KIKTA DG, BREUER AC, WILBOURN AJ: Thoracic root pain in diabetes: The spectrum of clinical and electromyographic findings. *Ann Neurol* 11: 80, 1982.

KING R: *Atlas of Peripheral Nerve Pathology*, London, Arnold, 1999.

KISSEL JT: Vasculitis of the peripheral nervous system. *Semin Neurol* 14: 361, 1994.

KLEIN CM, VERNINO S, LENNON VA, et al: The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. *Arch Neurol* 53:752, 2003.

KORI SH, FOLEY KM, POSNER JB: Brachial plexus lesions in patients with cancer: 100 cases. *Neurology* 31:45, 1981.

KOSKI CL, GRATZ E, SUTHERLAND J, et al: Clinical correlation with antiperipheral nerve myelin antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 19:573, 1986.

KREMER M, GILLIATT RW, GOLDING JSR, WILSON TG: Acroparaesthesiae in the carpal-tunnel syndrome. *Lancet* 2:590, 1953.

KYLE RA, BAYRD ED: Amyloidosis: Review of 236 cases. *Medicine* 54: 271, 1975.

KYLE RA, DYCK PJ: Amyloidosis and neuropathy, in Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 1294–1309.

LACHMANN HJ, CHIN B, BOOTH DR, et al: Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 346:1786, 2002.

LAFITTE C: Manifestations neurologique du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Rev Neurol* 154:658, 1998.

LATOV N, GROSS RB, KASTELMAN J, et al: Complement-fixing antiperipheral nerve myelin antibodies in patients with inflammatory polyneuritis and with polyneuropathy and paraproteinemias. *Neurology* 31:1530, 1981.

LAYZER RB: *Neuromuscular Manifestations of Systemic Disease: Contemporary Neurology Series*, vol 25. Philadelphia, Davis, 1984.

LEDERMAN RJ, WILBOURN AJ: Brachial plexopathy: Recurrent cancer or radiation? *Neurology* 34:1331, 1984.

LEDERMAN RJ, WILBOURN AJ: Postpartum neuralgic amyotrophy. *Neurology* 47:1213, 1996.

LEGER JM, BOUCHE P, CERVERA P, HAUW JJ: Primary Sjögren syndrome in chronic polyneuropathy presenting in middle or old age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:1276, 1995.

LEWIS RA, SUMNER AJ, BROWN MJ, ASBURY AK: Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 32:958, 1982.

LEWIS T, PICKERING GW: Circulatory changes in the fingers in some diseases of the nervous system with special reference to the digital atrophy of peripheral nerve lesions. *Clin Sci* 2:149, 1936.

LHERMITTE F, FRITEL D, CAMBIER J, et al: Polynevrites au cours de traitements par la nitrofurantoine. *Presse Med* 71:767, 1963.

LHOTE F, COHEN P, GENEREAU T, et al: Microscopic polyangiitis: Clinical aspects and treatment. *Ann Med Intern* 147:165, 1996.

LOGGIGIAN EL, KAPLAN RF, STEERE AC: Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 323:1438, 1990.

LOGINA I, DONAGHY M: Diphtheritic polyneuropathy: A clinical study and comparison with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:433, 1999.

LOW PA, DYCK PJ, LAMBERT EH: Acute panautonomic neuropathy. *Ann Neurol* 13:412, 1983.

LUOSTARINEN L, HIMANEN S-L, LUOSTARINEN M, et al: Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:490, 2003.

MADRID R, BRADLEY WG: The pathology of neuropathies with focal thickening of the myelin sheath (tomaculous neuropathy). *J Neurol Sci* 25:415, 1975.

MAGEE KR, DEJONG RN: Paralytic brachial neuritis. *JAMA* 174:1258, 1960.

MARQUEZ S, TURLEY JJ, PETERS WJ: Neuropathy in burn patients. *Brain* 116:471, 1993.

MATTHEWS WB, ESIRI M: The migrant sensory neuritis of Wartenberg. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:1, 1983.

MATTHEWS WB, SQUIER MV: Sensory perineuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:473, 1988.

MCCOMBE PA, MCLEOD JG, POLLARD JD, et al: Peripheral sensorimotor and autonomic polyneuropathy associated with systemic lupus erythematosus. *Brain* 110:533, 1987.

MCCOMBE PA, POLLARD JD, MCLEOD JG: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 111:1617, 1987.

MCGONAGLE TK, LEVINE SR, DONOFRIO PD, ALBERS JW: Spectrum of patients with EMG features of polyradiculopathy without neuropathy. *Muscle Nerve* 13:63, 1990.

MCKHANN GM, GRIFFIN JW, CORNBLATH DR, et al: Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: Analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 23:347, 1988.

MELLGREN SI, CONN DL, STEVENS JC, DYCK PJ: Peripheral neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 39:390, 1989.

MENDELL JR, SAHENK Z: Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med* 348: 1243, 2003.

MERETOJA J: Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms: A previously unrecognized heritable syndrome. *Ann Clin Res* 1:314, 1969.

MOORE PM, HARLEY JB, FAUCI AS: Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 102:109, 1985.

MOULINGIER A, AUTHIER F-J, BAUDRIMONT M, et al: Peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus-infected patients with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Ann Neurol* 41:438, 1997.

NATHAN PW: Painful legs and moving toes: Evidence on the site of the lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41:934, 1978.

NEUMANN M: Neurological multisystem manifestation in multiple symmetric lipomatosis: A clinical and electrophysiologic study. *Muscle Nerve* 18:693, 1995.

OH S: Paraneoplastic vasculitis of the peripheral nervous system. *Neurologic Clinics* 15:849, 1997.

OHNISHI A, DYCK PJ: Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. *Arch Neurol* 31:120, 1974.

ONGERBOER DE VISSER BW, FELTKAMP-VROOM TM, FELTKAMP CA: Sural nerve immune deposits in polyneuropathy as a remote effect of malignancy. *Ann Neurol* 14:261, 1983.

OSTERMAN PO, FAGIUS J, SAFWENBERG J, et al: Early relapses after plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 2:1161, 1986.

PALLIS CA, SCOTT JT: Peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1:1141, 1965.

PARSONAGE MJ, TURNER JWA: Neuralgic amyotrophy: The shoulder girdle syndrome. *Lancet* 1:973, 1948.

PASCOE MK, LOW PA, WINDEBANK AJ, LITCHY WJ: Subacute diabetic proximal neuropathy. *Mayo Clin Proc* 72:1123, 1997.

PERIQUET MI, NOVAK V, COLLINS MP, et al: Painful sensory neuropathy: Prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 52:1641, 1999.

PESTRONK A, CHAUDHRY V, FELDMAN EL, et al: Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titers of antiglycolipid antibodies. *Ann Neurol* 27:316, 1990.

PHILLIPS LH: Familial long thoracic nerve palsy: A manifestation of brachial plexus neuropathy. *Neurology* 36:1251, 1986.

PICKETT JBE, LAYZER RB, LEVIN SR, et al: Neuromuscular complications of acromegaly. *Neurology* 25:638, 1975.

PLANTÉ-BORDENEUVE V, GUICHON-MANTEL A, LACROIX C, et al: The Roussy-Lévy family: from the original description to the gene. *Ann Neurol* 46:770, 1999.

PRINEAS JW, MCLEOD JG: Chronic relapsing polyneuritis. *J Neurol Sci* 27:427, 1976.

RAFF MC, SANGALANG V, ASBURY AK: Ischemic mononeuropathy multiplex associated with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 18:487, 1968.

RECHTHAND E, CORNBLATH DR, STERN BJ, MEYERHOFF JO: Chronic demyelinating polyneuropathy in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 34:1375, 1984.

REFSUM S: Heredopathia atactica polyneuritiformis: A familial syndrome not hitherto described. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 38:1, 1946.

ROBSON JS: Uraemic neuropathy, in Robertson RF (ed): *Some Aspects of Neurology*. Edinburgh, Royal College of Physicians, 1968, pp 74–84.

ROGERS LR, BORKOWSKI JW, ALBERS KH, et al: Obturator mononeuropathy caused by pelvic cancer: Six cases. *Neurology* 43:1489, 1993.

ROMERO CE, JACOBS BJ, ROPPER AH: Clinical characteristics of a mild sensory-fasciculatory syndrome. *Neurology* 62(suppl 5):A519, 2004.

ROPPER AH: Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 43:1150, 1986.

ROPPER AH: Severe acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 36:429, 1986.

ROPPER AH: The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 326:1130, 1992.

ROPPER AH: Accelerated neuropathy of renal failure. *Arch Neurol* 50:536, 1993.

ROPPER AH: Further regional variants of acute immune polyneuropathy. *Arch Neurol* 51:671, 1994.

ROPPER AH: Chronic demyelinating polyneuropathy: Improvement after sepsis. *Neurology* 46:848, 1996.

ROPPER AH, GORSON KC: Neuropathies associated with paraproteinemias. *N Engl J Med* 338:1601, 1998.

ROPPER AH, KEHNE SM: Guillain-Barré syndrome: Management of respiratory failure. *Neurology* 35:1662, 1985.

ROPPER AH, MARMAROU A: Mechanism of pseudotumor in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 41:259, 1984.

ROPPER AH, WIJDICK EFM, TRUAX BT: *Guillain-Barré Syndrome*. Philadelphia, Davis, 1991.

ROWLAND LP, DEFENDINI R, SHEMAN W, et al: Macroglobulinemia with peripheral neuropathy simulating motor neuron diseases. *Ann Neurol* 11: 532, 1982.

RUKAVINA JG, BLOCK WD, JACKSON CE, et al: Primary systemic amyloidosis: A review and an experimental genetic and clinical study of 29 cases with particular emphasis on the familial form. *Medicine* 35:239, 1956.

SABIN TD: Temperature-linked sensory loss: A unique pattern in leprosy. *Arch Neurol* 20:257, 1969.

SAID G: Perhexiline neuropathy: A clinicopathologic study. *Ann Neurol* 3: 259, 1978.

SAID G: Vasculitic neuropathy, in Hartung HP (ed), *Peripheral Neuropathies: Balliére's Clinical Neurology*, part I, vol 4. London, Balliére Tindall, 1995, pp 489–503.

SAID G, ELGRABLY F, LACROIX C, et al: Painful proximal diabetic neuropathy: Inflammatory nerve lesions and spontaneous favorable outcome. *Ann Neurol* 41:762, 1997.

SAID G, LACROIX C, LOZERAM P, et al: Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain* 126:376, 2003.

SAID G, LACROIX C, PLANTO-BORDENEVUE U, et al: Nerve granulomas and vasculitis in sarcoid peripheral neuropathy. *Brain* 125:264, 2002.

SAID G, SLAMA G, SELVA J: Progressive centripetal degeneration of axons in small fiber type diabetic polyneuropathy: A clinical and pathological study. *Brain* 106:791, 1983.

SAMANTA A, BURDEN AC: Painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1:348, 1985.

SANDRONI P, VERNINO S, KLEIN CM, et al: Idiopathic autonomic neuropathy. Comparison of cases seropositive and seronegative for ganglionic acetylcholine receptor antibody. *Arch Neurol* 61:44, 2004.

SARAIVA MJM, COSTA PP, GOODMAN DS: Genetic expression of a transthyretin mutation in typical and late-onset Portuguese families with familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurology* 36:1413, 1986.

SCHAUMBURG HH, BERGER AR, THOMAS PK: *Disorders of Peripheral Nerves*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1992.

SCHAUMBURG HH, KAPLAN J,WINDEBANK A, et al: Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 309:445, 1983.

SHAHANI BT, YOUNG RR, ADAMS RD: Neuropathic tremor: Evidence on the site of the lesion. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 34:800, 1973.

SIMMONS Z, ALBERS JW, BROMBERG MB, FELDMAN EL: Long-term follow-up of patients with chronic demyelinating polyradiculoneuropathy without and with monoclonal gammopathy. *Brain* 118:359, 1995.

SIMOVIC D, GORSON KC, ROPPER AH: Comparison of IgM-MGUS and IgG-MGUS polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 97:194, 1998.

SKJELDAL OH, NYBERG-HANSEN R, STOKKE O: Neurological disorders and phytanic acid metabolism. *Acta Neurol Scand* 78:324, 1988.

SMITH IS, KAHN SN, LACEY BW, et al: Chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinemia. *Brain* 106:169, 1983.

SORENSON EJ, SIMA AAF, BLAIVAS M, et al: Clinical features of perineuritis. *Muscle Nerve* 20:1153, 1997.

SPECKS U, WHEATLEY CL, MCDONALD TJ, et al: Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 64:28, 1989.

SPENCER PS, SCHAUMBURG HH, LUDOLPH AC (eds): *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. New York, Oxford University Press, 1999.

SPILLANE JW, NATHAN PW, KELLY RE, MARSDEN CD: Painful legs and moving toes. *Brain* 94:541, 1971.

STAUNTON H, DERVAN P, KALE R, et al: Hereditary amyloid polyneuropathy in northwest Ireland. *Brain* 110:1231, 1987.

STERMAN AB, SCHAUMBERG HH, ASBURY AK: The acute sensory neuropathy syndrome: A distinct clinical entity. *Ann Neurol* 7:354, 1980.

STEVENS JC: The electrodiagnosis of the carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 12:99, 1987.

STEWART BM: The hypertrophic neuropathy of acromegaly: A rare neuropathy associated with acromegaly. *Arch Neurol* 14:107, 1966.

STOLL BA, ANDREWS JT: Radiation induced peripheral neuropathy. *BMJ* 1:834, 1966.

SUAREZ CM, FEALY RD, CAMILLERI M, LOW PA: Idiopathic autonomic neuropathy. Clinical, neurophysiologic, and follow-up studies on 27 patients. *Neurology* 44:1675, 1994.

SUAREZ GA, GIANNINI C, BOSCH EP, et al: Immune brachial plexus neuropathy: Suggestive evidence for inflammatory-immune pathogenesis. *Neurology* 46:559, 1996.

SUMNER CJ, SHETH S, GRIFFIN JW, et al: The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 60:108, 2003.

SUN SF, STEIB EW: Diabetic thoracoabdominal neuropathy: Clinical and electrodiagnostic features. *Ann Neurol* 9:75, 1981.

SWANSON AG, BUCHAN GC, ALVORD EC JR: Anatomic changes in congenital insensitivity to pain: Absence of small primary sensory neurons in ganglia, roots and Lissauer's tract. *Arch Neurol* 12:12, 1965.

SYMONDS CP, SHAW ME: Familial clawfoot with absent tendon jerks: A "forme-fruste" of the Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 49:387, 1926.

TAYLOR RA: Heredofamilial mononeuritis multiplex with brachial predilection. *Brain* 83:113, 1960.

THÉVENARD A: L'Acropathie ulcero-mutilante familiale. *Rev Neurol* 74: 193, 1942.

THOMAS JE, CASCINO TL, EARLE JD: Differential diagnosis between radiation and tumor plexopathy of the pelvis. *Neurology* 35:1, 1985.

THOMAS PK, ORMEROD IE: Hereditary neurologic amyotrophy associated with a relapsing multifocal sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 56:107, 1993.

THOMAS PK, TOMLINSON DR: Diabetic and hypoglycemic neuropathy, in Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 1219–1250.

THOMAS PK, WILLISON JH: Paraproteinemic neuropathy, in McLeod JG (ed): *Inflammatory Neuropathies: Bailliére's Clinical Neurology*, vol 3. London, Bailliére-Tindall, 1994, p 129.

TRIGGS WJ, CROS D, GOMINAK SC, et al: Motor nerve inexcitability in Guillain-Barré syndrome. *Brain* 115:1291, 1992.

TSAIRIS P, DYCK PJ, MULDER DW: Natural history of brachial plexus neuropathy: Report on 99 cases. *Arch Neurol* 27:109, 1972.

TUCK RR, MCLEOD JG: Retinitis pigmentosa, ataxia, and peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:206, 1983.

UCHUYA M, GRAUS F, VEGA F, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:388, 1996.

UNCINI A, SABATELLI M, MIGNOGNA T, et al: Chronic progressive steroid responsive axonal polyneuropathy: A CIDP variant or a primary axonal disorder. *Muscle Nerve* 19:365, 1996.

VALLAT JM, DEMASCAREL A, BORDESSOULE D, et al: Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies C13 cases. *Brain* 118: 1233, 1995.

VAN ALLEN MW, FROHLICH JA, DAVIS JR: Inherited predisposition to generalized amyloidosis. *Neurology* 19:10, 1969.

VAN BUCHEM FSP, POL G, DE GIER J, et al: Congenital b-lipoprotein deficiency. *Am J Med* 40:794, 1966.

VAN DER MECHÉ FGA, SCHMITZ PIM, AND THE DUTCH GUILLAIN BARRÉ STUDY GROUP: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 326:1123, 1992.

VERHALLE D, LÖFGREN A, NELIS E, et al: Deletion in the CMT1A locus on chromosome 17 p11.2 in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Ann Neurol* 35:704, 1994.

VERMUELEN M, VANOERS MH: Successful autologous stem cell transplantation in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 72:127, 2002.

VISSER LH, VAN DER MECHÉ FGA, VAN DOORN PA, et al: Guillain-Barré syndrome without sensory loss (acute motor neuropathy). *Brain* 118:841, 1995.

VUCIC S, KENNERSON M, ZHU D, et al: CMT with pyramidal features. *Neurolog* 60:696, 2003.

WAKSMAN BH, ADAMS RD: Allergic neuritis: An experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. *J Exp Med* 102:213, 1955.

WALDENSTROM J: The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Am J Med* 22:758, 1957.

WARTENBERG R: *Neuritis, Sensory Neuritis, and Neuralgia*. New York, Oxford University Press, 1958, pp 233–247.

WEINBERG DH, SIMOVIC D, ROPPER AH, ISNER J: Chronic Ischemic monomelic neuropathy. *Neurology* 57:1008, 2001.

WEINSHILBOUM RM, AXELROD J: Reduced plasma dopamine-hydroxylase activity in familial dysautonomia. *N Engl J Med* 285:938, 1971.

WILLIAMS IR, MAYER RF: Subacute proximal diabetic neuropathy. *Neurology* 26:108, 1976.

WINDEBANK AJ, BLEXRUD MO, DYCK PJ, et al: The syndrome of acute sensory neuropathy: Clinical features and electrophysiologic and pathologic changes. *Neurology* 40:584, 1990.

WINDEBANK AJ, BONKOVSKY HL: Porphyric neuropathy, in Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 1161–1168.

WULFF CH, HANSEN K, STRANGE P, TROJABORG W: Multiple mononeuritis and radiculitis with erythema, pain, elevated CSF protein, and pleocytosis: Bannwarth's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46: 485, 1983.

YEUNG KB, THOMAS PK, KING RHM, et al: The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM and IgA paraproteinemias. *J Neurol* 238:383, 1991.

YOUNG RR, ASBURY AK, CORBETT JL, ADAMS RD: Pure pan-dysautonomia with recovery. *Brain* 98:613, 1975.

ZOCHODNE DW, BOLTON CF, WELLS GA: Critical illness polyneuropathy: A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 110:819, 1987.

ZUNIGA G, ROPPER AH, FRANK J: Sarcoid peripheral neuropathy. *Neurology* 41:1558, 1991.

CAPÍTULO 47

ENFERMEDADES DE LOS NERVIOS CRANEALES

Los nervios craneales son susceptibles a diversas enfermedades particulares; dado que varias de ellas nunca afectan los nervios periféricos espinales, deben considerarse por separado. Algunas de esas patologías se mencionaron antes: por ejemplo, trastornos del olfato, en el capítulo 12; de la visión y músculos extraoculares, en los capítulos 13 y 14; de la función coclear y vestibular, en el capítulo 15, y dolor craneofacial, en el capítulo 10. Aún falta describir los trastornos del nervio facial y de los nervios craneales más inferiores (glosofaríngeo a hipogloso), así como ciertos aspectos de las alteraciones de la función del nervio trigémino. Son ésos los temas que se consideran a continuación.

Nervio trigémino

Consideraciones anatómicas Este nervio (fig. 47-1) es un nervio mixto, sensitivo y motor. Conduce los impulsos sensitivos desde la mayor parte de la cara y la cabeza; desde las mucosas de nariz, boca y senos paranasales, y desde la córnea y la conjuntiva. También inerva la duramadre de las fosas craneales anterior y media. Los cuerpos celulares de la parte sensitiva del nervio se encuentran en el ganglio de Gasser, o semilunar. Éste, el ganglio sensitivo de mayor tamaño en el ser humano, se localiza en la porción medial de la fosa craneal media en la base del cráneo. Los axones centrales de las células ganglionares constituyen la raíz sensitiva. Esas fibras se dividen en ramas corta ascendente y larga descendente al entrar en la parte media del puente. La primera se relaciona sobre todo con el sentido del tacto y la presión ligera, y hace sinapsis con neuronas de segundo orden en el núcleo sensitivo principal. Las fibras aferentes propioceptivas de los músculos faciales y maseteros terminan en el núcleo mesencefálico. Las fibras que median la sensación de dolor y temperatura no entran en estos núcleos sino que forman las ramas descendentes largas del fascículo trigémino espinal. Esta vía, que contiene fibras facilitadoras e inhibitorias junto con su núcleo, va de la unión del puente y el bulbo raquídeo hasta los segmentos más altos (C2 o C3) de la médula (como lo atestigua el alivio del dolor facial después de seccionar fascículos bulbares del trigémino). El núcleo espinal es una continuación del fascículo espinal de Lissauer y la sustancia gelatinosa; el núcleo sensitivo principal es una continuación del núcleo del lemnisco medial. Desde todas las partes de los núcleos sensitivos y espinales principales cruzan fibras de segundo orden hacia el lado opuesto y ascienden hasta el tálamo; se sitúan en la parte más medial del fascículo espinotalámico y en la parte lateral del lemnisco medial. El conjunto de estos sistemas de fibras se denomina *fascículo trigeminotalámico*. Además, las neuronas trigeminianas secundarias se proyectan hacia los núcleos facial e hipogloso en ambos lados, los núcleos salivatorios, los núcleos cuneiformes de los segmentos cervicales superiores y otros núcleos de los nervios craneales. Los núcleos trigéminos sensitivos y espinales principales reciben fibras de la formación reticular, el tálamo, el núcleo del fascículo solitario y la corteza sensitiva.

Las ramas periféricas del ganglio de Gasser forman las tres divisiones sensitivas del nervio. La primera (oftálmica) pasa por la fisura orbitaria superior; la segunda (maxilar) deja la fosa media a través del agujero redondo, y la tercera (mandibular), por el agujero oval.

La porción motora del trigémino, que inerva los músculos masetero y pterigoideo, se origina en el núcleo motor del trigémino en la parte media del puente; las fibras de salida pasan por debajo del ganglio de Gasser y se incorporan en el nervio mandibular. Los músculos masetero y pterigoideo se utilizan para la masticación y participan en diversos reflejos del tallo cerebral, de los cuales el mejor conocido es el reflejo del maxilar inferior. Golpear la barbilla con los músculos masticadores relajados estimula vías aferentes propioceptivas que terminan en el núcleo mesencefálico del tallo cerebral, el cual envía colaterales al núcleo motor del trigémino y hace que los maseteros se contraigan. Este reflejo se intensifica en caso de parálisis bulbar espástica (seudobulbar). Otro reflejo pontino que utiliza los nervios aferentes del trigémino es el reflejo del parpadeo. Golpear la ceja o el puente de la nariz produce activación completa y bilateral del parpadeo de los músculos orbiculares de los ojos (nervios eferentes faciales), al igual que tocar los párpados y la córnea (reflejo corneal).

A causa de su distribución anatómica amplia, es poco frecuente que se observe interrupción completa de las fibras motoras o sensitivas del nervio trigémino. Por el contrario, es común el ataque parcial del nervio trigémino, sobre todo en su porción sensitiva, cuyos síntomas principales son insensibilidad y dolor. En los cuadros 47-1, 31-4 y 34-3 se señalan los principales síndromes de pares craneales, un síndrome del tallo encefálico que afecta el quinto par craneal y los síndromes de dicho tallo relacionados con accidente cerebrovascular, respectivamente.

Enfermedades que afectan el trigémino Una variedad de enfermedades puede afectar las ramas periféricas del nervio trigémino, el ganglio de Gasser (semilunar) y las raíces (sensitivas y motoras). Hughes describió de manera extraordinaria todos esos elementos. En el capítulo 10 se expone la participación del nervio en la patogenia de la migraña.

Neuralgia del trigémino (véase también pág. 161) El trastorno más frecuente y al mismo tiempo el más ininteligible desde el punto de vista de las bases patológicas, es la *neuralgia del trigémino* (*tic doloroso*), que también se discute en el capítulo 10. Este trastorno se conoce desde la antigüedad; lo describieron Arateo en el primer siglo antes de Cristo, John Locke en 1677, Nicolaus André en 1756 y John Fothergill en 1776 (de acuerdo con Katusic y col.). La tasa de incidencia global para ambos sexos es de 4.3 por 100 000 personas por año, pero es más alta en mujeres que en varones (con una proporción de 3:2) y mucho más frecuente en ancianos. La edad media de inicio es de 52 a 58 años en el caso de la forma idiopática, y de 30 a 35 años para la forma sintomática, esta última causada por enfermedades traumáticas o vasculares, neoplásicas y desmielinizantes. A partir de las investigaciones de Jannetta, en el último decenio se logra advertir que una fracción de los casos proviene de la compresión de las raicillas del nervio trigémino por ramas finas del tronco (arteria) basilar que origina desmielinización de la raíz proximal de ese tronco (véase Love y Coakham).

Los signos característicos son el carácter paroxístico facial, ataque unilateral y tendencia a abarcar la segunda y tercera ramas del trigémino, intensidad que causa gesticulación o contracción de la cara (tic), presencia de un punto "gatillo" o desencadenante, falta de déficit sensitivo o motor demostrable y respuesta en más de

la mitad de los casos a carbamacepina, fenilhidantoína y fármacos similares. No suele ser difícil el diagnóstico de "neuralgia idiopática" del trigémino ni su diferenciación de otras formas del dolor facial intermitente que se describen más adelante, como tampoco de la cefalea en racimos, neuralgia de piezas dentales, dolor temporomandibular y dolor facial atípico, en particular si hay un punto gatillo y faltan signos demostrables de ataque sensitivo o motor. Sin descubrimiento quirúrgico es difícil diagnosticar la forma compresiva vascular, que aún se incluye en la categoría de idiopática. El tratamiento de la neuralgia del trigémino se expone en la página 163.

En casos raros la neuralgia del trigémino va precedida o acompañada de espasmo hemifacial, combinación que Cushing denominó *tic convulsivo*. Éste a menudo indica un tumor (colesteatoma), una dilatación aneurismática de la arteria basilar o una malformación arteriovenosa que comprime los nervios trigémino y facial. En esos estados patológicos pueden combinarse neuralgia del trigémino y del glosofaríngeo (dolor en la región amigdalina, página 163 y otras), pero dichos trastornos son más bien idiopáticos.

Neuropatías y neuritis del trigémino Entre los trastornos que lesionan las ramas del trigémino, quizá las lesiones y fracturas de huesos de cara y cráneo son las más frecuentes, aunque a menudo esos casos no son atendidos por neurólogos. Las ramas más superficiales —supratroclear, supraorbitaria e infraorbitaria— suelen ser las afectadas. La pérdida de la sensibilidad se presenta desde el momento de la lesión y la regeneración parcial puede acompañarse de dolor constante, que a menudo demanda bloqueo y sección del nervio.

De las enfermedades inflamatorias e infecciosas que afectan los nervios trigéminos o ganglios, el primer lugar lo ocupa el *herpes-zoster* (páginas 163 y 642). El dolor persistente después de la infección herpética en el quinto par es un problema grave porque no mejora con ningún tipo de tratamiento. El tema se expone en el capítulo 10. El *virus de herpes simple* se ha aislado del ganglio, incluso en la mitad de los fragmentos de necropsia corriente, pero casi en todos los pacientes se vincula sólo con lesiones de la piel y los labios. Las infecciones y la osteomielitis del oído medio en la punta del peñasco pueden propagarse al ganglio y la raíz y afectar el sexto par craneal (*síndrome de Gradenigo*). Aún hace falta dilucidar si la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) interviene en la infección del quinto par (como lo hace con la del séptimo), aunque sí se sabe que en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) hay reactivación del virus latente de herpes-zoster.

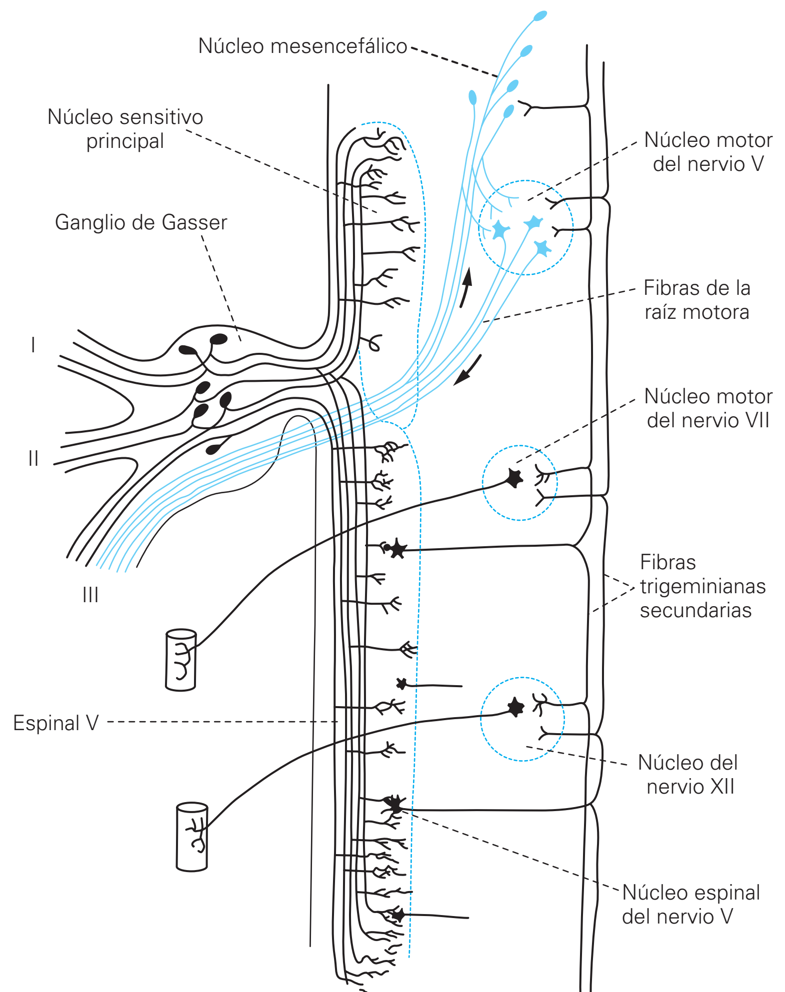


Figura 47-1. Esquema de los núcleos trigéminos y de algunos de los arcos reflejos trigéminos. I, división oftálmica; II, división maxilar superior; III, división maxilar inferior. (Con autorización de Ramón y Cajal S: *La textura del sistema nervista del hombre y los vertebrados*, Madrid, Moya, adaptado por Carpenter MB, Sutin J: *Human Neuroanatomy*, 8th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982.)

La raíz del trigémino puede ser comprimida o invadida por meningiomas intracraneales, neuromas del nervio acústico y del trigémino (fig. 47-2), colesteatomas, cordomas y ramas flexuosas del tronco basilar. Los tumores de los senos paranasales y la enfermedad maligna metastásica también pueden afectar el nervio y producir dolor y pérdida progresiva de la sensibilidad. La división oftálmica del trigémino puede afectarse en la pared del seno cavernoso en combinación con los nervios craneales oculomotor, troclear y abductor a causa de una diversidad de procesos, incluso trombosis del seno cavernoso. Es posible que los tumores del hueso esfenoides (mieloma, carcinoma metastásico, carcinoma de células escamosas y linfoepitelioma de la nasofaringe) abarquen las ramas del nervio trigémino en sus orificios de entrada o salida. También es posible que las raíces de un tercer molar impactado (muela del juicio) compriman la división mandibular. En diversas ocasiones los autores identificaron entumecimiento del mentón y el labio inferior (infiltración del nervio mentoniano) como el primer indicio de carcinoma metastásico de la glándula mamaria y la próstata y de mieloma múltiple. Massey y colaboradores describieron 19 de dichos casos ("síndrome de entumecimiento del mentón"). Una inusual propagación perineural del cáncer cutáneo de células escamosas de la cara se revisa más adelante, en "Parálisis de múltiples nervios craneales".

A menudo los neurólogos atienden personas con neuropatía unilateral o bilateral del trigémino, de evolución lenta, en la cual los déficit sensitivos se circunscriben al territorio de dicho nervio y que a veces se acompaña de dolor, parestesias y disgeusias. La pérdida de la sensibilidad facial puede ocurrir como parte de una neuropatía sensitiva diseminada que se presenta como efecto remoto del cáncer o como parte de la enfermedad de Sjögren (pág. 586 y 1141). Mucho más frecuente es la relación entre *neuropatía aislada del trigémino* y enfermedades del tejido conjuntivo mediadas de manera inmunológica. Nueve de 22 casos de este tipo descritos por Lecky y colaboradores tenían esclerodermia o enfermedad mixta del tejido conjuntivo, y en un número semejante se encontraron autoanticuerpos específicos de órgano o inespecíficos de órgano en el suero. Los síntomas pueden afectar el lado contrario años después. Hughes también publicó casos de neuropatía trigeminal con escle-

Cuadro 47-1

Síndromes de nervios craneales extrabulbares (véanse también cuadros 31-4 y 34-3)

SITIO	NERVIOS CRANEALES AFECTADOS	SÍNDROME EPONÍMICO	CAUSA USUAL
Fisura esfenoidal	III, IV, oftálmico, V, VI	Foix	Tumores invasivos del hueso esfenoides, aneurismas
Pared lateral del seno cavernoso	III, IV, oftálmico (a veces maxilar superior), V, VI	Tolosa-Hunt	Aneurismas o trombosis del seno cavernoso; tumores invasivos de los senos y la silla turca; a veces, reacciones granulomatosas benignas recurrentes que responden a los esteroides
Fosa del espacio retroesfenoidal	II, III, IV, V, VI	Jaccoud	Grandes tumores de la fosa craneal media
Vértice del peñasco del temporal	V, VI	Gradenigo	Petrositis, tumores del peñasco del temporal
Meato auditivo interno	VII, VIII		Tumores del peñasco del temporal (dermoides, etc.), neuroma acústico
Ángulo pontocerebeloso	V, VII, VIII y a veces IX		Neuromas acústicos, meningiomas
Agujero yugular	IX, X, XI	Vernet	Tumores y aneurismas
Espacio laterocondíleo posterior	IX, X, XI, XII	Collet-Sicard	Tumores de la glándula parótida y el cuerpo carotídeo; tumores secundarios y de linfonodos, adenitis tuberculosa, disección de la arteria carótida
Espacio retroparotídeo posterior	IX, X, XI, XII y síndrome de Bernard-Horner	Villaret	Como arriba, y lesiones granulomatosas (sarcoide, hongos)
Espacio retroparotídeo posterior	X y XII con o sin el XI	Tapia	Tumores parotídeos y otros de la parte alta del cuello o lesiones traumáticas del cuello

rodermia, lupus eritematoso y enfermedad de Sjögren. Los autores observaron a varios pacientes con enfermedad de Sjögren en quienes la neuropatía trigeminal y los anticuerpos o la inflamación de las glándulas salivales menores fueron evidentes mucho antes que aparecieran el síndrome seco característico u otras manifestaciones sistémicas de la enfermedad. La alteración puede ser problemática durante algunos años. Los datos patológicos son limitados pero apuntan a una lesión inflamatoria del ganglio o la raíz sensitiva del trigémino. La estilbamidina y el tricloroetileno causan hipoestesia, hormigueos, ardores y prurito sólo en el territorio sensitivo del trigémino.

Spillane y Wells destacaron la importancia de la neuropatía aislada del trigémino (conocida en algunos textos como "neuritis trigeminal de Spillane"). Cuatro de sus 16 pacientes presentaron también sinusitis paranasal, pero informes subsecuentes no pudieron comprobar una relación causal entre sinusitis y neuritis craneal. Cabe preguntarse cuántos de esos casos tenían una enfermedad oculta del tejido conjuntivo. Una forma menos común de neuropatía sensitiva idiopática del trigémino tiene un inicio más agudo y tiende a resolverse por completo o en parte, de manera similar a lo que ocurre con la parálisis de Bell, de la que se acompaña en ocasiones (Blau y col.). La bibliografía dental consigna una variedad recurrente de origen incierto. La experiencia de los autores se refiere a pacientes cuyo adormecimiento facial fue un componente de un síndrome discal cervical superior que incluyó adormecimiento del mismo lado del cuerpo. La bibliografía consigna casos como el mencionado.

La *neuropatía motora unilateral pura del trigémino* es una rareza clínica. Chia describió los casos de cinco pacientes en los que los aspectos principales eran dolor en la mejilla y debilidad unilateral de la masticación. La electromiografía (EMG) mostró cambios de desnervación en los músculos masetero y temporal ipsolaterales. La evolucion fue favorable.

En la mayor parte de los casos de neuropatía del trigémino, excepto en los que se deben a un tumor o herpes-zoster, las MRI intensificadas con gadolinio son normales, así como el líquido cerebroespinal. La función del nervio puede estudiarse mediante registro eléctrico de los reflejos de parpadeo. Algunos laboratorios desarrollaron una prueba de potenciales evocados específica para el nervio trigémino. En el capítulo 10 se expone el difícil problema del dolor facial crónico.

La insensibilidad de la cara también aparece en diversos trastornos que afectan el núcleo espinal del trigémino, pero en tales casos surgen otros signos de ataque del tallo encefálico o de la porción cervical alta de la médula.

Nervio facial

Consideraciones anatómicas Este nervio es sobre todo un nervio motor que inerva todos los músculos relacionados con la expresión facial del lado correspondiente. El componente sensitivo es pequeño (nervio intermediario de Wrisberg); conduce la sensación del gusto desde los dos tercios anteriores de la lengua y tal vez la sensación cutánea desde la pared anterior del conducto auditivo externo. Las fibras del gusto corren primero por el nervio lingual (rama del nervio mandibular) y a continuación se unen a la cuerda del tímpano, que conduce la sensación de gusto al núcleo del fascículo solitario. Las fibras secretomotoras inervan la glándula lagrimal a través del nervio petroso superficial mayor y las glándulas sublinguales y submandibulares a través de la cuerda del tímpano (fig. 47-3).

En este punto es necesario recordar algunos aspectos anatómicos. El núcleo motor del nervio facial se encuentra en una situación ventral y lateral en relación con el núcleo del nervio abductor, y las fibras intrapontinas del nervio facial hacen un gancho alrededor del núcleo del abductor y lo sobrepasan en sentido ventrolateral antes de salir desde el puente, justo lateral al fascículo corticoespinal. En el punto en que se yuxtaponen en el suelo de la porción superior del cuarto ventrículo, puede haber ataque simultáneo de los pares sexto y séptimo por alguna lesión vascular o infiltrante. El nervio facial entra en el meato auditivo interno con el nervio acústico y luego se dobla de manera aguda hacia delante y hacia abajo alrededor

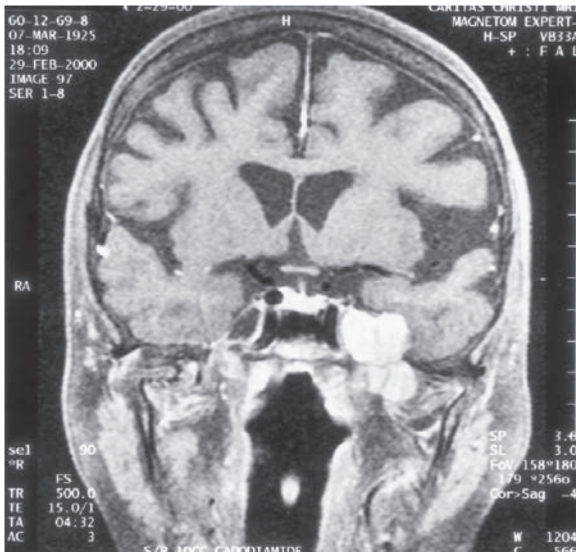


Figura 47-2. Neuroma del trigémino (schwannoma) que sólo causa cambios sensoriales menores en la cara, según puede observarse en una MRI reforzada con gadolinio. El tumor en forma de pesas se estrecha a la altura del agujero oval.

de los límites anteriores del vestíbulo del oído interno. En este ángulo (*genu*) se encuentra el ganglio sensitivo (llamado *geniculado* por su proximidad con la rodilla). El nervio continúa su curso por su propio conducto óseo, el conducto facial, dentro del cual, justo distal en relación con el ganglio geniculado, provee una rama para el ganglio pterigopalatino, es decir, el nervio petroso superficial mayor; un poco más lejos emite una pequeña rama para el músculo estapedio y se une con la cuerda del tímpano. Sale del cráneo en el agujero estilomastoideo, pasa a través de la glándula parótida y se subdivide en cinco ramas que inervan los músculos faciales, el músculo estilomastoideo y el vientre posterior del músculo digástrico.

La interrupción completa del nervio facial justo en el lugar del agujero estilomastoideo paraliza todos los músculos de la expresión facial. El ángulo bucal cae, la frente se alisa, la fisura palpebral se amplía y los párpados no pueden cerrarse; al intentar el cierre, ambos ojos giran hacia arriba (fenómeno de Bell), pero el del lado paralizado permanece visible. También el párpado inferior cae y el punto lagrimal queda lejos de la conjuntiva, lo que permite que las lágrimas escurran por la mejilla. Se acumula comida entre los dientes y el carrillo, y la saliva puede escurrir por un lado de la boca. El paciente se queja de pesadez o adormecimiento y a veces de dolor sordo en la cara, pero por lo general no se demuestra pérdida de la sensibilidad. Sin embargo, el gusto permanece intacto porque la lesión se encuentra más allá del sitio donde la cuerda del tímpano se separó del tronco principal del nervio facial.

Si la lesión se halla en el conducto facial, por arriba de la unión con la cuerda del tímpano pero por debajo del ganglio geniculado, todos los síntomas mencionados ocurren; además se pierde el sentido del gusto sobre los dos tercios anteriores de la lengua en el mismo lado. Hay hiperacusia (sensibilidad dolorosa a los sonidos intensos) si el nervio para el músculo estapedio se afecta. Con un estetoscopio en los oídos del paciente, el diapasón que se coloca contra la campana del estetoscopio se escucha con mayor intensidad en el lado paralizado del músculo estapedio. La lagrimación y salivación quizá disminuyan si se afecta el ganglio geniculado o la raíz motora proximal a éste. Las lesiones en este punto también pueden afectar el nervio vestibulococlear adyacente y producir sordera, zumbidos o mareos.

Parálisis de Bell La enfermedad más frecuente del nervio facial es la parálisis de Bell (la tasa de incidencia es de 23 por 100 000 personas cada año, según Hauser y col.). Este trastorno afecta a los varones y a las mujeres casi por igual, y ocurre a todas las edades y durante todas las estaciones del año. Existen controversias en cuanto al aumento de la incidencia en mujeres durante el tercer trimestre del embarazo, en particular durante las dos semanas que preceden al parto y las dos primeras semanas del puerperio: algunos autores informan triplicación , pero otros no encuentran un número desproporcionado de casos. Se cuenta con informes aislados de recurrencia de la proclividad a la parálisis facial con cada embarazo. Es posible que la parálisis de Bell sea más frecuente en sujetos diabéticos y quizá en hipertensos que en la población normal.

Como cabe esperar, muy rara vez se tiene la oportunidad de examinar el nervio facial durante la evolución de la parálisis de Bell. Sólo se ha registrado un puñado de esos casos, todos con grados variables de degeneración de las fibras nerviosas. Se reportó un caso con cambios inflamatorios, pero éstos pudieron haber sido malinterpretados (véase Karnes).

En cuanto a la etiología, desde hace mucho se sospecha la acción de un agente vírico (véase Baringer). Sin embargo, en fechas recientes se estableció un mecanismo para identificar con grado razonable de certidumbre la mayor parte de esos casos, que antes se consideraban idiopáticos. Burgess y colaboradores identificaron el genoma del virus del herpes simple (HSV) en el ganglio geniculado de un varón anciano que murió seis semanas después del inicio de la parálisis de Bell. Murakami y colaboradores, mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa (RCP) usada para amplificar las frecuencias genómicas víricas, identificaron el HSV del tipo I en el líquido endoneural que rodea el nervio facial en 11 de 14 casos de parálisis de Bell; el líquido se obtuvo durante la descompresión quirúrgica del nervio en los casos graves. El mismo grupo de investigadores produjo parálisis facial al inocular el HSV en el oído y la lengua de un ratón; después encontraron antígenos víricos en el nervio facial y el ganglio geniculado. No se encontró el virus de la varicela-zoster (VZV) en ninguno de los pacientes con parálisis de Bell, pero se aisló de pacientes con síndrome de Ramsay-Hunt (pág. 642 y más adelante, pág. 1183). Tampoco se identificaron secuencias genéticas del HSV o del VZV en los pacientes testigo con fracturas o infecciones del peñasco del temporal. A la luz de estas observaciones, el término *parálisis facial idiopática,* hasta ahora sinónimo aceptado para la parálisis de Bell, resulta inapropiado y tal vez deba sustituirse por *parálisis facial por herpes simple* o *herpética*.

El inicio de la parálisis de Bell es agudo; en cerca de la mitad de los casos alcanza el máximo en 48 horas y casi todos en cinco días. El dolor detrás del oído puede preceder a la parálisis por uno o dos días y en los algunos pacientes es bastante intenso y persistente. En una proporción pequeña de individuos puede demostrarse hipostesia en una o más ramas del nervio trigémino. La explicación de este fenómeno no está bien definida. Se encuentra cierto grado de trastorno del gusto en casi todos los pacientes, pero rara vez persiste más allá de la segunda semana de la parálisis. Como se indicó antes, eso significa que la lesión se extiende hasta el punto en el que las fibras de la cuerda del tímpano se unen con el nervio facial o por arriba de dicho punto. La hiperacusia o la deformación del sonido en el oído ipsolateral indica parálisis del músculo estapedio. A diferencia de lo que sucede con el nervio trigémino en casos de neuritis trigeminal idiopática, en la parálisis de Bell la MRI con gadolinio a menudo refuerza el contraste del nervio facial. En correspondencia, en unos cuantos casos se observa aumento leve de los linfocitos y las células mononucleares en el CSF. El realce notable del nervio facial debido al uso de material de contraste conlleva un mal pronóstico (Kress); es probable que el realce indique inflamación y edema en el trayecto del nervio.

Hasta 80% de los pacientes se recupera en uno o dos meses. La recuperación del gusto precede a la de la función motora; el que

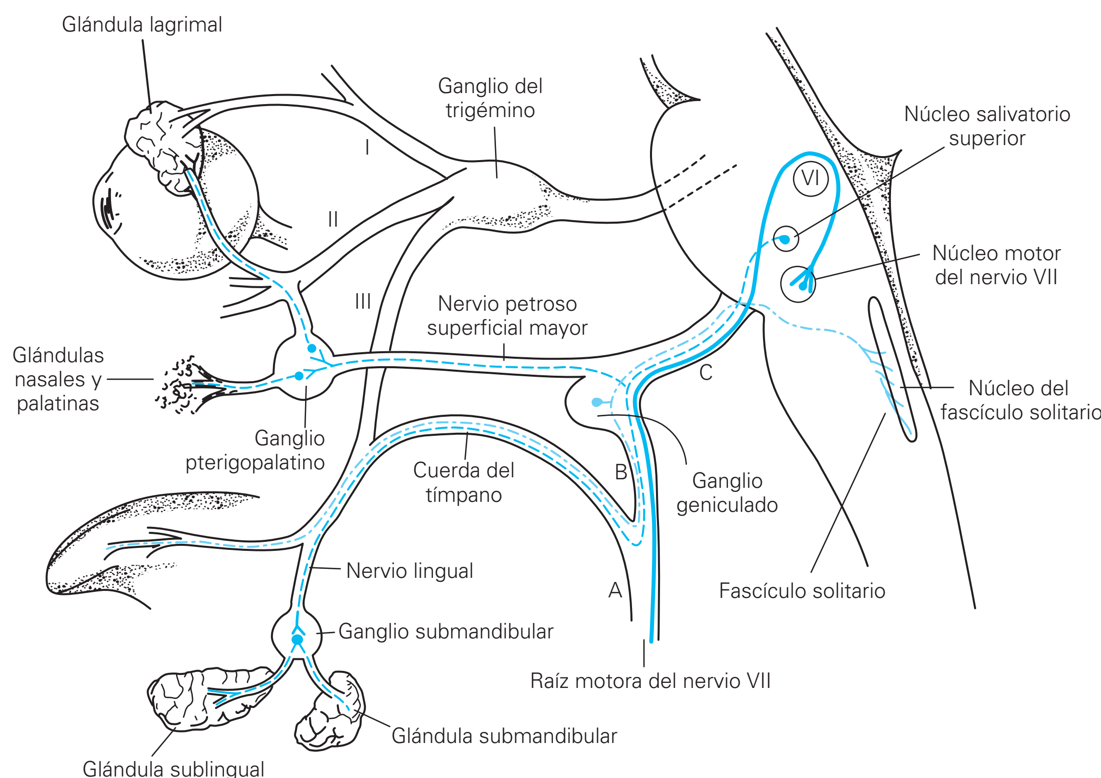


Figura 47-3. Esquema del nervio facial. Las fibras motoras están representadas por la línea negra gruesa; las fibras parasimpáticas, por líneas entrecortadas comunes; las fibras viscerales aferentes especiales (gusto), por líneas entrecortadas con puntos intercalados. A, B y C indican lesiones del nervio facial a la altura del agujero estilomastoideo, distales al ganglio geniculado y proximales en relación con él. En el texto se describen los trastornos que resultan de las lesiones en cada uno de esos sitios. (Tomada de Carpenter MB, Sutin J: *Human Neuroanatomy*, 8th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1982, con autorización.)

aquélla ocurra durante la primera semana es un buen signo pronóstico; la recuperación de una parte de la función motora durante los primeros cinco a siete días es el signo pronóstico más favorable. La EMG puede ser útil para distinguir entre los defectos de la parálisis de conducción y la interrupción patológica de las fibras nerviosas; puede esperarse un retraso prolongado en el inicio de la recuperación (de meses) si hay evidencia de desnervación después de 10 días. Luego procede la recuperación mediante la regeneración del nervio, proceso que puede tomar dos años o más y que a menudo es parcial.

Se dice que la parálisis idiopática de Bell recurre en 8% de los casos (van Amstel y Devriese; Pitts y col.), quizá como resultado de la reactivación del virus del herpes. La parálisis resurge durante una infección, el embarazo o sin ninguna razón aparente. El intervalo entre los episodios es impredecible pero en promedio es de 10 años. Otras formas recurrentes de parálisis facial se presentan en la enfermedad de Lyme y la sarcoidosis, y en una variedad familiar, como se menciona más adelante.

Tratamiento Las medidas a las que suele recurrirse son protección del ojo durante el sueño, masaje de los músculos debilitados y férula para prevenir la caída de la parte inferior de la cara. No hay pruebas de que la descompresión quirúrgica del nervio facial sea útil e incluso puede ser dañina. En muchos estudios clínicos se ha obtenido beneficio de la administración de 40 a 60 mg de prednisona al día (o una dosis equivalente de un corticoesteroide) en la primera semana a 10 días de haber comenzado el trastorno. Según expertos, esos medicamentos disminuyen la posibilidad de parálisis permanente por edema en el angosto conducto del nervio facial.

La identificación del genoma vírico que rodea al séptimo par sugiere que los antivíricos pueden ser útiles en el tratamiento de la parálisis de Bell. Sin embargo, algunos estudios con pocos pacientes sugieren que el aciclovir solo no es más eficaz que los corticoesteroides (De Diego y col.). Está en fase de investigación el empleo de la combinación de ambos fármacos. Un señalamiento retrospectivo indica que los resultados fueron mejores en 94 personas con parálisis de Bell después de ser tratadas con aciclovir y prednisolona, en comparación con 386 que recibieron sólo este último esteroide (Hato). Axelsson y colaboradores, en forma semejante, observaron resultados un poco mejores en 56 sujetos tratados con valaciclovir y prednisona que en los pacientes testigos. Los datos concuerdan a grandes rasgos con los de estudios anteriores que sugieren beneficio de la combinación de antivíricos y corticoesteroides (Adour y col.). En consecuencia, los autores tienen la impresión de que sería recomendable un tratamiento a base de corticoesteroides y aciclovir, sobre todo al inicio de la enfermedad, pero esa estrategia no es necesaria debido a las pequeñas diferencias de resultados entre uno y otro grupo en los estudios mencionados. Hace falta realizar pruebas para identificar las causas infecciosas que obligan a recurrir a una terapia alternativa (como enfermedad de Lyme, ataques de HIV y tal vez micoplasma). Más adelante se expone el tratamiento de la parálisis facial por virus de varicela-zoster (síndrome de Ramsay-Hunt) con antivíricos.

Otras causas de parálisis facial La enfermedad de Lyme afecta con frecuencia el nervio facial, como se indicó en las páginas 768 y 1140. El mecanismo no parece ser una infección directa por espiroquetas. El diagnóstico es probable cuando se encuentra una mordedura de garrapata con eritema marginado o artritis. Varios de los

casos de los autores experimentaron casi al mismo tiempo parálisis facial con neuropatía sensitiva. La infección por virus de inmunodeficiencia humana (HIV) es una causa infrecuente de parálisis facial. La parálisis facial producida por las infecciones tanto de Lyme como por HIV se relaciona con pleocitosis del CSF; el examen serológico del CSF puede ser útil si se sospecha cualquiera de esos procesos. En casos raros, la varicela en niños puede seguirse en una a dos semanas por parálisis facial. La infección tuberculosa del proceso mastoideo y el oído medio o el peñasco del temporal es una causa de parálisis facial en partes del mundo donde la tuberculosis es común. La parálisis facial puede ocurrir en la mononucleosis infecciosa y se observa en algunos casos de poliomielitis. Con frecuencia el nervio facial se afecta en la lepra. La afección bilateral del nervio facial se revisa más adelante.

El *síndrome de Ramsay Hunt*, que tal vez se deba a herpes-zoster del ganglio geniculado, consiste en parálisis facial relacionada con erupción vesicular en el conducto auditivo externo, otras partes de los tegmentos craneales y las membranas mucosas de la bucofaringe. Dicha infección puede ser idéntica en sus comienzos al cuadro de la parálisis de Bell porque en algunos estudios quizá no se manifiesten o no aparezcan las vesículas durante días. A menudo el nervio vestibulococlear también está afectado, lo que causa vértigo y sordera (véanse págs. 263 y 642). Murakami y colaboradores mostraron que el virus puede detectarse incluso antes de la aparición de las vesículas típicas, mediante la recolección de exudado de la piel de la oreja en una tira de Schirmer (que se utiliza para cuantificar el lagrimeo) y la aplicación de las técnicas de RCP. De ese modo, en unas cuantas horas documentaron la infección de VZV en 71% de los pacientes con síndrome de Ramsay-Hunt sin vesículas. Con base en datos de un estudio aleatorizado (Whitley y col.), se recomienda la combinación de corticoesteroides (60 mg de prednisona al día durante tres a cinco días) y aciclovir (800 mg cinco veces al día durante una semana), pero este esquema aún debe ser confirmado. El lector interesado puede consultar la revisión de Sweeney y Gilden.

Los *tumores* de la glándula parótida o los que invaden el hueso temporal (cuerpo carotídeo, colesteatoma y dermoides), así como la granulomatosis de la base del encéfalo (histiocitosis), pueden producir parálisis del nervio facial; el inicio es insidioso y la evolución progresiva. La fractura del peñasco del temporal (casi siempre con lesión de los oídos medio o interno), la otitis media y las intervenciones quirúrgicas del oído medio son causas hasta cierto punto raras. La orientación de la fractura del peñasco es el elemento que rige el pronóstico (pág. 749). Los neuromas del nervio acústico, los neurofibromas, tumores glómicos yugulares y dilataciones aneurismáticas de la arteria vertebral o el tronco basilar pueden afectar el nervio facial. Las lesiones del puente, muy a menudo vasculares o neoplásicas, pueden ocasionar parálisis facial por lo común junto con otros signos neurológicos. También pueden sufrir afección los nervios faciales con la forma rara de amiloidosis que se acompaña de depósitos reticulares cristalinos en la córnea. La debilidad de parte de los músculos de la cara que se acompaña de insensibilidad en la misma región puede ser consecuencia de la invasión perineural de un tumor de células escamosas u otros cánceres de la piel (véase "Parálisis de múltiples pares craneales"). Johnson y colaboradores han descrito un síndrome dominante autosómico de parálisis facial, múltiples manchas de café con leche en tronco y retraso leve del desarrollo.

Parálisis facial bilateral La parálisis de Bell puede ser bilateral, pero rara vez hay ataque simultáneo de los dos lados. Con más frecuencia, la aparición simultánea de *parálisis bilateral* (diplejía facial) es manifestación del síndrome de Guillain-Barré, aunque también puede observarse en la enfermedad de Lyme y en raras ocasiones en infección por HIV (pág. 644). Se han identificado otras causas de parálisis bilateral, todas ellas poco frecuentes (Keane). Se sabe que, en promedio, 7 de cada 1 000 pacientes con sarcoidosis tienen tal signo, aunque la impresión de los autores es que hay una mayor frecuencia del trastorno. Si aparece en forma aguda junto con sarcoidosis, se le conoce como *fiebre uveoparotídea* o *síndrome de Heerfordt*. En casos típicos de sarcoide, la parálisis en una mitad tiende a surgir separada de la otra por semanas o más tiempo. La mononucleosis puede afectar ambos lados de manera casi simultánea y quizá sea una forma de síndrome de Guillain-Barré. La parálisis bifacial también es un signo del síndrome de Möbius (pág. 873). El *síndrome de Melkersson-Rosenthal* es incluso menos común y consiste en la tríada de parálisis facial recurrente, edema facial (sobre todo labial) y plegamiento de la lengua a veces. El síndrome inicia durante la infancia o la adolescencia y puede ser familiar. Es posible que la biopsia del labio revele inflamación granulomatosa. Las causas de *parálisis de Bell recurrente* se listaron antes y fueron esquematizadas por Pitts y colaboradores.

Formas supranucleares de parálisis facial Todas las formas de parálisis facial nuclear o periférica deben distinguirse de la de tipo supranuclear. En esta última, los músculos frontal y orbicular de los ojos no se dañan o se afectan menos que los de la parte anterior de la cara, puesto que la inervación corticopontina de los músculos superiores de la cara es bilateral y la de los músculos faciales inferiores principalmente es contralateral (un hallazgo atribuido a Broadbent; pág. 46). En las lesiones supranucleares puede haber disociación de los movimientos faciales emotivos y voluntarios; a menudo se añade al cuadro cierto grado de parálisis del brazo y la pierna o una afasia (en las lesiones del hemisferio dominante). Ciertas malformaciones del desarrollo de las regiones perisilvianas de la corteza cerebral pueden presentarse como diplejía facial y parálisis faríngea, en esencia, una parálisis seudobulbar.

Las lesiones de las vías supranucleares, que desinhiben o alteran de otra manera la actividad refleja del tallo cerebral, pueden afectar los músculos inervados por el nervio facial. En el trastorno que se conoce como "apraxia de los párpados", los pacientes no pueden cerrarlos a voluntad, pero sí puede suceder de manera refleja como respuesta a la estimulación de la rama supraorbitaria del nervio trigémino (mediante un golpecito sobre la ceja o el puente de la nariz, o al tocar la córnea). Como se describe en el capítulo 45, en la sección "Reflejos de parpadeo", éstos son reflejos trigeminofaciales. En realidad, el reflejo de parpadeo se expresa mediante dos reacciones eléctricas, una temprana y sobre todo ipsolateral (denominada R1) y otra tardía y bilateral (R2). La respuesta tardía (a un golpecito sobre la ceja), que se pierde en la enfermedad de Parkinson y se intensifica en la parálisis seudobulbar, utiliza haces de fibras grandes en los nervios supraorbitarios; la respuesta temprana (reflejo corneal) emplea los haces de fibras pequeñas de los nervios ciliares largos. En 25% de los pacientes con esclerosis múltiple se encuentra el trastorno de uno de esos reflejos o del reflejo mandibular. En la parálisis seudobulbar los golpecitos sobre las inserciones tendinosas del músculo orbicular de los labios desencadenan un reflejo bucal (trigeminofacial) que puede extenderse hasta causar el cierre de los párpados.

Hemiatrofia facial (síndrome de Parry-Romberg) La *hemiatrofia facial de Romberg* es un trastorno aún incomprensible. Ocurre sobre todo en mujeres y se caracteriza por la desaparición de la grasa en los tejidos dérmico y subcutáneo de uno o ambos lados de la cara. Suele iniciar en la adolescencia o al principio de la edad adulta y su progreso es lento. En la forma grave, el lado afectado de la cara está demacrado y la piel es delgada, arrugada y muy oscura; el pelo puede volverse blanco y caerse, y las glándulas sebáceas se tornan atróficas; como regla, no se afectan ni los músculos ni los huesos. El trastorno es una forma de *lipodistrofia*, pero la localización en un dermatoma indica la intervención de algún factor neural (quizá factor del crecimiento) de naturaleza aún desconocida. En algunos casos se encuentra una coloración variada del iris y paráli-

sis oculosimpática congénita. En casos raros se conjuntan ciertas anomalías del sistema nervioso central (en especial convulsiones focales y dilatación ventricular) referibles al hemisferio homolateral (Hosten) cuya importancia en el padecimiento se desconoce. Wilson y Hoxie señalaron la coexistencia frecuente de asimetría facial en adultos con parálisis congénita del oblicuo superior o de inicio temprano e inclinación compensatoria de la cabeza o tortícolis.

Si la parálisis facial periférica persiste durante algún tiempo y la función motora comienza a reaparecer aunque incompleta, a veces surge un tipo de contractura (en realidad es una contracción mioquímica difusa continua). También se angosta la abertura palpebral y se profundiza el pliegue nasolabial. Los intentos por contraer un grupo de músculos de la cara hacen que se contraigan todos ellos (movimientos "asociados" o simultáneos, o sincinesis). Pueden surgir espasmos en músculos de la cara y persistir por lapsos indefinidos desencadenados por cualquier movimiento facial. Con el transcurso del tiempo puede haber desplazamiento hacia el lado afectado del ángulo de la boca e incluso la punta de la nariz; ello constituye una forma especial adquirida de espasmo hemifacial, cuya variedad más frecuente se describe más adelante.

La regeneración anómala de fibras del séptimo par después de parálisis de Bell u otro tipo de lesión puede ocasionar trastornos extraños que representan tipos limitados de sincinesias. El más común es el fenómeno de "contracción refleja" (llamado también signo de Wartenberg o de Marcus-Gunn inverso), en el cual los movimientos de los músculos del maxilar inferior, en particular los laterales (en los que participa el pterigoideo), originan el cierre involuntario del párpado del mismo lado del movimiento. Si las fibras en regeneración conectadas originalmente con el orbicular de los párpados estuvieran conectadas con el orbicular de la boca, el cierre de los párpados originaría retracción del ángulo bucal; si las fibras visceromotoras que inervaban originalmente las glándulas salivales más tarde inervan la glándula lagrimal, habría emisión anómala de lágrimas (lágrimas de cocodrilo) cuando el paciente expulsara saliva. Un mecanismo similar explicaría la "hidrosis" gustativa del carrillo y el labio superior.

Espasmo hemifacial En éste, los músculos de una mitad de la cara intervienen en contracciones clónicas irregulares indoloras de grado diverso (*espasmo hemifacial*). El cuadro surge entre los 50 y 69 años de edad, afecta con mayor frecuencia a mujeres que varones y al final suele ser producido por la lesión compresiva del nervio facial, más a menudo por una rama flexuosa del tronco basilar que está en la cara ventral de la protuberancia (puente) y que forma un asa debajo de la porción proximal del nervio. Con menor frecuencia la compresión es causada por un aneurisma del tronco mencionado, un tumor del nervio acústico o un meningioma. El espasmo suele iniciar en el músculo orbicular del ojo y se extiende poco a poco hacia otros músculos de ese lado de la cara, incluso el músculo cutáneo del cuello. Los movimientos voluntarios o reflejos de la cara pueden inducir o agravar el paroxismo.

Durante algún tiempo existió controversia en relación con la patogénesis del espasmo hemifacial. Jannetta atribuye todos los casos a la compresión de la raíz del nervio facial por un vaso sanguíneo aberrante enlazado; la descompresión microquirúrgica de la raíz con interposición de una partícula entre el vaso y la raíz alivió el espasmo facial en la mayoría de los casos. Barker y colaboradores ratificaron esos resultados en una serie de 705 pacientes sometidos a una intervención quirúrgica y vigilados después durante un promedio de ocho años; en 84% se logró un excelente resultado. En una serie prospectiva de Illingworth y colaboradores se obtuvo una cifra todavía mayor de beneficio (cura de 81 de 83 pacientes).

Se cree que la fisiopatología del espasmo incluye compresión desmielinizante focal de una raíz nerviosa. Al parecer, el axón desmielinizado activa fibras nerviosas vecinas por transmisión efáptica (sinapsis "artifical" de Granit y col.). Otro origen posible del espasmo es la excitación ectópica espontánea que surge en fibras lesionadas. Nielsen y Janneta han demostrado que cuando se descomprime el nervio, desaparece la transmisión efáptica.

Tratamiento La descompresión quirúrgica de un asa vascular, que comprende exploración de la fosa posterior, implica algunos riesgos. Los músculos faciales pueden debilitarse, en ocasiones de manera permanente. Otra complicación es la sordera causada por la lesión del octavo nervio adyacente. Además existe un riesgo moderado de recurrencia de los espasmos, por lo general en los dos años posteriores a la intervención (Piatt y Wilkins). Los buenos resultados operatorios dependen del cierre dural firme para prevenir la fuga de CSF desde la fosa posterior.

Los autores sugieren que los pacientes con espasmo hemifacial idiopático deben tratarse primero con medios médicos. Alexander y Moses observaron que la carbamacepina, a dosis de 600 a 1 200 mg/día, controla el espasmo en dos terceras partes de los pacientes. El baclofeno o la gabapentina pueden probarse si la carbamacepina falla. Algunos pacientes son intolerantes a esos fármacos, sólo tienen remisiones breves o no responden; debido a ello, pueden tratarse con toxina botulínica inyectada en el músculo orbicular del ojo y otros músculos faciales; los espasmos hemifaciales se alivian durante cuatro a cinco meses y las inyecciones pueden repetirse sin peligro. Algunos pacientes recibieron inyecciones repetidas durante más de cinco años sin efectos adversos manifiestos. Si esas medidas conservadoras resultan ineficaces, se indica tratamiento quirúrgico.

Otros trastornos del nervio facial La *mioquimia facial* es una actividad ondulante fina de todos los músculos de un lado de la cara. Se desarrolla más a menudo durante la evolución de la esclerosis múltiple o de un glioma del tallo cerebral. También se observa en el curso de las enfermedades del nervio facial, por ejemplo, en el síndrome de Guillain-Barré, en el que suele ser bilateral. Los autores observan este trastorno con más frecuencia durante la etapa de recuperación del síndrome de Guillain-Barré que en la etapa temprana. La naturaleza fibrilar de los movimientos involuntarios y su arritmicidad tienden a distinguirlos de los espasmos faciales intermitentes más burdos con contractura, tics, discinesia tardía y clono. El patrón EMG es de descarga asincrónica espontánea de las unidades motoras adyacentes, que se manifiestan de manera aislada o en dobletes o tripletes a una tasa que varía de 30 a 70 ciclos por segundo. Como mecanismos causales se sugiere desmielinización de la porción intrapontina del nervio facial y tal vez desinhibición supranuclear del núcleo del nervio facial. Sin embargo, la observación de mioquimia facial en casos de síndrome de Guillain-Barré indica que el movimiento anormal puede tener su origen en una lesión en cualquier punto a lo largo del nervio (véanse págs. 1194 y 1278 para una revisión más extensa de la mioquimia).

La única manifestación de una crisis parcial motora quizá sea una contracción clónica o tónica de un lado de la cara. Un espasmo recurrente involuntario de ambos párpados (*blefarospaesmo*) puede ocurrir con distonía, pero es más frecuente en personas ancianas como fenómeno aislado, y puede haber grados variables de espasmo de los otros músculos faciales (véase pág. 93). Los fármacos relajantes o tranquilizantes tienen poca utilidad en este trastorno, pero la inyección de toxina botulínica en los músculos orbiculares de los párpados brinda alivio temporal o duradero. Algunos pacientes de los autores se beneficiaron (de manera paradójica) al recibir L-dopa; asimismo, pueden ser útiles dosis crecientes de baclofeno, clonacepam o tetrabenacina. En el pasado, tras la falla de esas medidas, se destruían los músculos periorbitarios mediante inyecciones de doxorrubicina o miectomía quirúrgica (Hallet y Daroff). Con el advenimiento del tratamiento botulínico ya no es necesario recurrir a medidas quirúrgicas extremas. En algunos casos el blefaroespasmo cede de manera espontánea. El mioclono unilateral rítmico, similar al mioclono palatino, puede restringirse a los músculos faciales, linguales o laríngeos.

La hipersensibilidad del nervio facial ocurre en la tetania; el espasmo de los músculos faciales se desencadena mediante un golpecito por delante de la oreja (signo de Chvostek).

Nervio glosofaríngeo

Consideraciones anatómicas Este nervio se origina en la superficie lateral del bulbo raquídeo, en una serie de pequeñas raíces que se encuentran justo rostrales en relación con las del nervio vago. Los nervios glosofaríngeo, vago y accesorio dejan juntos el cráneo a través del agujero yugular y después se distribuyen de manera periférica. El *nervio glosofaríngeo* es sobre todo sensitivo, con sus cuerpos celulares en el ganglio inferior o petroso (las proyecciones centrales entran en el núcleo del fascículo solitario) y el ganglio superior pequeño (las fibras centrales del cual entran en el fascículo trigeminoespinal y en el núcleo correspondiente). Dentro de él se encuentran fibras aferentes que provienen de los barorreceptores en la pared del seno carotídeo y de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo; los primeros intervienen en la regulación de la presión arterial y los segundos se encargan de las respuestas ventilatorias a la hipoxia. Las fibras somáticas eferentes del nervio glosofaríngeo se derivan del núcleo ambiguo, y las fibras viscerales eferentes (secretorias), del núcleo salival inferior. Estas fibras contribuyen de manera limitada a la inervación motora de la musculatura estriada de la faringe (en especial el músculo estilofaríngeo, que eleva la faringe), la glándula parótida y las glándulas de la mucosa faríngea. En la página 476 se hace un comentario respecto a su participación en la deglución.

A menudo se afirma que este nervio media los impulsos sensitivos desde las amígdalas faríngeas, la pared posterior de la faringe y la parte del paladar blando, lo mismo que una sensación del gusto desde el tercio posterior de la lengua. Sin embargo, la lesión aislada del nervio glosofaríngeo es una rareza y sus efectos no se conocen por completo. En el caso observado por los autores de interrupción quirúrgica bilateral del nervio glosofaríngeo, comprobado en la necropsia, no hubo pérdida demostrable del gusto u otros trastornos sensitivos o motores. Esto sugiere que el nervio puede encargarse de estas funciones, al menos en algunos individuos. En párrafos anteriores se menciona la intervención del noveno par en el control reflejo de la tensión arterial y la ventilación, pero son escasas las manifestaciones clínicas atribuibles a la lesión de dicho par, excepto quizá en el síncope, como se destaca más adelante.

En ocasiones se observa parálisis del nervio glosofaríngeo junto con afección de los nervios vago y accesorio a causa de un tumor en la fosa posterior o un aneurisma de la arteria vertebral. Los nervios se comprimen a su paso por el agujero yugular. El cuadro clínico incluye ronquera por parálisis de las cuerdas vocales, cierta dificultad para la deglución, desviación del paladar blando hacia el lado no afectado, anestesia de la pared posterior de la faringe y debilidad de la parte superior de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo (cuadro 47-1, síndrome del agujero yugular). Al dejar el cráneo, los nervios glosofaríngeo, vago y accesorio se hallan en contacto directo con la arteria carótida interna, donde pueden lesionarse cuando ese vaso se diseca.

Neuralgia del glosofaríngeo (véase también pág. 163) El trastorno en cuestión, descrito en 1910 por Weisenburg, se asemeja en muchos aspectos a la neuralgia del trigémino, excepto en que el dolor transfictivo unilateral se localiza en un lado de la base de la lengua y en la faringe. Es mucho menos común que la neuralgia del trigémino. A veces el dolor se sobrepone al territorio vagal por debajo del ángulo de la mandíbula y el meato auditivo externo; puede desencadenarse por tos, estornudos, deglución y presión sobre el trago de la oreja. El bloqueo del dolor mediante anestesia de las fauces amigdalinas y la parte posterior de la faringe con nebulización de lidocaína a 10% es diagnóstico. Rara vez el herpes-zoster afecta el nervio glosofaríngeo. El desmayo como manifestación de neuralgia vagoglosofaríngea se describe en la página 325.

Los mismos fármacos que son útiles para el tratamiento del tic doloroso pueden usarse en la neuralgia del glosofaríngeo, pero resulta difícil juzgar su eficacia. En cuanto a la compresión vascular del nervio, Resnick y colaboradores informaron los resultados de la descompresión microvascular del glosofaríngeo en 40 pacientes: en 32 el alivio de los síntomas fue completo y sostenido durante una vigilancia promedio de cuatro años; tres manifestaron debilidad permanente de las estructuras, que se creía inervaba el nervio glosofaríngeo. Otros investigadores lograron una tasa alta similar de buenos resultados. Si el dolor se acompaña de síncope, cabe esperar que éste desaparezca con la abolición de los ataques de dolor. El síncope también puede ocurrir cuando el glosofaríngeo está afectado por tumores del espacio parafaríngeo; la mayor parte la conforman carcinomas de células escamosas que lesionan tanto al glosofaríngeo como al vago. La afección de las raicillas del glosofaríngeo reduce o suprime las crisis de desmayo en estos casos.

Nervio vago

Consideraciones anatómicas Este nervio tiene una distribución sensitiva y motora amplia y cumple con importantes funciones autónomas. Cuenta con dos ganglios: el *yugular*, que contiene los cuerpos celulares de los nervios sensitivos somáticos (que inervan la piel de la oreja), y el *nodoso*, que alberga los cuerpos celulares de las fibras aferentes de faringe, laringe, tráquea, esófago y vísceras torácicas y abdominales. Las proyecciones centrales de esos dos ganglios terminan en relación con el núcleo del fascículo trigeminoespinal y del fascículo solitario, respectivamente. Las fibras motoras del vago se derivan de dos núcleos del bulbo raquídeo: el núcleo ambiguo y el núcleo motor dorsal. El primero aporta fibras motoras somáticas a los músculos estriados de laringe, faringe y paladar; el último proporciona fibras motoras viscerales para el corazón y otros órganos torácicos y abdominales. La distribución de las fibras vagales se ilustra en la figura 47-4 y su participación en la deglución se describe en la página 476.

La interrupción completa de la porción intracraneal de un nervio vago resulta en parálisis característica. El paladar blando cae sobre el lado ipsolateral y no se eleva durante la fonación. La úvula se desvía hacia el lado normal durante la fonación, pero éste es un signo inconsistente. Hay pérdida del reflejo faríngeo en el lado afectado y del *movimiento de cortina* de la pared lateral de la faringe, por medio del cual los pilares de las fauces se mueven en sentido medial conforme el paladar se eleva cuando se dice “ah”. La voz es áspera, a menudo nasal, y la cuerda vocal correspondiente del lado afectado se encuentra inmóvil en posición “cadavérica”, es decir, a mitad de la distancia entre la abducción y la aducción. Las lesiones parciales alteran en mayor grado los movimientos de abducción que los de aducción (ley de Semon). También puede haber pérdida de la sensación del meato auditivo externo y la piel de la superficie dorsal en la oreja. Por lo general, no puede demostrarse ningún cambio en la función visceral. Si las ramas faríngeas de ambos nervios vagos se afectan, como en la difteria, la voz adquiere una calidad nasal y los líquidos se regurgitan hacia la nariz durante la deglución.

Enfermedades que afectan el nervio vago Se dice que la parálisis bilateral completa es incompatible con la vida, lo que tal vez sea cierto si los núcleos del bulbo raquídeo se destruyen a causa de poliomielitis u otra enfermedad. Sin embargo, en la región cervical ambos nervios vagos se bloquean con procaína para el tratamiento del asma intratable sin que ocurran problemas. Es más, Johnson y

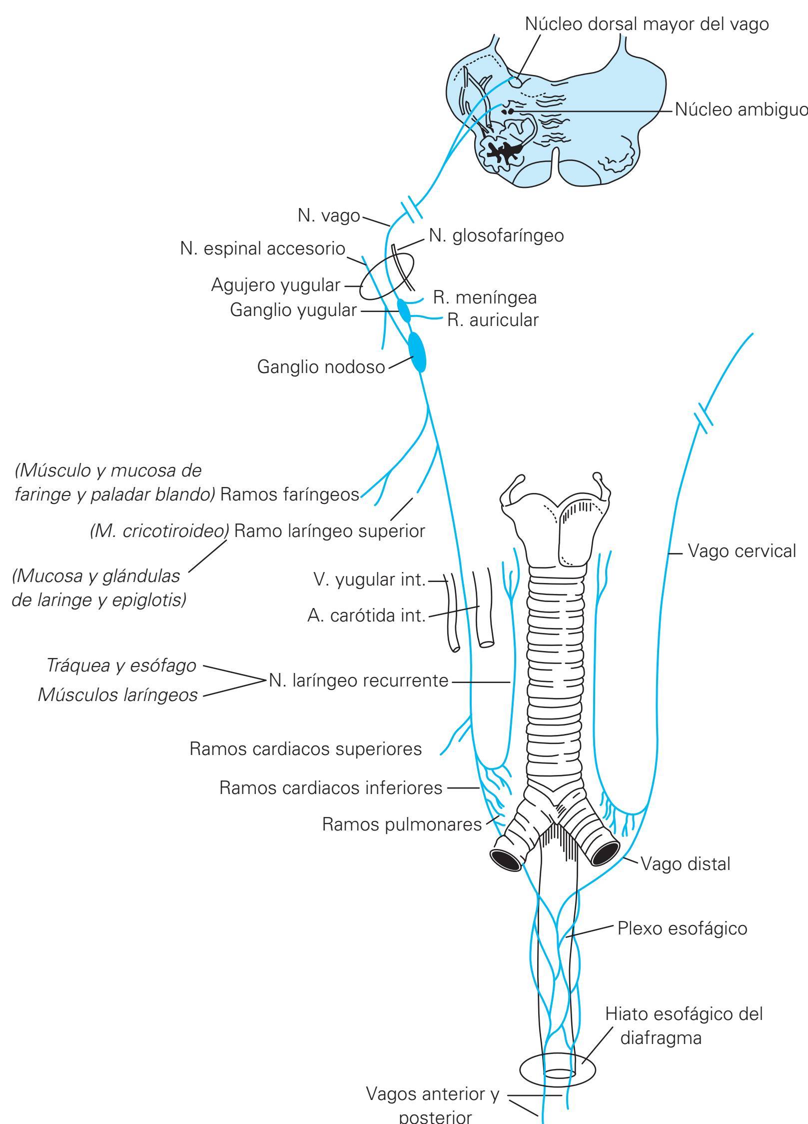


Figura 47-4. Características anatómicas del nervio vago. Nótense las relaciones con los nervios espinal accesorio y glosofaríngeo en el agujero yugular; la larga trayectoria del nervio laríngeo recurrente izquierdo, que es más largo que el derecho, y los ganchos que rodean el cayado aórtico (no se muestran).

Stern informaron un caso de parálisis bilateral de las cuerdas vocales en relación con polineuropatía hipertrófica familiar y Plott describió los casos de tres hermanos con parálisis abductora laríngea congénita por disgenesia bilateral del núcleo ambiguo. Bannister y Oppenheimer llamaron la atención sobre los defectos de la fonación y el estridor laríngeo como características tempranas de la deficiencia autónoma en la atrofia de múltiples sistemas (pág. 925). Los autores han atendido algunos pacientes de ese tipo en quienes el estridor fue un signo notable de la enfermedad, y en uno de ellos duró siete meses antes de que se manifestaran otros signos del trastorno.

El nervio vago puede afectarse a nivel meníngeo por tumores y procesos infecciosos, y dentro del bulbo raquídeo, por lesiones vasculares (p. ej., síndrome bulbar lateral de Wallenberg o un angioma cavernoso), enfermedades del sistema motor y a veces tumores. La disfagia siempre está presente. El herpes-zoster puede atacar este nervio de manera aislada o junto con el glosofaríngeo como parte de un síndrome del agujero yugular. El vago se afecta a menudo junto con el nervio glosofaríngeo mediante la disección de la arteria carótida en la base del cráneo. Ambos nervios pueden dañarse en el curso de las intervenciones quirúrgicas tiroideas y en los casos de neuropatía alcohólica o diabética avanzada. La polimiositis y la dermatomiositis, que producen ronquera y disfagia por afección directa de los músculos laríngeos y faríngeos, pueden simular enfermedad de los nervios vagos.

Un hecho de cierta importancia consiste en que el nervio laríngeo recurrente izquierdo puede lesionarse como resultado de enfermedad intratorácica. No hay disfagia con lesiones en este punto del nervio, puesto que las ramas para la faringe (pero no para la laringe) se emitieron antes. Por ello, un aneurisma del cayado aórtico, incremento de tamaño de la aurícula izquierda, linfonodos mediastínicos crecidos por carcinoma bronquial y un tumor mediastínico o superior del surco pulmonar son causas mucho más frecuentes de parálisis de una cuerda vocal aislada (izquierda) que las enfermedades intracraneales.

Se estima que en una cuarta a una tercera parte de todos los casos de parálisis del nervio laríngeo recurrente la causa no puede establecerse, es decir, son idiopáticos. La incidencia más elevada ocurre durante el tercer decenio de la vida y los varones son más susceptibles que las mujeres. Cinco de los 21 casos informados por Blau y Kapadia se recuperaron por completo y cinco de manera parcial en unos cuantos meses; ninguna otra enfermedad apareció en los ocho años siguientes. Berry y Blair describieron una parálisis de los nervios laríngeos superior y recurrente que ocurre como parte de neuropatías vagales aisladas. Unas cuantas fueron bilaterales y de nuevo la mayor parte era idiopática y tenía casi el mismo pronóstico que las parálisis aisladas del nervio laríngeo recurrente.

La neuralgia laríngea es una entidad rara en la que los paroxismos de dolor se localizan sobre la porción superior del cartílago tiroides o el hueso hioides en uno o ambos lados. La tos, los bostezos, el habla o los estornudos la desencadenan. En el caso informado por Brownstone y colaboradores el problema se alivió con carbamacepina.

Diagnóstico Cuando se enfrenta a un caso de parálisis de las cuerdas vocales, el médico debe procurar determinar el sitio de la lesión. Si es intrabulbar, suele haber signos cerebelosos bilaterales, pérdida de la sensación de dolor y temperatura sobre la mitad ipsolateral de la cara y el brazo y la pierna contralaterales, así como síndrome de Bernard-Horner ipsolateral (cuadro 34-3). Si la lesión es extrabulbar pero intracraneal, a menudo están afectados los nervios glosofaríngeo y espinal accesorio (síndrome del agujero yugular, cuadro 47-1). Cuando es extracraneal, en el espacio laterocondíleo posterior o retroparotídeo puede observarse una combinación de parálisis de los nervios glosofaríngeo, vago, accesorio e hipogloso junto con síndrome de Bernard-Horner. Las combinaciones de estas parálisis de los nervios craneales más bajos, que tienen una variedad de designaciones eponímicas (cuadro 47-1), se deben a diversos tipos de tumores, tanto primarios como metastásicos, o a inflamaciones crónicas o granulomas que afectan los linfonodos en la base del cráneo. Si no hay debilidad del paladar ni pérdida de la sensibilidad faríngea o palatina, la lesión se encuentra debajo del origen de las ramas faríngeas, lo que deja al nervio vago alto en la región cervical. Por tanto, el sitio usual de enfermedad es el mediastino.

Nervio accesorio

Consideraciones anatómicas Es un nervio puramente motor, en realidad más de origen espinal que craneal. Sus fibras se originan en las células del asta anterior de los cuatro o cinco primeros segmentos de la médula espinal y entran en el cráneo a través del agujero magno. Dentro del cráneo, el nervio accesorio transcurre a corta distancia con la parte del vago que se deriva de las células más caudales del núcleo ambiguo; las dos raíces juntas se conocen como *nervio vagal accesorio* o *raíz craneal del nervio accesorio*. Ambas raíces dejan el cráneo por el agujero yugular. Las fibras aberrantes del nervio vago se unen una vez más con el tronco principal del vago, y las fibras derivadas de los segmentos cervicales de la médula espinal forman el ramo externo e inervan los músculos esternocleidomastoideo y trapecio. En sentido estricto, sólo las últimas fibras constituyen el nervio accesorio. Sin embargo, en los pacientes con tortícolis la sección de las raíces motoras cervicales superiores o del nervio accesorio espinal a menudo no elimina por completo la contracción del músculo esternocleidomastoideo. Esto sugiere una inervación más amplia del músculo, quizá por fibras de aparente origen vagal que se unen al nervio accesorio para pasar a través del agujero yugular.

La lesión completa del nervio accesorio causa debilidad del músculo esternocleidomastoideo y de la parte superior del trapecio (la parte inferior del trapecio está inervada por las raíces cervicales tercera y cuarta a través del plexo cervical). Esto puede demostrarse al pedir al paciente que encoja los hombros: el trapecio afectado es más débil y a menudo se observa atrofia evidente de la parte superior. Con los brazos a los lados del cuerpo, el hombro del lado afectado cae y la escápula se levanta un poco; este último defecto se acentúa con los movimientos laterales del brazo (con debilidad del serrato mayor el levantamiento de la escápula ocurre al elevar el brazo hacia delante). Cuando el paciente vuelve la cabeza de manera forzada contra la mano del examinador, de preferencia desde la posición desviada hacia el lado derecho y al frente, el músculo esternocleidomastoideo del lado opuesto no se contrae con firmeza por debajo de los dedos. Este músculo puede someterse aún más a prueba haciendo que el paciente presione la cabeza hacia delante contra resistencia o la levante de la almohada.

Enfermedades del sistema motor, poliomielitis, siringomielia y tumores de la médula espinal pueden afectar las células de origen del nervio espinal accesorio. En su porción intracraneal, el nervio suele lesionarse junto con los nervios glosofaríngeo y vago por herpes-zoster o lesiones del agujero yugular (tumores glómicos, neurofibromas, carcinoma metastásico, trombosis de la vena yugular). Los tumores del agujero magno también pueden dañarlo. También puede lesionarse en el triángulo posterior del cuello durante las intervenciones quirúrgicas y a causa de compresión externa o lesión traumática. Las lesiones que comprimen e invaden este nervio se observan en la CT o en la MRI del espacio cervical posterior.

Spillane y Eisen y Bertrand describieron un trastorno benigno del nervio accesorio semejante a la parálisis de Bell; inicia con dolor que cede en unos cuantos días y va seguido por debilidad y atrofia en la distribución del nervio. Asimismo, se describe una forma recurrente de neuropatía espontánea del nervio accesorio (Chalk e Isaacs). Cerca de una cuarta a una tercera parte de las lesiones del nervio accesorio es de este tipo idiopático; la mayoría de los pacientes se recupera.

La parálisis bilateral de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio, que ocurre con enfermedad primaria de los músculos (p. ej., polimiositis y distrofia muscular), puede ser difícil de distinguir de la afección bilateral de los nervios accesorios o de los núcleos motores (parálisis bulbar progresiva). La inervación supranuclear de los núcleos del espinal se advierte más bien en un solo lado (el mismo), tal como se identifica al girar en forma contraria la cabeza durante una convulsión, resultado de la contracción del músculo esternocleidomastoideo ipsolateral; se desconoce si se debe a un fascículo ipsolateral directo o a una doble decusación.

Nervio hipogloso

Consideraciones anatómicas También es un nervio sólo motor que inerva la musculatura somática de la lengua. Se origina como una serie de raicillas que salen desde el bulbo raquídeo, entre la pirámide y el complejo olivar inferior. El nervio deja el cráneo a través del agujero hipogloso e inerva el músculo geniogloso, cuya acción consiste en protruir la lengua; el estilogloso, que retrae y eleva la raíz de ésta, y el hipogloso, que hace que la superficie de la lengua se vuelva convexa. La interrupción completa del nervio ocasiona parálisis de un lado de la lengua. La lengua se curva un poco hacia el lado sano mientras está dentro de la boca, pero durante la protrusión se desvía hacia el lado afectado a causa de la contracción sin resistencia del músculo geniogloso sano. El grado de la debilidad de un lado puede juzgarse al presionar la lengua contra el carrillo. También la lengua no puede ser desplazada con facilidad natural, y ello dificulta la masticación y otras maniobras con alimentos dentro de la boca. El lado desnervado se contrae y atrofia y aparecen fasciculaciones y fibrilaciones.

Las lesiones de las raíces del nervio hipogloso son raras. En ocasiones una lesión intrabulbar daña las fibras de este nervio en su salida, el fascículo corticoespinal y el lemnisco medial (cuadro 34-3). El resultado es parálisis y atrofia de un lado de la lengua, junto con parálisis espástica y pérdida de los sentidos de vibración y posición en el brazo y la pierna del lado opuesto. La poliomielitis y las enfermedades del sistema motor pueden destruir los núcleos hipoglosos. La lesión de las meninges basales y de los huesos occipitales (platibasia, invaginación de los cóndilos occipitales, enfermedad de Paget) puede comprender el nervio en su trayectoria extrabulbar y a veces éste se daña durante las operaciones del cuello. Goodman y colaboradores demostraron un aneurisma disecante de la arteria carótida que comprimió el nervio hipogloso y como resultado generó debilidad y atrofia de la lengua. Se han descrito casos raros de arteritis temporal y arteritis de Takayasu que abarcan la arteria carótida y el duodécimo par vecino. Lance y Anthony describieron la ocurrencia simultánea de dolor en la nuca y occipital, y adormecimiento ipsolateral de la lengua a causa de un giro repentino y agudo de la cabeza (“síndrome de cuello y lengua”). El fenómeno se atribuye a compresión, en el espacio atlantoaxil, de la segunda raíz cervical, que lleva algunas de las fibras sensitivas desde la lengua, por la vía del nervio hipogloso, hasta el segmento C2 de la médula espinal.

Conviene destacar que la lengua puede estar enrojecida y lisa en algunas hipovitaminosis. La *glosodinia* (dolor ardoroso de la lengua, síndrome de ardor de la boca, página 165), cuadro que aparece más o menos en el anciano y en forma inexplicable en mujeres jóvenes, se acompaña a veces de enrojecimiento y sequedad, pero no de debilidad. En ocasiones se vincula con el hábito de sacar repetidamente la lengua y una especie de “bruxismo” o contracción del maxilar inferior y los dientes. Atribuir esas anormalidades motoras a un mecanismo psicógeno no concuerda con la experiencia de los autores (consúltese la investigación de Quinn).

Síndrome de parálisis bulbar

Este síndrome es resultado de debilidad o parálisis de los músculos inervados por los núcleos motores de la parte baja del tallo cere-

bral, es decir, los núcleos motores de los nervios craneales trigémino, facial y glosofaríngeo a hipogloso. (En términos estrictos, los núcleos motores de los nervios trigémino y facial están fuera del bulbo raquídeo.) Se afectan los músculos masticadores y de la cara; los esternocleidomastoideos y las partes superiores de los trapecios, y los de la lengua, la faringe y la laringe. Si la debilidad se desarrolla con rapidez, como puede ocurrir en el síndrome de Guillain-Barré, la difteria o la poliomielitis, no hay tiempo para que el músculo se atrofie. En raras ocasiones la miastenia grave, la miopatía por cuerpos de inclusión y la polimiositis producen un cuadro como el mencionado; en cambio, la enfermedad de motoneurona es la más frecuente; cuando ésta se circunscribe a los músculos bulbares, recibe el nombre de *parálisis bulbar progresiva*. Las enfermedades más crónicas —p. ej., parálisis bulbar progresiva (una forma de enfermedad del sistema motor) y la forma infantil de la enfermedad de la parálisis de Fazio-Londe— causan agotamiento notable y fasciculación de los músculos faciales, linguales, esternocleidomastoideos y trapecios. Estos trastornos deben diferenciarse de la parálisis seudobulbar (véase pág. 426).

PARÁLISIS DE MÚLTIPLES NERVIOS CRANEALES

Como se puede fácilmente entender, un solo proceso patológico puede afectar varios pares craneales. La primera dificultad clínica consiste en saber si la lesión está dentro o fuera del tallo encefálico. Aquellas que están en la superficie del mismo o en la base del cráneo se caracterizan por afección de pares vecinos (que a veces acaece en sucesión y es dolorosa) y también por afección tardía y leve (si la hay) de las largas vías sensitivas y motoras. Las entidades se exponen e incluyen en el cuadro 47-1 junto con sus epónimos. Lo contrario también es válido en el caso de lesiones intrabulbares, intrapontinas e intramesencefálicas; las lesiones dentro del tallo encefálico que afectan pares craneales suelen producir una parálisis sensitiva o motora cruzada (signos de pares en una mitad del cuerpo y signos de fascículos en la contraria). De esta manera, surgen diversos síndromes característicos del tallo encefálico, incluidos en el cuadro 34-3 junto con sus epónimos. Una lesión extrabulbar tiene posibilidades de originar erosión ósea o acompañarse de compresión de alguno de los pares craneales (identificado en radiografías). En el capítulo 14 se señalan los problemas especiales de parálisis de múltiples pares de los nervios que se distribuyen en la musculatura extraocular (motores oculares).

La *afección de múltiples pares craneales fuera del tallo encefálico* puede ser consecuencia de traumatismo (de comienzo repentino); infecciones localizadas como el herpes-zoster (comienzo menos agudo); enfermedad de Lyme, según han señalado Schmutzhard y colaboradores; infección por virus citomegálico (CMV) en un sujeto con sida; granulomatosis de Wegener, sarcoidosis y otros tipos de enfermedad granulomatosa (comienzo subagudo), o de compresiones por tumores y aneurismas sacciformes (evolución más crónica con dolor). *El ataque seriado e indoloro de pares contiguos o no contiguos en un curso de días o semanas es característico, sobre todo de la carcinomatosis y la linfomatosis meníngeas*. En las infiltraciones neoplásicas de meninges por lo regular se afecta el octavo par. Entre los tumores sólidos que originan compresión local de los nervios están neurofibromas, schwannomas (neuroma del acústico), meningiomas, colesteatomas, carcinomas, cordomas y condromas. El carcinoma nasofaríngeo (tumor de Schmincke o linfoepitelioma) puede afectar varios pares en sucesión al invadir la base del cráneo (en particular el quinto y sexto pares, pero también nervios de ubicación más alta; fig. 47-5), al igual que la invaginación basilar y la malformación de Chiari. Varios pares de ubicación más baja pueden mostrar afección en un lado debido a disección de la arteria carótida. En Francia, recibe el nombre de *síndrome de Garcin* el ataque sucesivo de todos los pares craneales, llamado también síndrome hemibasal. Se ha señalado en condromas y condrosarcomas de la lámina rectangular del esfenoides (clivo), aunque también puede surgir con carcinomas faríngeos. En el cuadro 47-2 se incluyen las causas principales de la parálisis de múltiples pares craneales, de origen extrabulbar.



Figura 47-5. Carcinoma nasofaríngeo que invade la base anterior del cráneo y origina parálisis de tercero y quinto pares. CT coronal con "ventanas" de hueso.

Las parálisis de múltiples nervios craneales o individuales de inicio repentino pueden preceder o acompañar a la mononucleosis infecciosa e incluso a otras enfermedades víricas o micoplásmicas. DeSimone y Snyder reunieron una serie de 20 casos de ese tipo relacionados con mononucleosis; la presentación más frecuente fue la parálisis facial bilateral, seguida por neuritis óptica bilateral; en tres de los casos estaban afectados tres o cuatro nervios craneales.

Cuadro 47-2
Causas de parálisis extrabulbares de múltiples nervios craneales

Procesos que se originan en las meninges
- Meningitis carcinomatosa y linfomatosa
- Radiculitis infecciosa (tuberculosa, micótica, sifilítica, de Lyme)
- Paquimeningitis idiopática

Lesiones que afectan los nervios en la base del cráneo
- Metástasis de tumores sólidos o infiltración linfomatosa
- Propagación local de un tumor nasofaríngeo, cordoma, sarcoma
- Trauma
- Oclusión o disección vascular (arteria carótida, trombosis de la vena yugular)
- Enfermedad de Paget, invaginación basilar, Arnold-Chiari otros trastornos óseos

Procesos en los nervios
- Invasión perineural de células fusiformes, basales, parotídeas y cáncer de células escamosas
- Granulomas y enfermedades infecciosas (sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, difteria, HIV, enfermedad de Lyme, idiopática)
- Herpes-zoster y otras infecciones víricas y lesiones inflamatorias posinfecciosas (síndrome de Guillain-Barré)
- Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

Idiopáticas
- Síndrome similar al de Tolosa-Hunt que afecta nervios no orbitarios
- Síndrome de Melkersson-Rosenthal

El pronóstico es excelente. El problema de las *infecciones víricas de pares craneales* surge siempre en casos de neuropatías agudas de los nervios facial, trigémino y auditivo, en especial si el ataque es bilateral, abarca varios troncos o se acompaña de pleocitosis en el líquido cerebroespinal. En realidad, los únicos virus causales probados en este grupo de casos son herpes simple y herpes-zoster, cuyas infecciones causan parálisis de Bell, como ya se expuso. Junto con encefalomielitis posinfecciosas por *Mycoplasma* se ha observado varicela, sarampión, rubeola, parotiditis y escarlatina, sordera de percepción, vértigo y parálisis de otros pares craneales, por lo que quizá pueda afirmarse que comparten un mecanismo inmunitario. Sin embargo, como se expuso en los capítulos 23 y 36, las nuevas técnicas que identifican componentes pequeños del genoma de tales partículas y microorganismos indican que en algunos casos considerados anteriormente como posinfecciosos, en realidad pudo haber infección verdadera del nervio. Lo mismo ocurre en el caso de parálisis de uno o varios pares craneales a veces vinculadas con infecciones por HIV y CMV. No se tienen conocimientos del cuadro patológico de la lesión de un par craneal o que se haya aislado un virus en estas últimas infecciones. El tratamiento de los casos parainfecciosos es sintomático; por fortuna, el pronóstico en cuanto a recuperación es excelente. En los comienzos del capítulo se expusieron las causas principales de la parálisis facial bilateral. El trastorno puramente motor de músculos de la cara y la bucofaringe sin atrofia plantea la duda de que exista miastenia grave.

De cuando en cuando se observa una forma aguda de *neuropatía craneal múltiple de causa no identificada*. Juncos y Beal describieron 14 de esos pacientes junto con seis casos bien documentados de síndrome de seno orbitocavernoso de Tolosa-Hunt con parálisis oculomotora (pág. 234). En el primer grupo el inicio fue con dolor facial y cefalea (temporofrontal), seguidos en unos días parálisis del abductor (12 de 14), parálisis oculomotora (6 de 14), parálisis del trigémino (5 de 14), debilidad facial (4 de 14), y, con menos frecuencia, afección de los nervios craneales vestibulococlear, glosofaríngeo y vago (unilateral en la mayor parte de los casos). Varios de ellos experimentaron incremento de las proteínas del CSF y pleocitosis. El alivio inmediato del dolor mediante la administración de esteroides fue similar al que se obtiene en el síndrome de Tolosa-Hunt. El modo de recuperación, que por lo general ocurre en unos cuantos meses, también fue muy semejante en ambos grupos de pacientes. Juncos y Beal concluyeron que los aspectos clínicos de ambos grupos se sobreponían y que su separación en dos síndromes era arbitraria. Los autores de esta obra también han observado una forma reincidente de la enfermedad en adultos jóvenes que responde en cada ocasión a los esteroides. Numerosas pruebas del CSF mediante RCP no revelaron virus. Es posible que algunos de esos casos representen una variante del síndrome de Guillain-Barré, en tanto puedan estar precedidos por una infección inespecífica y acompañados por arreflexia, parestesias evanescentes o debilidad de las extremidades e incremento de las proteínas en el CSF sin pleocitosis. Otros probablemente son ejemplos de la entidad descrita por Junco y Beal, que quizá traducen algún proceso granulomatoso de las paquimeninges. Como un trastorno más crónico, los autores observaron 10 casos en los que los nervios craneales se afectaron en sucesión durante un periodo de muchos años (*polineuritis craneal múltiple*). Más adelante encontraron que dos presentaron tuberculosis de los linfonodos cervicales (al parecer escrófula), y tres, sarcoidosis; en el resto no se determinó ninguna causa. Symonds reporta una experiencia similar. En estas circunstancias, por lo general vale la pena obtener una biopsia de un linfonodo cervical agrandado. Al parecer el tratamiento con corticoesteroides fue de utilidad en los casos de los autores.

El caso especial de la parálisis oculomotora múltiple indolora se revisó en el capítulo 14. Las principales causas son síndrome de Guillain-Barré, botulismo, miastenia grave, oftalmopatía tiroidea y difteria. En los casos de evolución crónica también debe considerarse distrofia oculofaríngea y miopatía mitocondriásica (oftalmoplejía externa progresiva).

En muestras de biopsia de los senos orbitario y cavernoso obtenidas de casos con síndrome de *Tolosa-Hunt* se identificó un granuloma inespecífico. El *sarcoide* y la *tuberculosis* han sido causas de algunos casos, como se destacó en párrafos anteriores. En la *granulomatosis de Wegener* se ha señalado parálisis de múltiples pares, por lo común de los ubicados en partes más inferiores. Con la administración de ciclofosfamida se logra remisión (pág. 732).

El *síndrome de seno cavernoso*, expuesto en las páginas 229 y 735, incluye combinaciones de parálisis de nervios oculomotores e hipoestesia trigeminiana superior que por lo común se acompaña de signos de mayor presión o inflamación de los senos venosos. El ataque original de los pares oculomotor, troclear, trigémino y abductor surge sólo en una mitad, pero cualquiera de los trastornos que infiltren u obstruyan el seno puede propagarse al otro lado. Las causas principales son trombosis séptica o aséptica del seno venoso por traumatismo, estados de hipercoagulabilidad o infecciones en estructuras vecinas, aneurisma de arteria carótida e infiltración neoplásica. Keane resumió su experiencia con 151 casos extraordinarios del síndrome de seno cavernoso y advirtió que las causas frecuentes eran traumatismo y métodos operatorios, seguidas por neoplasias (en especial las originadas en la nasofaringe), tumores hipofisarios, metástasis y linfomas; la experiencia de los autores se basa sobre todo en casos de infecciones locales en diabéticos y sujetos en estado de hipercoagulabilidad.

Una causa especial de parálisis de múltiples nervios craneales llamó la atención de los autores por ser una infiltración a lo largo de los nervios distales en la piel y los tejidos subcutáneos por carcinomas de células escamosas de la cara, en especial células fusiformes y otras variedades atípicas. Este tipo de propagación perineural primero causa parálisis unilateral relacionada con las ramas superficiales de los nervios craneales trigémino y facial en una región de la cara, y luego se extiende a la base del cráneo y la cara ventral del tallo cerebral. De acuerdo con Clouston y colaboradores, quienes presentaron cinco casos en detalle, los síntomas iniciales suelen ser dolor y adormecimiento en el área subyacente de la lesión cutánea, y debilidad facial confinada a las mismas regiones de la cara; este patrón es resultado de la proximidad de las ramas de los nervios trigémino y facial en la piel y los tejidos subcutáneos. Diversas combinaciones de parálisis oculomotora pueden ocurrir como resultado de la entrada del tumor en la órbita a través de la rama infraorbitaria del nervio maxilar. A veces no hay dolor. Los autores también observaron un patrón regional similar de la afección extracraneal de los nervios trigémino y facial, y los tumores de células mixtas de la glándula parótida.

BIBLIOGRAFÍA

ADOUR, KK, RUBOYIANES JM, VON DOERSTEN PG, et al: Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: A double blind randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105:371, 1996.

ALEXANDER GE, MOSES H: Carbamazepine for hemifacial spasm. *Neurology* 32:286, 1982.

AXELSSON S, LINDBERG S, STJERNQUIST-DESATNIK A. Outcome of treatment with valacyclovir and prednisone in patients with Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112:197, 2003.

BANNISTER R, Oppenheimer DR: Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure. *Brain* 95:457, 1972.

BARINGER JH: Herpes simplex virus and Bell palsy. *Ann Intern Med* 124: 63, 1996.

BARKER FG, JANNETTA PJ, BISSONETTE DJ, et al: Microvascular decompression for hemifacial spasm. *J Neurosurg* 82:201, 1995.

BERRY H, BLAIR RL: Isolated vagus nerve palsy and vagal mononeuritis. *Arch Otolaryngol* 106:333, 1980.

BLAU JN, HARRIS M, KENNET S: Trigeminal sensory neuropathy. *N Engl J Med* 281:873, 1969.

BLAU JN, KAPADIA R: Idiopathic palsy of the recurrent laryngeal nerve: A transient cranial mononeuropathy. *BMJ* 4:259, 1972.

BRODAL A: *The Cranial Nerves*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1959.

BROWNSTONE PK, BALLENGER JJ, VICK NA: Bilateral superior laryngeal neuralgia. *Arch Neurol* 37:525, 1980.

BURGESS RC, MICHAELS L, BALE JF JR, SMITH RJ: Polymerase chain reaction amplification of herpes simplex viral DNA from the geniculate ganglion of a patient with Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103:775, 1994.

CHALK C, ISAACS H: Recurrent spontaneous accessory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:621, 1990.

CHIA L-G: Pure trigeminal motor neuropathy. *BMJ* 296:609, 1988.

CLOUSTON PD, SHARPE DM, CORBETT AJ, et al: Perineural spread of cutaneous head and neck cancer: Its orbital and central neurologic complications. *Arch Neurol* 47:73, 1990.

DE DIEGO JI, PRIM MP, DE SARRIA MJ, et al: Idiopathic facial paralysis: A randomized, prospective, and controlled study using single-dose prednisone versus acyclovir three times daily. *Laryngoscope* 108: 573, 1998.

DESIMONE PA, SNYDER D: Hypoglossal nerve palsy in infectious mononucleosis. *Neurology* 28:844, 1978.

DEVINSKY O, FELDMANN E: *Examination of the Cranial and Peripheral Nerves*. New York, Churchill Livingstone, 1988.

EISEN A, BERTRAND G: Isolated accessory nerve palsy of spontaneous origin: A clinical and electromyographic study. *Arch Neurol* 27:496, 1972.

GOODMAN JM, ZINK WL, COOPER DF: Hemilingual paralysis caused by spontaneous carotid artery dissection. *Arch Neurol* 40:653, 1983.

GRANIT R, LESKELL L, SKOGLAND CR: Fibre interaction in injured or compressed region of nerve. *Brain* 67:125, 1944.

HALLETT M, DAROFF RB: Blepharospasm: Report of a workshop. *Neurology* 46:1213, 1996.

HATO N, MATSUMOTO S, KISAKI H, et al: Efficacy of early treatment of Bell's palsy with oral acyclovir and prednisolone. *Otol Neurotol* 24:948, 2003.

HAUSER WA, KARNES WE, ANNIS J, KURLAND LT: Incidence and prognosis of Bell's palsy in the population of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 46:258, 1971.

HOSTEN N: MR of brain involvement in progressive facial hemiatrophy (Romberg disease): Reconsideration of a syndrome. *Am J Neuroradiol* 15:145, 1994.

HUGHES RAC: Diseases of the fifth cranial nerve, in Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 801–817.

ILLINGWORTH RD, PORTER DG, JAKUBOWSKI J: Hemifacial spasm: A prospective long-term follow up of 83 patients treated by microvascular decompression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:73, 1996.

JANNETTA PJ: Posterior fossa neurovascular compression syndromes other than neuralgias, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 3227–3233.

JOHNSON JA, STERN LZ: Bilateral vocal cord paralysis in a patient with familial hypertrophic neuropathy. *Arch Neurol* 38:532, 1981.

JOHNSON VP, MCMILLIN JM, ACETO T, BRUINS G: A newly recognized neuroectodermal syndrome of familial alopecia, anosmia, deafness, and hypogonadism. *Am J Med Genet* 15:497, 1983.

JUNCOS JL, BEAL MF: Idiopathic cranial polyneuropathy. *Brain* 110:197, 1987.

KARNES WE: Diseases of the seventh cranial nerve, in Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1993, pp 818–836.

KATUSIC S, BEARD CM, BERGSTRALH E, KURLAND LT: Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945–1984. *Ann Neurol* 27:89, 1990.

KEANE JR: Bilateral seventh nerve palsy: Analysis of 43 cases and review of the literature. *Neurology* 44:1198, 1994.

KEANE JR: Cavernous sinus syndrome: Analysis of 151 cases. *Arch Neurol* 53:967, 1996.

KRESS B, GRIESBECK F, STIPPICH C, et al: Bell's palsy: Quantitative analysis of MR imaging data as a method of predicting outcome. *Radiology* 230:504, 2004.

LANCE JW, ANTHONY M: Neck-tongue syndrome on sudden turning of the head. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43:97, 1980.

LECKY BRF, HUGHES RAC, MURRAY NMF: Trigeminal sensory neuropathy. *Brain* 110:1463, 1987.

LOVE S, COAKHAM HB: Trigeminal neuralgia. Pathology and pathogenesis. *Brain* 124:2347, 2001.

MASSEY EW, MOORE J, SCHOLD SC JR: Mental neuropathy from systemic cancer. *Neurology* 31:1277, 1981.

MAYO CLINIC DEPARTMENT OF NEUROLOGY: *Clinical Examinations in Neurology*, 7th ed. St Louis, Mosby-Year Book, 1998.

MURAKAMI S, HONDA N, MIZOBUCHI M, et al: Rapid diagnosis of varicella zoster virus in acute facial palsy. *Neurology* 51:1202, 1998.

MURAKAMI S, MIZOBUCHI M, NAKASHIRO Y, et al: Bell palsy and herpes simplex virus: Identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med* 124:27, 1996.

NIELSEN VK, JANNETTA PJ: Pathophysiology of hemifacial spasm: Effects of facial nerve decompression. *Neurology* 34:891, 1984.

PIATT JH, WILKINS RH: Treatment of tic douloureux and hemifacial spasm by posterior fossa exploration: Therapeutic implications of various neurovascular relationships. *Neurosurgery* 14:462, 1984.

PITTS DB, ADOUR KK, HILSINGER RL: Recurrent Bell's palsy analysis of 140 patients. *Laryngoscope* 98:535, 1988.

PLOTT D: Congenital laryngeal-abductor paralysis due to nucleus ambiguous dysgenesis in three brothers. *N Engl J Med* 271:593, 1964.

QUINN JH: Glossodynia. *J Am Dent Assoc* 70:1418, 1965.

RESNICK DK, JANNETTA PJ, BISSONETTE D, et al: Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia. *Neurosurgery* 36:64, 1995.

SCHMUTZHARD E, STANEK G, POHL P: Polyneuritis cranialis associated with Borrelia burgdonferi. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:1182, 1985.

SILVERMAN JE, LIU GT, VOLPE NJ, GALETTA SL: The crossed paralyses. *Arch Neurol* 52:635, 1995.

SPILLANE JD: Isolated unilateral spinal accessory nerve palsy of obscure origin. *BMJ* 2:365, 1949.

SPILLANE JD, WELLS CEC: Isolated trigeminal neuropathy: A report of 16 cases. *Brain* 82:391, 1959.

SWEENEY CJ, GILDEN DH: Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosug Psychiatry* 71:149, 2001.

SWEET WH: The treatment of trigeminal neuralgia (tic douloureux). *N Engl J Med* 315:174, 1986.

SYMONDS C: Recurrent multiple cranial nerve palsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 21:95, 1958.

VAN AMSTEL AD, DEVRIESE PP: Clinical experience with recurrences of Bell's palsy. *Arch Otorthinolaryngol* 245:302, 1998.

WHITLEY RJ, WEISS H, GNANN JW, et al: Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: A randomized, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 125:376, 1996.

WILSON ME, HOXIE J: Facial asymmetry in superior oblique muscle palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 30:315, 1993.

CAPÍTULO 48

PRINCIPIOS DE MIOLOGÍA CLÍNICA: DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES MUSCULARES Y DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

CONSIDERACIONES GENERALES

El músculo esquelético o voluntario es el principal órgano de la locomoción, así como un gran reservorio metabólico. Distribuido en más de 600 músculos separados, este tejido constituye hasta 40% del peso del ser humano adulto. Su complejidad estructural y funcional explica sin duda su diversa susceptibilidad a las enfermedades, motivo por el cual se describen las siguientes relaciones anatómicas y fisiológicas como introducción a los capítulos sobre enfermedades musculares. Para los fines de esta exposición, en los capítulos siguientes se comentan las enfermedades de la unión neuromuscular (cap. 53).

Un músculo solo está compuesto por miles de fibras que se extienden a distancias variables a lo largo de su eje longitudinal. Cada fibra es una célula multinucleada relativamente grande y compleja cuya longitud varía desde unos cuantos milímetros hasta algunos centímetros (34 cm en el músculo sartorio humano); su diámetro fluctúa entre 10 y 100 µm. Algunas fibras abarcan toda la longitud del músculo; otras están unidas extremo contra extremo por tejido conjuntivo. Cada fibra muscular está envuelta por una membrana plasmática interior (sarcolema) y una basal exterior. Los núcleos de cada célula, que se encuentran orientados en paralelo con el eje longitudinal de la fibra y que pueden sumar miles, se hallan por debajo de la membrana plasmática (sarcolema), de ahí que se denominen *núcleos subsarcolémicos* o sólo *sarcolémicos*.

El citoplasma (sarcoplasma) de la célula es abundante y contiene miofibrillas y diversos organelos como mitocondrias y ribosomas; cada miofibrilla está envuelta por una redecilla membranosa llamada retículo sarcoplásmico (fig. 45-2). Las extensiones de la membrana plasmática hacia la fibra forman el sistema tubular transversal (túbulos T), que son conductos extracelulares de comunicación con el retículo sarcoplásmico (RS) intracelular. El RS y los túbulos T son sistemas de membrana independientes desde el punto de vista anatómico, pero relacionados en cuanto a su función. La hendidura de unión entre los túbulos T y el RS está ocupada por formaciones proteínicas unidas al RS conocidas como *pies de unión*, los cuales han sido identificados como receptores de rianodina y se encargan de la liberación de calcio desde el RS (Franzini-Armstrong).

Las miofibrillas se componen de filamentos interdigitados de proteínas contráctiles (actina y miosina) y reguladoras (tropomiosina y troponina) orientados en sentido longitudinal (miofilamento). La serie de sucesos bioquímicos por medio de los cuales estas proteínas, bajo la influencia de los iones de Ca, logran la contracción y relajación del músculo se describe en el capítulo 45. Dentro del sarcoplasma o sus organelos se hallan gotas de grasa almacenada, glucógeno, diversas proteínas, muchas enzimas y mioglobina; a esta última se debe el color rojo del músculo.

Aunque la fibra muscular constituye una unidad anatómica y fisiológica indivisible, la enfermedad puede afectar sólo una parte de ella; el resto pierde funcionalidad, se atrofia, degenera o regenera, según sean la naturaleza y gravedad del proceso patológico.

Cada fibra muscular se envuelve en bandas delicadas de tejido conjuntivo (endomisio) que proporcionan apoyo y permiten la unidad de la acción. Dentro del endomisio se encuentran capilares (de los cuales puede haber varios para cada fibra) y fibras nerviosas. Las fibras musculares están unidas en grupos o *fascículos* por tejido reticular similar y hojas de colágeno (perimisio), que también conservan unidos los grupos de fascículos y rodean todo el músculo (epimisio). Asimismo, las últimas túnicas de tejido conjuntivo están muy vascularizadas; los tipos diversos de músculo tienen distribuciones diferentes de arterias y venas; hay células grasas (lipocitos) embebidas en los intersticios. Las fibras musculares se unen en sus extremos con fibras tendinosas, que a su vez se insertan en el esqueleto. Por este medio la contracción muscular conserva la postura y posibilita el movimiento al cuerpo.

Otras características notables del músculo son su modo natural de contracción: la inervación, y la necesidad de inervación intacta para que se conserve su estado trófico normal. Cada fibra muscular recibe un mechón nervioso de una célula nerviosa motora situada en el asta anterior de la médula espinal o en el núcleo de un nervio craneal; el mechón de fibras nerviosas se conecta con la fibra muscular en una *unión neuromuscular* o *placa motora terminal*. Como se seña en la página 39, la *unidad motora* está constituida por grupos de fibras musculares con inervación común proveniente de una célula del asta anterior; ésta es la unidad fisiológica básica en toda la actividad refleja, postural y voluntaria.

Incluidos en la membrana superficial se observan algunos tipos de conductos (canales) iónicos encargados de conservar el potencial eléctrico y propagar corrientes de despolarización por la membrana muscular. Las enfermedades de tales conductos se exponen en el capítulo 54. Gran parte de la membrana también es una serie de proteínas estructurales de "anclaje", y sólo en los últimos decenios se ha conocido con mayor detalle su naturaleza. En el capítulo 50 se les describe en relación con las distrofias musculares.

En la unión neuromuscular están concentrados acetilcolina (ACh), receptores de ACh y acetilcolinesterasa (AChE), que desempeñan una función especial en la transmisión neuromuscular. La ACh se sintetiza en la terminación nerviosa motora y se almacena en vesículas a manera de paquetes o "cuantos", cada uno con un número fijo de moléculas (cerca de 10 000). Los cuantos de ACh se liberan en la terminación nerviosa, se difunden hacia el surco sináptico estrecho y se combinan con receptores especializados de la membrana postsináptica. En el lado postsináptico, la acetilcolina

liberada se une a un conducto de cationes que regulan ligandos concentrados en la parte más alta de las hendiduras neuromusculares; ello genera una corriente que se propaga hasta el fondo de la hendidura y abre conductos de sodio regulados por voltaje, con lo cual surge un potencial de despolarización de la membrana muscular. De manera espontánea, se liberan pequeños números de cuantos de acetilcolina y se producen potenciales miniatura de placa terminal (MEPP) de unos 0.5 mV. El impulso nervioso que llega a la porción presináptica distal del axón origina penetración de calcio en la terminación nerviosa gracias a conductos de calcio sensibles al voltaje, lo que a su vez desencadena la liberación de muchos cuantos de acetilcolina y genera un potencial de placa terminal mucho mayor (EPP). La onda de despolarización es propagada por el sarcolema y túbulos transversos al interior de las fibras, lo que hace que se contraiga el músculo (cap. 45). El fenómeno de liberación de acetilcolina es yugulado por la acción de la enzima acetilcolinesterasa, que desdobla dicha sustancia en la unión neuromuscular. La acetilcolina es concentrada en la parte más inferior de la hendidura sináptica. Para detalles de la exocitosis de las vesículas sinápticas y su reconstrucción, consúltese el capítulo de liberación de transmisores en el texto de Kandel y colaboradores.

Además de las terminaciones nerviosas motoras, el músculo contiene varios tipos de terminaciones sensitivas que actúan como mecanorreceptores: las terminaciones nerviosas libres recogen la sensación de la presión profunda y el dolor; los corpúsculos de Ruffini y Pacini son sensores de la presión, y los órganos tendinosos de Golgi y los husos musculares, receptores de la tensión que participan en la conservación del tono muscular y la actividad refleja (pág. 40). Los receptores de Golgi se localizan sobre todo en las uniones musculotendinosas; los corpúsculos de Pacini también se ubican en el sitio del tendón, pero son escasos en el propio músculo. Los husos musculares, que son grupos especializados de pequeñas fibras musculares, regulan la contracción y la relajación muscular, como se describe en la página 40. Todos estos receptores se hallan en mayor cantidad en los músculos que intervienen en los movimientos finos.

No todos los músculos son igual de susceptibles a las enfermedades, a pesar de la semejanza manifiesta de su estructura. En realidad, no existe enfermedad alguna que afecte todos los músculos del cuerpo y cada afección tiene una topografía característica dentro de la musculatura. Las diferencias topográficas entre las enfermedades ofrecen pruebas incontrovertibles de variantes estructurales o fisiológicas entre los músculos que aún hoy pasan inadvertidas a la observación con el microscopio de luz o electrónico. Se desconocen los factores de los que depende la vulnerabilidad selectiva de ciertos músculos. Al respecto, se han postulado varias hipótesis. Una se relaciona con el tamaño de las fibras: considérese, por ejemplo, el diámetro y la longitud enormes de las fibras de los músculos glúteos y paravertebrales en comparación con la pequeñez de las fibras musculares oculares. El número de fibras que componen una unidad motora también puede ser relevante: en los músculos oculares, una unidad motora contiene sólo seis a 10 fibras musculares (algunas incluso menos), pero la unidad motora de los gemelos contiene hasta 1 800 fibras. Además, los músculos oculares poseen un metabolismo mucho más elevado y un contenido más rico de mitocondrias que los grandes músculos del tronco. Las diferencias en los patrones de riego vascular suelen permitir que algunos músculos soporten los efectos de la hipoxia o la oclusión vascular mejor que otros. Los estudios histoquímicos de los músculos esqueléticos indican que, dentro de cualquier músculo, existen diferencias metabólicas sutiles entre las fibras: algunas (fibras del tipo 1) son más ricas en enzimas oxidativas y más pobres en enzimas glucolíticas; en otras (fibras del tipo 2) ocurre lo contrario. Además, la distribución de algunas proteínas estructuradas puede modificar la topografía de la expresión de la enfermedad: por ejemplo, los músculos extraoculares no contienen distrofina, proteína de submembrana que muestra deficiencia en la distrofia de Duchenne y otras formas similares de tal alteración muscular, lo que explica que en esas enfermedades queden indemnes los músculos. Además, los fibroblastos endomisiales de músculos extraoculares contienen abundantes glucosaminoglucanos que los vuelven susceptibles a tiroidopatías. En las enfermedades de la unión neuromuscular la debilidad se "distribuye" en relación con el número de dichas uniones en músculos diferentes. Sin duda aún falta por identificar otras diferencias.

Estas propiedades anatómicas y bioquímicas del músculo sugieren algunas de las maneras en las que este tejido se puede afectar por enfermedad. En consecuencia, cabe imaginar los agentes causales o los defectos genéticos que alteran los diferentes componentes del sarcoplasma: proteínas filamentosas, enzimas mitocondriásicas, retículo sarcoplásmico, canales especializados para la entrada de calcio, sodio o cloruro, túbulos transversales o el propio sarcolema. Por último, el tejido conjuntivo endomisial puede ser la vía primaria de enfermedad, toda vez que reviste de manera tan íntima la fibra muscular.

El músculo normal posee una "población" de mioblastos embrionarios conocidos como "células satélite" gracias a las cuales tiene una extraordinaria capacidad de regeneración, punto que siempre hay que tener presente. Se estima que es posible generar una cantidad suficiente de nuevo músculo a partir de tejido normal del tamaño de un borrador, hasta obtener la musculatura normal de un adulto de 70 kg. Sin embargo, esa capacidad de regeneración disminuye de manera considerable si se destruye por completo la fibra muscular. Por lo general, los procesos destructivos de la fibra muscular, como anomalías inflamatorias o metabólicas, se acompañan de restablecimiento casi completo de las células musculares, siempre que sobreviva alguna parte de cada fibra y no se rompan las vainas endomisiales de tejido conjuntivo. Por desgracia, muchos procesos patológicos del músculo son crónicos e implacables. Bajo esas condiciones, cualquier actividad regenerativa no logra conservarse al ritmo de la enfermedad y la pérdida de fibras musculares es permanente. La totalidad del músculo se sustituye entonces por grasa y tejido conjuntivo colagenoso, como es característico de las distrofias musculares.

ATENCIÓN DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD MUSCULAR

El número y la diversidad de enfermedades del músculo estriado exceden por mucho el número de síntomas y signos con los que se expresan desde el punto de vista clínico; en consecuencia, las diferentes enfermedades comparten ciertos síntomas e incluso síndromes. Para evitar la descripción repetitiva de los padecimientos individuales, en una sección se analizan todas sus manifestaciones clínicas, tema apropiadamente conocido como *miología clínica*.

El primer acercamiento del médico a las enfermedades miopáticas se da cuando el paciente refiere debilidad o fatiga musculares, dolor, cojera o rigidez, espasmo, calambres, fasciculaciones, una tumoración muscular o un cambio del volumen muscular. De todas esas manifestaciones, la debilidad es, desde luego, el síntoma más frecuente y al mismo tiempo el más elusivo. Como se señala en el capítulo 24, cuando habla de debilidad, a menudo lo que el paciente quiere decir es fatiga excesiva; aunque ésta puede ser una característica de enfermedades musculares, sobre todo las que afectan la unión neuromuscular (como la miastenia grave), es una queja mucho más frecuente en pacientes con enfermedades generales crónicas o ansiedad y depresión. En lugar de depender de la descripción del paciente y su capacidad para diferenciar entre fatiga y debilidad, se obtienen más datos observándolo durante algunas actividades comunes, como la marcha, la carrera, el ascenso de escaleras, ponerse de pie después de estar sentado, la genuflexión, la posición de cuclillas o el decúbito. Las dificultades para realizar esas tareas indican debilidad más que fatiga. Puede decirse lo mismo de las dificultades para trabajar con los brazos por arriba del nivel de los hombros. Hay quejas particulares que revelan una debilidad muscular localizada; por ejemplo, la caída de los párpados,

la diplopía y estrabismo, los cambios de la expresión facial y la voz y las dificultades para masticar, cerrar la boca y deglutir indican parálisis de los músculos elevador de los párpados, extraoculares, faciales, laríngeos, maseteros y faríngeos, respectivamente. Desde luego, esos trastornos de la función muscular pueden deberse a una alteración neuropática o del sistema nervioso central (CNS) más que a una miopatía, pero muchas veces esos trastornos se pueden diferenciar por métodos indicados, los cuales se describen a continuación, lo mismo que en los capítulos 3 y 24.

Evaluación de la debilidad y parálisis musculares

La reducción de la fuerza de la contracción muscular, que se manifiesta como disminución de la fuerza de las contracciones simples y la resistencia a la oposición (fuerza máxima) y rendimiento durante el funcionamiento sostenido de los movimientos demandados (es decir, trabajo), es el signo indudable de enfermedad muscular. En estas pruebas el médico puede encontrar dificultades para la colaboración del paciente. El rendimiento vacilante y dudoso del individuo asténico o hipersugestionable, o del histérico o simulador supone dificultades que pueden superarse con las técnicas descritas en el capítulo 3. En lactantes y niños pequeños, que no pueden obedecer las órdenes, se valora la fuerza muscular por su resistencia a la manipulación pasiva o mediante la observación de su funcionamiento en actividades específicas. El sujeto puede resistirse a contraer por completo los músculos de una extremidad dolorosa y, de hecho, el propio dolor puede ocasionar disminución refleja ligera de la fuerza de la contracción (paresia algésica). Una manera de resolver esa dificultad es estimar la fuerza de las contracciones isométricas, para las que no es necesario mover la parte dolorosa. Algunas veces la debilidad de un grupo de músculos se expresa después de un periodo de actividad; por ejemplo, los pies y las piernas pueden "arrastrarse" sólo después de que el paciente ha caminado una larga distancia. El médico, al recibir esta información de la persona, debe realizar la exploración bajo condiciones que dupliquen las quejas.

La debilidad de la contracción muscular adquiere importancia adicional cuando se acompaña de otras anomalías, como hipersensibilidad o atrofia musculares, cambios de los reflejos tendinosos, fasciculaciones y espasmos. Además, la debilidad grave de ciertos grupos musculares puede inducir anomalías de la postura y la marcha: la marcha de ganso indica afección del glúteo medial (o displasia de las articulaciones de la cadera); la lordosis lumbar excesiva y la prominencia del abdomen señalan debilidad de los músculos iliopsoas y abdominales; la cifoescoliosis hace pensar en debilidad asimétrica de los músculos paravertebrales; por último, la elevación de las escápulas es un signo de debilidad de los músculos trapecios inferiores, serrato mayor y romboides. Las deformidades equinovaras de los pies pueden ser resultado de contractura fibrosa (seudocontractura) de los músculos de la pantorrilla.

Valorar la extensión y gravedad de la debilidad muscular requiere un examen sistemático de los principales grupos de músculos. Se pide a la persona que contraiga cada grupo con tanta fuerza como pueda, en tanto el examinador se opone al movimiento y aplica una resistencia graduada, según la magnitud de la fuerza residual (contracción isocinética). De manera alternativa, se le solicita que efectúe una contracción máxima y el clínico estima la fuerza necesaria para "romperla" o superarla (contracción isométrica o contracción isométrica voluntaria máxima). Si la debilidad es unilateral, resulta ventajoso poder compararla con la fuerza del lado normal. Si es bilateral, el médico debe tomar como referencia la experiencia que tenga con las pruebas musculares; con la práctica el médico podrá diferenciar entre debilidad real, falta de cooperación, debilidad simulada, un cuadro neurasténico o inhibición del movimiento por el dolor. Los métodos anteriores de estudio manual de músculos, a pesar de ser adecuados en muchas situaciones clínicas, quizá no tienen el refinamiento suficiente para evaluar algunas miopatías, sobre todo si se necesitan exploraciones seriadas para identificar la evolución de la enfermedad y los efectos del tratamiento.

A veces para cuantificar el grado de debilidad se necesita una escala; la más usada es la propuesta por el *Medical Research Council* (MRC) de Inglaterra, que identifica los siguientes seis grados de potencia muscular:

0—Parálisis completa
1—Contracción mínima
2—Movimiento activo sin intervención de la fuerza de gravedad
3—Contracción débil contra la gravedad
4—Movimiento activo contra la gravedad y la resistencia
5—Potencia o fuerza normales

Es posible añadir cuatro grados que se especifican como 4+ en caso de debilidad apenas detectable y 4– para la que se identifica fácilmente, 3+ y 3– y así sucesivamente, con lo que se tienen 10 grados de potencia.

Los músculos extraoculares, de cara, lengua, faringe, laringe, cuello, hombro, brazo, antebrazo y mano, tronco, pelvis, muslo, pierna y pie se exploran en forma seriada. Para las miopatías es más cómodo estudiar y valorar el mismo músculo en cada lado. Es posible determinar la importancia anatómica de cada una de las acciones sometidas a prueba, es decir, qué raíces, nervios y músculos están afectados, si se consulta el cuadro 46-1. El examinador con práctica puede investigar la fuerza de estos grupos musculares en plazo de dos a tres minutos. Cabe hacer una advertencia: cuando se aplica resistencia manual a los intentos del paciente por contraer los grandes y poderosos músculos del tronco y las cinturas escapular y pélvica, el clínico puede no reconocer los grados ligeros a moderados de debilidad, sobre todo en los individuos que son musculosos. Estos grupos musculares se someten mejor a prueba solicitándole al individuo que se ponga en cuclillas y se arrodille, para adoptar a continuación la postura erguida, levantarse desde una silla y dar un paso sin usar las manos, caminar sobre las puntas de los pies y sobre los talones y levantar un objeto pesado (un libro de medicina) por arriba de su cabeza. La fuerza de los músculos de la mano se puede cuantificar con un dinamómetro; para fines de investigación, se cuenta con otros dispositivos similares pero más complejos que permiten estudiar otros grupos musculares (véase Fenichel y col.).

Cambios cualitativos del proceso contráctil

En los *estados miasténicos* ocurre una falla rápida de la contracción en la mayor parte de los músculos afectados durante la actividad sostenida. Por ejemplo, después de que el paciente mira hacia el techo durante unos minutos, se le caen progresivamente los párpados; después de cerrar los ojos y descansar el músculo elevador de los párpados, la ptosis disminuye o desaparece. De igual modo, sostener los ojos a la mirada extrema lateral induce diplopía y estrabismo. Esos efectos, combinados con el restablecimiento de la fuerza tras la administración de neostigmina o edrofonio, son el criterio clínico de mayor validez para el diagnóstico de miastenia grave, como se describe en el capítulo 53.

Además de la debilidad miasténica, existen otras características cuyas anomalías se pueden descubrir mediante observación durante una serie de acciones máximas del grupo muscular: la rapidez y la eficiencia de la contracción y la relajación. Por ejemplo, en caso de mixedema puede observarse rigidez y lentitud de la contracción de un músculo como el cuadríceps al cambiar de postura (*mioedema de contracción*); a menudo se acompaña de duración prolongada de los reflejos tendinosos y mioedema, que pueden desencadenarse mediante percusión directa del músculo.

La relajación lenta de los músculos es otro aspecto del hipotiroidismo, que explica la queja de tensión molesta de los músculos proximales de las extremidades. En varias familias se ha observado un *fenómeno de ondulación* curioso en los músculos llamado *mioquimia*, heredado como rasgo autosómico dominante (cap. 55). Después de un periodo de relajación hay rigidez y ondulación en los músculos contraídos o estirados. La rigidez se reduce al administrar dantroleno, pero no con tocainamida. Las formas adquiridas de mioquimia se deben a cuadros diversos, en particular lesión y regeneración de nervios (especialmente en la cara, como se destaca en el cap. 47), hipotiroidismo y causas poco precisas como el timoma.

La falta prolongada de relajación después de contracción de un músculo es típica del *fenómeno miotónico* que caracteriza a ciertas enfermedades, como la miotonía congénita (de Thomsen), distrofia miotónica (de Steinert) y paramiotonía de von Eulenberg (cap. 54). La miotonía verdadera, con sus descargas prolongadas de potenciales de acción, requiere contracción intensa para precipitarse, es más evidente después de un periodo de relajación y tiende a desaparecer con las contracciones repetidas (págs. 1265 y 1363). El término *miotonía paradójica* indica la intensificación de la miotonía durante una serie de contracciones (lo contrario de lo que ocurre en el tipo usual de miotomía); también se observa en algunos casos de paramiotonía de Eulenberg. Esta persistencia de la contracción también es demostrable al golpear un músculo (*miotonía de percusión*), fenómeno distinguible del abombamiento local eléctricamente silencioso (*mioedema*) inducido al golpear el músculo de un paciente mixedematoso o caquéctico y por la contracción fascicular breve que se induce al golpear un músculo normal o en parte desnervado; esto último se conoce como *contracción idiomuscular*. En sujetos con reflejos tendinosos hiperactivos, golpear el músculo (más que su tendón) puede desencadenar un reflejo de estiramiento.

El incremento de la fuerza con una serie de contracciones voluntarias en ausencia de miotonía es una característica del *síndrome miasténico inverso (de Lambert-Eaton)*, que es un acompañante en cerca de 50% de los casos con carcinoma de células pequeñas del pulmón. Este mismo incremento se observa en pacientes con botulismo. En ambos casos hay un equivalente electromiográfico (EMG) que consiste en aumento rápido del voltaje de los potenciales de acción con estimulación apropiada (págs. 1101 y 1259).

También pueden ser esclarecedores los efectos del frío en la contracción muscular porque desencadenan o intensifican paresias o miotonías que duran minutos; tal signo es más notable en la paramiotonía de Eulenberg, aunque puede aparecer en algún grado en los demás trastornos miotónicos.

La miotonía y el mioedema deben distinguirse también del reclutamiento y la diseminación del espasmo involuntario inducido por contracciones intensas y repetidas de los músculos de las extremidades en pacientes con tétanos leve o localizado, con el síndrome del "hombre rígido" (cap. 55) o con distonías de diversos tipos. Éstos no son fenómenos musculares primarios sino de origen neural, causados por la abolición de los mecanismos inhibitorios sobre el tallo cerebral.

La contracción repetida de los músculos del antebrazo o la pierna después de la aplicación de un torniquete (que exceda la presión arterial) sobre la parte proximal de una extremidad a menudo desencadena tetania latente (espasmos carpopedales). Su manera particular de establecerse cuando disminuye la concentración de calcio ionizado, lo mismo que su duración, intensificación por la hiperventilación y la concomitancia de parestesias hormigueantes y punzantes, diferencian la tetania del calambre ordinario y la contractura fisiológica verdadera.

En la práctica, el término *contractura* se aplica a todos los estados de acortamiento muscular fijo. Se pueden reconocer diversos tipos. En la *contractura verdadera* pueden quedarse acortados durante muchos minutos los músculos de un grupo después de una serie de contracciones poderosas, a causa de la falla del mecanismo metabólico necesario para la relajación; en este estado de acortamiento, el EMG se conserva un poco silencioso, en contraste con las descargas rápidas de alto voltaje que se observan en caso de calambres, tétanos y tetania. La contractura verdadera se observa en la enfermedad de McArdle (deficiencia de fosforilasa), en la cual se agrava la oclusión arterial, pero también se ha identificado en la deficiencia de fosfofructocinasa y quizá en otra enfermedad, hasta ahora no definida, en la que el torniquete carece de efecto y parece haber fosforilasa. Karpati y colaboradores añaden un tipo más de contractura inducida por el ejercicio, descrita originalmente por Brody, a la deficiencia de adenosintrifosfatasa de calcio en el retículo sarcoplásmico. Estas diversas formas de contractura se describen con mayor amplitud en el capítulo 55. La contractura verdadera debe distinguirse de la miotonía paradójica (véase antes) y los calambres, que en ciertas condiciones (deshidratación, tetania, síndrome de calambres patológicos, esclerosis lateral amiotrófica) pueden ser activados por una serie de contracciones musculares voluntarias potentes.

En este punto conviene comentar lo referente a la *seudocontractura (contractura miostática o fibrosa)*, cuadro que en la medicina general se conoce como *contractura*; es una forma frecuente de acortamiento de músculo y tendón después de fijación duradera e inactividad completa de un músculo con inervación normal (como sería en un extremo con fractura de un hueso e inmovilización por un enyesado, o debilidad flácida de la extremidad si se le permite quedar inmóvil). En este caso no existe una base anatómica, fisiológica o bioquímica establecida del acortamiento del músculo y los tendones que pueden persistir días o semanas. Otra causa del acortamiento muscular es la fibrosis, situación que surge después de pérdida de fibras e inmovilidad duradera del músculo. Según sea la posición predominante, ciertos músculos se debilitan y acortan. Un aspecto destacado de la forma de Emery-Dreifuss de la distrofia muscular es la contractura fibrosa de los brazos en flexión, que también explica la rigidez y cifoescoliosis de la columna vertebral frecuentes en las enfermedades miopáticas. Este último estado se distingue de la *anquilosis* por la naturaleza de la resistencia en muelle, que coincide con el aumento de la tensión del músculo y el tendón durante los movimientos pasivos, y de la *contractura de Volkmann*, en la que hay fibrosis manifiesta del músculo y los tejidos circundantes a causa de lesión isquémica, por lo general después de una fractura del codo.

Otra forma de contractura fibrosa que afecta múltiples grupos musculares es la *artrogriposis múltiple congénita*, descrita en la página 1244. Se trata de un síndrome del neonato que aparece junto con diversas neuropatías y miopatías con las que tiene dos signos en común: comienza en la vida intrauterina y hay alteración del aparato nervioso muscular que culmina en debilidad. En otras palabras, las contracturas y la fijación de las extremidades en la artrogriposis son resultado de inmovilidad de las articulaciones en desarrollo que termina por ocasionar debilidad muscular en la vida fetal. Muy a menudo la causa es la desaparición o la falta de desarrollo de las neuronas del asta anterior, como en el caso de la enfermedad de Werdnig-Hoffman, pero la anormalidad puede afincarse en raíces, nervios periféricos o lámina motora terminal y paralizar grupos de músculos o el propio músculo. Otra forma de contractura fibrosa es el llamado *síndrome de espina rígida,* quizá originado por alguna distrofia axil muscular poco común.

Topografía o patrones de la debilidad miopática

En casi todas las enfermedades sujetas a consideración, algunos músculos están afectados y otros indemnes, por lo que cada en-

fermedad presenta su propio patrón. Dicho de otra manera, la topografía o distribución del ataque tienden a ser similares en todas las personas con la misma enfermedad. De este modo, el "perfil" de la debilidad es el atributo diagnóstico central de miopatía, al igual que lo es en enfermedades diversas del sistema nervioso periférico (que se exponen en el cap. 46), pero las configuraciones difieren de manera importante entre las miopatías y las neuropatías.

Los perfiles siguientes de ataque muscular constituyen un pilar de los conocimientos clínicos en este terreno:

1. *Parálisis de músculos extraoculares cuyo cuadro inicial es de ptosis, diplopía y estrabismo, de manera más o menos exclusiva*. Por norma general, las enfermedades primarias de músculos no afectan la pupila, y en muchos casos sus efectos son bilaterales. En lesiones del tercero, cuarto o sexto par craneal se identifica el origen nervioso por las características o perfiles de las parálisis de músculos extraoculares, anormalidades de la pupila o ambos. Si la debilidad del orbicular de los párpados (músculo para cerrar los ojos) se agrega a la debilidad para abrirlos (músculo elevador de los párpados; ptosis), ello casi siempre denota miastenia grave y a veces alguna mioptía primaria rara (oftalmoplejía externa progresiva).

   Las causas más frecuentes de *aparición subaguda y crónica* de un ataque *relativamente puro* de los músculos del movimiento ocular son miastenia grave, oftalmoplejía externa progresiva, distrofia muscular oculofaríngea y oftalmopatía exoftálmica (hipertiroidea). En la oftalmoplejía externa progresiva se paralizan de manera casi simétrica en un lapso de años los músculos, incluido el elevador de los párpados; se ha demostrado en muchos casos una forma de miopatía mitocondriásica a veces combinada con el síndrome de Kearns-Sayre, la cual se expone más adelante. La distrofia oculofaríngea afecta sobre todo los músculos elevadores de los párpados y en menor grado otros músculos oculares y estriados faríngeos y de la parte alta del esófago. Se inicia durante la madurez o la parte tardía de la vida adulta, y años más tarde, al igual que la oftalmoplejía externa progresiva, tiende a afectar los músculos de las cinturas escapular y pélvica y proximales de las extremidades.

   Existen otras miopatías crónicas menos comunes en las cuales la oftalmoplejía externa se acompaña de afección de otros músculos u órganos: oftalmoplejía congénita del síndrome de Goldenhar-Gorlin (Aleksic y col.), síndrome de Kearns-Sayre (retinitis pigmentosa, bloqueo cardiaco, estatura corta, debilidad generalizada e hipoplasia ovárica), otras miopatías miotubulares y mitocondriásicas congénitas, oftalmoplejía nuclear acompañada de debilidad bifacial (síndrome de Möbius) y distrofia miotónica de Steinert. Aunque de modo infrecuente, puede ocurrir debilidad de los músculos oculares en una etapa tardía de otras distrofias, como la del tipo facioescapulohumeral. Las oftalmoparesias, aunque no constituyen un signo regular de la enfermedad, a veces aparecen en el síndrome de "miastenia inversa" de Lambert-Eaton.

   La *oftalmoplejía bilateral aguda* involucra diversas y distintas consideraciones diagnósticas. Puede ser una expresión del síndrome de Fisher de oftalmoplejía, arreflexia, ataxia y de otras variantes del síndrome de Guillain-Barré o de botulismo, difteria, parálisis posterior a picadura de garrapata (en raros casos) y obstrucción de la arteria basilar o sus ramas.

   La *ptosis* es variable en todos los cuadros mencionados. Si aparece en la enfermedad miopática infantil, suele denotar la presencia de síndromes miasténicos congénitos. La triquinosis es una causa rara y también se acompaña de edema periorbitario.

2. *Parálisis bifacial que se presenta como incapacidad para sonreír*, *exponer los dientes y cerrar los ojos*. En caso de miastenia grave, se observan grados variables de debilidad bifacial, por lo regular acompañada de ptosis y parálisis oculares. Sin embargo, la debilidad de los músculos faciales se puede combinar con debilidad miasténica de los maseteros y otros músculos bulbares, sin afección de los músculos oculares. La debilidad facial y la ptosis son signos propios de la distrofia miotónica. En la distrofia facioescapulohumeral hay parálisis facial más intensa o completa, a veces años antes de que se debiliten los músculos de la cintura escapular. La debilidad de ambas mitades de la cara también es un signo de algunas miopatías congénitas (centronuclear, por nemalina o deficiencia de carnitina), el tipo Kennedy de atrofia bulboespinal degenerativa (fasciculaciones faciales como signo principal) y el síndrome de Möbius (en combinación con parálisis del nervio abductor o motor ocular externo).

   Las *parálisis más agudas y subagudas de ambos lados de la cara* suelen ser atribuibles al síndrome de Guillain-Barré, sarcoidosis, enfermedad de Lyme, parálisis por picadura de garrapatas, síndrome de Melkersson-Rosenthal, sida, polimiositis (rara) o infiltración neoplásica, o son parte de una polineuritis craneal de causa desconocida, temas que expuestos en capítulos anteriores. En raras ocasiones la parálisis "idiopática" de Bell es simultánea en ambos lados (más a menudo es "seriada"). La esclerodermia avanzada, la enfermedad de Parkinson o un estado seudobulbar inmovilizan la cara al punto de remedar parálisis miopática o neuropática, pero siempre dentro de un contexto que las vuelve identificables.

3. *Parálisis bulbar (bucofaríngea) que se presenta como disfonía*, *disartria y disfagia*, *con o sin debilidad de los músculos maxilares o faciales*. La miastenia grave es la causa más frecuente de este síndrome y debe considerarse siempre en todos los casos en que el paciente manifiesta el dato aislado de maxilar inferior colgante o fatiga de éste mientras come o habla; empero, casi siempre se combinan ptosis o parálisis oculares. La disfagia puede ser uno de los signos más tempranos y notorios de polimiositis, así como de miositis por cuerpos de inclusión, y puede presentarse en personas con distrofia miotónica a causa de atonía de la porción superior del esófago.

   Las combinaciones de estas parálisis se observan también como *síndrome agudo* en el botulismo, infarto del tallo cerebral y al comienzo del síndrome de Guillain-Barré. La difteria y la poliomielitis bulbar son enfermedades muy raras en la actualidad. La parálisis bulbar progresiva (enfermedad motoneurona) también puede ser la base de este síndrome (pág. 940); el diagnóstico es más claro cuando la lengua tiene aspecto marchito y experimenta fasciculaciones. La siringobulbia, invaginación basilar del cráneo y ciertos tipos de malformación de Chiari pueden originar algunos de los datos de la parálisis bulbar al afectar los nervios craneales inferiores. Otra causa rara de afonía progresiva hereditaria se encuentra en el síndrome de Kennedy, con patrón de herencia ligado a X caracterizado por atrofia bulboespinal (pág. 947).

   La parálisis bulbar espástica, o parálisis seudobulbar, se distingue con facilidad por la presencia de reflejos faciales y faríngeo hiperactivos, falta de atrofia muscular y datos clínicos acompañantes (págs. 426 y 450). Deben tenerse en cuenta las enfermedades extrapiramidales restringidas, como la enfermedad de Wilson y la distonía que producen abertura de la boca e inmovilidad de los músculos faciales y bulbares. En el capítulo 26 se describen los mecanismos de la deglución y las vías por las cuales ésta se altera.

4. *Parálisis cervical cuya manifestación inicial es la imposibilidad de conservar erecta la cabeza o levantarla de la almoha-*

da (síndrome de "cabeza colgante" "camptocormia"). Este cuadro se explica por debilidad de los músculos posteriores del cuello, del esternocleidomastoideo y otros músculos de la mitad anterior de esa zona. En formas avanzadas del síndrome, la cabeza puede apoyarse con el mentón sobre el cuello, salvo que el individuo la sostenga con sus manos. A veces es difícil diferenciar este trastorno de una anterocolis distónica, en la que hay un espasmo tónico palpable de los músculos esternocleidomastoideo y posteriores del cuello.

Dicho perfil topográfico se observa más a menudo en la polimiositis idiopática y la miositis por cuerpos de inclusión, en las que el problema suele combinarse con disfagia leve, disfonía y debilidad de los músculos de la cintura escapular. El mismo signo puede ser manifestación de enfermedad de motoneurona y pocas veces constituye el signo inicial. Los enfermos de miastenia suelen quejarse de que no pueden sostener la cabeza en las últimas horas del día; se advierte debilidad en flexores y extensores del cuello. En ocasiones este perfil se observa en personas con miopatía por túbulos de nemalina.

Se conoce además un cuadro miopático local poco preciso de músculos de la porción pararraquídea cervical que no poseen signos histopatológicos definitorios y que explica muchos de los casos de debilidad de extensores del cuello atendidos por los autores. Este trastorno se observa en ancianos, en particular varones. Se advierte debilidad intensa pero relativamente no progresiva de los extensores del cuello y solamente debilidad leve de la cintura escapular y los músculos de la zona proximal del brazo. Katz y colaboradores prefieren el término "miopatía aislada de extensores del cuello" al de síndrome de "cabeza caída". Es probable que constituya la misma entidad el cuadro conocido como *síndrome de "espina flexionada"* (respecto al cual se ha utilizado el término *camptocormia*), que puede aparecer años después del trastorno que afectó el cuello o aflorar de manera aislada. Umapathi y colaboradores han revisado el tema de las situaciones de debilidad cervical.

Los tipos principales de distrofia muscular progresiva, si llegan a una etapa avanzada, suelen afectar gravemente los músculos de la cara anterior del cuello. Esos músculos pueden mostrar parálisis, en forma característica y propia, en cuadros como siringomielia, neuropatía del nervio espinal, algunas formas de meningorradiculitis y la pérdida de las neuronas del asta anterior, junto con un linfoma o carcinoma sistémicos.

5. *Debilidad de los músculos respiratorios y troncales*. Por lo regular, el diafragma y los músculos de tórax y cuello se ven afectados junto con los músculos de la cintura escapular y proximales del brazo, pero algunas veces la debilidad de los músculos respiratorios es la manifestación inicial o dominante de la enfermedad. Hay casos en los que el paciente ingresa en urgencias de la clínica de asistencia pulmonar por afección selectiva de los músculos intercostales y del diafragma, que tiene como resultado disnea y disminución de la capacidad vital. Las causas principales son enfermedad de motoneurona, polimiositis, miastenia y, con menor frecuencia por su rareza, enfermedad de depósito de glucógeno (deficiencia de maltasa ácida) y miopatía congénita por nemalina. La parálisis unilateral del diafragma puede ser efecto de la compresión del nervio frénico en el tórax por algún tumor o aneurisma de la aorta; existe una variedad idiopática o posinfecciosa relacionada con plexitis braquial (pág. 1165). Los músculos paravertebrales pueden verse muy afectados en algunos tipos de distrofia muscular, pero en general se acompañan de debilidad pelvicrural y de los músculos del hombro. Pueden presentarse disnea nocturna, apnea del sueño y paro respiratorio, sobre todo en pacientes con miastenia o miopatía por depósito de glucógeno. Además, desde luego la insuficiencia respiratoria pone en peligro la vida en caso de miastenia grave y síndrome de Guillain-Barré (caracterizados por su gravedad), así como en poliomielitis.

   Como regla general, en las parálisis neuromusculares agudas, los músculos cervicales y del hombro y los diafragmáticos (que comparten la misma inervación) muestran un mismo grado de debilidad. Pedir a la persona que cuente en voz alta una serie de números durante el lapso de una respiración máxima, es útil para detectar ese patrón (menos de 20 equivale a la capacidad vital de 2 L o menos). El hundimiento del abdomen con la inspiración es otro signo de debilidad diafragmática. Los trastornos de la respiración y la ventilación se exponen en el capítulo 26, y en el capítulo 46 en relación con el síndrome de Guillain-Barré.

6. *Parálisis bibraquial y síndrome del "brazo colgante"*. Debilidad, atrofia y fasciculaciones de manos, brazos y hombros caracterizan la forma común de la enfermedad de motoneurona, en particular la esclerosis lateral amiotrófica. Las enfermedades primarias de músculo rara vez debilitan de manera desproporcionada tales partes, si es que llegan a hacerlo. En raras ocasiones se observa debilidad difusa de músculos de ambos brazos y el hombro, como sucede en las primeras etapas del síndrome de Guillain-Barré, en enfermedades paraneoplásicas y polineuropatía por amiloide, en formas especiales de una polineuropatía paraproteinémica vinculada con IgM o de tipo inflamatorio (como la neuritis braquial) o en polineuropatía por porfiria. La lesión que afecta la zona central (ependimaria) de la médula espinal en la región cervical origina el mismo perfil, pero en este caso se acompaña de pérdida de la sensación de dolor y térmica en extremidades escapulares y hombros, problema que descarta la presencia de una miopatía. El traumatismo y el infarto medular son las causas usuales de ese tipo de mielopatía (los autores han atendido dos casos atribuibles a esclerosis múltiple, pero ésta es una situación inusual).

7. *Parálisis de la porción proximal de la extremidad y de las cinturas pélvica y escapular, cuyo cuadro inicial es la imposibilidad de levantar los brazos o ponerse de pie desde una posición de cuclillas, genuflexión o sedente*. Muy a menudo esas características corresponden a cuadros como polimiositis, miositis de cuerpos de inclusión, dermatomiositis y distrofias musculares progresivas; otras causas comunes son miopatías endocrinas y metabólicas adquiridas (como enfermedad de Cushing, hipertiroidismo y administración de corticoesteroides o estatinas). La debilidad de la porción proximal de extremidades es un signo frecuente de miastenia, pero suele aparecer después de la afección de los músculos extraoculares o faríngeos. Los tipos de distrofias de la niñez, de Duchenne, de Becker y de cinturas pélvica y escapular tienden a afectar primero los músculos de la cintura pélvica, la región glútea y los muslos, de lo que surge lordosis lumbar y abdomen protuberante, marcha de "ánade" y dificultad para levantarse desde el suelo y ascender escaleras sin el auxilio de los brazos. La distrofia facioescapulohumeral afecta sobre todo los músculos de la cara y las cinturas escapulares, y se manifiesta por cierre incompleto de los párpados, imposibilidad de silbar y elevar los brazos por arriba de la cabeza, de que sobresalgan las escápulas al llevar los brazos hacia adelante y el centro, y menor volumen del brazo pero conservación de la masa muscular del antebrazo (efecto de "Popeye"). Algunas formas tempranas o leves de distrofia a veces afectan de manera selectiva sólo los músculos peroneos y escapulares (distrofia escapuloperonea). En las formas más leves de polimiositis, la debilidad se puede limitar a músculos del cuello o a las cinturas escapular o pélvica.

   Diversas miopatías de otra índole pueden expresarse por debilidad desproporcionada de los músculos de alguna de las dos cinturas y de la zona proximal de la extremidad. La miopatía metabólica intrínseca, como la forma adulta de la defi-

ciencia de maltasa ácida y el tipo familiar hipocaliémico de parálisis periódica, pueden afectar sólo los músculos pélvicos y del muslo. En varias de las miopatías congénitas (de "núcleo central", nemalina, miotubular y otras), la debilidad relativamente no progresiva altera en mayor grado los músculos de la cintura pélvica que los distales; el punto se expone en el capítulo 52. En ocasiones los músculos de la zona proximal se ven afectados por atrofia muscular espinal progresiva en el síndrome descrito originalmente por Wohlfart y colaboradores y por Kugelberg y Welander, que por desgracia vuelve aún más inextricable el diagnóstico.

8. *Parálisis bicrural cuyo cuadro inicial es de debilidad de las piernas con imposibilidad de caminar sobre los talones y los dedos del pie, o en la forma de parálisis de todos los músculos de la pierna*. Con excepción de los tipos distales de distrofia muscular, raros pero característicos, tal perfil es causado por miopatía. La debilidad simétrica de las piernas se debe casi siempre a polineuropatía, aunque en casos de distrofia muscular a menudo están debilitados el peroneo, el tibial anterior y los músculos del muslo. La polineuropatía diabética o la radiculopatía carcinomatosa o linfomatosa pueden causar debilidad asimétrica de los músculos del muslo y pélvicos, muchas veces con dolor y pocos cambios en la sensibilidad. La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica puede hacer lo mismo. En la debilidad total de pierna y muslo, primero se debe sospechar una enfermedad de médula espinal, en la que suele haber función esfinteriana trastornada de la vejiga y el intestino, además de pérdida de la función sensitiva por debajo de cierto nivel del tronco. La enfermedad de sistemas motores puede iniciarse en las piernas, de manera asimétrica y en sentido distal como regla, y las afecta fuera de proporción junto con otras partes del cuerpo. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial de la debilidad de las piernas incluye más enfermedades que las que participan en la parálisis restringida de otras partes del cuerpo.

   Una *debilidad pura del cuadríceps crural* puede ser signo de varias enfermedades. Si es bilateral, casi siempre indica polimiositis, etapa temprana de la miositis de cuerpos de inclusión (puede ser unilateral o asimétrica) o distrofia restringida. En las miopatías tirotóxica y por esteroides, los efectos principales se producen sobre los músculos cuadríceps. Si es unilateral o bilateral con pérdida del reflejo rotuliano y la sensibilidad sobre la cara interna de la pierna, se debe con más frecuencia a neuropatía crural (como la de la diabetes) o a una lesión de la parte alta del plexo lumbosacro. Las lesiones de cadera y rodilla ocasionan atrofia rápida por desuso de los músculos cuadríceps. En los diabéticos se observa un cuadro doloroso de infarto muscular.

9. *Parálisis bilaterales de las porciones distales de las extremidades, que suelen presentarse como caídas del pie con marcha en estepaje (con o sin pie cavo), debilidad de todos los músculos de la parte inferior de la pierna y más tarde caída de la muñeca y debilidad de las manos*. La causa principal de este síndrome neuromuscular es una polineuropatía familiar, como la atrofia muscular peronea de Charcot-Marie-Tooth o la polineuropatía hipertrófica de Déjerine y Sottas (cap. 46). También pueden presentarse polineuropatías no familiares crónicas, en particular las paraproteinémicas e inflamatorias, y de manera excepcional algunas formas de atrofia muscular progresiva familiar y los tipos distales de distrofia muscular progresiva (tipos de Gowers, Milhorat, Welander y Miyoshi). En la distrofia miotónica puede haber debilidad de los músculos de las piernas, lo mismo que de los del antebrazo, esternocleidomastoideos, faciales y oculares. Con esas excepciones, tiene utilidad clínica la generalización de que *la debilidad de las cinturas escapular y pélvica, sin cambios en la sensibilidad, indica miopatía, y la debilidad distal, neuropatía*.

10. *Parálisis generalizada o universal: músculos de las extremidades (pero casi nunca craneales) afectados en ataques o como parte de un deterioro progresivo persistente*. Cuando el síndrome tiene un inicio agudo con crisis, suele ser manifestación de parálisis periódica hipopotasiémica o hiperpotasiémica familiar. Una variedad del tipo hipopotasiémico se acompaña de hipertiroidismo y otra de hiperaldosteronismo (cap. 54). Los ataques de la neuropatía porfírica y los de la enfermedad de Refsum muestran naturaleza episódica. La paresia generalizada (más que parálisis) de inicio agudo y duración de muchas semanas, en ocasiones es una característica de una forma grave de polimiositis idiopática o parasitaria (triquinosis) y rara vez de la consecutiva a agentes farmacológicos, en particular los empleados para reducir la hipercolesterolemia. La polimiositis idiopática, y de modo infrecuente la miositis por cuerpos de inclusión, puede lesionar todos los músculos de las extremidades y el tronco, pero suele dejar indemnes los músculos faciales y oculares, en tanto que la debilidad de la triquinosis ocurre sobre todo en los músculos oculares y linguales. En lactantes y niños pequeños, la debilidad generalizada crónica y persistente de todos los músculos, salvo los de los ojos, representa siempre la posibilidad de atrofia muscular espinal de Werdnig-Hoffman, o, si es de grado leve y relativamente estable, de miopatía o polineuropatía congénitas. En estas enfermedades de la lactancia, la lentitud de los movimientos, hipotonía y retraso del desarrollo motor pueden ser más francos que la debilidad. La artrogriposis puede aparecer desde el nacimiento. Por norma, en las distrofias musculares no se observa debilidad universal ni constante de los músculos.

    La *parálisis generalizada ascendente* (que progresa desde las piernas hacia los brazos), y que se desarrolla en unos cuantos días con afección de los músculos intracraneales (incluidos los oculares), se debe por lo regular a polineuritis desmielinizante inflamatoria o axónica (síndrome de Guillain-Barré) y algunas veces a polineuropatía porfírica o diftérica, parálisis por garrapata o hipofosfatemia grave. En casos de enfermedad crítica con insuficiencia o sepsis de múltiples órganos, puede surgir debilidad generalizada de grado variable por alguna neuropatía (la neuropatía de la "enfermedad crítica") u otra miopatía intensa y generalizada que se cree es causada por el uso de dosis elevadas de corticoesteroides, en particular si también se han utilizado agentes de bloqueo neuromuscular. Algunas neuropatías inflamatorias se desarrollan en forma subaguda, como también sucede en pacientes sometidos a diálisis peritoneal por insuficiencia renal terminal o intoxicación por ciertos metales pesados. Son características de la enfermedad de sistemas motores un inicio aún más insidioso y de lento progreso (meses a años) de la parálisis, atrofia y fasciculaciones de los músculos de las extremidades y el tronco sin pérdida de sensibilidad. En estos casos siempre quedan incólumes los músculos oculares. El síndrome de Lambert-Eaton puede originar un cuadro similar.

11. *Parálisis de músculos únicos o grupos musculares*. Las más de las veces es neuropática y menos a menudo espinal o miopática. No es necesario pensar en la enfermedad muscular, salvo, quizá, en ciertos casos de necrosis muscular por presión e isquemia y en la llamada miopatía alcohólica monopléjica, el infarto muscular diabético y la miositis de cuerpos de inclusión, la cual tiene predilección por ciertos sitios (partes de los músculos cuadríceps y del antebrazo, en particular los largos flexores de los dedos, como por ejemplo el flexor profundo).

A partir de esta exposición de los aspectos topográficos de la debilidad es posible percatarse de que cada enfermedad neuromus-

cular evidencia predilección por grupos particulares de músculos. Además de estos perfiles topográficos, que sugieren posibilidades de alguna enfermedad y descartan otras, el diagnóstico depende de signos adicionales, edad del sujeto en el momento de comienzo del cuadro, ritmo de evolución y coexistencia de otros trastornos médicos; algunos datos de estudios de laboratorio (concentraciones séricas de enzimas musculares, trazos de EMG y signos de biopsia) y los determinantes genéticos también son marcados en la definición de las miopatías.

Fatiga muscular, falta de resistencia e intolerancia al ejercicio

Como ya se indicó en este capítulo y en el 24, la fatiga es un síntoma mal definido que siempre requiere análisis e interpretación. Cuando no se acompaña de reducción manifiesta de la fuerza muscular, suele ser de origen no muscular. Tras la investigación médica, se sospecha que puede tratarse de la manifestación de un proceso infeccioso, un trastorno metabólico o endocrino o una neoplasia. Más a menudo, cuando se expresa como sensación de poca fuerza que permite efectuar o conservar la actividad mental y física, indica neurastenia (una manifestación psiquiátrica frecuente de los estados de ansiedad crónica y depresión) o simplemente se debe al aburrimiento y falta de un objetivo. Un complejo síndrome de intolerancia al ejercicio, por lo general acompañado de calambres musculares durante la actividad física, se ha relacionado en algunos casos con mutaciones del gen que codifica el citocromo b en el DNA mitocondriásico (Andreu y col.); existen síndromes atribuidos a deficiencia de mioadenilato pero son muy raros. La fatiga como fenómeno fisiológico y signo clínico de diversos trastornos psiquiátricos y padecimientos médicos, incluidos aquellos con predominio del carácter miopático, se describe en forma detallada en el capítulo 24.

Tono muscular

Todos los músculos normales muestran resistencia ligera al estiramiento cuando se relajan por completo. Cuando se estiran y se sueltan experimentan el fenómeno de rebote, sobre todo por la elasticidad de las fibras y sus vainas de tejido conjuntivo. Por añadidura, la musculatura del tronco y las porciones proximales de las extremidades se activa de manera intermitente o constante para conservar las actitudes y las posturas. Relajarse, es decir, desconectar por completo el músculo de todas sus actividades naturales, requiere práctica y parece cada vez más difícil en los ancianos, en los que se fusiona con rigidez oposicional o paratónica (“gegenhalten”, pág. 63).

El origen de esta “hipotonía” es una inervación muscular reducida, atrofia o pérdida de fibras contráctiles. En los lactantes se acepta este trastorno como indicación de enfermedad neuromuscular y se dice que el lactante es “laxo”. Por ello, en esta población (bebé laxo) asume importancia especial la evaluación del tono muscular, aunque a esa edad es difícil evaluar la potencia de los músculos. El tono se puede valorar mediante levantamiento del lactante en posición prona; si el niño es hipotónico, cabeza y piernas no pueden sostenerse y se inclinan hacia el suelo. En otros casos, cuando se sujeta por debajo de los brazos, el sujeto hipotónico se desliza entre las manos del examinador. André-Thomas acuñó los términos *pasividad* para referirse a la amplitud del movimiento de aleteo de la mano o del pie cuando se sacude la extremidad, y *extensibilidad* para indicar la resistencia reducida de un músculo relajado al estiramiento pasivo lento. En opinión de los autores, éstas no son más que maneras distintas de someter a prueba el tono muscular. Se observa disminución del tono en los lactantes que sufren enfermedad de Werdnig-Hoffman o miopatías congénitas, así como en aquellos con hipotonía de tipo benigno; la disminución del tono también se presenta en niños con diversos padecimientos sistémicos. En los adultos la hipotonía es un aspecto de muchas de las miopatías y las neuropatías, en las cuales se reduce el número de unidades motoras contráctiles.

El descubrimiento de tono excesivo generalizado, además del observado como consecuencia de la rigidez extrapiramidal, es raro en lactantes. Es difícil sostener la idea de una forma puramente miopática de hipertonía (las excepciones son tétanos y tetania hipocalcémica). Como se señaló con anterioridad, diversos tipos de enfermedades pueden tener como efecto contractura fibrosa y artrogriposis. La miopatía axil es la base del “síndrome de la columna vertebral rígida”, tal como se mencionó antes. En su mayor parte, los síndromes de rigidez muscular se deben a hiperactividad continua de las unidades motoras, cuyas manifestaciones extremas son los síndromes del “hombre rígido” y de Isaacs, así como otras afecciones graves (cap. 55).

Cambios del volumen muscular

La disminución o aumento del volumen muscular es otra característica de la enfermedad que puede observarse en todos los pacientes, salvo en los más obesos. Desde luego, existen diferencias innatas en el desarrollo muscular, mayor expresión de los músculos en el varón que en la mujer y diferencias que se deben a uso y desuso. En general, el tamaño relativo de los músculos es un rasgo genético; en algunas familias, los músculos, al igual que el esqueleto, son grandes y en otras pequeños. El gran aumento del tamaño y la fuerza de los músculos (hipertrofia muscular verdadera) se observa en los levantadores de pesas, dedicados a la formación de músculos (aunque, como regla, ejercitan músculos que son grandes desde el nacimiento); en casos de miotonía congénita (los individuos fenómenos que se presentan en los circos y que tienen un desarrollo muscular extraordinario suelen experimentar esta enfermedad); en casos de un raro síndrome de calambres patológicos, en el síndrome de Bruck-DeLange de hipertrofia congénita de los músculos, atetosis y retraso mental, y en algunos pacientes que sufren distrofia muscular durante su vida. En algunos de estos últimos el incremento de tamaño de los músculos es en realidad una seudohipertrofia en la cual el tamaño aumentado se acompaña de debilidad. En estos casos se encuentran mezcladas fibras grandes y pequeñas con células grasas, que han sustituido a muchas de las fibras musculares degeneradas; se hallan atrofiados otros músculos en el mismo paciente. Otras distrofias (Becker, Emery-Dreifuss) también pueden causar seudohipertrofia. Los autores han atendido algunos casos raros de este tipo con amiloidosis, sarcoidosis, miositis eosinofílica y ciertas miopatías congénitas. El hipotiroidismo suele acompañarse de aumento de volumen de algunos músculos, a veces tan significativo que remeda la hipertrofia muscular verdadera. El agrandamiento de músculos en una sola extremidad puede ser causado por alguna malformación arteriovenosa, neurofibroma o el síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber, que afecta la raíz nerviosa. Un músculo aislado también puede mostrar hipertrofia después de la lesión parcial de su raíz nerviosa (Mielke y col.); el cuadro en cuestión suele aparecer en relación con compresión discal o lesión de la raíz nerviosa S1 por alguna intervención quirúrgica.

La desnervación se acompaña invariablemente de atrofia. Las lesiones de los nervios periféricos o las células del asta anterior, si son completas, provocan pérdida de hasta 85% del volumen muscular original en plazo de tres a cuatro meses, aunque se puede observar cierta atrofia de los músculos antes de la última manifestación. Los grados más graves de atrofia se observan en las polineuropatías crónicas, las enfermedades de sistemas motores y las distrofias musculares. La distribución de la atrofia corresponde a la paresia. (Surgen casos raros e inexplicados en que después de desnervación aparece hipertrofia muscular.) Caquexia, desnutrición, hipogonadismo masculino y lipodistrofia tienden a reducir el volumen muscular sin disminución proporcionada de la fuerza de la contracción (*seudoatrofia*). Resulta interesante que diversas enfermedades mio-

páticas inducen debilidad grave con poca atrofia o ninguna, entre ellas polimiositis, miastenia grave, parálisis periódicas, miopatía por esteroides, hipotiroidismo y enfermedad de Addison.

Fasciculaciones, espasmos y calambres

Las fasciculaciones en reposo, si son pronunciadas y se combinan con debilidad y atrofia musculares, suelen indicar enfermedad de la motoneurona (esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular progresiva o parálisis bulbar progresiva), pero también se identifican en otras anormalidades que dañan la sustancia gris de la médula espinal (p. ej., siringomielia o tumor), en lesiones de las raíces anteriores (p. ej., protrusión de disco intervertebral) y en ciertas neuropatías periféricas. Pueden aparecer fasciculaciones diseminadas en caso de deshidratación grave y trastornos de electrólitos después de una sobredosis de neostigmina o en caso de envenenamiento con organofosforados. Las fasciculaciones lentas y persistentes que se extienden con un patrón a manera de ondas en toda la longitud de un músculo y que se acompañan de reducción ligera de la rapidez de conducción y la relajación, son parte del síndrome de actividad muscular continua (pág. 1278). Las fasciculaciones que ocurren con la contracción muscular, en contraste con las observadas en reposo, indican un estado de irritabilidad incrementada del músculo; pueden sobrevenir sin motivo discernible o como secuelas de una desnervación que deja el músculo con algunas unidades motoras paralizadas, de modo que durante la contracción no se reclutan con suavidad las unidades pequeñas y cada vez más grandes. Las fasciculaciones de los músculos de la cara son típicas de la atrofia bulboespinal de tipo Kennedy.

Las *fasciculaciones benignas* son un signo frecuente en personas por lo demás normales; se identifican porque no hay debilidad ni atrofia musculares, por la pequeñez del fascículo muscular afectado y por la aparición repetitiva sólo en una o dos regiones. Se conoce como "en carne viva" o mioquimia a las contracciones recurrentes de párpados o músculos del pulgar que presentan muchas personas normales, pero en realidad se trata de fasciculaciones benignas de ese tipo. Los individuos con fasciculaciones benignas verdaderas muestran trazos EMG normales (es decir, no presentan fibrilaciones), como se demuestra en una gran serie de esos pacientes estudiados y vigilados por Blexrud y colaboradores durante muchos años.

La *mioquimia* es un trastorno menos frecuente, descrito con anterioridad, en el que las fasciculaciones repetidas dan la impresión de que el músculo está ondulando. Otra forma de ondulación muscular, como se mencionó antes, es familiar y se relaciona con un tipo inespecífico de miopatía (cap. 55).

Los *calambres musculares*, a pesar de su presentación frecuente, son un fenómeno poco aclarado. Tienen lugar en reposo o con los movimientos (calambres de acción) y suelen informarse en caso de enfermedad de sistemas motores, tetania, deshidratación después de sudación excesiva con pérdida de sal, trastornos metabólicos (uremia y hemodiálisis, hipocalcemia, hipotiroidismo e hipomagnesemia) y en ciertas afecciones musculares (p. ej., casos raros de distrofia muscular de Becker y miopatías congénitas). Gospe y colaboradores han informado un tipo familiar de mialgia con calambres (recesiva ligada a X) que se acompaña de supresión del primer tercio del gen de distrofina, el que falta en la distrofia de Duchenne; es extraño que no se encontraran debilidad ni pruebas de distrofia. En algunas familias también se han observado calambres graves de tipo indeterminado que duran toda la vida. El síndrome de Satoyoshi, que es impresionante, se caracteriza por calambres continuos y dolorosos de extremidades pélvicas y alopecia universal.

En todos estos tipos de calambres la forma benigna (*síndrome de calambres idiopático*) es la más frecuente; en ella no es posible encontrar algún otro trastorno neuromuscular. En individuos por lo demás normales, los calambres suelen producirse por la noche y afectan los músculos de la pantorrilla y el pie, pero pueden suceder en cualquier momento y precipitarse en cualquier grupo muscular. Algunos pacientes señalan que los calambres son más frecuentes cuando están frías las piernas y ha sido excesiva la actividad del día. En otros, los calambres son provocados por el estiramiento repentino de los músculos, son muy dolorosos y tienden a aumentar y disminuir antes de desaparecer. La EMG registra una descarga de alta frecuencia. Aunque sin importancia patológica, en los casos extremos los calambres son tan persistentes y se inducen con tanta facilidad con movimientos inocuos que resultan incapacitantes. Es necesario distinguir los calambres de todos los tipos de las *sensaciones de calambres* sin espasmo muscular; este último es un fenómeno disestésico en algunas polineuropatías.

En contraste con los calambres, en la contractura fisiológica, advertida en la enfermedad de McArdle y la deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina, se desarrollan acortamiento muscular creciente y dolor graduales durante la actividad muscular. En esta anomalía los calambres no se producen en reposo, el dolor es menos intenso y el EMG del músculo contracturado es relativamente silencioso.

Los calambres deben diferenciarse también de la forma maligna y progresiva del espasmo doloroso, conocido como *síndrome del hombre rígido*, que al parecer es una enfermedad de las interneuronas espinales (pág. 1279). El espasmo continuo, intensificado por la acción de los músculos y sin un trastorno muscular demostrable, es una manifestación frecuente del tétanos localizado y ocurre también después de la picadura de la araña viuda negra. Estos trastornos deben distinguirse de un tipo raro pero definido de encefalomielitis de causa no identificada, reconocible por rigidez intensa y sacudidas mioclónicas del tronco y las extremidades, y espasmos dolorosos inducidos por los estímulos táctiles y de otros tipos. Se cree que la lesión se encuentra sobre todo en las neuronas internunciales espinales, con desinhibición de las células del asta anterior (Howell y col.; véase también pág. 1067). Asimismo, es difícil establecer la diferencia entre calambres y espasmos al inicio de una enfermedad distónica y tétanos.

En el capítulo 55 se exponen con más detalle los fenómenos mencionados de calambres y actividad patológica de fibras musculares.

Anomalías palpables del músculo

La estructura y función alteradas del músculo no se pueden identificar de manera precisa mediante palpación. Desde luego, la diferencia entre el músculo hipertrófico firme de un deportista bien condicionado y el músculo laxo de la persona sedentaria son manifiestos al tacto, lo mismo que a la vista, como sucede también con la contracción persistente de tétanos, calambres, contracturas y rigidez extrapiramidal. Se dice que los músculos de la distrofia tienen consistencia "pastosa" o "elástica", pero los autores consideran difícil juzgar esta impresión. En el tipo de Pompe de la enfermedad del almacenamiento de glucógeno, la atención puede centrarse en la musculatura a causa de una firmeza poco natural y aumento del tamaño muscular. Los músculos tumefactos, edematosos y débiles de la mioglobinuria paroxística aguda o de la polimiositis grave pueden sentirse tensos y firmes, pero por lo general no son hipersensibles. Las áreas de hipersensibilidad en los músculos que funcionan por lo demás de manera normal (estado llamado miogelosis) se atribuyen a fibrositis o fibromiositis, aunque no se ha aclarado su naturaleza mediante biopsia.

Se puede desarrollar una tumoración en parte o la totalidad de un músculo, lo que supone problemas clínicos especiales, descritos en la página 1282.

Dolor muscular

De manera notable, son pocas las enfermedades musculares primarias dolorosas. Cuando el dolor es intenso y continuo durante el reposo y la actividad, casi siempre hay pruebas de una afec-

ción de los nervios periféricos, como neuropatía alcohólica nutricional, o de las articulaciones y ligamentos adyacentes (artritis reumatoide, polimialgia reumática). El dolor localizado en un grupo de músculos es un signo del tortícolis y otras distonías. La molestia no tiende a ser sobresaliente en la polimiositis ni en la dermatomiositis, pero existen excepciones, como se comenta después.

Otros trastornos dolorosos familiares son neuritis braquial aguda (amiotrofia neurálgica), radiculitis y enfermedad de Bornholm o pleurodinia, pero en la actualidad se sabe poco acerca de la causa del dolor en cualquiera de ellos. Cabe decir lo mismo del malestar muscular que caracteriza las etapas incipientes del síndrome de Guillain-Barré y de la poliomielitis paralítica. El dolor intenso es una queja notable en la mayor parte de los síndromes de espasmos y calambres musculares mencionados. El dolor tiende a ser más definido en la polineuritis, poliomielitis y poliarteritis nudosa que en la polimiositis, en varias formas de distrofia y otras miopatías. El dolor de la polimiositis indica afección coincidente de los tejidos conjuntivos y los elementos articulares. El hipotiroidismo, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo son otras causas de miopatía miálgica. Ciertos fármacos generan dolores musculares en los sujetos susceptibles, por ejemplo los medicamentos hipolipemiantes del tipo de las "estatinas", clofibrato, captoprilo, litio, colchicina, agentes de bloqueo adrenérgico beta, penicilamina, cimetidina, suxametonio y otros más (consúltese el cuadro de la revisión de Mastaglia y Laing). En el capítulo 55 se describen con mayor extensión los estados miálgicos.

Es probable que sean varios los mecanismos del dolor muscular. La contracción prolongada y sostenida origina una sensación dolorosa profunda. Induce dolor la contracción bajo condiciones isquémicas, como en los casos en que se ocluye la circulación mediante el torniquete o por enfermedad arterioesclerosa; se presume que el dolor de la claudicación intermitente es de este tipo y no se acompaña de calambres. Se cree que se acumula ácido láctico o algún otro metabolito en los músculos, los que activa los receptores del dolor, pero no se cuenta con pruebas de ello. El dolor, tumefacción e hipersensibilidad retrasados que aparecen después del ejercicio sostenido de los músculos no condicionados se deben, evidentemente, a necrosis de las fibras (Armstrong).

Con base en su práctica, los médicos, después de identificar todas estas causas de dolor proximal, están conscientes de que los trastornos artríticos y musculoesqueléticos corrientes son el origen más común de las molestias.

Anomalías no musculares en las enfermedades musculares

Se han publicado estudios clínicos que notifican la afección de muchos órganos en ciertas enfermedades que antes se consideraban miopáticas. Algunas de las anomalías no musculares, como la luxación de la cadera en varias de las miopatías congénitas, tal vez son secundarias a la acción inadecuada de músculos inmaduros. Son más importantes las pruebas de que un gen anormal y el agotamiento u otra anormalidad del producto génico han dañado muchos sistemas al grado suficiente como para tener importancia diagnóstica. Por ejemplo, en la distrofia congénita del tipo Fukuyama y en las distrofias de Duchenne y miotónica está trastornado el desarrollo cerebral, lo que resulta en retraso mental. En caso de distrofia muscular congénita de los tipos de Walker-Warburg y de Santavuori, hay desarrollo deficiente de los ojos y el encéfalo.

A menudo, la musculatura cardiaca o el sistema de conducción del corazón están lesionados en casos de distrofia de Duchenne, distrofia miotónica, distrofia de Emery-Dreifuss, ataxia de Friedreich, enfermedad de Kearns-Sayre y otros trastornos mitocondriásicos, en la deficiencia de carnitina y en algunas otras distrofias del adulto; la miocarditis puede ser significativa en casos de polimiositis.

Las retinas, el nervio vestibulococlear y los ovarios están dañados de manera simultánea en los casos bien desarrollados de enfermedad de Kearns-Sayre; en algunas de las otras miopatías mitocondriásicas también lo están el cerebelo y otras partes del CNS. En algunas de las enfermedades mitocondriásicas se advierten leves signos dismórficos del cráneo y la cara y puede haber anormalidades endocrinas (en particular diabetes). Los signos de la miopatía por nemalina y la distrofia miotónica son el paladar ojival (con un arco agudo), cara larga, prognatismo y maloclusión dental. La atrofia testicular con azoospermia y ginecomastia acompañan a la atrofia muscular bulboespinal ligada a X descrita por Kennedy. Se pueden mencionar otros "vínculos" de miopatía con marcadores de cambios sistémicos, algunos de ellos definitivamente diagnósticos.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES MUSCULARES

Como se mencionó, los signos y síntomas de alguna enfermedad muscular son muy útiles si se consideran en relación con la edad del paciente al momento del inicio, la evolución y la presencia o ausencia de ataques similares en la familia. Como muchas enfermedades del músculo son hereditarias, es importante obtener un historial familiar cuidadoso. Dicho en otras palabras, la presentación familiar de una enfermedad muscular indica, casi siempre, causa genética. El patrón de herencia tiene importancia diagnóstica y si el consejo genético o el diagnóstico prenatal son asuntos de peso, es esencial realizar un árbol genealógico detallado. Pueden ser insuficientes los datos de la historia clínica, por lo que resulta necesario examinar también a los hermanos y los padres del enfermo. La genética molecular y otros aspectos genéticos de las enfermedades musculares hereditarias, tema de gran interés durante los últimos años, se trata en los sitios apropiados de los capítulos que siguen.

Como se mencionó, el principio de importancia diagnóstica es que las enfermedades primarias de los músculos rara vez —en el peor de los casos— son causas de parálisis diseminada aguda. Los estados paralíticos que evolucionan durante unos cuantos días suelen deberse al síndrome de Guillain-Barré y menos a menudo a otras neuropatías y poliomielitis (esta última muy rara hoy día); también se deben considerar ciertas afecciones de la médula espinal (caps. 44 y 46). En todo caso, hay excepciones a esta regla clínica, de las cuales las más notables son los trastornos de la conducción neuromuscular y la miopatía en pacientes muy enfermos expuestos a altas dosis de corticoesteroides. La toxina botulínica puede paralizar los músculos en unas cuantas horas al bloquear la descarga de acetilcolina; rara vez se desarrollan en un lapso de varios días la miastenia grave o un síndrome miasténico relacionado con la antibioticoterapia basada en aminoglucósidos. Además, en el raro trastorno conocido como "tormenta tiroidea", es posible una evolución rápida de la debilidad muscular generalizada; el defecto se encuentra, sin duda alguna, en el mecanismo contráctil de las fibras musculares. En el plazo de unas cuantas horas puede sobrevenir parálisis hipopotasiémica (como en el caso del hiperaldosteronismo) y un ataque de parálisis periódica familiar causado por hiperpotasiemia o hipopotasiemia. Algunos casos de miopatía tóxica, en particular los causados por consumo de alcohol o "estatinas", se tornan intensos y comienzan de modo repentino. Por último, en unas horas puede sobrevenir un paroxismo de mioglobinuria secundario a una infección o miopatía metabólica, en especial si se practicó ejercicio agotador, con desarrollo rápido de paresia de los músculos de las extremidades, casi siempre con dolor intenso.

En consecuencia, la presencia de parálisis aguda implica la consideración de una anormalidad neurológica más que miológica. En los casos relativamente raros de este último tipo se confirman las sospechas diagnósticas al medir en suero los electrólitos, enzimas musculares (CK y aldolasa) y hormonas tiroideas, al igual que con estudios de la conducción nerviosa y el examen de los músculos

con aguja de electrodo. Mastaglia y Laing analizaron esos estudios y sus resultados se describen en el capítulo 45.

En resumen, el reconocimiento clínico de las enfermedades miopáticas se facilita con los conocimientos previos de unos cuantos síndromes, la edad de inicio de la anomalía, la presencia de la misma enfermedad u otra similar en la familia del paciente y la debilidad muscular. Los capítulos que siguen se integran con descripciones de esos síndromes y las enfermedades de las cuales son manifestación. La precisión diagnóstica mejora con el empleo inteligente de los estudios de laboratorio descritos en el capítulo 45, sobre todo enzimas de músculos, electromiograma y biopsia de músculo.

BIBLIOGRAFÍA

ADAMS RD: Thayer lectures: I. Principles of myopathology: II. Principles of clinical myology. *Johns Hopkins Med J* 131:24, 1972.

ALEKSIC S, BUDZILOVICH C, CHOY A: Congenital ophthalmoplegia in oculoauriculovertebral dysplasia hemifacial microsomia (Goldenhar-Gorlin syndrome). *Neurology* 26:638, 1976.

ANDRÉ-THOMAS, CHESNI Y, SAINT-ANNE DARGASSIES S: The neurological examination of the infant, in MacKeith RC, Polani PE, Clayton-Jones E (eds): *Little Club Clinics in Developmental Medicine*, No. 1. London, National Spastics Society, 1960.

ANDREU AL, HANNA MG, REICHMAN H, et al: Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 341:1037, 1999.

ARMSTRONG RB: Mechanisms of exercise-induced, delayed onset muscular soreness: A brief review. *Med Sci Sports Exerc* 16:529, 1984.

BLEXRUD MD, WINDEBANK AJ, DAUBE JR: Long-term follow-up of 121 patients with benign fasciculations. *Ann Neurol* 34:622, 1993

BRODY I: Muscle contracture induced by exercise: A syndrome attributable to decreased relaxing factor. *N Engl J Med* 281:187, 1969.

EDWARDS RHT: New techniques for studying human muscle function, metabolism and fatigue. *Muscle Nerve* 7:599, 1984.

ENGEL AG, FRANZINI-ARMSTRONG C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004.

FENICHEL GM, COOPER DO, BROOKE MH (eds): Evaluating muscle strength and function: Proceedings of a workshop. *Muscle Nerve* 13(suppl):S1–57, 1990.

FRANZINI-ARMSTRONG C: The membrane systems of muscle cells, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 232–256.

GOSPE SM, LAZARO RP, LAVA NS, et al: Familial X-linked myalgia and cramps: A nonprogressive myopathy associated with a deletion in the dystrophin gene. *Neurology* 39:1277, 1989.

GOWERS WR: A lecture on myopathy, a distal form. *BMJ* 2:89, 1902.

HOWELL DA, LEES AJ, TOGHILL PJ: Spinal internuncial neurons in progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:773, 1979.

KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSELL TM (eds): Transmitter release, in *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2000, pp 253–279.

KARPATI G, CHARUK J, CARPENTER S, et al: Myopathy caused by a deficiency of Ca-adenosine triphosphatase in sarcoplasmic reticulum (Brody's disease). *Ann Neurol* 20:38, 1986.

KATZ JS, WOLFE GI, BURNS DK, et al: Isolated neck extensor myopathy: A common cause of dropped head syndrome. *Neurology* 46:917, 1996.

KUGELBERG E, WELANDER L: Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 75:500, 1956.

MASTAGLIA FL, LAING NG: Investigation of muscle disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:256, 1996.

MIELKE U, RICKER K, EMSER W, BOXLER K: Unilateral calf enlargement following S1 radiculopathy. *Muscle Nerve* 5:434, 1982.

UMAPATHI T, CHAUDRY V, CORNBLATH D, et al: Head drop and camptocornia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:1, 2002.

WALTON JN, KARPATI G, HILTON-JONES D (eds): *Disorders of Voluntary Muscle*, 6th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994.

WELANDER L: Myopathia distalis tarda hereditaria. *Acta Med Scand* 141(suppl 265):1, 1951.

WOHLFART G, FEX J, ELIASSON S: Hereditary proximal spinal muscle atrophy simulating progressive muscular dystrophy. *Acta Psychiatr Neurol* 30:395, 1955.

CAPÍTULO 49

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

A medida que se desarrolló la microbiología resultó evidente que había infecciones que afectaban sólo el músculo esquelético estriado y cardiaco, lo cual llamó la atención de varios clínicos famosos, entre ellos Osler. Al conocer mejor esas enfermedades se detectaron otros procesos inflamatorios de los músculos que no son de origen infeccioso. Con posterioridad se propuso que la causa podía ser algún mecanismo autoinmunitario, pero hasta la fecha no se tienen pruebas de ello para todos los casos. Este último grupo de padecimientos es tan notorio dentro de la miología clínica que los autores consideran justificado incluir un capítulo dedicado a él. En primer lugar se describen las enfermedades musculares de origen infeccioso.

FORMAS INFECCIOSAS DE POLIMIOSITIS

Se incluyen aquí la triquinosis, toxoplasmosis e infecciones por hongos, parásitos y diversos virus. Al final del capítulo se expone la miopatía por sarcoide, entidad afín pero inclasificable.

Triquinosis

Esta afección parasitaria es secundaria al nematodo *Trichinella spiralis*. En el capítulo 32 (pág. 625) se habló de sus aspectos generales. En cuanto al aspecto miopático, para los autores es digno de destacar la debilidad de los músculos oculares, que ocasiona estrabismo y diplopía; la debilidad de la lengua, que causa disartria, y la debilidad de los músculos maseteros y faríngeos, que interfiere con la masticación y la deglución. Por lo regular, cualquier debilidad de músculos de extremidades es leve y más intensa en sentido proximal que en sentido distal. Sin embargo, puede haber afección del diafragma y el miocardio. Los músculos afectados están ligeramente tumefactos e hipersensibles durante la etapa aguda del trastorno. A menudo hay edema conjuntival, orbitario y facial, acompañado de manera ocasional por hemorragias subconjuntivales y subungueales. Conforme se enquistan las triquinas (durante un periodo de unas cuantas semanas), los síntomas ceden y la recuperación es completa. Muchos de los pacientes infectados, quizá la mayoría, están asintomáticos durante el periodo invasor; según estudios de necropsia, hasta 1 a 3% de la población de ciertas regiones de Estados Unidos resultan portadores de quistes calcificados en los músculos, sin antecedentes de enfermedad parasitaria. En raras ocasiones las infestaciones graves causan la muerte, por lo general como consecuencia de afección cardiaca y diafragmática; en ellas también puede estar dañado el encéfalo, quizá por émbolos que se originan en el corazón a causa de la miocarditis acompañante.

Diagnóstico Desde el punto de vista clínico, debe sospecharse la enfermedad en el paciente que presenta una cara abotagada con músculos hipersensibles. La eosinofilia en sangre periférica (>700/mm^3) se presenta en casi todos los casos, aunque la velocidad de sedimentación globular casi siempre es normal. Es posible que la concentración de cinasa de creatina (CK) esté un poco elevada. Se dispone de una prueba cutánea con antígeno de *Trichinella*, pero no es confiable. La prueba inmunoabsorbente ligada a enzimas (ELISA) es más fidedigna, pero se vuelve positiva sólo después de una o dos semanas de evolución de la afección. La biopsia de casi cualquier músculo (las más de las veces deltoides o gemelos), sin importar si está doloroso o hipersensible, es la prueba confirmatoria más confiable. Se pueden requerir más de 500 mg de músculo para demostrar la presencia de las larvas, pero los ejemplares más pequeños pueden revelar miopatía inflamatoria. Las fibras musculares experimentan necrosis segmentaria y los infiltrados inflamatorios intersticiales contienen predominio de eosinófilos. Esto explica el edema, dolor e hipersensibilidad de los músculos muy infestados. Las cápsulas de las larvas se engruesan de manera gradual durante el primer mes de la infección y después se calcifican. El electromiograma (EMG) puede mostrar potenciales de fibrilación profusos, quizá por la desconexión de segmentos de las fibras musculares de sus placas terminales (Gross y Ochoa).

Tratamiento En la mayor parte de los casos no se requiere tratamiento. En los pacientes con debilidad y dolor graves se recomienda una combinación de 25 a 50 mg/kg al día de tiabendazol divididos durante cinco a 10 días más 40 a 60 mg/día de prednisona. También es eficaz el albendazol, en una sola dosis oral de 400 mg al día, pero en Estados Unidos no se dispone de ese fármaco, salvo bajo solicitud especial (a la empresa *Smith Kline Beecham*).

La recuperación, como se mencionó, suele ser completa, excepto en casos raros de infarto cerebral. En el capítulo 32 se exponen otros aspectos de la infestación.

Toxoplasmosis

Es una infección general aguda o subaguda causada por el encefalitozoo *Toxoplasma gondii*. Casi todas las infecciones por *Toxoplasma*, que ocurren en 10 a 30% de la población, son asintomáticas, pero algunas se manifiestan con fiebre y grados variables de afección de piel, ganglios linfáticos, retina, miocardio, hígado, encéfalo y músculos. En un caso de este tipo se encontraron microorganismos de *Toxoplasma* y seudoquistes en el músculo esquelético (Kass y Adams); se desarrolló inflamación focal en todos los casos en que se habían roto los quistes. Algunas fibras musculares experimentan necrosis segmentaria, pero ésta no es importante (una contenía el microorganismo), lo que explica la relativa escasez de síntomas musculares. Con el advenimiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se observan más infecciones toxoplásmicas, entre ellas las del músculo esquelético (Gherardi y col.). Sin embargo, médicos que atienden a muchos de esos pacientes con sida señalan que es más común una miopatía primaria por tal enfermedad, y trastornos musculares vinculados con el tratamiento (véase adelante). En esa población muchas veces es más frecuente la infestación por *Toxoplasma* en encéfalo que la miositis.

La miopatía, que suele acompañarse de fiebre, linfopenia e insuficiencia de diversos órganos, se caracteriza por debilidad, atrofia, mialgias y aumento de las cifras de CK. En teoría, el paciente con trastornos de las defensas es incapaz de responder a

las infecciones por el protozoario, por lo que en él se reactivan las infecciones latentes. La administración de sulfadiacina en combinación con pirimetamina o trisulfapirimidina, que actúan de manera sinérgica contra los trofozoítos toxoplásmicos, mejora los síntomas musculares y reduce la concentración sérica de CK. Puede añadirse ácido fólico al tratamiento. En las páginas 623 y 644 se describe con mayor amplitud el tema del sida y la infección toxoplásmica.

Otras infecciones parasitarias y micóticas del músculo

Se sabe que en ocasiones el músculo esquelético es atacado por infecciones como equinococosis, cisticercosis, tripanosomiosis (enfermedad de Chagas), esparganosis, toxocariosis y actinomicosis, pero los síntomas principales de esos trastornos se relacionan más con la afección de otros órganos. Sólo la cisticercosis puede llamar la atención del miólogo clínico a causa de la impresionante seudohipertrofia de los músculos de muslo y pantorrillas. Las hidátides infestan los músculos paravertebrales y de la cintura pélvica en 5% de los casos y puede causar su crecimiento. La cenurosis y esparganosis son causas de tumoraciones movibles en los músculos del recto abdominal, muslo, pantorrilla y pectorales. Las infecciones del músculo por protozoarios (microsporidiosis, tripanosomiosis africana y americana), que ocurrían muy rara vez hasta hace un decenio, se observan en la actualidad en individuos con supresión de las defensas (infectadas por HIV) que habitan en áreas endémicas. El lector que requiera más detalles puede consultar el capítulo de miositis parasitaria de Banker.

Infecciones víricas del músculo

HIV y miositis por HTLV-I El virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y el linfotrópico T humano tipo I (HTLV-I) son causas cada vez más frecuentes de miositis vírica (Engel y Emslie-Smith). Además, se piensa que la cidovudina (ZVD), fármaco incluido en casi todos los regímenes para combatir las infecciones por HIV, puede inducir por sí mismo una miopatía inflamatoria, con mialgia y debilidad (Dalakas y col.). No se ha precisado la frecuencia con que surge esta miopatía particular farmacoinducida; en un gran estudio multicéntrico con antirretrovíricos no hubo aumento de la frecuencia de su aparición en personas que recibieron ZVD o cualquier otro fármaco de esa clase (Simpson y col.).

En el comienzo de la evolución de la infección por HIV puede surgir una miopatía inflamatoria supuestamente infecciosa (polimiositis) que rara vez constituye la manifestación inicial. El patrón es semejante al de la polimiositis idiopática, con debilidad indolora de los músculos de las cinturas escapular y pélvica y proximales de las extremidades. En la mayoría de los casos están disminuidos los reflejos, pero esto es difícil de interpretar en vista de la elevada incidencia de polineuropatía concomitante. Están incrementadas las concentraciones séricas de CK y el EMG pone de manifiesto una actividad miopática con fibrilaciones, unidades motoras polifásicas breves y descargas complejas repetitivas.

Los cambios miopatológicos en el sida también se parecen a los de la polimiositis idiopática. Por añadidura, en algunos casos la microscopia electrónica descubre la presencia de cuerpos de nemalina (bastoncillos) dentro de las fibras del tipo 1, semejantes a los observados en la forma congénita de la polimiopatía (pág. 1247). Como se indicó, no se ha definido con firmeza la patogenia de la miopatía por sida porque son escasas las pruebas de una infección vírica directa de las fibras musculares. Se ha sugerido un mecanismo inmunitario, dada la respuesta que muestra el cuadro a la administración de corticoesteroides, plasmaféresis y concentrado de globulina gamma, similar a los efectos beneficiosos obtenidos en la variedad idiopática de polimiositis. Se ha dicho que los corticoesteroides en dosis similares a las usadas en el tratamiento de la polimiositis idiopática son eficaces para aplacar la debilidad, pero conllevan riesgos particulares en sujetos inmunodeficientes.

Las características clínicas y patológicas atribuidas a la miopatía inducida por AZT son las mismas que las de la miopatía por HIV, excepto la presencia del dolor de moderada intensidad, que se considera característico de la variedad medicamentosa. Se piensa que la miopatía por AZT se debe al efecto tóxico mitocondriásico ejercido por el fármaco, lo que explicaría la presencia de "fibras rojas rasgadas" en las muestras de biopsia. Al parecer, el inicio de los síntomas se relaciona con la administración sostenida de dosis elevadas de AZT (1 200 mg al día durante un año o más). La suspensión o disminución de esa dosis reduce las molestias en cuestión de semanas, pero la recuperación de la fuerza muscular es más lenta.

Una miopatía producida por el virus de la leucemia de células T humanas (HTLV-I) también semeja polimiositis en cuanto a sus aspectos clínicos e histológicos. La enfermedad ocurre más a menudo en zonas endémicas, pero es menos frecuente que la mielopatía relacionada con el virus (pág. 1059).

Un factor que la distingue de las miopatías inflamatorias vinculadas con el HIV y la miopatía por AZT es el agotamiento muscular generalizado grave que caracteriza a los pacientes con sida. Las enzimas musculares son normales y la fuerza se altera muy poco, si se considera la pérdida de volumen muscular. Desde el punto de vista histológico, hay atrofia de las fibras del tipo 2. No se ha definido con precisión la patogenia de este síndrome caquéctico; algunos lo atribuyen a múltiples factores generales e incluso a citocinas catabólicas circulantes.

Otras miopatías víricas En la mayoría de los pacientes con pleurodinia (mialgia epidémica, enfermedad de Bornholm), las biopsias musculares no descubren anomalías y no hay una explicación clara del dolor. Sin embargo, se ha aislado el virus coxsackie del grupo B del músculo estriado de individuos con este trastorno. Además, se ha encontrado miositis necrosante en diversos sujetos con influenza, y, mediante el microscopio electrónico, fibras musculares raras que contienen estructuras cuyas características semejan viriones de la influenza. Se han informado como manifestaciones clínicas malestar, mialgias y debilidad y rigidez ligeras. A causa de la mialgia, es difícil saber qué grado de la debilidad es sólo aparente. La recuperación se completa en unas cuantas semanas. En un paciente con mialgias generalizadas y mioglobinuria se aisló del músculo el virus de la influenza (Gamboa y col.). Estas observaciones sugieren que el dolor muscular intenso en ciertas afecciones víricas puede deberse a infección vírica directa del músculo. Sin embargo, hay muchos casos de mialgia de la influenza, sobre todo de pantorrillas y muslos —como los informados por Lundberg y por Anthony y colaboradores—, en los que no fue posible establecer una causa del trastorno muscular. En el padecimiento descrito como *neuromiastenia epidémica* (encefalomielitis miálgica benigna, enfermedad de Islandia), en la cual se combinan los síntomas del tipo de la influenza con dolor y debilidad intensos de los músculos, se postuló una causa vírica aunque nunca pudo aislarse un virus. La enfermedad ha sido incorporada a una gran categoría indeterminada de síndrome de fatiga crónica (pág. 435).

A pesar de estas ambigüedades, la miositis vírica es una entidad establecida en la miopatología. Mastaglia y Ojeda y otros han referido los virus Echo 9, adenovirus 21, herpes simple, Epstein-Barr y *Mycoplasma pneumoniae* como causas de miositis con rabdomiólisis en el ser humano. En estas infecciones suelen predominar los aspectos no miopáticos de la enfermedad; en algunas de ellas no ha podido comprobarse la invasión del músculo dado que, en muchos casos, los datos musculares se explican por una degeneración inespecífica (del tipo de Zenker). Tampoco se ha comprobado la existencia de una polimiositis posinfecciosa.

POLIMIOSITIS Y DERMATOMIOSITIS IDIOPÁTICAS

Éstas son enfermedades relativamente frecuentes que afectan sobre todo el músculo estriado y la piel, y en ocasiones también el tejido conjuntivo. El término empleado varía de acuerdo con los tejidos afectados: si los cambios inflamatorios se restringen clínicamente a los músculos estriados, la enfermedad se denomina *polimiositis* (PM); si, por añadidura, está afectada la piel, se conoce como *dermatomiositis* (DM), aunque ambas anomalías son muy distintas; si cualquiera de estos dos trastornos se relaciona con un padecimiento del tejido conjuntivo, la designación adecuada es PM o DM con artritis reumatoide, fiebre reumática, lupus eritematoso, esclerodermia, síndrome de Sjögren o enfermedad mixta del tejido conjuntivo, según sea el caso. También existe una relación poco consistente con el carcinoma sistémico, como se menciona más adelante.

Estas anormalidades se conocen desde el siglo XIX. Wagner describió la polimiositis por primera vez en 1863 y 1887, y Unverricht estableció la dermatomiositis como entidad en una serie de artículos escritos entre 1887 y 1891. La clasificación moderna introducida en la monografía de Walton y Adams incluyó categorías vinculadas con neoplasias y conjuntivopatías. En la monografía de Kakulas y Adams y los capítulos sobre los síndromes de PM y DM, realizados por Engel y colaboradores, se hace referencia a los artículos originales y a la investigación bibliográfica.

En este punto es necesario mencionar y destacar que no existe un consenso en cuanto a la frecuencia de polimiositis como entidad idiopática independiente. Amato y Griggs opinan que la mayoría de los casos así considerados en realidad son de dermatomiositis, miopatía por cuerpos de inclusión (MCI; también llamada miositis de cuerpos de inclusión) o vinculada con alguna conjuntivopatía. Los autores de este texto no concuerdan con ese criterio y afirman que atienden casos de PM clásica perfectamente estudiados y documentados.

Polimiositis

Ésta es *una debilidad idiopática simétrica subaguda a crónica de los músculos proximales de las extremidades y el tronco, sin dermatitis*. El inicio suele ser insidioso y la evolución progresiva durante varias semanas o meses. La enfermedad puede desarrollarse casi a cualquier edad y en ambos sexos; empero, la mayoría de pacientes tiene 30 a 60 años de edad y en un grupo más pequeño ocurre una incidencia máxima a los 15 años. Predominan las mujeres en todos los grupos de edad. Una enfermedad febril o infección benigna pueden anteceder la debilidad muscular, pero en casi todos los casos los primeros síntomas se desarrollan en ausencia de esos u otros sucesos primarios.

La forma de comienzo más frecuente es la de debilidad indolora de músculos de la zona proximal de extremidades, en especial de caderas y muslos y en menor magnitud de cintura escapular y cuello. En general, la persona es incapaz de definir la fecha del inicio de la debilidad. Ciertas acciones se vuelven cada vez más difíciles, como levantarse de una silla muy baja o desde las posiciones de cuclillas o rodillas, subir o bajar escaleras, caminar, poner un objeto en un anaquel alto o peinarse. Sólo cerca de 15% de los sujetos experimenta dolor sordo en regiones glúteas, pantorrillas y hombros, y a menudo su aparición indica una combinación de polimiositis y artritis reumatoide, tendinitis u otro trastorno del tejido conjuntivo.

Cuando se examina por primera vez al paciente, con frecuencia muchos de los músculos de tronco, hombros, cadera, brazos y muslos están afectados. También pueden estar dañados los músculos posteriores y anteriores del cuello (la cabeza se bambolea), así como los faríngeos, esofágicos estriados y laríngeos (disfagia y disfonía). En las formas restringidas de la enfermedad sólo se alteran los músculos del cuello o los cuadríceps. Sufren escasa afectación los músculos oculares, salvo en los raros casos de polimiositis y miastenia grave; rara vez se afectan los músculos faciales, linguales y maxilares, y en 75% de los casos están indemnes los del antebrazo, mano, pierna y pie. Los músculos respiratorios se debilitan en grado menor, pero en contadas ocasiones puede haber disnea, cuya causa se revela sólo en la biopsia de músculo intercostal (Thomas y Lancaster). Algunas veces los síntomas incipientes predominan en una extremidad antes de generalizarse.

Los músculos no suelen estar débiles y aunque hay atrofia y reducción de los reflejos tendinosos, éstos son menos intensos que en los individuos con atrofia por desnervación crónica o miositis de cuerpos de inclusión (véase más adelante). Cuando los reflejos están reducidos en grado desproporcionado, se debe pensar en cáncer diseminado con polimiositis o polineuritis, miositis con cuerpos de inclusión, síndrome de Eaton-Lambert o alguna otra de las formas más raras de la neuromiositis. La debilidad y la atrofia muscular progresan conforme pasan las semanas y los meses, a menos que se inicie el tratamiento. Sin fisioterapia, acaba por desarrollarse contractura fibrosa en los músculos. Algunos ancianos con una forma particularmente crónica de la enfermedad pueden manifestar atrofia grave y fibrosis de los músculos; en estos casos la reacción al tratamiento es mala.

En PM y en DM hay ataque de órganos distintos del músculo. En un número sorprendente de casos de PM (y DM) los autores han observado anormalidades cardiacas y, en una pequeña fracción de ellas, muerte repentina e inesperada. Las manifestaciones cardiacas asumen la forma de cambios electrocardiográficos relativamente insignificantes, pero algunos enfermos muestran arritmias que implican consecuencias clínicas. Entre los casos letales, en promedio la mitad presenta necrosis de fibras del miocardio en la necropsia, por lo común sólo con cambios inflamatorios pequeños. Otro vínculo identificado en unos casos es la neumopatía intersticial; su frecuencia varía de 5 a 47% en series diferentes (consúltese el apartado “Datos de estudios de laboratorio en PM y DM”), aunque es probable que la cifra menor sea la correcta. En muy raras ocasiones hay febrícula, sobre todo si coexiste con artralgias, pero a menudo la fiebre proviene de neumonitis por broncoaspiración no detectada.

Dermatomiositis

El cuadro inicial de debilidad muscular es semejante al de la polimiositis, pero el signo característico es un eritema o erupción. Más a menudo, los cambios en la piel anteceden al síndrome muscular y asumen la forma de eritema localizado o difuso, erupción maculopapular, dermatitis eccematoide exfoliativa u otra de ese mismo tipo. En ocasiones los cambios de la piel y los músculos evolucionan juntos en un lapso de dos o tres semanas o menos. Otra forma característica de lesiones cutáneas consisten en zonas de aspereza exfoliativa sobre las caras extensoras de articulaciones (codos, nudillos y rodillas) con grados variables de manchas de color rosa-púrpura. Otro signo típico es la aparición del color heliotropo en la piel sobre los párpados, sobre el puente de la nariz, los carrillos y la frente; puede incluir un componente exfoliativo. El prurito puede ser un síntoma molesto en regiones con otras erupciones cutáneas; esa distribución sugiere que los cambios en la piel traducen máxima fotosensibilidad: predominio de la erupción en el cuello y porción superior de hombros, llamada *signo en V*, en tanto que la erupción en hombros y brazos recibe el nombre de *signo del chal*. El edema periorbitario y peribucal constituye un dato adicional frecuente, sobre todo en casos fulminantes. A veces aparecen pápulas sobresalientes

y enrojecidas (pápulas de Gottron) en zonas descubiertas como codos, nudillos y articulaciones interfalángicas distales y proximales; éstas son muy notorias en la dermatomiositis de niños. Los cambios cutáneos pueden ser transitorios y en algunos casos se circunscriben a una o más zonas de dermatitis. Los autores insisten en estas manifestaciones cutáneas, a veces evanescentes y "restringidas", porque a menudo no se les concede la suficiente importancia pero aportan datos significativos para diferenciar entre dermatomiositis y polimiositis. En etapa de regeneración las lesiones dejan cicatrices atróficas blanquecinas con una base plana exfoliativa.

A diferencia de PM, la DM ataca a niños y adultos caso por igual. En estos últimos, DM es más frecuente en mujeres, en tanto que en los niños afecta por igual a uno y otro sexo.

Otros signos de interés incluyen calcificaciones periarticulares y subcutáneas que son frecuentes en la forma infantil. Los signos de alguna conjuntivopatía coexistente son más frecuentes que en PM pura (véase más adelante). Se ha señalado la aparición del fenómeno de Raynaud en casi 33% de los pacientes y otra cifra similar muestra dilatación o trombosis de capilares de pliegues ungueales (véase más adelante). No se ha esclarecido si ello denota la presencia de alguna conjuntivopatía coexistente, pero en opinión de los autores sí la representa. Otros pacientes muestran poco después una forma leve de esclerodermia e incluso en 30% de todos ellos se puede identificar debilidad esofágica acompañante mediante fluoroscopia. En esta situación, hay ataque de los constrictores superiores de la faringe, pero para demostrar tal anomalía a veces se necesita cinefluorografía.

Dermatomiositis de la infancia Ocurre PM idiopática en niños, pero mucho menos que en adultos. En efecto, algunas de las enfermedades miosíticas en niños son relativamente benignas y no difieren de las observadas en adultos. Con mucha más frecuencia se presenta un síndrome distintivo (descrito por Banker y Victor) denominado dermatomiositis, pero que difiere en ciertos aspectos de la forma de la enfermedad en el adulto. En niños y adolescentes hay mayor afección de vasos sanguíneos en el tejido conjuntivo de múltiples órganos y en piel y músculos. Como se dijo, la forma infantil de DM muestra distribución por igual entre uno y otro sexo. Se inicia, como regla, con cambios cutáneos típicos acompañados por anorexia y fatiga. Un síndrome inicial característico es el trastorno del color eritematoso de los párpados superiores, a menudo con edema. El eritema se extiende para afectar las regiones periorbitarias, nariz, regiones malares y labio superior, lo mismo que la piel sobre nudillos, codos y rodillas. Otros datos frecuentes son proliferación cuticular, telangiectasia subungueal y ulceración de las puntas de los dedos. Según diversas opiniones, la ingurgitación capilar de lechos ungueales y regiones vasculares de la cutícula son signos característicos (como mencionamos) y hay que buscarlos con una lupa o un oftalmoscopio [dichos signos también se identifican en la forma de esclerodermia llamada *CREST* (calcinosis, fenómeno de Raynaud, ataque de esófago, esclerodactilia y telangiectasia)]. Por lo general, a continuación aparecen síntomas de debilidad, rigidez y dolor en los músculos, pero pueden ser concomitantes con las manifestaciones cutáneas o en casos raros precederlas. La debilidad muscular es generalizada, pero siempre es más grave en los músculos de los hombros, caderas y porciones proximales de las extremidades. Una anomalía habitual también es la marcha sobre las puntas de los pies, resultado de las contracturas fibrosas de los flexores del tobillo. Los reflejos tendinosos están deprimidos o abolidos, mucho menos respecto del grado de debilidad muscular. Otros síntomas frecuentes son fiebre intermitente de grado bajo, dolor subesternal y abdominal (parecido al de la úlcera péptica), melena y hematemesis por infarto del intestino (efecto de una vasculitis general acompañante).

Al igual que la forma del adulto, el modo de progreso de la DM de la infancia es variable. En algunos casos la debilidad avanza con rapidez y afecta todos los músculos, incluso los de masticación, deglución, habla y respiración, lo que da por resultado incapacidad total. La causa inmediata de muerte suele ser la perforación en el tubo digestivo (con o sin los efectos colaterales de los esteroides o la intubación gástrica). En otros pacientes hay un progreso lento o detención del proceso patológico y en un pequeño número puede haber remisión de la debilidad muscular. Son comunes las manifestaciones en las etapas tardías de la anormalidad, como contracturas en flexión de codos, caderas, rodillas y tobillos, y calcificación subcutánea y ulceración de la piel suprayacente, con expulsión de desechos de calcio.

Enfermedades del tejido conjuntivo con polimiositis y dermatomiositis Más a menudo, en PM o DM, los cambios inflamatorios no se confinan al músculo sino que se acompañan de otras enfermedades del tejido conjuntivo, como artritis reumatoide, esclerodermia, lupus eritematoso o varias combinaciones de esos trastornos (enfermedad mixta del tejido conjuntivo); el síndrome de Sjögren (queratoconjuntivitis seca, xerostomía) se puede acompañar de los mismos cambios musculares. Por el contrario, en los trastornos mencionados a menudo se detectan cambios musculares inflamatorios, pero sólo en una pequeña proporción de músculos y a menudo sin síntomas. No puede definirse con precisión la incidencia de esas relaciones. Se ha informado miopatía necrosante e inflamatoria verdadera en sólo 8% de los casos de lupus eritematoso, así como en una proporción más pequeña de casos de esclerosis sistémica, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren. Se cree que el tratamiento de la artritis reumatoide con D-penicilamina incrementa la incidencia de polimiositis y dermatomiositis.

También es notable la aparición simultánea y esporádica de miositis junto con otras supuestas enfermedades autoinmunitarias, como miastenia grave y tiroiditis de Hashimoto, y con menor frecuencia con paraproteína monoclonal en la sangre.

En este llamado grupo de sobreposición hay mayor debilidad muscular y atrofia que lo que puede explicarse sólo por los cambios musculares. Como la artritis puede limitar los movimientos a causa del dolor y provocar atrofia por desuso y mononeuritis o polineuritis, es difícil interpretar la disminución de la fuerza en esta enfermedad. El malestar y los dolores pueden ser los únicos síntomas en las etapas incipientes. Algunas veces el diagnóstico depende de la biopsia muscular, los datos EMG y las mediciones de las enzimas musculares en suero, como se describe más adelante. En esos casos complicados, la miositis puede acompañar a la enfermedad del tejido conjuntivo o aparecer muchos años después.

Conviene comentar que la PM puede aparecer durante el embarazo y en raras ocasiones afecta al feto (muy a menudo el producto y el neonato son normales); meses después del parto hay incremento de las cifras de CK (Messina y col.).

Carcinoma con polimiositis o dermatomiositis La incidencia notificada de una lesión maligna acompañante con polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM) varía en grado considerable entre una serie y otra (véase Engel y col., y Buchbinder y Hill). En la serie grande de Sigurgeirsson y colaboradores se encontró que 9% de 396 pacientes con PM presentaba carcinoma, ya sea en el momento del diagnóstico de la enfermedad muscular o en un plazo de cinco años después de éste. DeVere y Bradley notificaron que 29% del grupo total de los casos de DM poseía un carcinoma concomitante; esta cifra aumentaba a 40% si el paciente era mayor de 40 años de edad y hasta 66% si era varón y mayor de 40 años. Esta incidencia es mucho más elevada que la informada en todas las otras series, incluida la de los autores. No se ha identificado

relación alguna entre la miositis y el cáncer, si bien parece ser real aunque poco frecuente.

El síndrome neoplásico se relaciona más a menudo con carcinomas del pulmón y el colon en los varones y de mama y ovarios en las mujeres. Sin embargo, se reportan tumores en casi todos los órganos del cuerpo. En la mitad de los casos, aproximadamente, aparecen PM o DM uno o dos años (o más) antes que las manifestaciones clínicas de algún cáncer, lapso que arroja dudas sobre tal vínculo. La morbilidad y mortalidad de esta combinación suelen depender de la naturaleza del tumor subyacente y su respuesta al tratamiento. Algunas veces la resección del tumor induce remisión de la miositis.

Datos de laboratorio en PM y DM En la mayoría de los pacientes con PM y DM, sin importar cuáles sean las relaciones clínicas, están elevadas las concentraciones séricas de CK y otras enzimas musculares, como la aldolasa. Las cifras séricas de CK tienden a ser mayores en PM que en DM debido a la amplia necrosis monofíbrica en la primera (que se describe en la sección siguiente, sobre cambios histopatológicos). Sin embargo, en DM, si hay infartos en el músculo o degeneración perifascicular aguda, también hay incremento moderado de las cifras de dicha enzima. La velocidad de eritrosedimentación puede ser normal o un poco mayor en las dos enfermedades.

Se ha observado que muchos casos de PM y DM se acompañan de autoanticuerpos en la sangre. Sin duda, algunos de ellos son marcadores inespecíficos de un estado autoinmunitario o inflamatorio, aunque otros pueden tener importancia en la patogenia. En menos de la mitad de los casos son positivas las pruebas para identificar factor reumatoide circulante o anticuerpos antinucleares. El título alto de anticuerpo antinuclear (ANA), junto con el aumento de la concentración de anticuerpos antirribonucleares, sugiere la coexistencia de lupus sistémico o alguna enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Sin embargo, hay que destacar que la ausencia o el título pequeño de ANA y la velocidad normal de eritrosedimentación no descarta el diagnóstico de PM, hecho que restringe su utilidad diagnóstica.

De mayor interés son los datos de algunas series en las que en promedio la mitad de sujetos con PM o DM tienen anticuerpos contra diversos componentes celulares de músculos, en particular los dirigidos contra las sintetasas del ácido ribonucleico de transferencia citoplásmico (tRNA) (llamado anti-Jo1) o contra el propio tRNA. Dichos anticuerpos son bastante específicos de PM y en menor magnitud de DM. Por lo común, los trastornos clínicos vinculados con ellos combinan miositis y mezclas de: 1) neumopatía intersticial; 2) artritis; 3) síndrome de Raynaud, y 4) engrosamiento de la piel de las manos ("manos de mecánico"). Después de conocer el principal tipo de anticuerpo, han sido llamados *síndromes de sintetasa*. Además, una proporción inesperadamente alta de pacientes de PM y DM muestra anticuerpos específicos de miositis dirigidos contra un complejo de ribonucleoproteína citoplásmico (la partícula de reconocimiento de señal o SRP) o contra un complejo proteínico que es una helicasa nuclear (Mi-2); la primera se identifica en 5% de los casos de PM, DM o MCI, aproximadamente, y en algunas series ha causado un mayor riesgo de afección del corazón. Otros anticuerpos quizá menos específicos se dirigen contra constituyentes del complejo proteínico nucleolar (PM-Scl) y ribonucleoproteínas (Ro/SS-A y La/SS-B). En opinión de los autores, la detección de los autoanticuerpos mencionados, con la posible excepción de anti-Jo1, no es en particular útil como instrumento diagnóstico primario pero quizá sí para ajustarlo y definirlo. Por ejemplo, la positividad del anti-Jo1 anula el diagnóstico de miopatía por cuerpos de inclusión. Como se expone más adelante, la presencia de los anticuerpos mencionados también destaca la participación del sistema inmunitario humoral en la patogenia de PM y plantea nuevas oportunidades de investigación.

La mioglobinuria se detecta en la mayoría de sujetos con la forma necrosante aguda de la enfermedad, siempre y cuando se utilice un método de inmunoensayo sensible.

El EMG es muy útil para el diagnóstico, pero en aproximadamente 10% de los casos estudiados por los autores ha generado resultados normales, incluso con muestras de muchos músculos. Permite identificar un típico "perfil miopático", es decir, muchos potenciales de acción anormalmente breves y de bajo voltaje, además de innumerables potenciales de fibrilación, trenes (series) de ondas acuminadas positivas, unidades polifásicas ocasionales y actividad miotónica (todas, salvo potenciales breves que en realidad reflejan grados menores de desnervación con lesión de axones terminales) (cap. 45). Estos signos se advierten con mayor nitidez en músculos débiles y casi siempre aparecen cuando la debilidad proximal está perfectamente desarrollada, aunque también se les identifica en zonas clínicamente indemnes. Los casos indolentes y crónicos en que han surgido fibrosis de músculo y su consunción, pueden mostrar unidades polifásicas que remedan cambios de desnervación-reinervación, junto con las unidades motoras miopáticas. El EMG también es útil para seleccionar un músculo del cual obtener un fragmento de biopsia, pero hay que cuidar que el fragmento no se extraiga justo del mismo sitio en que se insertó en fecha reciente una aguja de EMG.

Como se comentó, los trazos electrocardiográficos de muchos de los pacientes atendidos por los autores son anormales, dato que puede sugerir la necesidad de vigilancia en busca de síntomas cardiacos y arritmias.

Si la biopsia de músculo se obtiene de una zona afectada, por lo común muestra los cambios patológicos típicos, con las limitaciones descritas más adelante. Éste aún es el método diagnóstico esencial. La MRI también puede ser útil en la evaluación de la miositis. Las anormalidades de la intensidad de señales T1 y T2 definen regiones de mayor contenido de agua y de inflamación en músculo y los estudios espectroscópicos demuestran déficit regionales en la producción de energía. Sin embargo, por ahora es imposible que la MRI sustituya a la biopsia como método de diagnóstico; aun así, es una herramienta útil para definir la distribución de la lesión, con lo cual facilita la selección del lugar para extraer el fragmento para biopsia y sirve como un índice útil de la eficacia de la farmacoterapia, así como para diferenciar MCI de alguna miopatía metabólica (Lodi y col., y también Dion y col.).

Cambios patológicos y PM y DM Ante la distribución dispersa de las lesiones inflamatorias y los cambios destructivos, en cualquier muestra de biopsia sólo puede conocerse parte (o nada) del complejo de cambios patológicos. Ante tal limitación, en algunos casos se recomienda obtener fragmentos de varios sitios.

Los cambios principales en PM idiopática comprenden la destrucción amplia de segmentos de fibras musculares con una reacción inflamatoria, es decir, fagocitosis de fibras por parte de mononucleares e infiltración con un número variable de linfocitos y una cifra menor de otros mononucleares y plasmacitos. En las regiones lesionadas se advierten signos de actividad de regeneración del músculo, sobre todo en la forma de proliferación de núcleos sarcolémicos, sarcoplasma basófilo (con abundante RNA) y fibrillas nuevas. Muchas de las fibras musculares residuales son pequeñas y presentan incremento de los núcleos de sarcolema. Algunas de las fibras pequeñas se encuentran en agregados, lo que resulta de la división de las fibras que se regeneran. En cualquier ejemplar determinado de biopsia pueden predominar la degeneración de las fibras musculares o los infiltrados de células inflamatorias, aunque durante la necropsia se identifican ambos tipos de cambios.

A veces en un corte de una muestra de biopsia sólo se advierte necrosis y fagocitosis de fibras individuales, sin infiltrados de células inflamatorias, o lo contrario. Sin embargo, en los cortes seriados casi siempre se manifiesta necrosis muscular en la proximidad de los infiltrados inflamatorios. Los ataques repetidos de miositis necrosante parecen agotar el potencial regenerativo de los músculos,

de modo que la pérdida de fibras, fibrosis y fibras residuales delgadas y grandes en una distribución aleatoria confieren un aspecto distrófico a las lesiones. Por todos estos motivos, sólo es posible interpretar correctamente el cuadro patológico en relación con los datos clínicos y de laboratorio. En la revisión de Dalakas y Hohlfeld se incluyen directrices para la interpretación de las biopsias de músculo que reflejan tales comentarios, un elemento crítico para el diagnóstico correcto de las miopatías inflamatorias.

En el caso de DM, se identifican algunos cambios histológicos característicos adicionales. A diferencia de la necrosis manifiesta y fibras aisladas de la PM, la DM se caracteriza por atrofia perifascicular de fibras musculares (lo que denota los cambios en la periferia de un fascículo, por las razones que se expone más adelante). Además, los infiltrados inflamatorios en DM predominan en el tejido conjuntivo perimisial, en tanto que en PM están dispersos en todo el músculo y son más notorios en la membrana de la fibra muscular y el endomisio. En niños las lesiones musculares de la dermatomiositis son semejantes a las del adulto, sólo que mucho más intensas. En una muestra de biopsia es posible deducir el diagnóstico a partir de la degeneración perifascicular y la atrofia de fibras musculares.

Otros signos más típicos de DM son los cambios de naturaleza vasculítica en vasos intravasculares finos. Las anormalidades principales son las alteraciones endoteliales (agregados tubulares en el citoplasma endotelial) y la oclusión de vasos con trombos de fibrina. Dicha oclusión de vasos finos también abarca los nervios intrafasciculares de tal forma que el músculo afectado puede poseer ambas zonas de infarto y atrofia por desnervación. Los mismos cambios vasculares son los que ocasionan las lesiones del tejido conjuntivo de piel, tejido subcutáneo y vías gastrointestinales. La vasculitis de vasos finos no se identifica en PM. La atrofia perivascular de fibras musculares puede ser consecuencia de un cuadro isquémico desencadenado por la oclusión capilar.

Etiología y patogenia Como lo indica el término, se desconoce la causa de la PM y DM idiopáticas. Todos los intentos para aislar un agente infeccioso han fracasado. Diversos microscopistas electrónicos han observado partículas de tipo vírico en las fibras musculares, pero no se ha comprobado su función causal. Tampoco se ha logrado inducir en animales alguna enfermedad polimiosítica mediante inyecciones de músculos afectados. A pesar de todo, la idea de que interviene un mecanismo autoinmunitario en PM y DM se refuerza por el vínculo que tienen tales trastornos con diversas enfermedades autoinmunitarias menos definidas (miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, esclerodermia, enfermedad de Sjögren, artritis reumatoide, macroglobulinemia de Waldenstrom, agammaglobulinemia y otras conjuntivopatías). Otra prueba de que se trata de un trastorno autoinmunitario es la presencia de autoanticuerpos específicos en aproximadamente la mitad de los pacientes, como ya se describió.

Los estudios inmunopatológicos respaldan en parte un mecanismo autoinmunitario y señalan que es posible distinguir PM de DM con base en las características inmunológicas. En la DM se depositan complejos inmunitarios, IgG, IgM, complemento (C3) y complejos de ataque a la membrana en las paredes de las vénulas y arteriolas, lo que sugiere que la reacción inmunológica se dirige sobre todo contra los vasos sanguíneos intramusculares (Whitaker y Engel, Kissel y col.). Este tipo de reacción no se observa en la PM (ni en la MCI, como se expone más adelante). Además, Engel y Arahata demostraron una diferencia entre ambos trastornos con base en la localización y cuantificación de los subgrupos de linfocitos que constituyen a los agregados inflamatorios intramusculares: en PM hay un exudado inflamatorio endomisial con gran número de células T activadas, sobre todo de la clase CD8, en tanto que son escasas las células B; también hay células T acompañadas de macrófagos que encierran e invaden las fibras musculares no necróticas; en cambio, en DM están afectadas de manera semejante muy pocas fibras y el porcentaje de células B en todos los sitios es mucho más elevado. Engel y Arahata interpretan esas diferencias como indicadores de que la reacción efectora en caso de DM es de predominio humoral, en tanto que en PM se encuentra mediada por células T citotóxicas, clonas de las cuales se han sensibilizado a un antígeno de superficie sobre la fibra muscular.

Diagnóstico El diagnóstico es indudable si hay debilidad proximal de evolución subaguda, cambios típicos en la biopsia de músculo, anormalidades de tipo miopático y EMG con potenciales de fibrilación dispersos y mayores cifras séricas de CK. En el caso de DM, es de gran utilidad detectar algunos de los signos típicos de la piel; sin embargo, todos estos criterios se cumplen sólo en la mitad de los casos (de los autores), incluso en los que más tarde muestran respuesta a los corticoesteroides (véase más adelante). Por tal motivo, el médico debe asentar el diagnóstico cuando se satisface gran parte de los criterios. La presencia de fiebre, dolor que rebasa al atribuible a un ataque artrítico o incremento extraordinario de la velocidad de eritrosedimentación (mayor de 100 mm/h) sugieren la posibilidad de otra entidad patológica. Es difícil determinar el diagnóstico de MCI (lo cual se señala más adelante) y ello depende en gran medida de la biopsia de músculo. Como se dijo antes, existen discrepancias notables en cuanto a los criterios diagnósticos de miopatías inflamatorias; Amato y Griggs han planteado algunos de esos problemas y sus dudas sobre la frecuencia con que se establece el diagnóstico. El punto fundamental de la controversia es el planteamiento de que la PM es rara y se le diagnostica con exceso (van der Muelen y col.), noción con la que los autores discrepan en cierta medida. A diferencia de ello, la miopatía inflamatoria coexiste con innumerables trastornos sistémicos, como ya se expuso, y algunos autores lo consideran más un síndrome que una enfermedad.

Aún es difícil identificar a los pacientes que deben someterse a evaluación extensa en busca de un cáncer sistémico y alguna conjuntivopatía. En este punto las opiniones varían, pero los autores acostumbran revisar con cuidado las radiografías de tórax de todos los enfermos y emprender una evaluación más extensa en quienes tienen más de 55 años o en fumadores de cualquier edad. La evaluación en este último grupo incluye tomografías de tórax y abdomen por computadora, búsqueda de CA-125, pruebas de guayaco en heces, CEA y otras más. En individuos con pérdida ponderal reciente, anorexia u otros síntomas que sugieren un cáncer, los autores practican endoscopia de zonas alta y baja de las vías respiratorias e incluso recurren a tomografía corporal de emisión de positrones.

En personas con neumopatía intersticial o artritis reumatoide (si no se pudo atribuir a algún cáncer oculto) se puede practicar el estudio para buscar anti-Jo1. La evaluación corriente en busca de conjuntivopatías comunes sólo se necesita si hay pruebas clínicas que sugieren tal diagnóstico.

Además de estos puntos, los autores prestan atención a los problemas siguientes, surgidos en repetidas ocasiones en relación con el *diagnóstico de polimiositis*:

1. *Pacientes con debilidad de los músculos proximales en los que se diagnostica incorrectamente distrofia muscular progresiva*. Puntos en favor de la polimiositis: a) falta de antecedentes familiares; b) edad mayor al momento del inicio; c) evolución más rápida de la debilidad; d) pruebas, previas o recientes, de otras enfermedades del tejido conjuntivo; e) valores séricos elevados de CK y aldolasa; f) varios potenciales de fibrilación en el EMG; g) degeneración y regeneración notables en la biopsia muscular y, por último, si aún hay dudas, h) mejoría inconfundible cuando se instituye tratamiento con corticoesteroides.
2. *Pacientes con enfermedad del tejido conjuntivo (artritis reumatoide, esclerodermia, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren) en los que además se sospecha polimiositis*. El dolor

de la artritis reumatoide impide los esfuerzos intensos (seudoparesia algésica). Argumentos en contra de la coexistencia de miositis: a) imposibilidad de corroborar debilidad que no guarda proporción con la atrofia muscular; b) trazos EMG normales; c) cifras séricas normales de CK y aldolasa, y d) datos normales en la biopsia de músculo, excepto, tal vez, en áreas de infiltración con células de inflamación crónica en el tejido conjuntivo de endomisio y perimisio (miositis intersticial).

3. *Si la mialgia es un signo notable, hay que confirmar la presencia de polimialgia reumática*. Este síndrome se caracteriza por dolor espontáneo y a la palpación, así como rigidez en músculos de cuello, hombros, brazos y a veces caderas y muslos; incluso el movimiento pasivo de las extremidades desencadena dolor porque el trastorno asienta en zonas periarticulares. Un signo diagnóstico es la mayor velocidad de eritrosedimentación, que por lo común rebasa 65 mm/h, aunque suele ser de 100 mm/h (cifras mayores que las observadas en la miositis). Los datos de la biopsia de la arteria temporal a menudo indican alguna arteritis de células gigantes. Los niveles de CK (y por supuesto la biopsia de músculo) son normales. El diagnóstico de polimialgia reumática también se corrobora por la desaparición rápida del dolor después de administrar dosis pequeñas de prednisona (pág. 1281).
4. *Pacientes con debilidad muscular circunscrita*. La debilidad o parálisis de los músculos de la mitad posterior del cuello con imposibilidad de sostener la cabeza, debilidad de ambos cuadríceps (circunscrita) y otras parálisis pelvicocrurales limitadas son ejemplos de tal entidad. Más a menudo resulta que el síndrome de "cabeza colgante" es causado por PM, mientras que los otros síndromes provienen de las formas circunscritas de distrofia o de enfermedad de motoneuronas. Otra posibilidad a considerar en casos de debilidad de cuello o cuadríceps es la miositis de cuerpos de inclusión, sobre todo si la debilidad es asimétrica. Las cifras de enzimas musculares en el suero son normales o un poco más elevadas. En el diagnóstico son útiles los datos de electromiografía y biopsia.
5. *Pacientes con mialgia difusa y fatiga fácil*. Casi todos ellos presentan, al final, neurastenia o depresión, y rara vez alguna miopatía. A veces se identifican algunos casos originados por miopatía tóxica, en particular por algunas de las estatinas. Es necesario recurrir a estudios apropiados para descartar entidades como hipotiroidismo, enfermedad de McArdle, hiperparatiroidismo, miopatía por corticoesteroides, insuficiencia suprarrenal, hiperinsulinemia y el comienzo de artritis reumatoide (estas miopatías tóxicas y metabólicas se exponen en el capítulo 51). Entre los signos que casi descartan la polimiositis están: a) ausencia de la menor capacidad de contracción y b) trazos EMG, niveles de enzimas séricas y signos de biopsia de músculo normales.
6. *Pacientes con cuadro clínico de PM* cuya biopsia de músculo indica la presencia de una reacción granulomatosa no caseosa compatible con sarcoide (véase más adelante).

Tratamiento Muchos clínicos aceptan que la primera línea de tratamiento contra PM y DM son los corticoesteroides (1 mg de prednisona/kg de peso en una sola dosis diaria por vía oral o intravenosa). La respuesta se vigila con la evaluación cuidadosa de la potencia muscular y mediciones de CK (no por medición seriada de la velocidad de eritrosedimentación). En personas que reaccionan a los esteroides, las cifras séricas de CK disminuyen antes de que desaparezca la debilidad; con la recaída, la concentración de dicha enzima aumenta antes de que reaparezca tal signo (debilidad). Una vez que comienza la recuperación (que dura varias semanas o más), la dosis puede disminuirse poco a poco hasta llegar a 20 mg al día. Para entonces se recomienda intentar controlar la enfermedad con un plan posológico de días alternos que dupliquen la dosis (por ejemplo, 40 mg de prednisona cada día) y así disminuir los efectos adversos del esteroide. Después de reducir con cautela la dosis de prednisona en un lapso de seis meses, un año o más, es posible entrar a la fase de mantenimiento con dosis de 7.5 a 20 mg al día, con el objeto de interrumpir finalmente el uso del producto. Es importante no interrumpir de manera prematura el empleo del corticoesteroide porque la recidiva es mucho más difícil de combatir que la enfermedad original.

En *casos agudos y particularmente graves*, el tratamiento se puede facilitar con el empleo inicial de metilprednisolona en altas dosis en "pulsos" (1 g diario en venoclisis en goteo durante 2 h durante tres a cinco días). Hay que considerar tal tratamiento como una medida temporal hasta que comience a actuar y sea eficaz la prednisona ingerida. Otra posibilidad, y a veces en tándem con la primera, es el uso de un concentrado de inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis. En personas con DM que casi no reaccionan a los corticoesteroides y otros inmunosupresores o que desde fechas tempranas muestran afección grave, la adición del concentrado de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en venoclisis puede ser útil, aunque en ocasiones se necesitan varios ciclos de tratamiento a intervalos mensuales para obtener mejoría sostenida. Según algunos estudios comparativos realizados con cantidades pequeñas de individuos con DM, casi todos presentaron mejoría de la potencia muscular y de los cambios de la piel, así como disminución de la concentración sérica de CK (Dalakas; Mastaglia y col.). También se ha señalado que PM reacciona bien a la administración de IVIG, aunque las pruebas no son tan sólidas. Se necesitan más estudios comparativos para corroborar tales señalamientos y para definir en PM y DM las dosis y vías óptimas de administración. Con base en la experiencia de los autores, conviene destacar que IVIG rara vez ha sido eficaz en PM o DM si se utiliza sola o como terapia inicial.

Algunos enfermos que no toleran o son refractarios a la prednisona pueden reaccionar bien con la ingestión de 150 a 300 mg de *azatioprina*/día, aunque se debe cuidar que el número de leucocitos no descienda a menos de 3 000 células por milímetro cúbico. En la actualidad algunos autores prefieren como complemento de los corticoesteroides el *metotrexato* (5 a 10 mg/semana en tres fracciones ingeridas, con un incremento de 2.5 mg por semana hasta alcanzar una dosis total semanal de 20 mg). En términos generales, hay que administrar el metotrexato o la azatioprina en las dosis mínimas eficaces de prednisona (15 a 25 mg). Algunos clínicos favorecen desde el principio la combinación de prednisona a dosis bajas con uno de los agentes inmunosupresores; en general, este criterio es útil cuando a la DM se agrega vasculitis sistémica o neumonitis intersticial. Los efectos de ahorro de esteroides que tiene la azatioprina también pueden ser de mucha utilidad en individuos que requieren tratamiento inmunosupresor prolongado. La *ciclofosfamida* es un fármaco útil para tratar la granulomatosis de Wegener, poliarteritis y quizá otras vasculitis, pero se dice que tiene menos utilidad en la polimiositis, aunque varios de los especialistas en reumatología consultados por los autores la recomiendan y le atribuyen buenos resultados en adultos. El micofenolato de mofetilo ha sido introducido en la práctica y en PM y DM ha permitido disminuir la dosis de corticoesteroides en un lapso de meses, según diversos reportes aislados. También se ha utilizado *ciclosporina* en casos recalcitrantes; son pocas sus ventajas respecto a otros inmunosupresores y conlleva diversos efectos adversos que pueden ser graves, incluida la toxicidad en riñones. Se ha dicho que la radiación corporal total es útil en casos farmacorresistentes, pero hay que tomar en consideración los efectos adversos.

Pronóstico Salvo en personas con cáncer, el pronóstico en la forma adulta de PM y DM es favorable. Sólo una fracción pequeña de personas con PM muere, lo que en general ocurre por alguna complicación pulmonar o miocarditis, como ya se dijo. Algunos de los pacientes de los autores manifestaron neumonitis grave por broncoaspiración como consecuencia de la disfagia. El periodo de actividad de la enfermedad varía mucho, pero suele ser de dos años en niños y adultos. Como se dijo, la mayor parte de los casos mejora con corticoesteroides, pero en muchos permanecen grados varia-

bles de debilidad de hombros y caderas. En promedio, 20% de los pacientes de los autores se recuperó por completo después de recibir la combinación de corticoesteroides y otros fármacos, y en un número igual se lograron remisiones a largo plazo. La magnitud de la recuperación es bastante proporcional al carácter agudo y grave de la enfermedad y la duración de los síntomas antes de instituir el tratamiento. Las personas con PM aguda o subaguda en quienes se inicia el tratamiento poco después de comenzar los síntomas son las que tienen el mejor pronóstico. En las series de DeVere y Bradley, en las que se emprendió un tratamiento temprano, se obtuvo remisión en más de 50% de los casos; por su parte, en la serie de Riddoch y Morgan-Hughes, en la cual el tratamiento se inició dos años después del comienzo del mal, la cifra de remisión fue mucho menor. Los pacientes que solicitan atención después de un periodo largo de debilidad proximal y con notable atrofia muscular, no se recuperan de modo satisfactorio, aunque cabe esperar mejoría moderada en el curso de algunos años.

Incluso en sujetos que también presentan algún tipo de cáncer, la debilidad muscular y las cifras de enzimas séricas pueden disminuir frente a la corticoterapia, pero después de meses reaparece la debilidad, que puede ser recalcitrante a nuevos tratamientos. Como se mencionó, si se extirpa satisfactoriamente la neoplasia, puede haber remisión de los síntomas de músculos, aunque esa experiencia no ha sido uniforme.

La mortalidad global después de algunos años se acercó a 15% y fue mayor en la forma infantil de DM, en PM con conjuntivopatías y, por supuesto, en sujetos con cáncer.

MIOPATÍA POR CUERPOS DE INCLUSIÓN

Este tipo de miositis o miopatía constituye la tercera forma más importante de miopatías inflamatorias idiopáticas; según la meticulosidad con que se haga el diagnóstico histológico, al parecer su frecuencia es similar a la de PM y DM. Sus signos definitorios, es decir, las inclusiones intracitoplásmicas e intranucleares, fueron descritas en 1965 por Adams y colaboradores, quienes también atrajeron la atención hacia diversos atributos clínicos que ahora se consideran característicos. Hacia 1994, las publicaciones médicas (Mikol y Engel) registraban más de 240 casos esporádicos y 59 de tipo familiar; sin embargo, el diagnóstico frecuente actual sugiere que aquel número reducido responde más bien a una confusión entre MCI y PM. Garlepp y Mastaglia concluyeron que más de 33% de los casos de miopatía inflamatoria, sobre todo en varones, pertenece a dicho tipo. Griggs y colaboradores han planteado un conjunto de criterios clínicos y patológicos para diagnosticar la enfermedad que son útiles para fines de investigación.

La enfermedad predomina en varones (razón de 3:1) y comienza en la etapa media o tardía de la vida adulta. En casi todos los casos aparece de modo esporádico, pero se conoce perfectamente la existencia de una forma hereditaria no vinculada, recesiva o dominante autosómica (Cole y col.; Neville y col.). Muchas de estas formas de MCI recesiva autosómica (no todas) son causadas por mutación del cromosoma 9p1-q1 (Argov y col.; Eisenberg y col.). También se ha descrito en Japón una miopatía distal recesiva autosómica con vacuolas "concéntricas" (signo básico de MCI; véase más adelante). Se ha demostrado que el trastorno corresponde a un alelo de la misma anormalidad cromosómica 9p, que a su vez origina casi todos los casos de MCI hereditario. La mutación comprende una proteína bifuncional poco común, tanto cinasa como epimerasa, cuyos defectos disminuyen el número de residuos de azúcares y ácido siálico en las proteínas musculares. Los cambios químicos en cuestión intensifican la susceptibilidad de la membrana muscular a la lesión, semejante a lo que ocurre en las distrofias musculares. El médico debe mantenerse escéptico respecto al vínculo entre casos esporádicos y familiares, con base en un solo dato histopatológico (las inclusiones).

En cerca de 20% de los casos esporádicos se añaden al cuadro clínico, diabetes, diversas enfermedades autoinmunitarias y una polineuropatía relativamente leve, pero no se ha establecido una relación con las lesiones malignas o las enfermedades del tejido conjuntivo.

Manifestaciones clínicas La enfermedad se caracteriza por debilidad y atrofia musculares indoloras y de progreso sostenido que se pueden generalizar o propagarse a las extremidades de manera selectiva y a menudo asimétrica. Pueden dañarse sobre todo los músculos proximales o los distales, o quizá las extremidades de manera relativamente uniforme. En cerca de 20% de los casos la afección se inicia con debilidad focal del cuadríceps, los flexores de los dedos o la muñeca o los músculos de la parte baja de la pierna en uno o ambos lados, con extensión hacia otros grupos musculares sólo después de meses o años. La debilidad selectiva del flexor largo del pulgar es un signo característico en el ataque; otros perfiles que deben hacer pensar en la entidad diagnóstica son debilidad del cuadríceps aislada o de extensores del cuello. Al inicio los reflejos tendinosos son normales, pero disminuyen en aproximadamente 50% de los enfermos conforme evoluciona el trastorno. Como dato interesante, puede haber hiporreflexia o arreflexia rotuliana, aunque no tanto por intervención de debilidad cuadricipital; en PM se observa lo contrario, es decir, por regla general los reflejos están indemnes hasta que el cuadríceps queda muy débil. La disfagia es común (Wintzen y col.) y en unos cuantos enfermos surgen algunos tipos de anormalidades cardiovasculares, aunque no con la frecuencia de los cambios en PM. La afección selectiva o asimétrica de músculos distales puede sugerir el diagnóstico equivocado de enfermedad de motoneurona.

La debilidad muscular en MCI familiar comienza en los inicios de la niñez y por lo común no afecta el cuadríceps. Asimismo, en la forma familiar, a diferencia de los casos esporádicos, no surgen cambios inflamatorios en los músculos, razón por la cual es más adecuado el término *MCI familiar*.

Datos de estudios de laboratorio y signos en la biopsia de músculo La concentración de CK es normal o un poco elevada, lo cual denota cifras menores que en casos de PM con grados similares de debilidad. Las anomalías EMG son muy parecidas a las observadas en PM (véase antes). Por añadidura, una pequeña proporción de los pacientes de MCI manifiesta un patrón EMG neuropático, sobre todo con potenciales de fibrilación, en particular en los músculos distales de las extremidades.

En definitiva, el diagnóstico depende de los signos confirmatorios en la biopsia de músculo. Se advierten anormalidades estructurales de fibras musculares y alteraciones inflamatorias; estas últimas son idénticas, aunque de menor intensidad, a las observadas en PM idiopática. (En general, las células que infiltran son linfocitos T del tipo CD8.) Sin embargo, el signo predominante es el de las vacuolas subsarcolémicas intracitoplásmicas e inclusiones eosinófilas en citoplasma y núcleos de fibras musculares en degeneración. Las vacuolas contienen y están "rodeadas" de material granular basófilo ("vacuolas concéntricas"), un punto de diferencia comparado con las vacuolas que rara vez aparecen en PM. Para identificar las inclusiones se necesitan tinciones especiales (en particular la tricrómica de Gomori) y revisiones minuciosas de las piezas de biopsia, porque aquéllas son poco frecuentes, muy dispersas y pasan inadvertidas con mucha facilidad. Las inclusiones también son congófilas, es decir, se detecta por tinción la proteína de amiloide beta, técnica que mejora con el empleo de luz fluorescente (Askanas y col.). Como se destaca en capítulos ulteriores, aparecen inclusiones similares en otras enfermedades de músculo, y por sí mismas no confirman el diagnóstico, en particular si no aparecen los cambios inflamatorios leves y destructivos. Asimismo, por lo regular el contexto clínico en el cual aparecen estas otras enfermedades no causa grandes problemas para identificar las inclusiones como una anormalidad complementaria y de poca monta.

Los estudios ultraestructurales indican que las inclusiones proteínicas se acumulan en focos de estructuras tubulofilamentosas

anormales o cerca de ellas, en núcleos y citoplasma. No se ha dilucidado la naturaleza de esos cambios. La presencia de las inclusiones mencionadas sugiere un origen vírico, pero no se ha logrado aislar alguno; en los estudios serológicos tampoco se ha corroborado una causa vírica, excepto tal vez en el caso de un paciente de cuya muestra de biopsia se aisló el adenovirus de tipo 2 (Mikol y Engel). No se han publicado pruebas que sugieran algún mecanismo autoinmunitario, y según se piensa, el componente inflamatorio, a pesar de ser semejante al de PM, quizá es un fenómeno secundario, como se menciona más adelante.

Tratamiento La miositis por cuerpos de inclusión no mejora de manera constante con la corticoterapia o el uso de otros inmunosupresores. Por tal razón, hay que pensar que tal enfermedad está presente en casos recalcitrantes de PM aparente. A pesar de ello, dado que con la corticoterapia unos cuantos pacientes mejoran de modo moderado o no empeoran, suele recomendarse un lapso de prueba de varios meses (Lotz y col.). Las cifras de CK y el grado de infiltración de leucocitos en los músculos suelen disminuir con la corticoterapia, a pesar de que la persona no mejora clínicamente. Sobre tales bases, Barohn y colaboradores sugieren, como se mencionó antes, que la respuesta inflamatoria no es la causa primaria de la destrucción muscular. Después de una revisión de 32 sujetos, Sayres y colaboradores concluyen que la evolución de la enfermedad se puede lentificar con dosis bajas de metotrexato y corticoesteroides, pero tal régimen no ha sido adoptado ampliamente. En unos cuantos casos se ha logrado mejoría breve con IVIG, sobre todo en músculos debilitados que intervienen en la deglución, pero los beneficios inconstantes y en estudios histopatológicos seriados no se han detectado cambios. Se han probado la plasmaféresis y la leucocitoféresis, aunque con resultados desalentadores en términos generales. La evolución de la enfermedad en muchos pacientes es inexorable con el transcurso de años, a veces es muy lenta, y ningún tratamiento ha modificado el pronóstico a largo plazo. A veces el trastorno queda bastante circunscrito y no rebasa los 10 años, con lo que genera menos discapacidad que los casos en que hay generalización.

OTRAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Esta categoría incluye un gran número de miositis no afines y formas raras de miositis focales, así como cambios relativamente menores en músculos, que surgen en la evolución de enfermedades inflamatorias de vasos sanguíneos, infecciones diseminadas o sistémicas o como dato curioso con el timoma. Muchas de ellas no ameritan una descripción amplia, pero se les describe con más detalle en monografías dedicadas a miopatías (Banker). Se desconoce cómo incorporar una entidad de miositis indudablemente rara y de descripción reciente, caracterizada por abundante infiltración con macrófagos y depósitos cristalinos de hidróxido de aluminio; también se caracteriza por un tipo de fascitis que responde a la infiltración notable de macrófagos y que ha sido vinculada con vacunaciones que contienen aluminio, pero las miositis no se han relacionado con esa entidad (Bassez y col.).

Sin embargo, tres enfermedades miopáticas inflamatorias son muy características y deben ser del interés de los neurólogos: 1) miositis eosinófila, fascitis y síndrome de mialgia; 2) miositis orbitaria, y 3) sarcoidosis muscular.

Miositis eosinófila y fascitis Este término se ha aplicado a cuatro entidades clínicas diferenciables pero al parecer sobrepuestas: a) fascitis eosinófila, b) monomiositis eosinófila (en ocasiones múltiple), c) polimiositis eosinófila y d) síndrome de eosinofilia y mialgia.

Fascitis eosinófila Shulman, en 1974, fue el primero en informar este trastorno, que con facilidad se confunde con polimiositis. Describió los casos de dos varones con aspecto cutáneo parecido al de la esclerodermia y contracturas en flexión a la altura de las rodillas y los codos acompañadas de hiperglobulinemia, aceleración de la sedimentación eritrocítica y eosinofilia. La biopsia reveló fascia engrosada, que se extendía desde el tejido subcutáneo hasta el músculo y estaba infiltrada con células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos; el propio músculo tenía aspecto normal y la piel carecía de los cambios histológicos característicos de la esclerodermia. Uno de los pacientes se recuperó gracias a la administración de prednisona.

Los múltiples informes subsiguientes respaldaron y amplificaron la descripción original de Shulman. La enfermedad predomina en varones en una proporción de 2:1. En la mayoría de los casos los síntomas aparecen entre los 30 y 60 años de edad y suele precipitarlos el ejercicio intenso (Michet y col.). Al principio puede haber fiebre de grado bajo y mialgias, a lo que sigue el desarrollo subagudo de engrosamiento cutáneo difuso y limitación de los movimientos de las pequeñas y grandes articulaciones. En algunos individuos se pueden demostrar debilidad de los músculos proximales e infiltración eosinófila de éstos (Michet y col.). Los exámenes repetidos de sangre descubren eosinofilia en la mayoría de los pacientes, pero no en todos.

Por lo común, la enfermedad experimenta remisión espontánea o reacciona bien a los corticoesteroides. Un número pequeño de pacientes recae y no responde al tratamiento, y algunos desarrollan anemia aplásica y una forma de enfermedad linfoproliferativa o mieloproliferativa.

Monomiositis eosinófila La característica principal de este trastorno es la tumefacción dolorosa de un músculo de la pantorrilla o, menos a menudo, algún otro músculo. Se forma una tumefacción dolorosa dentro del músculo. La biopsia descubre necrosis inflamatoria y edema de los tejidos intersticiales; los infiltrados contienen números variables de eosinófilos. Este trastorno tipificó uno de los casos de los autores, una mujer joven que desarrolló esta tumefacción inflamatoria primero en una pantorrilla y tres meses después en la otra. La reacción de la paciente a la prednisona fue notable: la tumefacción y el dolor desaparecieron en dos a tres semanas y a continuación se observó que la fuerza de la contracción era normal. Cuando se dañan el tejido conjuntivo y el músculo puede sobrevenir una regeneración caótica de los fibroblastos y mioblastos, con formación de una seudotumoración que puede persistir por tiempo indefinido.

Polimiositis eosinófila Layzer y colaboradores describieron una tercera forma de este trastorno que clasificaron como polimiositis subaguda verdadera. Sus pacientes eran adultos y en ellos la debilidad de predominio proximal de los músculos había evolucionado durante varias semanas. Los otros signos de un trastorno muscular también eran típicos de PM, excepto que la infiltración inflamatoria predominante fue eosinófila y los músculos estuvieron hinchados y dolorosos. En cada caso el trastorno muscular era parte de una enfermedad general grave y diseminada típica del *síndrome hipereosinófilo*. Las manifestaciones generales consistieron en eosinofilia notable (20 a 55% de los leucocitos), afección cardiaca (trastornos de la conducción e insuficiencia congestiva), trastornos vasculares (fenómenos de Raynaud, hemorragias subungueales), infiltrados pulmonares, infarto cerebral, anemia, neuropatía e hipergammaglobulinemia. En dos pacientes fue favorable la reacción a los corticoesteroides, aunque uno más falleció a los nueve meses. Layzer y colaboradores observaron que la ausencia de arteritis necrosante era un signo que diferenciaba dicho proceso de la poliarteritis nudosa y del síndrome de Churg-Strauss. No pudo aislarse un agente infeccioso. Es probable que la causa de las lesiones sea un mecanismo alérgico, y en la opinión de los autores no se puede excluir una angitis como causa de todas las lesiones.

Los últimos dos síndromes (monomiositis y polimiositis) comparten algunos aspectos, como lo ilustran los casos de Stark, en los cuales la monomiositis se acompañaba de varias de las características generales descritas por Layzer y colaboradores.

Síndrome de eosinofilia y mialgia A partir de 1980, una cantidad de informes esporádicos comprobó la presencia de una enfermedad generalizada tardía caracterizada por mialgias generalizadas graves y eosinofilia de la sangre periférica después de la ingestión de L-triptófano. Para finales de 1989 y hasta principios de 1990 ocurrió un brote masivo del síndrome de eosinofilia-mialgia con base en el cual se acuñó el nombre del síndrome. En Estados Unidos se han notificado más de 1 200 casos en los *Centers for Disease Control* (Medsger), algunos examinados por los autores. El brote se pudo rastrear hasta reconocer el empleo sin prescripción de comprimidos de L-triptófano de un solo fabricante contaminados con el acetaldehído de ditriptófano aminal (Mayeno y col.).

El inicio fue relativamente agudo, con fatiga, fiebre de grado bajo y eosinofilia (>1 000/mm^3). Las manifestaciones clínicas principales fueron dolor e hipersensibilidad musculares, calambres, debilidad, parestesias entre las extremidades e induración de la piel. En algunos casos se identificó una neuropatía axónica grave con recuperación lenta e incompleta. Las biopsias de piel, fascia, músculos y nervios periféricos descubrieron microangiopatía y reacción inflamatoria en los elementos del tejido conjuntivo, cambios semejantes a los observados en caso de esclerodermia, fascitis eosinófila y *síndrome de aceite tóxico*. Este último, producido por la ingestión de aceite de colza contaminado (en España, 1981), originó una constelación de cambios clínicos y patológicos que eran semejantes, si no idénticos, a los inducidos por L-triptófano (Ricoy y col.; pág. 1134). Ambas toxinas también están muy relacionadas desde el punto de vista químico.

Las lesiones cutáneas y la eosinofilia de este síndrome responden al tratamiento con prednisona y otros medicamentos inmunosupresores, pero otros síntomas persisten. La neuropatía axónica intensa en los pacientes de los autores mejoró de modo incompleto en el curso de años, y uno de los cuatro pacientes quedó totalmente inválido (en silla de ruedas), con debilidad atrófica distal intensa.

Miositis orbitaria aguda Entre los diversos casos de afección inflamatoria orbitaria idiopática (seudotumor de la órbita, pág. 234), existe un pequeño grupo en el que el proceso inflamatorio parece estar localizado en los músculos extraoculares. A este último grupo se aplica el término *miositis orbitaria aguda*. Las principales características clínicas son inicio repentino de dolor orbitario (que empeora con los movimientos oculares), enrojecimiento de la conjuntiva adyacente a las inserciones musculares, diplopía causada por restricciones de los movimientos oculares, edema palpebral y proptosis leve. Puede extenderse desde una órbita hasta la otra. La sedimentación eritrocítica suele estar elevada y el paciente sufre malestar general, aunque sólo rara vez el trastorno ocular puede relacionarse con una enfermedad del tejido conjuntivo o cualquier otra anomalía general específica. La CT y la MRI han resultado de utilidad particular para demostrar los músculos oculares tumefactos y distinguir entre miositis orbitaria y otros trastornos orbitarios y retroorbitarios inflamatorios remitentes (Dua y col.). Como regla, la miositis orbitaria aguda se resuelve de manera espontánea en cuestión de unas cuantas semanas, un mes o dos, aunque puede reaparecer en el mismo ojo o en el opuesto. Al parecer, la administración de esteroides acelera la recuperación.

Miopatía sarcoide, miositis granulomatosa y miositis nodular localizada

Aunque hay ejemplos indubitables de afección muscular en pacientes que experimentan sarcoidosis, según los autores ésta es menos frecuente y segura de lo que podría suponerse a partir de lo publicado. En algunos casos, la miopatía por sarcoide se manifiesta como una debilidad proximal indolora de progreso lento y algunas veces fulminante. Están elevadas las concentraciones séricas de CK y la enzima conversora de angiotensina. La biopsia muscular descubre la presencia de numerosos granulomas no caseosos. Es importante señalar que estas lesiones también pueden encontrarse en pacientes de sarcoidosis que no padecen debilidad. Por lo común, las dosis moderadas de corticoesteroides (25 a 50 mg de prednisona al día) son eficaces en casos sintomáticos, pero se necesita agregar un inmunosupresor como la ciclosporina si en cuestión de semanas no hay mejoría manifiesta.

Mucho más intrigantes son los casos de miopatía que presentan aspectos clínicos de la polimiositis idiopática y granulomas no caseosos en la biopsia muscular, pero sin pruebas de sarcoidosis del sistema nervioso, pulmones, hueso, piel o ganglios linfáticos. Estos casos ponen en duda la validez del granuloma muscular como criterio de sarcoidosis, pero el asunto no podrá resolverse mientras no se cuente con mejores pruebas de laboratorio. Estos casos se clasifican hoy día como *miositis granulomatosa* y, si se limitan a un músculo o un grupo pequeño de músculos, *miositis nodular localizada* (Cumming y col.). Los autores sospechan que estas lesiones tienen diversas relaciones clínicas. En un síndrome, descrito por Namba y colaboradores, este tipo de miositis se combina con miastenia grave, miocarditis y tiroiditis. Es frecuente su vinculación con enfermedad de Crohn. En algunos casos la microscopia electrónica reconoce invasión de las fibras musculares por linfocitos, lo que sugiere una reacción inmunológica mediada por células. Muy rara vez se identifica una miositis granulomatosa que complica la tuberculosis o la sífilis.

BIBLIOGRAFÍA

ADAMS RD, KAKULAS BA, SAMAHA FA: A myopathy with cellular inclusions. *Trans Am Neurol Assoc* 90:213, 1965.

AMATO AA, GRIGGS RC: Unicorns, dragons, polymyositis, and other mythological beasts. *Neurology* 61:288, 2003.

ANTONY JH, PROCOPIS PG, OUVRIER RA: Benign acute childhood myositis. *Neurology* 29:1068, 1979.

ARGOV Z, TIRAM E, EISENBERG GI, et al: Various types of hereditary inclusion body myopathies map to chromosome 9p1-q1. *Ann Neurol* 41: 548, 1997.

ASKANAS V, ENGEL WK, ALVAREZ RB: Enhanced detection of Congored-positive amyloid deposits in muscle fibers of inclusion body myositis and brain of Alzheimer's disease using fluorescence technique. *Neurology* 43:1265, 1993.

BANKER BQ: Dermatomyositis of childhood: Ultrastructural alterations of muscle and intramuscular blood vessels. *J Neuropathol Exp Neurol* 34: 46, 1975.

BANKER BQ: Other inflammatory myopathies, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1994, pp 1461–1486.

BANKER BQ: Parasitic myositis, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1419–1444.

BANKER BQ, VICTOR M: Dermatomyositis (systemic angiopathy) of childhood. *Medicine* 45:261, 1966.

BAROHN RJ, AMATO AA, SAHENK Z, et al: Inclusion body myositis: Explanation for poor response to immunosuppressive therapy. *Neurology* 45:1302, 1995.

BASSEZ G, AUTHIER FJ, LECHAT-ZAKMAN E, et al: Inflammatory myopathy with abundant macrophages (IMAM). A condition sharing similarities with cytophagic histiocytic panniculitis and distinct from macrophagic myofasciitis. *J Neuropath Exp Neurol* 62:464, 2003.

BROUWER R, HENSGSTMAN GJD, EGBERTS WV, et al.: Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 60:116, 2001.

BUCHBINDER R, HILL CL: Malignancy in patients with inflamatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 4:415, 2002.

COLE AJ, KUZNIESKY R, KARPATI G, et al: Familial myopathy with changes resembling inclusion body myositis and periventricular leukoencephalopathy. *Brain* 111:1025, 1988.

CUMMING WJK, WEISER R, TEOH R, et al: Localized nodular myositis: A clinical and pathological variant of polymyositis. *Q J Med* 46:531, 1977.

DALAKAS MC: Intravenous immune globulin therapy for neurological diseases. *Ann Neurol* 126:721, 1997.

DALAKAS MC, HOHLFELD R: Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 362:971, 2003.

DALAKAS MC, ILLA I, PEZESHKPOUR GH, et al: Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 322:1098, 1990.

DEVERE R, BRADLEY WG: Polymyositis, its presentation, morbidity and mortality. *Brain* 98:637, 1975.

DION E, CHERIN P, PAYAN C, et al: Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusion body myositis and polymyositis. *J Rheumatol* 29:1897, 2000.

DUA HS, SMITH FW, SINGH AK, Forrester JV: Diagnosis of orbital myositis by nuclear magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol* 71:54, 1987.

EISENBERG I, AVIDAN N, POTIKHA T, et al: The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet* 29:83, 2001.

EMSLIE-SMITH AM, MAYENO AN, NAKANO S, et al: 1,1-Ethylidenebis[tryptophan] induces pathologic alterations in muscle similar to those observed in the eosinophilia-myalgia syndrome. *Neurology* 44:2390, 1994.

ENGEL AG, ARAHATA K: Mononuclear cells in myopathies: Quantitation of functionally distinct subsets, recognition of antigen-specific cell-mediated cytotoxicity in some diseases and implications for the pathogenesis of the different inflammatory myopathies. *Hum Pathol* 17:704, 1986.

ENGEL AG, EMSLIE-SMITH AM: Inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 2:695, 1989.

ENGEL AG, HOHLFELD R, BANKER BQ: The polymyositis and dermatomyositis syndromes, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1321–1366.

GAMBOA ET, EASTWOOD AB, HAYS AP, et al: Isolation of influenza virus from muscle in myoglobinuric polymyositis. *Neurology* 29:556, 1979.

GARLEPP MJ, MASTAGLIA FL: Inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:251, 1996.

GHERARDI R, BAUDRIMONT M, LIONNET F, et al: Skeletal muscle toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: A clinical and pathological study. *Ann Neurol* 32:535, 1992.

GRIGGS RC, ASKANAS V, DIMAURO S, et al: Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 38:705, 1995.

GROSS B, OCHOA J: Trichinosis: A clinical report and histochemistry of muscle. *Muscle Nerve* 2:394, 1979.

HART MN, LINTHICUM DS, WALDSCHMIDT MM, et al: Experimental autoimmune inflammatory myopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 46:511, 1987.

HENGSTMAN GJD, VAN ENGELEN BGM, VAN EGBERTS WTMV, et al: Myositis-specific autoantibodies: overview and recent developments. *Curr Op Neurol* 13:476, 2001.

KAKULAS BA, ADAMS RD: *Diseases of Muscle: Pathological Foundations of Clinical Myology*, 4th ed. Philadelphia, Harper & Row, 1985.

KASS EH, ANDRUS SB, ADAMS RD, et al: Toxoplasmosis in the human adult. *Arch Intern Med* 89:759, 1952.

KISSEL JT, MENDELL JR, RAMMOHEN KW: Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 314:329, 1986.

LAYZER RB, SHEARN MA, SATYA-MURTI S: Eosinophilic polymyositis. *Ann Neurol* 1:65, 1977.

LODI R, TAYLOR DJ, TABRIZI SJ, et al: Normal in vivo skeletal muscle oxidative metabolism in sporadic inclusion body myositis assessed by 31P-magnetic resonance spectroscopy. *Brain* 121:2119, 1998.

LOTZ BP, ENGEL AG, NISHINO H, et al: Inclusion body myositis: Observations in 40 patients. *Brain* 112:727, 1989.

LUNDBERG A: Myalgia cruris epidemica. *Acta Paediatr Scand* 46:18, 1957.

MASTAGLIA FL, OJEDA VJ: Inflammatory myopathies. *Ann Neurol* 17: 278, 317, 1985.

MASTAGLIA FL, PHILLIPS BA, ZILKO PJ: Immunoglobulin therapy in inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:107, 1998.

MAYENO AN, BELONGIA EA, LIN F, et al: 3-(phenylamino)alanine, a novel aniline derived amino acid associated with the eosinophilia-myalgia syndrome: A link to the toxic oil syndrome? *Mayo Clin Proc* 67: 1134, 1992.

MAYENO AN, LIN F, FOOTE CS, et al: Characterization of "peak E," a novel amino acid associated with eosinophilia-myalgia syndrome. *Science* 250:1707, 1990.

MEDSGER TA JR: Tryptophan-induced eosinophilia-myalgia syndrome. *N Engl J Med* 322:926, 1990.

MESSINA S, FAGIOLARI G, LAMPERTI C, et al: Women with pregnancy-related polymyositis and high serum CK levels in the newborn. *Neurology* 58:482, 2002.

MICHET CJ JR, DOYLE JA, GINSBURG WW: Eosinophilic fasciitis: Report of 15 cases. *Mayo Clin Proc* 56:27, 1981.

MIKOL J, ENGEL AG: Inclusion body myositis, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1367–1388.

NAMBA T, BRUNNER MG, GROG N: Idiopathic giant cell polymyositis: Report of a case and review of the syndrome. *Arch Neurol* 31:27, 1974.

NEVILLE HE, BAUMBACH LL, RINGEL SP, et al: Familial inclusion body myositis: Evidence for autosomal dominant inheritance. *Neurology* 42: 897, 1992.

PACHMAN LM: An update on juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 7:437, 1995.

RICOY JR, CABELLO A, RODRIGUEZ J, TELLEZ I: Neuropathological studies on the toxic syndrome related to adulterated rapeseed oil in Spain. *Brain* 106:817, 1983.

RIDDOCH D, MORGAN-HUGHES JA: Prognosis in adult polymyositis. *J Neurol Sci* 26:71, 1973.

SAYRES ME, CHOU SM, CALABRESE LH: Inclusion body myositis: Analysis of 32 cases. *J Rheumatol* 19:1385, 1992.

SHULMAN LE: Diffuse fasciitis with hyperglobulinemia and eosinophilia: A new syndrome? *J Rheumatol* 1(suppl):46, 1974.

SIGURGEIRSSON B, LINDELOF B, EDHAG O, ALLANDER E: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *N Engl J Med* 326: 363, 1992.

SIMPSON DM, KATZENSTEIN DA, HUGHES MD, et al: Neuromuscular function in HIV infection: Analysis of a placebo-controlled combination antiretroviral trial. *AIDS* 12:2425, 1998.

STARK RJ: Eosinophilic polymyositis. *Arch Neurol* 36:721, 1979.

THOMAS MR, LANCASTER R: Polymyositis presenting with dyspnea, greatly elevated muscle enzymes but no apparent muscular weakness. *Br J Clin Pract* 44:378, 1990.

TONIN P, LEWIS P, SERVIDEI S, DIMAURO S: Metabolic causes of myoglobinuria. *Ann Neurol* 27:181, 1990.

VAN DER MUELEN MFG, BRONNER M, HOOGENDIJK JE, et al: Polymyositis: An overdiagnosed entity. *Neurology* 61:316, 2003.

WALTON JN: The idiopathic inflammatory myopathies and their treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:285, 1991.

WALTON JN, ADAMS RD: *Polymyositis*. London, Livingstone, 1958.

WHITAKER JN, ENGEL WK: Vascular deposits of immunoglobulin and complement in idiopathic inflammatory myopathy. *N Engl J Med* 286:333, 1972.

WINTZEN AR, BOTS GTH, DEBAKKER HM, et al: Dysphagia in inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:1542, 1988.

CAPÍTULO 50

DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares constituyen un grupo de enfermedades degenerativas, hereditarias y progresivas de los músculos esqueléticos. La inervación de los músculos comprometidos, en contraste con lo que se observa en las atrofias neuropáticas y espinales, no se afecta. Por ello la confirmación de que los trastornos se originan en los propios músculos proviene de la demostración de que las motoneuronas espinales, los nervios de los músculos y las terminaciones nerviosas están intactos a pesar de la presencia de graves cambios degenerativos en las fibras musculares. En los últimos decenios se obtuvo la prueba final de tal concepto a partir de las observaciones de que los defectos genéticos en las distrofias musculares suelen incluir genes que se expresan sólo en los músculos. La distribución simétrica de la debilidad y la atrofia musculares, las sensaciones intactas, la conservación de los reflejos cutáneos y una importante incidencia heredofamiliar son los signos característicos de este grupo y sirven para definirlo como un grupo aparte y propio exclusivamente con base en el cuadro clínico. La intensidad de los cambios degenerativos en músculo y la respuesta celular y el vigor de los cambios regenerativos diferencian desde el punto de vista histológico las distrofias y también tienen una serie de consecuencias en cuanto a su patogénesis. Por tanto, el término *distrofia* debe reservarse para las enfermedades musculares puramente degenerativas de tipo hereditario y las demás enfermedades musculares progresivas referirse como miopatías o polimiopatías. Esta última categoría de miopatías más benignas y hasta cierto punto no progresivas —cada una de las cuales recibe en gran parte su denominación por la imagen histopatológica especial, como enfermedades de núcleo central, por nemalina, mitocondriásicas y centronucleares— presenta una dificultad mayor para su clasificación. A semejanza de las distrofias, son sobre todo enfermedades del músculo y su naturaleza es heredofamiliar; sin embargo, se les coloca dentro de una categoría distinta porque su evolución no es progresiva o si lo es, es lenta y posee características histoquímicas y ultraestructurales propias (cap. 52).

La clasificación clínica actual de las distrofias musculares se basa más bien en la distribución de la debilidad predominante de músculos; no obstante, algunos de los tipos clásicos conservan sus epónimos, esto es, tipos de Duchenne-Becker, Emery-Dreifuss y facioescapulohumeral, de cinturas escapular o pélvica, oculofaríngea y distal. A ellos se agregan la distrofia miotónica y un grupo de las llamadas distrofias musculares congénitas, por lo general muy intensas. La extraordinaria profundidad de los datos en cuanto a la naturaleza molecular de las distrofias es uno de los avances más satisfactorios de las ciencias neurológicas modernas. La mayor parte de las distrofias se debe a cambios en los elementos estructurales del miocito, sobre todo en su membrana, pero se identifican otras categorías importantes como la mutación del RNA mensajero. En concordancia con los criterios expresados en este libro, los autores se adhieren a una orientación clínica para describir las distrofias musculares, pero destacan la idea de que los conocimientos de mecanismos moleculares predominarán en los tratamientos futuros. La clasificación actual aún separa las distrofias musculares en los tipos clínicos tradicionales y sus mecanismos de herencia mendeliana, pero también incorpora la naturaleza y el locus del gen anormal y el producto génico defectuoso. Cada una de las distrofias musculares se describen con arreglo al esquema anterior.

Antecedentes históricos La diferenciación entre las enfermedades distróficas del músculo y las secundarias a degeneración neuronal fue un gran logro de los neurólogos de la segunda mitad del siglo XIX. Con anterioridad se habían descrito casos aislados de distrofia muscular, pero no establecido ninguna distinción entre la enfermedad neuropática y la miopática. En consecuencia, Little describió lo que parece ser la distrofia muscular de Duchenne en sus conferencias presentadas ante el personal del *Royal Orthopedic Hospital* en 1843 y 1844. Meryon ofreció en 1852 la primera descripción clara de la debilidad progresiva y la atrofia de los músculos en varones jóvenes que, en la necropsia, tenían médula espinal y nervios intactos, hecho que lo condujo a postular una “enfermedad idiopática de los músculos, dependiente quizá de la nutrición defectuosa”. En 1855 el neurólogo francés Duchenne describió la atrofia muscular progresiva de la infancia que lleva su nombre. Sin embargo, no fue hasta la segunda edición de su famosa monografía en 1861 cuando la “paraplejía hipertrófica de la infancia” se reconoció como un síndrome definido. En 1868 fue capaz de elaborar una descripción amplia de 13 casos y reconoció que la enfermedad era de origen muscular y que se restringía a los varones. En 1879, Gowers ofreció una excelente relación de 21 casos observados por él mismo y llamó la atención sobre la manera característica en la que estos pacientes se levantaban del suelo (signo de Gowers).

Leyden en 1876 y Möbius en 1879 notificaron una forma no hipertrófica de la enfermedad que se iniciaba en los músculos de la cintura pélvica y que podía afectar a los dos sexos. Erb, en 1891, cristalizó el concepto clínico e histológico de un grupo de enfermedades reconocibles por degeneración primaria del músculo y que llamó *distrofias musculares*. Landouzy y Déjerine publicaron, en 1894, las primeras descripciones de la distrofia facioescapulohumeral; Fuchs describió en 1890 una miopatía ocular progresiva; Steinert y Batten y Gibb publicaron en 1909 la descripción de la distrofia miotónica; Gowers en 1888, Milhorat y Wolff en 1943 y Welander en 1951, y Miyoshi y col. en 1986 describieron la distrofia distal; por último, Victor, Hayes y Adams describieron en 1962 la distrofia oculofaríngea.

Además de esas formas típicas de distrofia, han salido a la luz diversos síndromes variantes. En 1922 Bramwell describió la miopatía hereditaria del cuadríceps; Dreifuss en 1961 y Emery en 1966 añadieron al grupo una distrofia humeroperonea ligada al sexo; y Seitz en 1957 distinguió una forma de distrofia escapuloperonea con cardiomiopatía y la separó del grupo principal de los síndromes escapuloperoneos. Se pueden encontrar referencias sobre éstos y otros escritos de importancia histórica en los trabajos de Kakulas y Adams, Walton y colaboradores y Engel y Franzini-Armstrong (consúltese la bibliografía).

Respecto a los últimos avances en el estudio de las distrofias destaca el descubrimiento de Kunkel en 1986, quien logró identificar el gen de la distrofina y la proteína que produce. Desde entonces se han acumulado cada vez más evidencias de genética molecular, ultraestructurales y bioquímicas en relación con las distrofias musculares, que han permitido aclarar los mecanismos y causas

de la enfermedad. Se dilucidaron además diversas incertidumbres acerca de sus presentaciones clínicas y se requirió una revisión de la anterior clasificación convencional.

Distrofia muscular de Duchenne (distrofia muscular grave generalizada de la infancia) (Cuadro 50-1)

Ésta es la más frecuente y mejor conocida de las distrofias musculares de la infancia. Se inicia al principio de ésta y sigue una evolución progresiva relativamente rápida. La tasa de incidencia oscila entre 13 y 33 por 100 000 cada año o un caso por cada 3 300 nacimientos de varones vivos en cualquier parte del mundo. Existe una proclividad familiar notable puesto que la enfermedad se transmite como rasgo recesivo ligado a X, que se produce de manera predominante en los varones. Sin embargo, la exploración cuidadosa de sus madres muestra una afección ligera hasta la mitad de los llamados casos mutantes, como señalaron Roses y colaboradores. Cerca de 30% de los pacientes tiene antecedentes familiares negativos y se dice que representan mutaciones espontáneas.

En muy contadas ocasiones en niñas de corta edad se observa distrofia muscular proximal grave. Esto puede tener diversas explicaciones: la mujer puede tener sólo un cromosoma X como en el caso del síndrome de Turner (XO) y dicho cromosoma puede portar el gen de Duchenne, o quizá actúe el llamado principio de Lyon, es decir, hay inactivación del cromosoma paterno X indemne, lo que permite la expresión de la proteína de Duchenne mutada del cromosoma materno en una gran proporción de células embrionarias. En consecuencia muchas distrofias infantiles en niñas resultan ser de un tipo por completo diferente, no ligado al X y en vez de ello provienen de una mutación recesiva autosómica que origina distrofia de cinturas escapular y pélvica, como se expone más adelante.

Aspectos clínicos La distrofia muscular de Duchenne suele reconocerse durante el tercer año de la vida y por lo general antes del sexto año, pero casi la mitad de los pacientes evidencia pruebas de la anomalía antes de empezar a caminar. Muchos de ellos se retrasan también en otros aspectos (retraso psicomotor) y quizá la debilidad muscular pase inadvertida al principio. Es posible que el primer indicio sea la gran elevación de la cinasa de creatina (CK). En otro grupo de niños pequeños la indisposición para caminar o correr, cuando cabría esperar que lo hicieran, los lleva a la asistencia médica; otros pacientes, una vez logrados estos progresos motores, parecen ser menos activos que lo ordinario y son susceptibles a las caídas. Su dificultad creciente para caminar, correr y subir escaleras, la lordosis y la marcha de ganso son aún más manifiestas conforme el tiempo pasa. Al principio los músculos iliopsoas, cuadríceps y glúteos están afectados; a continuación se debilitan los músculos pretibiales (caída del pie y marcha sobre las puntas). Los músculos de la cintura escapular y las extremidades superiores se afectan después que los pelvicocrurales; los músculos serratos, las partes bajas de los pectorales, dorsales anchos, bíceps y supinadores largos quedan dañados más o menos en ese orden.

El aumento de tamaño de las pantorrillas y otros músculos es progresivo durante las etapas tempranas de la afección, pero la mayor parte de los músculos, incluidos los que incrementan desde el inicio su tamaño, acaba por decrecer; sólo los gemelos, y en menor grado los vastos laterales y deltoides, son sostenidamente grandes y esta peculiaridad puede llamar la atención antes que la debilidad resulte obvia. Los músculos aumentados de tamaño tienen una

Cuadro 50-1
Distrofias musculares de Duchenne/Becker, Emery-Dreifuss, de cinturas escapular y pélvica, y otras afines mayores

TIPO DE HERENCIA	GEN O CROMOSOMA	DECENIO DE INICIO	INCREMENTO DE CK	REGIONES AFECTADAS
Recesiva ligada a X				
Duchenne/Becker	Distrofina	1o.	10-50 x	Músculos proximales y después distales Músculo cardiaco
Emery-Dreifuss	Emerina	2o.-3o.	5 x	Músculos proximales, contracturas articulares Arritmias cardiacas letales
Autosómico dominante				
DMCEP 1A	Miotilina	3o.-4o.	2 x	Debilidad de músculos distales, mayor que de proximales, cuerdas vocales, faringe
DMCEP 1B	Laminina A/C	1o.-2o.	3-5 x	Se asemeja a la enfermedad de Emery-Dreifuss Músculos proximales y corazón; contracturas articulares
DMCEP 1C	Caveolina-3	1o.	4-25 x	Músculos proximales
DMCEP 1D	6p	3o.-5o.	2-4 x	Músculos proximales; cardiomiopatía
DMCEP 1E	7q	1o.	N1	Músculos proximales
Autosómico recesivo				
DMCEP 2A	Calpaína-3	1o.-2o.	3-15 x	Músculos proximales y distales
DMCEP 2B	Disferlina	2o.-3o.	10-50 x	Músculos proximales y distales Alélico en relación con miopatía de Miyoshi
DMCEP 2C-F	α, β, γ, δ-sarcoglucanos	1o.-3o.	5-40 x	Fenotipo de distrofia de Becker
DMCEP 2G	Teletonina	2o.	3-17 x	Músculos proximales más que los distales
DMCEP 2H	TRIM32	1o.-3o.	2-25 x	Músculos proximales más que los distales
DMCEP 2I	Proteína vinculada con fukutina (FKRP)	1o.-3o.	10-30 x	Músculos proximales más que los distales Defectos de FKRP también originan DMN
DMCEP 2J	Titina	1o.-3o.	2 x	Músculos proximales y a veces distales

DMN: distrofia muscular de la niñez.
DMCEP: distrofia muscular de cinturas escapular y pélvica.
N: normal.

consistencia firme y resistente ("de caucho") y, como regla, son un poco menos poderosos y más hipotónicos que los sanos (seudohipertrofia). Raras veces todos los músculos son grandes y fuertes al principio, aun los de la cara, como en uno de los casos de Duchenne ("Hércules Farnese"); ésta es una verdadera hipertrofia.

Los músculos de la cintura pélvica, la columna lumbosacra y los hombros se debilitan y agotan, lo que explica ciertas particularidades clínicas. La debilidad de los músculos abdominales y paravertebrales explica la postura lordótica y el abdomen protuberante cuando el sujeto adopta la bipedación, y el dorso es redondeado cuando está sentado. La debilidad bilateral de los extensores de las rodillas y las caderas interfiere con el equilibrio y las actividades, como subir escaleras o levantarse de una silla o desde una postura inclinada. Al asumir la bipedación y caminar, el paciente coloca los pies bastante separados con objeto de incrementar su base de apoyo. Para incorporarse desde la posición sedente, flexiona primero el tronco a nivel de las caderas, pone las manos en las rodillas y empuja el tronco hacia arriba al deslizar las manos por los muslos también hacia arriba. Al levantarse del suelo, el niño adopta primero una posición de cuatro puntos mediante la extensión de los brazos y las piernas hasta la ascensión mayor posible y en seguida desplaza de manera alternativa la mano sobre el muslo correspondiente (signo que por tradición recibe el nombre de Gowers). Al levantarse de la posición de decúbito, el paciente vuelve la cabeza y el tronco y se empuja a sí mismo por los lados hasta la posición sedente. S. A. K. Wilson describió las anomalías características de la postura y la marcha como sigue: el paciente "se sienta a horcajadas mientras está de pie y se balancea como pato cuando camina". El balanceo se debe a la debilidad bilateral de los glúteos medios. Muchos niños varones afectados muestran la tendencia a caminar sobre sus dedos del pie como consecuencia de contracturas en los músculos gemelos. No es raro que el sujeto se queje de dolor en las pantorrillas. El debilitamiento de los músculos que fijan las escápulas contra el tórax (serrato mayor, parte baja del trapecio y romboides) produce elevación de éstas en ala y en ocasiones los ángulos escapulares se observan por arriba de los hombros cuando se mira de frente al individuo.

Más tarde la debilidad y la atrofia se extienden hasta los músculos de las piernas y los antebrazos. Los músculos afectados de manera selectiva son flexores del cuello, extensores de las muñecas, supinadores largos, porciones costales de los pectorales mayores, dorsales anchos, bíceps, tríceps, tibiales anteriores y peroneos. Los músculos oculares, faciales, bulbares y de la mano suelen estar indemnes, aunque se desarrolla debilidad en los músculos faciales y esternocleidomastoideos y diafragmáticos en las etapas tardías de la enfermedad. Conforme los músculos del tronco se atrofian, los huesos sobresalen como los de un esqueleto. El espacio entre las costillas inferiores y las crestas iliacas disminuye cuando los músculos abdominales se afectan.

Por lo regular las extremidades están flácidas, pero conforme la incapacidad progresa, aparecen contracturas fibrosas como resultado de la conversión de las extremidades en una posición y del desequilibrio entre los agonistas y antagonistas. Al principio de la etapa ambulatoria de la anomalía, los pies asumen una posición equinovara a causa del acortamiento de los músculos de la pantorrilla, que actúan sin la oposición normal de los músculos pretibiales y peroneos. Más adelante los músculos tensores de la corva se acortan de manera permanente a causa de la falta de acción contraria de los músculos cuadríceps más débiles. De modo semejante sobrevienen contracturas de los flexores de la cadera por debilidad de los extensores de ésta y los músculos abdominales. Lo anterior tiene como efecto inclinación pélvica y lordosis compensatoria para conservar el equilibrio durante la bipedación. Las consecuencias de estas contracturas explican la postura ordinaria del paciente con distrofia de Duchenne: lordosis lumbar, flexión y abducción de las caderas, flexión de las rodillas y flexión plantar. El agravamiento de las contracturas contribuye en grado considerable a la pérdida final de la capacidad para caminar. Surgen escoliosis, a causa del debilitamiento desigual de los músculos paravertebrales, y contracturas de los antebrazos en flexión, casi siempre cuando el paciente ya es incapaz de caminar.

Los reflejos tendinosos están atenuados y luego se pierden a medida que desaparecen fibras musculares; los últimos en desaparecer son los reflejos del tobillo. Los huesos son delgados y desmineralizados, y la aparición de los centros de osificación se retrasa. Los músculos lisos se hallan incólumes, pero muchas veces se altera el corazón. Pueden aparecer diversos tipos de arritmias. El electrocardiograma (ECG) registra ondas R acentuadas en las derivaciones precordiales derechas y ondas Q profundas en las derivaciones precordiales izquierdas y las extremidades, como resultado de la pérdida de fibras cardiacas y restitución por fibrosis de la parte basal de la pared ventricular izquierda (Perloff y col.).

La muerte casi siempre es consecuencia de infecciones pulmonares e insuficiencia respiratoria, y en ocasiones de descompensación cardiaca. Estos pacientes suelen vivir hasta finales de la adolescencia, pero no más de 20 a 25% está vivo después de los 25 años. Sus últimos años de vida transcurren en una silla de ruedas, y por último la invalidez es total.

En muchos casos se advierten grados leves de retraso mental no progresivo. El cociente intelectual promedio es de 85, pero los límites varían de 40 a 130. Cerca de 25% de los enfermos tiene un cociente intelectual menor de 70.

Como se mencionó antes, Roses y colaboradores estudiaron a las portadoras femeninas de la enfermedad (es decir, a las madres de los niños afectados) e informaron debilidad ligera, aumento de las pantorrillas, elevación de los valores de CK y anomalías en el electromiograma (EMG) y la biopsia muscular, todas de grado ligero, en cerca de 80% de los casos. Una pequeña proporción de portadores muestra un grado moderado de miopatía que puede simular distrofia de las cinturas escapular y pélvica (véase más adelante). Las fibras musculares de estas pacientes (conocidas como portadoras *manifiestas* o *sintomáticas*) tienen un patrón de inmunocoloración en mosaico único —algunas fibras contienen distrofina y otras carecen de ella (Hoffman y col.). Esta información diagnóstica es de utilidad particular en el consejo genético.

Los valores de CK sérica son 25 a 200 veces de lo normal, lo que junto con los datos del EMG y la biopsia de músculo ayuda a descartar alguna atrofia muscular espinal hereditaria. El EMG muestra fibrilaciones, ondas positivas, potenciales de unidad motora de baja amplitud y polifásicos breves, y a veces descargas de alta frecuencia. La mujer portadora puede presentar las mismas anormalidades, aunque no tan intensas.

Más adelante se exponen las bases moleculares y genéticas de la enfermedad.

Distrofia muscular de Becker

Esta distrofia bien caracterizada se relaciona de manera estrecha con la del tipo de Duchenne. Desde tiempo atrás se observó que mezclados en el grupo de casos de Duchenne había ciertos casos relativamente benignos. En 1955, Becker y Keiner propusieron que estos últimos se separaran como entidad distinta; en la actualidad el trastorno se conoce como distrofia muscular de Becker. Su incidencia es difícil de verificar, pero quizá sea de 3 a 6 por 100 000 varones nacidos vivos. Como la forma de Duchenne, es un trastorno ligado a X que casi se limita a los varones y que transmiten las mujeres. Causa debilidad e hipertrofia en los mismos músculos que la distrofia de Duchenne, pero el inicio es mucho más tardío (edad media, 12 años; límites, 5 a 45 años). En tanto que los niños con distrofia de Duchenne por lo general terminan por depender de la silla de ruedas antes de los 15 años de vida, es frecuente que los que tienen distrofia de Becker caminen de modo satisfactorio hasta la vida adulta. Los autores han atendido, por ejemplo, a jóvenes que sirvieron en el servicio militar sin que la enfermedad se hubiera

detectado. Si el trastorno afecta a los tíos maternos y aún caminan, el diagnóstico es más o menos fácil. Las funciones psíquicas consuelen ser normales. La afección del corazón también es menos frecuente que en el caso de la distrofia de Duchenne, pero hay enfermos que tienen como cuadro inicial cardiomiopatía y se conoce el caso de dos hermanos que se sometieron a trasplante cardiaco antes de la detección de la enfermedad. Kuhn y colaboradores añadieron una genealogía en la que la afección miocárdica temprana y las mialgias con calambres eran aspectos prominentes.

Patología de las distrofias de Duchenne y de Becker En las etapas incipientes de la distrofia de Duchenne, los aspectos más distintivos son degeneración segmentaria y fagocitosis provenientes de las fibras musculares únicas o grupos de fibras, lo mismo que pruebas de actividad regenerativa (basofilia del sarcoplasma, hiperplasia y nucleolación de los núcleos sarcolémicos y presencia de miotubos y miocitos). La necrosis excita un proceso regenerativo o de restauración que explica la deformidad de las fibras en bifurcación y la acumulación de fibras pequeñas con núcleos prominentes. Las células fagocíticas mononucleares (macrófagos) remueven el sarcoplasma y el sarcolema necróticos. Puede haber también unos cuantos linfocitos T en la región, lo que hace pensar en inflamación; los vasos sanguíneos son normales. Ocurre hialinización del sarcoplasma de muchas fibras en degeneración y que no degeneran. En los cortes longitudinales se observan "bandas de contracción" que expresan la irritabilidad del músculo distrófico. Este fenómeno puede identificarse antes que ocurra un grado notorio de degeneración y es más extenso en la distrofia de Duchenne que en cualquiera de las otras distrofias. Al final sobrevienen cambios histológicos que son comunes a todos los tipos de distrofia muscular avanzada: pérdida de fibras musculares, fibras residuales de tamaños mayores y menores que lo normal, siempre con distribución aleatoria, y aumento de los lipocitos y fibrosis.

Se cree que la hipertrofia del músculo es resultado del aumento de tamaño de las fibras sanas inducido por el trabajo ante la lesión de las fibras adyacentes. Puede haber, pero son difíciles de explicar, ejemplos de verdadera hipertrofia de músculos completos antes del primer signo de debilidad. En estos pacientes es posible observar grandes fibras cuando, en el mejor de los casos, existen sólo unas cuantas fibras degeneradas. La seudohipertrofia se debe a sustitución lipocítica de fibras musculares degeneradas, pero en sus etapas iniciales la presencia de muchas fibras engrosadas contribuye de manera importante al agrandamiento del músculo, todos cambios secundarios. De este modo parece que la hipertrofia real cambia a una forma de seudohipertrofia. La pequeñez de las fibras residuales (tal vez atrofia) es un dato histológico prominente. No está claro si representa una falla gradual del metabolismo celular con reducción del volumen de todos los constituyentes sarcoplásmicos o una etapa de la regeneración de la fibra muscular lesionada. Las fibras acaban por degenerarse y desaparecer, lo que quizá se debe al agotamiento de la capacidad de regeneración después de lesiones repetidas o necrosis cada vez más extensa. Durante la etapa tardía del proceso distrófico sólo se encuentran pocas fibras musculares diseminadas, casi perdidas en un mar de células grasas. Es de interés que la etapa tardía o de consunción de la polimiositis crónica se parece a la distrofia muscular, en la que se agota la población de fibras, las fibras residuales son de tamaño variable pero por lo demás normales y las células grasas y el tejido fibroso endomisial están aumentados; sólo faltan las fibras hipertróficas de la distrofia. Esta similitud indica que muchos de los cambios típicos de la distrofia muscular son inespecíficos y reflejan sólo la cronicidad del proceso miopático.

Causas de distrofias de Duchenne y de Becker El progreso más importante en los conocimientos de las distrofias musculares de Duchenne y Becker fue el descubrimiento realizado por Kunkel del gen anormal en el cromosoma X y su producto génico *distrofina* (Hoffman y col.). La proteína se expresa en músculo esquelético, cardiaco y liso así como encefálico. Hasta la fecha el gen de distrofina es el más grande conocido: abarca más de 2 Mb del DNA genómico. Es posible que explique la observación de que 33% de los niños varones afectados presenta una mutación espontánea en el gen que no heredaron de su madre. Las pruebas bioquímicas de esta proteína y su demostración histoquímica cerca del sarcolema han hecho posible el diagnóstico preciso de los fenotipos de Duchenne y Becker y han aclarado las relaciones entre estos dos trastornos. Mientras que la distrofina está ausente en los pacientes con el fenotipo de Duchenne, se encuentra pero con estructura anormal en el tipo de Becker. Más aún, el fenotipo entre las formas típicas de Duchenne y Becker (tipos intermedios o "lejanos") se caracteriza por una cantidad de distrofina menor que la normal. Las distrofias de Duchenne y Becker y sus formas intermedias se conocen como *distrofinopatías*.

Una forma apenas distinta de distrofina, originada en una porción distinta del gen, se encuentra en las neuronas del cerebro, tallo cerebral y astrocitos, células de Purkinje y células de Schwann a nivel de los nodos de Ranvier (Harris y Cullen). La deficiencia de esta distrofina podría explicar de alguna manera el discreto retraso mental. Sería interesante dilucidar la manera en que esta deficiencia podría trastornar el desarrollo del encéfalo y si explicaría los casos de deficiencia mental sin distrofia muscular.

La figura 50-1 es de utilidad para comprender la patogenia de las distrofinopatías y de ciertas distrofias de las cinturas escapular y pélvica y congénitas que se describen a continuación. En los músculos cardiaco y esquelético normales la distrofina se halla en la superficie citoplásmica del sarcolema, sitio en el que interactúa con la actina F del citoesqueleto (estructura filamentosa de refuerzo de la célula muscular). La distrofina también se encuentra firmemente enlazada con un complejo de proteínas del sarcolema que se conocen como proteínas y glucoproteínas relacionadas con la distrofina (PRD y GRD respectivamente). Tienen importancia biológica especial en este complejo las proteínas adalina (defectuosa en un tipo de distrofia particular de las cinturas escapular y pélvica) y una glucoproteína de 156 kDa denominada distroglucano alfa. Esta última se encuentra justo en el exterior de la célula muscular y une la membrana sarcolémica con la matriz extracelular (la porción interna de la membrana basal) al fijarse a la merosina, una subunidad de la laminina. El complejo distrofina-glucoproteína actúa en este esquema como un enlace estructural transarcolémico entre el citoesqueleto subsarcolémico y la matriz extracelular. Además intervienen todas las proteínas de unión con membrana (adhalina, merosina, laminina) en las distrofias musculares específicas, como se expone más adelante.

Figura 50-1. Organización molecular del complejo distrofina-glucoproteína en la membrana, el sarcolema y el retículo endoplásmico-aparato de Golgi. Estas proteínas se vinculan con las distrofias de Duchenne, de las cinturas escapular y pélvica, de Miyoshi y otras distrofias congénitas. Los detalles se exponen en el texto.

La pérdida de distrofina origina una desaparición correspondiente de PRD y la disrupción del complejo distroglucano-proteína. Este cambio hace que el sarcolema se vuelva susceptible a roturas y desgarros durante la contracción muscular, hipótesis planteada originalmente por Mokri y Engel y por completo compatible con las anormalidades ultraestructurales que caracterizan la distrofia de Duchenne. Estos autores demostraron defectos de la membrana plasmática (sarcolema) en una gran proporción de las fibras musculares hialinizadas no necróticas, lo que permite el ingreso de líquido y calcio extracelulares. Se cree que la entrada de calcio activa las proteasas e incrementa la degradación proteínica. Los defectos de las membranas y las alteraciones acompañantes de la región subyacente de la fibra representan un cambio patológico temprano y básico en la distrofia de Duchenne y explican la fuga de CK y otras enzimas musculares hacia el suero.

Diagnóstico La identificación de la distrofina permite contar con diversos estudios refinados para diagnosticar las distrofias de Duchenne y Becker así como el estado de portador. Por ejemplo, con el análisis del gen de distrofina en DNA obtenido de leucocitos o de 50 mg de músculo de fibra estriada pueden demostrarse las mutaciones génicas en pacientes de Duchenne y Becker y diferenciar entre una y otra enfermedades con gran exactitud. Asimismo, la inmunotinción del músculo en busca de distrofias permite distinguir los trastornos de Duchenne, Becker, el estado de portador y otras alteraciones musculares. Otro método, creado por Byers y colaboradores, se basa en una prueba de inmunoabsorbancia ligada a enzimas (ELISA) para medir los niveles de distrofina en muestras de biopsia de músculo. El método es rápido y hasta cierto punto barato para establecer el diagnóstico de las distrofias de Duchenne y de Becker y para diferenciarlas de trastornos sin vinculación alguna.

Otras distrofinopatías Los estudios refinados para identificar la proteína distrofina también posibilitan conocer tipos mucho más raros de anormalidades de esa proteína. Uno, descrito por Gospe y colaboradores, asume la forma de un *síndrome mioglobinúrico-calambres-mialgias* ligada al X de tipo familiar, que es consecuencia de la deleción del primer tercio del gen de distrofina. Las anormalidades musculares son discretas y de evolución relativamente lenta. Otras distrofinopatías toman la forma de *miocardiopatía ligada a X*, que se caracteriza por insuficiencia cardiaca progresiva en adultos jóvenes sin evidencia clínica de debilidad musculoesquelética; la biopsia de músculo esquelético revela disminución de la inmunorreactividad a la distrofina (Jones y de la Monte). En otra variante de la enfermedad una deficiencia de cinasa de glicerol se relaciona con diferentes grados de hipoplasia suprarrenal, retraso mental y miopatía.

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

(Véase cuadro 50-1)

Ésta es otra distrofia muscular ligada a X, más o menos benigna en comparación con la del tipo de Duchenne. La describieron primero Emery y Dreifuss, y en fecha más reciente Hopkins y Merlini y colaboradores. El defecto génico primario es una deficiencia de emerina, una proteína codificada por un gen en el cromosoma X. La emerina es un constituyente de la membrana nuclear (fig. 50-2).

La edad promedio de inicio varía entre la infancia y la parte tardía de la adolescencia o la edad adulta. La debilidad afecta primero los músculos del brazo y la cintura escapular y más tarde los de la cintura pélvica y los músculos distales de las extremidades inferiores. Un aspecto sostenido y distintivo de la enfermedad es la aparición temprana de contracturas en los músculos flexores del codo, extensores del cuello y posteriores de la pantorrilla. En ocasiones están afectados los músculos faciales. No hay hipertrofia o seudohipertrofia y el estado mental se conserva intacto. Un acompañante frecuente es la cardiomiopatía grave con defectos variables de las conducciones sinoauricular y auriculoventricular. Por lo general la evolución es benigna, al igual que la distrofia de Becker, pero la debilidad y las contracturas son graves en algunos casos y con frecuencia sobreviene la muerte repentina del paciente. Por esta razón, el sujeto puede vivir si se somete a vigilancia minuciosa por parte de un cardiólogo y la colocación profiláctica de un marcapaso en el momento apropiado.

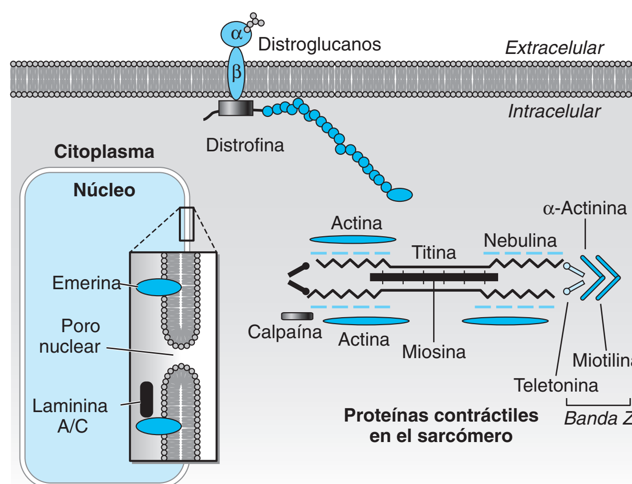


Figura 50-2. Esquema ampliado de las proteínas nucleares y contráctiles del músculo. Estas proteínas pueden vincularse con la distrofia de Emery-Dreifuss y diversas distrofias distales y congénitas, así como con distrofias de las cinturas escapular y pélvica. Los detalles se exponen en el texto.

Se propone, aunque aún no se prueba, que la *atrofia muscular escapuloperonea ligada al X con cardiopatía* (Mawatari y Katayama) y el *síndrome escapuloperoneo ligado al X* descrito por Thomas y colaboradores (1972) son variantes de la distrofia de Emery-Dreifuss. El último síndrome, a semejanza de la distrofia de Emery-Dreifuss, se debe a una anormalidad de la emerina. La *miopatía humeroperonea* descrita por Gilchrist y Leshner se asemeja mucho desde el punto de vista fenotípico al síndrome de Emery-Dreifuss, aunque es genéticamente diferente, y se hereda como un rasgo dominante autosómico.

Distrofia muscular facioescapulohumeral (FSH) (distrofia muscular de Landouzy-Déjerine) (Véase cuadro 50-2)

Es una distrofia de progreso muy lento que afecta de manera primordial la musculatura de la cara y los hombros, a menudo con periodos prolongados de detención casi completa. El patrón de herencia suele ser autosómico dominante.

Aunque es menos frecuente que las distrofias de Duchenne y miotónica, la enfermedad no es rara (se calcula que la incidencia anual es de 5:100 000) y los autores atienden cada año uno o más casos nuevos. La edad de inicio fluctúa entre los 6 y 20 años, pero se encuentran casos de inicio a principios de la vida adulta. Como regla, las primeras manifestaciones son dificultad para elevar los brazos por arriba de la cabeza y levantar las escápulas, aunque en muchos casos llama la atención la debilidad bifacial, aun al principio de la infancia. Están afectados de manera especial los músculos orbiculares de los ojos, cigomáticos y orbicular de los labios, en tanto que los maseteros, los músculos temporales, extraoculares,

Cuadro 50-2
Algunas distrofias musculares específicas*

TIPO	GEN O CROMOSOMA	DECENIO DE INICIO	ELEVACIÓN DE CK	REGIONES AFECTADAS
Distrofia miotónica	Expansión de la repetición CTG intrónica en la cinasa de miotonina	1o.-2o.	1-2 x	Debilidad distal, miotonía, cataratas Atrofia testicular, calvicie, arritmias cardiacas
Miopatía miotónica proximal	Expansión de la repetición CCTG intrónica en la proteína digitiforme de cinc	1o.-2o.	1-2 x	Se asemeja a la distrofia miotónica con notable debilidad de músculos proximales pero no comienza en la lactancia; menor debilidad de músculos faciales
Distrofia facioescapulohumeral	Desregulación multigénica del telómero 4q	1o.-4o.	1-2 x	Músculos de cara, escápula y tibial anterior Hipoacusia, telangiectasias oculares
Distrofia oculofaríngea	Expansión de GCG exónica (alanina) en la proteína de unión poli-A	6o.-7o.	1-2 x	Músculos oculofaríngeos y elevadores palpebrales
Miopatía de Bethlem	Colágeno VI, subunidades α 1-3	1o.-3o.	1-4 x	Debilidad proximal Contracturas de dedos de manos, codos y rodillas El cuadro inicial puede ser de DMN

* Todos los trastornos se heredan con patrón autosómico dominante.
DMN: distrofia muscular de la niñez.
CCTG: citosina, citosina, timina, guanidina.
CTG: citosina, timina, guanidina.
GCG: guanidina, citosina, guanidina.

faríngeos y respiratorios están indemnes. Los datos físicos principales son debilidad y atrofia de los músculos afectados; ocurre seudohipertrofia sólo rara vez y es ligera. Se produce incapacidad para cerrar los ojos con firmeza y fruncir los labios; estos últimos muestran laxitud peculiar y tendencia a experimentar protrusión. Las partes más bajas de los músculos trapecios y las esternales de los músculos pectorales se afectan casi de modo invariable. En contraste, los deltoides pueden verse extraordinariamente grandes y poderosos, aspecto que quizá se confunda con seudohipertrofia. Conforme el proceso atrófico progresa se afectan los músculos esternocleidomastoideos, serratos mayores, romboides, erectores de la columna vertebral, dorsales anchos y por último deltoides. Los huesos de los hombros se vuelven salientes; las escápulas están elevadas a manera de ala (aspecto de "ala de ángel") y las clavículas son prominentes. Los pliegues axilares anteriores se dirigen hacia abajo y afuera como resultado del agotamiento de los músculos pectorales. Por lo regular, el bíceps se agota menos que el tríceps y menos aún el músculo supinador largo, de modo que el brazo propiamente dicho puede ser más delgado que el antebrazo (efecto de "Popeye"). Los músculos de la cintura pélvica se afectan más tarde y en grado más leve, lo que origina una lordosis ligera con inestabilidad pélvica. Los músculos pretibiales se debilitan y la caída del pie se añade a la marcha de pato. Aunque se refiere que el signo de Beevor, que consiste en el desplazamiento hacia arriba del ombligo al flexionar el cuello por debilitamiento de los músculos de la parte inferior de la pared abdominal, es frecuente (Awerbuch y col.), los autores nunca han constatado un caso en fase temprana.

Al principio de la enfermedad la debilidad muscular es asimétrica (elevación de una escápula nada más). Muchos de los pacientes con grados más discretos de esta forma de distrofia no se percatan que tienen ese trastorno. Esto sucedió en cerca de la mitad de los casos de la serie muy grande de pacientes que Tyler y Stephens describieron en la población mormona de Utah. La afección puede detenerse casi en cualquier momento durante su evolución. De cualquier manera, 15 a 20% de los casos termina confinado a una silla de ruedas (Tawil y col.).

Una característica ocasional de las enfermedades de este grupo es la ausencia congénita de un músculo (pectoral, supinador largo o bíceps crural) o de una parte de él en personas que más tarde desarrollan las características típicas de FSH. Además, se sabe que algunas veces los músculos oculares externos se afectan durante la parte tardía del padecimiento. Es rara la afección cardiaca, pero en algunos de los casos ocurren taquicardia, cardiomegalia y arritmias (extrasístoles ventriculares y auriculares). La función mental es normal. Los valores de CK en suero son normales o están un poco elevados.

En términos moleculares la distrofia fascioescapulohumeral se distingue por su relación constante con la deleción de porciones de diferente tamaño del cromosoma 4q. El trastorno es consecuencia de alteraciones en la porción no codificante de DNA. Se plantea que las deleciones interfieren en la expresión de un gen o genes situados muy cerca de las deleciones (véase Tawil y col.) o que alteran la conformación del cromosoma 4 dentro del núcleo y con ello afectan la expresión de gen.

Se conoce una variante en la que sólo los músculos del hombro y del brazo se afectan, con indemnidad de la cara, y otra forma con pie péndulo bilateral (Krasnianski y col.). En algunos casos, casi siempre con deleciones graves en el locus FSH del cromosoma 4, el inicio de la enfermedad es temprano, su evolución relativamente rápida y se acompaña de diplejía facial, sordera sensorineural y a veces desprendimiento exudativo de retina (enfermedad de Coats). Mediante angiografía con fluoresceína, Fitzsimmons y otros hallaron otras diversas anomalías retinianas —telangiectasias, oclusión, fuga y microaneurismas— en 56 de 75 personas con la forma ordinaria de la distrofia facioescapulohumeral, lo que sugiere que estos defectos retinianos son parte integral de la enfermedad. Otros subtipos de FSH se relacionan con el mismo sitio genético que la enfermedad clásica e incluyen una variante sin afección de la cara y un fenotipo del todo inesperado con oftalmoplejía externa progresiva.

Distrofia muscular escapuloperonea

A partir del informe de Brossard de 1886 se han publicado varias notificaciones acerca de un patrón distintivo de debilidad y agotamiento musculares progresivos que afecta de manera típica los músculos de cuello, hombros y brazos, y los grupos tibial anterior y peroneo, con caída del pie. La naturaleza de este trastorno es motivo de controversias; algunos afirman que se trata de una distrofia muscular progresiva y otros de una atrofia muscular de tipo espinal o neuropático. Tal vez ambas aseveraciones sean correctas puesto

que cualquier proceso puede inducir el mismo patrón de debilidad. Davidenkow, quien escribió de manera extensa sobre este tema, describió una forma de debilidad escapuloperonea familiar y atrofia que se acompañaba de arreflexia y pérdida distal de la sensibilidad (forma espinal neuronopática), y otros investigadores confirmaron estas observaciones (consúltense las descripciones de Thomas y col., y Munsat y Serratrice). Sin embargo, Thomas y colaboradores (1975) definieron con firmeza la existencia de una forma puramente miopática. El inicio de los síntomas en sus seis pacientes ocurrió en la parte temprana o media de la vida adulta, con dificultad para caminar a causa de caída bilateral del pie; más tarde aparecieron síntomas relacionados con afección escapulohumeral. El progreso fue lento y ninguno de los individuos quedó gravemente incapacitado. Se estableció como probable la herencia autosómica dominante.

En fecha más reciente Wilhelmsen y colegas definieron el defecto genético en una gran familia con síndrome escapuloperoneo autosómico dominante (14 personas afectadas en una genealogía de 44 miembros). El inicio ocurrió a principios de la vida adulta con dificultad para caminar y subir escaleras a causa de caída de los pies, a lo que siguió la debilidad de los músculos proximales del brazo. En tres de los individuos de esa familia la enfermedad fue progresiva, pero en otros fue hasta cierto punto benigna. Además de los datos histológicos inespecíficos de distrofia muscular, algunas fibras contenían inclusiones hialinas eosinófilas y vacuolas bordeadas. El análisis del enlace localizó el gen en el cromosoma 12, lo que demuestra que no se trata sólo de una variable alélica de la distrofia muscular facioescapulohumeral o de otro tipo. Ahora se sabe que existe alguna heterogeneidad molecular en estos casos, como otros pedigríes vinculados con el cromosoma 3.

Distrofias musculares de cinturas escapular y pélvica (DMCEP: distrofias musculares escapulohumeral y pelvifemoral, distrofia de Erb) (Cuadro 50-1)

Muchos pacientes con distrofia muscular no se ajustan a las categorías ya descritas de Duchenne, de Becker, facioescapulohumeral o escapuloperonea. Los niños de ambos sexos de este grupo no tienen hipertrofia de las pantorrillas ni de otros músculos; los adultos con distrofias de inicio tardío sufren afección de las cinturas pélvica o escapular o ambas y sus músculos faciales están indemnes. Dado que Wilhelm Erb fue el primero en llamar la atención sobre las distrofias de estos tipos, Walton y Nattrass las clasificaron como “distrofias de las cinturas escapular y pélvica de Erb”. Esta agrupación basada en clínica fue problemática desde el momento en que se propuso, porque, como el grupo de distrofias escapuloperoneas, es heterogénea y el único aspecto unificador es la presencia de debilidad de las cinturas escapular y pélvica con músculos faciales incólumes. Aunque la herencia es variable, las formas autosómicas recesivas son las más frecuentes. Pueden dañarse primero los músculos de las cinturas escapular o pélvica (de manera tradicional, estas formas se denominan tipos atrófico juvenil de Erb y de Leyden-Möbius respectivamente). La debilidad y la atrofia pueden evidenciarse durante la parte tardía de la infancia o el principio de la vida adulta y se extienden desde los hombros hacia la cadera o viceversa.

Cuanto más tardío sea el inicio de los trastornos de este grupo, más probable será que la evolución resulte benigna. En el último grupo, mientras el EMG es miopático, los valores de CK están sólo moderadamente elevados y aun pueden ser normales en las formas más crónicas. La afección cardiaca es poco frecuente y la función mental, normal.

Como se indicó antes, el estado de este grupo de distrofias de las cinturas escapular y pélvica como entidad clínica genética se debilita de manera sostenida. La delimitación de las atrofias musculares espinales progresivas y las miopatías congénitas y metabólicas reduce de modo considerable la categoría de las distrofias de las cinturas escapular y pélvica como se describió al principio. Durante el último decenio y gracias a la aplicación de las técnicas de genética molecular, los avances en esta materia se han acelerado de forma notable. Para la fecha en que se elaboró este texto estaban definidas por lo menos cinco formas de distrofias de ambas cinturas de tipo recesivo autosómico (DMCEP de tipo 2), cinco formas autosómicas dominantes (DMCEP tipo 1) y 10 formas de la enfermedad autosómica recesiva (DMCEP de tipo 2), la mayor parte con un locus cromosómico característico, y siete de ellas con un producto proteínico génico identificable que en muchos casos resultó ser constituyente de la membrana muscular (Bushby). Esta información se resume en el cuadro 50-1 y a continuación se discuten los tipos mejor definidos.

Distrofia muscular 2I de cinturas escapular y pélvica (mutación de la proteína vinculada con fukutina) La identificación de la “proteína vinculada con fukutina” se produjo porque algunas formas mutantes originan una distrofia muscular congénita grave. Sin embargo, pudo advertirse que algunas mutaciones también causan un tipo común de distrofia de inicio tardío de las cinturas escapular y pélvica. Como lo denota la designación “2”, es transmitida por mecanismo autosómico recesivo. Poppe y colaboradores intentaron definir los signos principales en una serie de 16 pacientes provenientes de 14 familias. El comienzo de la debilidad en la porción proximal de la cintura ocurre sobre todo durante el segundo al cuarto decenios, pero puede hacerlo tan temprano como los dos años. Al final la mayoría de los enfermos presenta insuficiencia respiratoria y algunos insuficiencia cardiaca congestiva, signos que acompañan a algunas de las distrofias de cinturas de otros tipos. En otras formas la enfermedad refleja la heterogeneidad del cuadro inicial de los demás subtipos del trastorno de cinturas. Es frecuente un periodo de estabilización de la potencia muscular que dura de algunos años a 35, seguido por un decenio o más de evolución que culmina en la afección de los músculos del hombro. Muchos enfermos, en particular los que tuvieron comienzo tardío, aún pueden caminar después de los 40 años de vida. Otros signos son variables, por ejemplo, la disfagia y la ptosis; sin embargo, no se advierte debilidad distal y la inteligencia es normal.

El gen FKRP defectuoso está en el cromosoma 19q13.3 y su función está vinculada con otros cuatro genes “musculares” que incluyen la fukutina (de donde deriva su nombre). Los cinco genes son las glucosiltransferasas que unen grupos de azúcar a proteínas como alfa-distroglucano. En toda la intensidad del fenotipo clínico guarda relación inversa con niveles de glucosilación del alfa-distroglucano. Los defectos en cualquiera de los cinco genes originan lesiones propias del desarrollo en el encéfalo además de la afección muscular, si bien las vinculadas con mutaciones de FKRP son menos frecuentes y graves.

Distrofia muscular autosómica recesiva infantil grave (DMARIG: sarcoglucanopatía; DMCEP 2C, D, E y F; véase cuadro 50-1) Las entidades mencionadas comprenden el grupo mejor definido de distrofias de cinturas de extremidades. Desde el punto de vista clínico se parecen a la forma grave de la distrofia de Duchenne en casi todos sus aspectos, incluidas la presencia de hipertrofia de los músculos de la pantorrilla, la cardiomiopatía y la elevación notable de la CK durante las etapas iniciales del trastorno. La distinción franca con la distrofia de Duchenne es el patrón autosómico recesivo de herencia (afección de niñas y niños de la misma genealogía). El grupo de mayor tamaño y mejor estudiado de esta distrofia pelvicopectoral recesiva grave (99 niños en 28 familias) es de Túnez (Ben Hamida y col.). También se observa a menudo en otros países árabes y de manera repetida en Brasil, pero con menor frecuencia en Europa y Norteamérica.

El defecto básico de la DMARIG se encuentra en una de tres glucoproteínas relacionadas con la distrofina (GRD): sarcoglucano alfa, beta y gamma (fig. 50-1); el sarcoglucano alfa (50 GRD) se denomina también adalina, palabra derivada del árabe *adhal*, que significa músculo. Una deficiencia primaria de adalina se debe a un gen defectuoso que se halla en el cromosoma 17q21 (Roberds

y col.). Un defecto primario en el sarcoglucano beta (43 GRD) se mapeó al cromosoma 4q12, del sarcoglucano gamma (35 GRD) a la región pericentromérica del cromosoma 13q y del sarcoglucano beta (35 GRD) al cromosoma 5q. Los defectos primarios en 43 GRD o 25 GRD pueden culminar en deficiencia de adhalina, pero esta última es incompleta y constituye un efecto secundario que quizá se explique por la proximidad de los genes defectuosos al gen de adhalina.

Desde el punto de vista práctico, a pesar de semejanzas clínicas, no suele ser difícil distinguir estas distrofias (antes llamadas DMARIG), de una distrofinopatía. Además de las diferencias en mecanismos de herencia, se diagnostican con facilidad mediante la demostración de pérdida de la inmunotinción sarcolémica para cualquiera de la glucoproteínas vinculadas con distrofina, pero la tinción para la propia distrofina se conserva. Sin embargo, es imposible diferenciar sobre bases clínicas una sarcoglucanopatía de otra; para ello se necesita inmunotinción específica.

Distrofia muscular autosómica recesiva vinculada con los cromosomas 15q y 2p (DMCEP 2A y B; mutación Calpain; véase cuadro 50-1) Las formas de distrofia de cinturas de extremidades se describen en algunos grandes grupos familiares de hermanos, en Indiana (entre la secta Amish), en la isla de la Reunión del Océano Índico y en Brasil, y afecta por igual a varones y mujeres. Tanto la cintura escapular como la pélvica se afectan. El grado de debilidad varía de manera considerable. En una forma de la enfermedad, llamada DMCEP 2A, el gen anormal codifica una proteasa neutra activada por calcio, o calpaína. Según se piensa esta "calpainopatía" afecta en promedio a 40% de sujetos con DMCEP. A menudo en los comienzos de la enfermedad surgen contracturas del tendón de Aquiles y niveles séricos altísimos de CK (por lo menos 10 veces la cifra normal), signos que permiten diferenciarlas de las sarcoglucanopatías.

En parientes de familias de palestinos y sicilianos se identifica otra distrofia recesiva de cinturas de evolución lenta que se debe a una mutación del gen de la disferlina, una proteína que se localiza en la membrana de la fibra muscular. Un dato por destacar es que dicha proteína interviene en la forma distal de la distrofia muscular de Miyoshi, que se describe más adelante (pág. 1223). La afección temprana de los gemelos (imposibilidad para caminar sobre los dedos) y niveles extraordinariamente altos de CK, como en la calpainopatía, son indicios de esta última enfermedad.

Distrofias autosómicas dominantes de cinturas (véase cuadro 50-1) Algunas distrofias con el fenotipo DMCEP se heredan como rasgos autosómicos dominantes. Por ejemplo, DMCEP 1A es una distrofia de cinturas de tipo autosómico dominante e inicio tardío descrita en una gran familia de Carolina del Norte (49 miembros afectados en un pedigrí de 218 personas). La mediana de comienzo fue de 27 años. Las principales características clínicas consistieron en debilidad proximal de miembro pélvico, con debilidad proximal de miembro escapular o sin ella, y mayores cifras de CK. Speer y colaboradores documentaron que el defecto primario reside en un gen que codifica la proteína *miotilina* (véase fig. 50-2).

DMCEP 1B es un trastorno heredado de modo dominante que surge de mutaciones en el gen que codifica la proteína de la membrana nuclear *laminina A/C* (fig. 50-2). Mercuri y colaboradores notaron una gran variación en los fenotipos de tales mutaciones. Los trastornos musculares varían desde casos graves que semejan la distrofia muscular congénita hasta leves con signos de la distrofia de cinturas o la distrofia muscular de Emery-Dreifuss. Las manifestaciones no musculares diversas de las mutaciones de laminina A/C incluyen una cardiomiopatía, una forma de lipodistrofia, un síndrome de envejecimiento acelerado (progeria de Hutchinson-Gilford) y una neuropatía axónica de herencia recesiva.

En 1976, antes de estos descubrimientos genéticos, Bethlem y van Wijngaarden describieron una distrofia de cinturas de tipo dominante autosómico de inicio temprano en 28 miembros de tres familias holandesas no emparentadas. Desde las primeras etapas de la debilidad se observaron contracturas en flexión de codos, tobillos y articulaciones interfalángicas de los dedos de la mano, pero ni la debilidad ni las contracturas fueron discapacitantes. A diferencia de la distrofia de Emery-Dreifuss, no aparecieron contracturas del cuello y la columna. Otros signos importantes del cuadro son uniformidad de la expresión clínica, evolución lenta con largos periodos de inactividad y longevidad normal. Mohire y colaboradores propusieron la designación de *miopatía de Bethlem*. En otras partes del mundo se describió una enfermedad similar. El análisis de vínculos asignó el locus génico de esta miopatía a las subunidades de un gen de colágeno en los cromosomas 2 y 21. Otro grupo de familias holandesas con afección similar descrito por van der Kooi y colaboradores muestra también un mecanismo autosómico dominante de herencia. Desde el punto de vista clínico, esta última distrofia se asemeja mucho a la descrita por Bethlem, excepto que más de la mitad de los miembros afectados desarrolla anormalidades del ritmo cardiaco en sus años ulteriores que demandan la colocación de un marcapaso. A diferencia de los casos de Bethlem, la anormalidad génica se localiza en el cromosoma 1q.

Oftalmoplejía externa progresiva (OEP: miopatía ocular de von Graefe-Fuchs, síndrome de Kearns-Sayre; véase también pág. 843) Es una miopatía de progreso lento que afecta de manera primordial los músculos extraoculares y suele limitarse a ellos. Por lo general, los primeros en dañarse son los elevadores de los párpados, tras lo que sobreviene ptosis y luego oftalmoparesia progresiva. Este trastorno suele iniciar en la infancia, en ocasiones en la adolescencia y rara vez en la edad adulta (aun a los 50 años de edad).

Se describen algunas variantes de OEP. La más frecuente es la que se origina por mutaciones puntuales o deleciones en DNA mitocondriásico; las deleciones se vinculan con el síndrome de Kearns-Sayre. Se trata de un síndrome hasta cierto punto uniforme que comprende oftalmoplejía en la infancia, degeneración pigmentosa de la retina, grados diversos de bloqueo cardiaco, talla corta e incremento del nivel de proteínas en el líquido cerebroespinal (CSF). No obstante, se sabe que algunos casos de OEP se transmiten por un mecanismo mendeliano y por ello no tienen origen mitocondriásico. Algunos de ellos comienzan en etapa media o tardía de la vida adulta y representan una distrofia oculofaríngea (tardía). Otro grupo raro lo constituyen los casos poco comunes de distrofia facioescapulohumeral con parálisis de músculos extraoculares.

Sin embargo, después de eliminar las categorías siguientes de OEP surge una categoría por completo distinta de OEP con herencia dominante. Varones y mujeres se ven afectados por igual; el patrón de herencia es autosómico dominante en algunos de los casos y recesivo o incierto en otros. Una vez iniciada, la enfermedad progresa de manera inexorable hasta la inmovilización de los ojos. La afección simultánea de todos los músculos extraoculares obliga a que los ojos adopten una posición central, de modo que el estrabismo y la diplopía son raros (en pocos casos se lesiona un ojo antes que el otro). Las respuestas pupilares y la acomodación son normales. A medida que el paciente intenta elevar los párpados para ver por debajo de ellos, echa la cabeza hacia atrás y contrae el músculo frontal, con lo que se arruga la frente (facies hutchinsoniana). Los párpados son anormalmente delgados a causa de la atrofia de los músculos elevadores. A menudo están dañados los músculos orbiculares de los ojos además de los extraoculares. Por tanto, en caso de oftalmoplejía externa progresiva, como en la miastenia grave y la distrofia miotónica, hay una combinación típica de debilidad para la abertura y el cierre de los párpados que suele ser de origen miopático. Otros músculos faciales, maseteros,

esternocleidomastoideos, deltoides o peroneos se hallan débiles y consumidos de manera variable en cerca de 25% de los casos. El signo característico de la oftalmoplejía externa progresiva es que la ptosis y la parálisis extraocular preceden la afección de otros músculos por muchos años.

Las opiniones en cuanto a si habría que asignar un origen miopático a todos los casos de oftalmoplejía externa progresiva varían. En primer lugar, es difícil diferenciar la distrofia y la desnervación parcial de estos músculos con base en los signos de biopsia de músculos extraoculares, como destacaron Ringel y colaboradores. (La desnervación de los músculos extraoculares no origina un patrón de atrofia grupal claro.) El origen miopático de algunos pacientes lo prueba el carácter intacto de las neuronas de los núcleos del tallo encefálico y la normalidad de los pares craneales. Estudios genéticos identifican las bases moleculares de algunos casos de OEP con herencia dominante. Ante el hecho de que existe traslape clínico notable entre el síndrome de Kearns-Sayre y una OEP con mecanismo dominante de herencia, no cabe la sorpresa de que algunos de los defectos génicos con herencia dominante que causan OEP alteren el DNA mitocondriásico. Se ha dicho que en ello intervienen las mutaciones de tres genes del núcleo. (Éstos son una proteína simple de unión a DNA mitocondriásico; ANT1, un transportador de nucleótidos de adenina en el espacio intermembrana de la mitocondria, y POLG, una subunidad de la polimerasa de DNA mitocondriásico. También existen casos de OEP familiar con herencia recesiva y uno de ellos afecta un gen nuclear.

Distrofia oculofaríngea (Véase cuadro 50-2)

Esta enfermedad se hereda como rasgo autosómico dominante y es única respecto de su inicio tardío (por lo regular después de los 45 años de edad) y la debilidad muscular restringida, que se manifiesta sobre todo como ptosis bilateral y disfagia. E. W. Taylor describió por primera vez la anomalía en 1915 y asumió que se debía a una atrofia nuclear (complejo oculomotor vagal). Sin embargo, Victor y colegas demostraron en 1962 que los descendientes de los casos de Taylor presentaron miopatía de inicio tardío (de acuerdo con el EMG y la biopsia miopáticos). Una de las familias descritas por Victor y Adams después fue estudiada por Barbeau a través de 10 generaciones, de un inmigrante francocanadiense inicial, que fue el tronco del cual provinieron 249 descendientes con la enfermedad. Se han observado otras familias con un patrón dominante (y rara vez recesivo) de herencia y cierto número de casos esporádicos en muchas partes del mundo.

Junto con la ptosis de lento progreso se reconocen la dificultad para la deglución y el cambio de la voz. La deglución se torna tan difícil que la ingestión de alimentos queda limitada y el resultado es la caquexia. Esta última mejora mediante el corte de los músculos cricofaríngeos y, si fracasa esta medida, con la gastrostomía o inserción de sonda nasogástrica. Más tarde durante la evolución del padecimiento en algunas familias, los músculos oculares externos y los de las cinturas escapular y pélvica se debilitan y atrofian en una extensión variable. En los pocos casos que llegaron a la necropsia había pérdida de fibras de proporciones modestas diseminadas en éstos y otros muchos músculos. Las vacuolas bordeadas en el sarcoplasma y, mediante imágenes de microscopia electrónica, los filamentos tubulares intranucleares son una característica pero no un dato histológico específico (estos aspectos se observan en diversas otras miopatías, en particular la miositis de cuerpos de inclusión). Los núcleos del tallo cerebral y los nervios craneales son normales. Como sucede en otras distrofias musculares discretas y restringidas, las concentraciones séricas de CK y aldolasa son normales, y el EMG se encuentra alterado sólo en los músculos afectados.

El producto génico es una proteína que se liga al RNA (proteína de unión poli-A). El defecto reside en la expansión de una "cuenta" de alaninas. En circunstancias normales hay seis repeticiones; en la distrofia oculofaríngea con herencia dominante hay 8 a 13 repeticiones de glucagon, en tanto que en la forma de herencia recesiva hay siete repeticiones en cada alelo. Por tanto representa una de las enfermedades de expansión de nucleótidos más sutiles descubiertas.

Distrofia miotónica (Véase cuadro 50-2)

Ésta es la forma más común de distrofia muscular en el adulto. En 1909 la describió Steinert, quien la consideró una variante de la miotonía congénita (enfermedad de Thomsen; cap. 54) y, en el mismo año, la confirmaron Batten y Gibb al reconocerla como una entidad clínica separada. Se distingue por un patrón autosómico dominante de herencia con un nivel elevado de penetrancia, topografía única de la atrofia muscular y miotonía acompañante, acompañada de cambios distróficos en tejidos no musculares (cristalino, testículo y otras glándulas endocrinas, piel, esófago, corazón y, en algunos casos, cerebro). Están afectados de manera sostenida en el proceso distrófico ciertos músculos, como los elevadores de los párpados, faciales, maseteros, esternocleidomastoideos y los del antebrazo, la mano y pretibiales. Es posible que el conocido caso de Gowers de un varón de 18 años de edad con músculos tibiales anteriores, del antebrazo y esternocleidomastoideos debilitados y consumidos, en conjunto con paresia de los músculos orbiculares y frontal, fuera un ejemplo de esta enfermedad distinta de la distrofia muscular distal simple, que Welander y otros describieron más tarde (véase más adelante).

A pesar de la variabilidad clínica de la distrofia miotónica, el gen defectuoso es el mismo en todas las poblaciones estudiadas. En este locus del cromosoma 19q existe un defecto molecular específico —una secuencia inestable de trinucleótidos (citosina, timina, guanidina, o CTG) que es de mayor tamaño en los individuos afectados respecto de los hermanos normales o los sujetos testigos sin la enfermedad. Las personas sanas cuentan con 5 a 10 repeticiones de CTG, en tanto que quienes tienen distrofia miotónica muestran 50 a 2 000 de ellas. Las secuencias más largas corresponden a la enfermedad más grave y el aumento de tamaño en generaciones sucesivas hace que la enfermedad aparezca de manera más temprana (anticipación genética). Las repeticiones de CTG están dentro del gen de proteincinasa de miotonina. Posee enorme interés que estos segmentos de repetición de CTG no codifiquen alguna proteína (es decir, son intrónicos), situación muy diferente a trastornos como la enfermedad de Huntington en los que la expansión del triplete codifica secuencias de aminoácidos dentro de una proteína. Un elemento fundamental en la patogénesis de esta enfermedad es la acumulación intranuclear de las secuencias de RNA expandido; se piensa que alteran las proteínas de unión a RNA y con ello entorpecen la expresión de muchos genes.

Aspectos clínicos En la mayor parte de los casos de distrofia miotónica el agotamiento muscular no se evidencia sino hasta el principio de la edad adulta, pero puede hacerlo durante la infancia, las más de las veces con debilidad facial y ptosis. También se identifica con claridad una *forma neonatal* (*congénita*) grave de la anomalía, que se describe a continuación.

En la forma común del adulto, esto es, la enfermedad de inicio temprano, los primeros en atrofiarse son los músculos pequeños de las manos junto con los extensores de los antebrazos. En otros casos los primeros signos son ptosis palpebral y adelgazamiento y laxitud de los músculos faciales, que preceden a la afección de otros músculos por muchos años. La atrofia de los maseteros causa estrechamiento de la mitad inferior de la cara y el maxilar inferior es delgado y está mal colocado, de modo que los dientes no efectúan la oclusión de modo apropiado. Esto, junto con la ptosis, la calvicie frontal y la frente arrugada, confiere una fisonomía distintiva que, una vez observada, puede reconocerse de un vistazo ("cara de hacha"). Los músculos esternocleidomastoideos son casi de manera invariable delgados y débiles, y se acompañan de curvatura exagerada hacia delante del cuello ("cuello de cisne"). La atrofia

de los grupos musculares tibiales anteriores, que conduce a la caída del pie, es un signo temprano en algunas familias.

La debilidad faríngea y laríngea da lugar a que la voz sea nasal, débil y monótona. El músculo uterino puede estar también debilitado e interferir con el parto normal, y el esófago se halla dilatado, a menudo a causa de pérdida de fibras musculares estriadas y lisas. Algunos pacientes desarrollan megacolon. Debilidad diafragmática e hipoventilación alveolar, cuyo resultado es bronquitis crónica y bronquiectasia, son otros aspectos frecuentes, lo mismo que las anomalías cardiacas; estas últimas se deben con más frecuencia a anormalidades del aparato de conducción, que ocasionan bradicardia y prolongación del intervalo PR. Los sujetos con bradicardia extrema o grados elevados de bloqueo auriculoventricular pueden morir de manera repentina; en estos casos suele recomendarse la inserción de un marcapaso (Moorman y col.). Otras anomalías menos habituales son prolapso de la válvula mitral y disfunción del ventrículo izquierdo (cardiomiopatía). Este trastorno, como la distrofia de Emery-Dreifuss, demanda la valoración cuidadosa de un cardiólogo experto.

La enfermedad progresa lentamente, con afección gradual de los músculos proximales de las extremidades y el tronco. Los reflejos tendinosos se pierden o reducen de manera notable. Rara vez se observa contractura y, como consecuencia, las manos delgadas y aplanadas son blandas y sensibles. Casi todos los individuos quedan confinados en una silla de ruedas o la cama en plazo de 15 a 20 años y la muerte sobreviene antes de la edad normal por infección pulmonar, bloqueo cardiaco o insuficiencia cardiaca.

El fenómeno de *miotonía* que se expresa por sí mismo por prolongación de la contracción idiomuscular tras la percusión breve o la estimulación eléctrica y por el retraso de la relajación después de una contracción voluntaria potente, es el tercer atributo notable de la enfermedad (los otros dos son la debilidad de músculos de la cara y las extremidades y la ptosis, y los signos autoinmunitarios cardiacos). Aunque no tan generalizada o grave como la miotonía congénita (enfermedad de Thomsen, véase pág. 1265), de cualquier modo se desencadena con facilidad en las manos y la lengua en casi todos los casos, y los músculos proximales de las extremidades en la mitad de ellos. Los movimientos suaves no la inducen (parpadeos, movimientos de expresión facial y otros tipos de movimientos no tienen ningún obstáculo), en tanto que el cierre firme de los párpados y la empuñadura de la mano van seguidos por un retraso de la relajación.

La miotonía puede preceder a la debilidad durante muchos años. De hecho, Maas y Paterson afirmaron que muchos casos diagnosticados al principio como miotonía congénita son al final ejemplos de miotonía distrófica. Tiene interés que en los casos congénitos o infantiles de la distrofia miotónica el fenómeno miotónico no se desencadena hasta más tarde durante la infancia, después del segundo o tercer año de la vida (véase más adelante). Más aún, a menudo el paciente se acostumbra a la miotonía y no se queja de ella. La relación de la miotonía con la distrofia no es directa. Ciertos músculos que manifiestan mejor la miotonía (los de la lengua y los flexores de los dedos) rara vez están débiles y atróficos. Puede haber poca miotonía o ninguna en ciertas familias que exhiben las otras características de la distrofia miotónica. La hipertrofia muscular que es característica de la miotonía congénita no es signo de la distrofia miotónica.

La cuarta característica principal es la relación de los cambios distróficos en los tejidos no musculares. Los más frecuentes de ellos son opacidades del cristalino, que se identifican mediante examen con lámpara de hendidura en 90% de los pacientes. Al principio con aspecto de polvo, luego se forman opacidades pequeñas regulares en las cortezas posterior y anterior del cristalino justo por debajo de la cápsula; bajo la lámpara de hendidura se observan de color azul, azul verdoso y amarillo, y son muy refringentes. Desde el punto de vista microscópico el material cristalino (tal vez lípidos y colesterol, que causan la iridiscencia) se encuentran en vacuolas y lagunas entre las fibras del cristalino. En las personas de mayor edad se forma con lentitud una catarata estrellada en la corteza posterior del cristalino.

No son raros los grados discretos a moderados de retraso mental y el peso del encéfalo en varios de los pacientes de los autores fue 200 g menor en comparación con los sujetos normales de la misma edad. Más tarde durante la vida adulta algunos pacientes se vuelven desconfiados, respondedores y olvidadizos. En algunas familias la enfermedad muscular se acompaña de una neuropatía sensitivomotora hereditaria (Cros y col.).

Otras anomalías inespecíficas, como hiperostosis de los huesos frontales y calcificación de los núcleos basales, que se discierne con facilidad en la CT, parecen más frecuentes en los individuos con distrofia miotónica y menos en las personas normales.

Un aspecto característico, sea en los varones o las mujeres con este trastorno, es la alopecia frontal progresiva que se inicia a edad temprana. Otras manifestaciones habituales son atrofia testicular con deficiencia de andrógenos, reducción de la libido o impotencia y esterilidad. En algunos pacientes se encuentran ginecomastia y aumento de la excreción de gonadotropinas. La biopsia testicular puede evidenciar atrofia y hialinización de las células tubulares, e hiperplasia de las células de Leydig. En consecuencia pueden hallarse todos los rasgos clínicos del síndrome de Klinefelter. Sin embargo, los núcleos de la piel o la médula ósea sólo rara vez muestran "masa de cromatina sexual" (cuerpo de Barr). La mayoría de los sujetos tiene la constitución cromatínica sexual ordinaria. En ocasiones se desarrolla deficiencia ovárica en la paciente, pero rara vez es de gravedad suficiente para interferir con la menstruación o la fecundidad. La prevalencia de la diabetes clínica o química suele estar ligeramente incrementada en los enfermos con distrofia miotónica, pero se ha demostrado como anomalía común una mayor reacción de la insulina a la carga de glucosa. Numerosas investigaciones de estas funciones endocrinas han descubierto muy pocas cosas de importancia.

De acuerdo con la amplia experiencia clínica de los autores con este tipo de distrofia, la expresión clínica del padecimiento es muy diversa. En muchos casos el grado de inteligencia se mantiene intacto, en tanto que la miotonía y la debilidad muscular son tan discretas que los sujetos apenas advierten los síntomas. Pryse-Philips y colaboradores destacaron estas características en su descripción de una descendencia originaria de la provincia de Labrador en la que 27 de 133 pacientes sólo presentaron un síndrome parcial y síntomas musculares leves al momento de su exploración.

Signos patológicos Además de mostrar muchos de los signos comunes de la distrofia muscular, se identifican algunos signos miopatológicos inusuales. Los agregados sarcoplásmicos colocados de manera periférica y los haces circulares de miofibrillas (*ringbinden*) son frecuentes. La nucleación central puede ser notoria. En muchos de los husos musculares hay fibras intrafusales excesivas (sobre todo en la forma congénita; véase más adelante). Por añadidura, se observa necrosis de fibras musculares únicas y múltiples fibras atróficas. Muchas de las arborizaciones terminales de los nervios periféricos suelen ser complejas y alargadas. Los cambios en los husos y los nervios pueden ser secundarios a la miotonía o una neuropatía terminal concomitante.

Distrofia miotónica congénita Con anterioridad se aludió en este capítulo a una forma distintiva y potencialmente mortal de la distrofia miotónica. Resulta claro que no es infrecuente a partir del estudio de Harper (1975) de 70 pacientes observados por él mismo y otros 56 obtenidos del material médico publicado. Los rasgos clínicos más prominentes son hipotonía profunda y diplejía facial al nacer; no obstante, la miotonía es notable por su ausencia. La caída de los párpados, el labio superior en protrusión ("boca de carpa") y el maxilar inferior caído confieren al pacien-

te un aspecto característico que permite reconocer de inmediato la enfermedad en el recién nacido. Se encuentran en grados variables de gravedad dificultades para la succión y la deglución, aspiración bronquial (por debilidad del paladar) e insuficiencia respiratoria (la causa de debilidad diafragmática e intercostal, y de inmadurez pulmonar); a estos últimos trastornos se atribuye un grupo antes no reconocido de defunciones neonatales (24 de éstas entre hermanos de los pacientes afectados en el estudio de Harper). En los lactantes que sobreviven son habituales retraso del desarrollo motor y el habla, dificultades para la deglución, retraso mental leve a moderadamente grave, y pie equino o artrogriposis generalizada. Una vez que el individuo alcanza la adolescencia, la enfermedad sigue la misma evolución que la forma tardía. Como se señaló con anterioridad, la miotonía clínica en la forma congénita de la afección sólo se evidencia más adelante durante la infancia, aunque el estudio EMG puede identificar descargas miotónicas al principio de la lactancia. El diagnóstico puede sospecharse con la simple prueba de desencadenar miotonía en la madre. Se reconocen cambios electrocardiográficos en una tercera parte de los enfermos.

El pariente afectado con la forma congénita de esta anomalía es siempre la madre, en la que la enfermedad no siempre es grave. Las pruebas electrofisiológicas pueden revelar la miotonía en la madre si con la percusión del músculo no es manifiesta. (La transmisión es materna o paterna en los casos de inicio en edad adulta.) Estos datos sugieren que además del gen heredado de la distrofia miotónica, los casos congénitos reciben también cierto factor transmitido por la madre, cuya naturaleza aún no se aclara. El diagnóstico prenatal de distrofia miotónica se establece con facilidad mediante exámenes en busca de repeticiones CTG en el líquido amniótico o la biopsia de vellosidades coriónicas. Sin embargo, no es posible pronosticar si el feto con una mutación en expansión tendrá distrofia miotónica congénita o de inicio más tardío.

Miopatía miotónica proximal (MMP; cuadro 50-2) Bajo este nombre, Ricker y colaboradores describieron una miopatía caracterizada por herencia autosómica dominante, debilidad de los músculos proximales, miotonía y cataratas. Estos autores estudiaron a 17 familias entre las que se encontró a 50 miembros afectados. El inicio ocurría entre los 20 y 40 años, con síntomas miotónicos intermitentes de las manos y los músculos proximales de las piernas, a lo que siguió una debilidad discreta y lentamente progresiva de los músculos proximales de las extremidades sin atrofia de consideración. La mitad de los pacientes desarrolló cataratas y sólo dos, arritmias cardiacas. Como aspecto notable no se observaron características como inicio en la lactancia, ptosis, debilidad de músculos de la cara, maseteros y porción distal de extremidades ni anormalidades psíquicas, y de este modo la MMP pudo diferenciarse de la forma convencional de distrofia miotónica.

La imagen histológica corresponde a la de una miopatía inespecífica sin masas anulares (*ringbinden*) ni subsarcolémicas. El análisis de DNA leucocítico y muscular no identifica expansión alguna del componente CTG del gen de distrofia miotónica; más bien el defecto génico en la enfermedad se identifica por cartografía en el cromosoma 3q, en el que hay una expansión de la repetición CCTG. A semejanza de la repetición CTG expandida en la distrofia miotónica, la expansión CCTG en la MMP se vincula con la acumulación intranuclear del transcripto de RNA expandido y como las repeticiones CTG de la distrofia miotónica, los segmentos CCTG no codifican una proteína.

Distrofias musculares distales (tipos de Welander y Miyoshi) (Véase cuadro 50-3)

Este término incluye un grupo de miopatías distales de lenta progresión que se inician sobre todo durante la vida adulta. Los aspectos clínicos principales son debilidad y agotamiento de los músculos de las manos, los antebrazos y las partes distales de las piernas, en especial los extensores. Aunque Gowers y otros informaron casos de este tipo, su diferenciación de la distrofia miotónica y la atrofia muscular peronea no se delineó sino hasta fecha reciente.

Algunos tipos de distrofia distal se heredan como rasgos *autosómicos dominantes*. Por ejemplo, Milhorat y Wolff estudiaron a 12 personas de una familia afectada por una "distrofia muscular progresiva de tipo distal atrófico". El inicio se produjo entre los 26 y 43 años de edad; estos pacientes quedaron inválidos en un lapso de 5 a 15 años. Se efectuó una necropsia que confirmó la naturaleza distrófica de la enfermedad.

Welander describió una variedad de distrofia distal diferente con herencia dominante en un estudio de 249 sujetos de 72 pedigríes suecos (no debe confundirse con la atrofia muscular espinal juvenil de Kugelberg-Welander, pág. 946). La debilidad apareció primero en los músculos pequeños de la mano, se propagó a la porción distal de los músculos del miembro pélvico y ocasionó una marcha trotona o equina. Un aspecto importante es la ausencia de fasciculaciones, calambres, dolor, perturbaciones sensitivas ni miotonía. Algunas personas tienen una neuropatía sensitiva de poca monta, lo que sugiere que las alteraciones en este trastorno quizá no residan de modo exclusivo en el músculo. Aparecieron cataratas seniles después de los 70 años de edad en tres sujetos, por lo que puede descartarse su relevancia. No se identificaron trastornos endocrinos. Se demostraron cambios distróficos en tres necropsias y 22 biopsias. El sistema nervioso central y los nervios periféricos eran normales. El progreso de la afección fue muy lento; después de unos 10 años se observó cierto agotamiento de los músculos proximales en unos cuantos pacientes. La distrofia de Welander se asignó al cromosoma 2p13, cerca del locus de la miopatía de Miyoshi que se describirá más adelante.

Markesbery y colaboradores informaron un caso de miopatía distal de inicio tardío en la que la debilidad empezó en la porción distal de músculos de la extremidad pélvica (tibial anterior) y más tarde abarcó las manos; también hubo cardiomiopatía e insuficiencia cardiaca. Udd y colaboradores describieron miopatías distales idénticas en pacientes fineses, a su parecer causadas por mutaciones dominantes en el gen de la "titina". La forma infantil descrita por Laing y colaboradores se debe a una mutación del gen de la cadena pesada de miosina según algunos estudios. El signo característico en todos estos casos es el pie péndulo bilateral progresivo.

Distrofia de Miyoshi Un segundo tipo de distrofia distal caracterizado por un patrón de herencia *autosómico recesivo es en particular prevalente* en Japón (Miyoshi y col.; Nonaka y col.), pero se identifican innumerables casos en el resto del mundo. La enfermedad comienza en los inicios de la vida adulta, con debilidad y atrofia de músculos de la extremidad pélvica, más notable en los peroneos o los gemelos y el sóleo. En el transcurso de muchos años la enfermedad abarca músculos de los muslos, los glúteos y los brazos, incluidos los proximales. En las etapas incipientes del trastorno aumentan de modo notable las concentraciones séricas de CK. En este "tipo Miyoshi" de distrofia la mutación origina la ausencia de la proteína muscular *disferlina*. La disferlina es una proteína de membrana que no interactúa con ninguno de los elementos de unión con distrofina. Se cree que esta última y sus equivalentes de unión confieren potencia tensil a la membrana muscular, en tanto que la disferlina y las proteínas vinculadas con ella (anexinas) actúan en la reparación de la membrana mediada por calcio (Lennon). Un hecho de interés ya mencionado es que una de las distrofias de cinturas (2B) se vincula con el mismo locus cromosómico y también carece de la proteína disferlina. Otro dato notable es que en diferentes miembros de la familia con la misma mutación de disferlina la enfermedad comienza con un perfil proximal (DMCEP) o

Cuadro 50-3
Distrofias musculares distales

MECANISMO DE HERENCIA	GEN O PROTEÍNA DEFICIENTE	DECENIO DE INICIO	ELEVACIÓN DE CK	REGIONES AFECTADAS
Autosómico recesivo				
Miopatía de Miyoshi	Disferlina	2o.-3o.	10-50 x	El cuadro comienza en los músculos gemelos y rara vez en el tibial anterior Defectos genéticos idénticos pueden causar DMCEP-2B Afecta múltiples grupos musculares, pero no el corazón
Miopatía de Nonaka con vacuolas concéntricas (MCI familiar)	Cinasa-epimerasa GNE Cinasa de UDP-*N*-acetilglucosamina-2-epimerasa/*N*-manosamina	2o.-3o.	3-10 x	Debilidad distal más frecuente que la proximal No afecta cuadríceps No afecta corazón
Autosómico dominante				
Distrofia distal de Welander	Se desconoce	4o.-5o.	2-3 x	La debilidad comienza en las manos Evolución lenta No afecta el músculo cardiaco
Distrofia muscular tibial	Titina	4o.-8o.	2-4 x	Comienza con distribución tibial No afecta el miocardio
Distrofia escapuloperonea	Cromosomas 12q, 3p22	3o.-6o.	2-10 x	Debilidad escapuloperonea Cuerpos hialinos en músculos Pie péndulo de inicio temprano
Miopatía de desmina	Desmina	3o.-4o.	2-3 x	Comienzo de debilidad distal, de evolución lenta Arritmias cardiacas (a veces mortales)
Gower-Laing	Cadena pesada de miosina	2o.-3o.	3 x	Tibial anterior (pie péndulo temprano)

MCI: miopatía de cuerpos de inclusión.

distal (Miyoshi), lo que sugiere que otros factores más modifican el patrón de debilidad producido por la deficiencia de disferlina. Los autores observaron el caso de una familia en la que dos personas con mutaciones de disferlina mostraron debilidad proximal al principio, en tanto que un hermano con la misma lesión tuvo debilidad del tibial anterior. La miopatía de Miyoshi es uno de los trastornos que los autores detectan con mayor frecuencia entre las distrofias musculares distales.

Magee y DeJong y van der Does de Willebois y colaboradores describieron una forma al parecer distinta de miopatía distal con herencia autosómica dominante e inicio antes de los dos años de vida. Aún no se define con certeza si estos casos que empiezan en la lactancia constituyen verdaderas distrofias musculares. La revisión de Illa incluye algunas miopatías distales más raras vinculadas con sitios genéticos específicos, pero muchas no poseen una definición suficiente para ampliar más el tema.

Distrofia muscular congénita (de Fukuyama, Walker-Warburg, por deficiencia de merosina, de la columna vertebral rígida y otros tipos) (Véase cuadro 50-4)

A principios del siglo XX se publicaron informes dispersos de miopatía congénita, pero fue difícil valorar el estado de este trastorno, sobre todo por la falta de exámenes patológicos o porque éstos se efectuaron de manera incompleta. Es posible que algunos casos representaran la distrofia miotónica congénita descrita antes o una de las miopatías congénitas analizadas en el capítulo 52. En 1957, Banker, Victor y Adams notificaron los casos de dos pacientes (hermanos), uno de los cuales falleció hora y media después de nacer y el otro a los 10 meses de edad a causa de una distrofia muscular congénita con artrogriposis. Los cambios patológicos consistieron en degeneración de las fibras musculares, variaciones del tamaño de las fibras, fibrosis y restitución por células grasas. Los sistemas nerviosos central y periférico estaban intactos. No debe excluirse la presencia de un trastorno del desarrollo del músculo a causa de la gravedad de los cambios degenerativos. Pearson y Fowler informaron en 1963 los casos de un hermano y una hermana con datos clínicos y patológicos semejantes; Walton y colegas describieron otro caso más, un paciente de cuatro años de edad. En 1967 Vassella y colaboradores habían recopilado 27 casos del material médico publicado y añadieron ocho casos propios. La elevada incidencia de afección de los hermanos señala una herencia autosómica recesiva.

Definida como distrofia muscular reconocida en el momento del nacimiento, a menudo con contracturas de los músculos proximales y del tronco, la gravedad de la debilidad y el grado de progreso varían con amplitud. De los ocho casos informados por Rotthauwe y otros, uno experimentó una evolución benigna, pero todos los demás tenían debilidad e hipotonía al nacer y sus dificultades para la succión y la deglución interferían con su nutrición. Sus pacientes de más edad, 14 a 23 años, y algunos otros habían caminado, pero a edad tardía. En la serie finlandesa de Donner y colaboradores, la distrofia congénita explicó 9% de los 160 casos de enfermedad neuromuscular que atendieron en el hospital en que trabajaron durante un decenio. La debilidad y la hipotonía eran generalizadas y tres tenían anomalías electrocardiográficas. Los valores de CK estaban elevados y los EMG eran miopáticos.

Este grupo de distrofias comenzó a recibir atención en el decenio de 1960, a consecuencia de la publicación de una serie de artículos en Japón que describían los detalles en más de 100 pacientes con distrofia congénita (Fukuyama y col.). En el país mencionado constituye la distrofia muscular que ocupa el segundo lugar en frecuencia, pero en otros sitios es más bien rara. Una característica de estos casos fue la coexistencia de retraso mental grave y anomalías del desarrollo de

Cuadro 50-4
Distrofias musculares congénitas

TRASTORNO	GEN O PROTEÍNA DEFICIENTE	ELEVACIÓN DE CK	REGIONES AFECTADAS
Deficiencia de merosina	Merosina	5-35 x	Hipotonía, debilidad difusa, lentitud del desarrollo motor Casi no afecta la función cognitiva
DMC de fukutina	Fukutina	10-50 x	Hipotonía, debilidad difusa, lentitud del desarrollo motor Retraso mental, convulsiones frecuentes En MRI: deficiencia de la mielinización, hidrocefalia
DMC de FKRP	FKRP	10-50 x	Hipotonía, debilidad difusa, lentitud del desarrollo motor Casi no afecta la función cognitiva
Enfermedad musculoocular encefálica	Transferasa de *N*-acetil-glucosaminilo POMGnT1	5-20 x	Hipotonía, debilidad difusa, lentitud del desarrollo motor Retraso mental, convulsiones frecuentes Cataratas, displasias retinianas, retinitis, glaucoma Hipoplasia del nervio óptico En MRI: deficiencia de la mielinización, hidrocefalia, lisencefalia
Enfermedad de Walker-Warburg	*O*-manosil-transferasa 1 POMT1	5-20 x	Hipotonía, debilidad difusa, lentitud del desarrollo motor Retraso mental, convulsiones frecuentes Cataratas, displasias retinianas, retinitis, glaucoma En MRI: deficiencia de la mielinización, hidrocefalia, lisencefalia
Síndrome de columna rígida	Selenoproteína SEPN1	N1	Hipotonía, restricción de la flexión del cuello y la columna Contracturas de múltiples articulaciones, corazón normal Casi no afecta la función cognitiva
DMC de integrina	Integrina α-7	1-2 x	Hipotonía, debilidad difusa, lentitud del desarrollo motor Lentitud del desarrollo motor ± retraso mental
DMC LARGE	LARGE	N1	Retraso mental profundo, cambios de la sustancia blanca encefálica

la corteza cerebral. En estos individuos a menudo se observa la sustancia blanca periventricular hiperdensa (mediante tomografía computadorizada). En otro grupo de casos la distrofia muscular congénita se acompañaba de lisencefalia, así como de malformaciones cerebelosas y retinianas (síndrome de Walker-Warburg; véase Dobyns y col.). En una serie de 19 casos finlandeses informados por Santavuori y colaboradores la distrofia muscular congénita se relacionó con degeneración retiniana y atrofia óptica, hidrocefalia, paquigiria-polimicrogiria y septum pellucidum y cuerpos callosos hipoplásicos o ausentes ("enfermedad de músculo-ojo-encéfalo"[MEB]). Lebenthal y colegas describieron una gran genealogía de origen árabe con distrofia muscular congénita y conducto arterioso permeable. Algunos pacientes sufrieron contracturas al momento de nacer; en otros las contracturas se desarrollaron en una edad ulterior. El EMG reveló un patrón miopático y las concentraciones de CK estaban moderadamente elevadas.

En años recientes las relaciones y la clasificación de las distrofias musculares congénitas se aclararon en cierto grado gracias a algunos estudios genéticos moleculares (cuadro 50-4). Como aspecto notable, las principales distrofias musculares congénitas comparten un atributo biológico importante: cada una comprende la anomalía de una proteína que se liga al complejo de distrofina (como laminina alfa-2 o merosina), o una anormalidad en una proteína del aparato de Golgi que es importante para el procesamiento de proteínas (como los distroglucanos y los sarcoglucanos) que se destinan a interactuar con el complejo de distrofina (véase fig. 50-1).

La distrofia muscular congénita más frecuente en la población caucásica es la típica (occidental), llamada así porque se distingue exclusivamente por afección muscular. En ocasiones las imágenes de resonancia magnética muestran señales anormales de la sustancia blanca. Tomé y otros mostraron que la merosina falta por completo en cerca de la mitad de estos sujetos (son negativos a ella). La merosina, la isoforma predominante de la laminina alfa en la membrana basal de la fibra muscular, está unida al distroglucano alfa, que a su vez se enlaza con el citoesqueleto de la distrofina (fig. 50-1). La ausencia de merosina interrumpe esta unión y propicia la degeneración muscular. El diagnóstico de deficiencia de merosina puede confirmarse en fase prenatal mediante la inmunotinción de células de vellosidades coriónicas y después del nacimiento por tinción del material de biopsia de músculo esquelético. En muchos casos con deficiencia de merosina, el trastorno es vincula genéticamente con el gen de merosina (laminina alfa-2). Cabría prever que estas mutaciones modifican o impiden la expresión de la proteína.

Otra variedad de distrofia muscular congénita del grupo caracterizado por positividad a la merosina es el llamado *síndrome de columna vertebral rígida*. El término fue propuesto por Dubowitz y el síndrome clínico, según señalan Flanigan y colaboradores, consiste en: 1) hipotonía infantil con inicio temprano de debilidad de los músculos del cuello y falta de sostén de la cabeza; 2) estabilización con ligera disminución de la fuerza muscular pero notoria hipotrofia de los músculos; 3) contracturas acentuadas de músculos vertebrales que producen escoliosis y rigidez en flexión y, en menor medida, contracturas de las articulaciones de las extremidades; 4) insuficiencia respiratoria que inicia antes de la adolescencia, y 5) facultades intelectuales y función cardiaca normales. La inusual distrofia muscular congénita con síndrome de columna rígida (DMC-SCR) proviene de mutaciones en un gen que codifica una llamada selenoproteína.

En el tipo Fukuyama de distrofia muscular congénita se identifica el producto génico anormal fukutina. Como se comentó, el de fukutina es uno de los cinco genes cuyas mutaciones alteran la glucosilación de proteínas, con lo que perturban las funciones en músculos y encéfalo. Por esa razón los genes del MEB y del síndrome de Walker-Warburg también son glucosiltransferasas (respectivamente, POMGnT1 y POMT1) como en el péptido vinculado con fukutina, mencionado. En fecha reciente se demostró que otra forma de la distrofia muscular congénita es consecuencia de mutaciones de otro gen de glucosilación (conocido como "LARGE").

Problemas diagnósticos

A continuación se describen algunos de los problemas diagnósticos frecuentes de la distrofia muscular:

1. *El diagnóstico de distrofia muscular en un niño que apenas comienza a caminar o cuya locomoción está retrasada*. No puede recurrirse de modo confiable a las pruebas de la fuerza máxima bajo instrucciones en los niños pequeños. Los aspectos de mayor utilidad para identificar la distrofia de Duchenne son: a) dificultad extraordinaria para subir escaleras o incorporarse de la posición en cuclillas o de decúbito en el suelo, con mayor debilidad a nivel de la cadera y las rodillas que en los tobillos; b) pantorrillas muy firmes y grandes; c) sexo masculino; d) CK, aldolasa y mioglobina séricas elevadas; e) EMG miopático; f) datos de la biopsia, y g) métodos especiales para someter a prueba la presencia de la proteína distrofina (véanse las descripciones previas).
2. *El paciente adulto con debilidad muscular difusa o proximal de varios meses de duración, que supone la disyuntiva entre polimiositis y distrofia*. Aun la biopsia puede ser confusa y mostrar pocos focos inflamatorios dentro de un cuadro por lo demás distrófico. En el capítulo 49 se describieron los aspectos que ayudan a distinguir la polimiositis de la distrofia. Como regla, la polimiositis evoluciona con mayor rapidez que la distrofia y se acompaña de valores séricos elevados de CK y aldolasa (más altos que en cualquier distrofia, salvo el tipo de Duchenne y el distal de Miyoshi), y el EMG revela muchos potenciales de fibrilación (raros en las formas del adulto de la distrofia muscular). Con estos puntos en mente, si la inmunotinción de una biopsia de músculo falla para revelar el diagnóstico de distrofia es posible cierta incertidumbre, en cuyo caso está indicada una prueba de tratamiento con prednisona durante un periodo de seis meses. La mejoría irrebatible favorece el diagnóstico de una polimiositis, en tanto que si resulta cuestionable (discrepancia en los criterios del médico y el paciente) el diagnóstico no es confirmatorio pero sugiere miopatía de cuerpos de inclusión o una distrofia.
3. *Un adulto con debilidad proximal de lenta evolución*. Además de las distrofias de tipo fascioescapular y de las cinturas escapular y pélvica, la miositis y la miopatía de cuerpos de inclusión, varias de las polimiopatías congénitas descritas en el capítulo 52 pueden empezar a ocasionar síntomas o empeorar en los años de la edad adulta. Incluyen las miopatías central y por nemalina. Ejemplos de las formas discretas de la deficiencia de maltasa ácida o enzima desramificadora con glucogénesis, polimiopatía hipopotasémica progresiva de etapa tardía, miopatía mitocondriásica y polimiopatía por carnitina se informan en el adulto. El diagnóstico correcto suele establecerse mediante biopsia muscular y coloración histoquímica del músculo.
4. *La presencia de debilidad proximal simétrica subaguda o crónica en un adolescente o adulto que supone la posibilidad de atrofia muscular espinal* (*del tipo de Kugelberg-Welander*; *véase pág. 946), lo mismo que de polimiositis y distrofia muscular*. Los datos de electromiografía y biopsia muscular son los que definen el dilema al diferenciar los cambios neuropáticos de los miopáticos. Algunos de los mismos problemas aparecen en el adulto con distrofia distal.
5. *Debilidad de un hombro o un miembro pélvico de algunas semanas de duración, con atrofia creciente*. Por lo general el cuadro se debe a una radiculopatía o mononeuritis, el inicio de alguna enfermedad del sistema motor (atrofia muscular espinal progresiva), pero en raras ocasiones constituye la etapa incipiente de una distrofia muscular. Los primeros dos pueden evolucionar de modo asintomático, mostrar poca intensidad o atraer la atención sólo cuando la consunción comienza (la atrofia por desnervación toma tres a cuatro meses para alcanzar su máximo). Los puntos que orientan hacia la presencia de estas enfermedades adquiridas comprenden: a) comienzo agudo o subagudo y dolor, b) circunscripción de la enfermedad a músculos afectados originalmente e indemnidad de otros músculos y c) EMG que muestra efectos de la desnervación. Rara vez se solicita biopsia en estas circunstancias ya que, al esperar un poco, el problema acaba por aclararse de manera espontánea. De forma invariable, la distrofia muscular se torna bilateral y simétrica; la mononeuritis se estabiliza y se recupera; por último, la atrofia muscular espinal se expresa por sí misma por la presencia de fasciculaciones y progreso hasta cierto punto rápido de la debilidad. La distrofia facioescapulohumeral puede comenzar con debilidad asimétrica del hombro.
6. *Las diferencias entre las distrofias (de la niñez o la adolescencia) y una de las miopatías congénitas o metabólicas se exponen en relación con tales enfermedades (caps. 51 y 52).*

Tratamiento de las distrofias musculares

No se cuenta con un tratamiento específico para ninguna de las distrofias musculares; el médico observa con impotencia el progreso inexorable de la debilidad y la emaciación. Está demostrado que las diversas vitaminas (entre ellas la vitamina E), aminoácidos, testosterona y fármacos como la penicilamina, que se recomendaban antes, son ineficaces. La administración de prednisona parece retrasar el progreso de la distrofia de Duchenne durante un periodo de hasta tres años (Fenichel y col.). La dosis óptima es de 0.75 mg/kg cada día, pero a menudo es necesario reducirla a causa de los efectos adversos intolerables (aumento de peso, trastornos de la conducta y digestivos). La creatinina puede tener escaso provecho como ocurrió en el estudio de Walter y colaboradores.

La quinina tiene una acción leve similar a la producida por el curare en la placa motriz terminal y por tanto alivia la miotonía (cap. 54). Aunque casi siempre se logra alivio sintomático de la miotonía, el fármaco carece de efecto sobre el progreso de la atrofia muscular o de los otros aspectos degenerativos de la distrofia miotónica. La dosis ordinaria es de 0.3 a 0.6 g por vía oral, que se repite según se requiere aproximadamente cada 6 h. Pueden desarrollarse síntomas tóxicos discretos como zumbidos antes de administrar quinina suficiente para aliviar la miotonía. Algunos pacientes encuentran más molestos los efectos adversos que la propia miotonía y prefieren no tomar quinina salvo en las ocasiones en que la miotonía les molesta demasiado en una actividad particular. Asimismo, algunas veces son de utilidad la procainamida (0.5 a 1.0 g cuatro veces al día) y la fenitoína para aliviar la miotonía, pero la primera es peligrosa, aun en sujetos con marcapaso. La quinina y la procainamida retrasan la conducción del nodo AV, en tanto que la fenitoína carece de este efecto. La testosterona aumenta la masa muscular y la excreción de creatina en individuos con distrofia miotónica, pero al parecer no es efectiva para conservar la fuerza muscular o aminorar la miotonía (Griggs y col.).

Sobreviene insuficiencia respiratoria en casi todos los pacientes con distrofia de Duchenne después que quedan confinados a la silla de ruedas y también en algunas de las otras enfermedades distróficas. Puede ser tan insidiosa que se evidencia sólo a manera de apnea del sueño, como retención de dióxido de carbono que produce cefalea matutina o pérdida progresiva de peso que refleja el trabajo excesivo de la respiración. Puede lograrse cierta mejoría de la fuerza y el estado de alerta durante el día mediante ventilación asistida por la noche si hay crisis frecuentes de desaturación de oxígeno. Esto puede lograrse en las primeras etapas mediante un dispositivo de coraza bajo presión negativa que amplíe la pared torácica de modo periódico o, con mayor comodidad, mediante presión positiva por vía nasal. Más tarde, se requiere ventilación bajo presión positiva a través de una traqueostomía fenestrada que permita

la ventilación durante la noche pero que deje al paciente libre para hablar y respirar por medio de los mecanismos normales durante el día. En lo que respecta al tratamiento anticipatorio más temprano, en sujetos sin insuficiencia respiratoria cuya capacidad vital era de 20 a 50% de los valores calculados, un estudio aleatorizado de ventilación mecánica nasal no demostró mejoría o prolongación de la supervivencia (Raphael y col.). Existe la impresión clínica de que aun los enfermos más graves pueden tratarse en el hogar por periodos prolongados con asistencia respiratoria. Hay que insistir en que las complicaciones comunes de la distrofia muscular, en particular las infecciones pulmonares y la descompensación cardiaca, deben tratarse de manera sintomática. El tratamiento quirúrgico de las cataratas está indicado cuando alcanzan la madurez.

Como se destacó antes, un elemento vital en el cuidado de los pacientes con alguna de las distrofias es vigilarlas e identificar los signos más tempranos de arritmias cardiacas. En enfermedades como la distrofia miotónica, la distrofia de Emery-Dreifuss y algunos de los trastornos mitocondriásicos, es indispensable valorar con regularidad el estado cardiovascular (por lo general cada año) con ecocardiografía y vigilancia del ritmo durante 24 h, tarea que, de preferencia, debe realizar un cardiólogo familiarizado con dichas enfermedades. En esta población de pacientes es esencial el empleo oportuno de marcapasos, desde que aparezca el primer signo de arritmia.

Vignos, después de revisar los estudios que evalúan ejercicios de reforzamiento muscular, aportó evidencias de que los de resistencia máxima, si se comienzan en etapa temprana, pueden fortalecer los músculos en las distrofias de Duchenne, de cinturas y la de tipo facioescapulohumeral. En el estudio que condujo, ninguno de los músculos estaba más débil al final de un año que al principio. La función cardiorrespiratoria no mostró mejoría significativa después de ejercicios de fortaleza. Las contracturas disminuyeron con distensión y estiramiento pasivo de los músculos 20 a 30 veces al día y por la colocación de férulas en la noche. Si las contracturas ya están presentes, están indicadas la fasciotomía y la elongación tendinosa en individuos que aún caminan pero no son recomendables en los comienzos de la enfermedad. Conservar la ambulación y la postura erecta retrasa la aparición de la escoliosis. En términos generales las medidas preventivas generan mejores resultados que las restaurativas.

En años recientes despertó interés la inyección de mioblastos humanos o células troncales musculares que contienen todo un complemento de distrofina y otros elementos estructurales en los músculos de personas con distrofia muscular. También se realizó un intento análogo para refinar la tecnología de introducción de genes por medio de virus para la reposición génica y proteínica en las distrofias con mecanismo de herencia recesivo. Las dificultades para inyectar todos los músculos distróficos son grandes. Hasta la fecha no hay pruebas convincentes de la eficacia de tales inyecciones, aun las que se aplican en algún músculo individual. Mientras se confirma la utilidad de la terapéutica génica o de células troncales, u otros enfoques nuevos, en casos de distrofia muscular, los médicos deben depender de los métodos de fisioterapia para la rehabilitación.

A partir de estas observaciones puede concluirse que dos factores son de importancia en el tratamiento de los pacientes con distrofia muscular: evitar el reposo prolongado en cama y animar al enfermo a conservar una vida plena y tan normal como pueda. Esto ayuda a prevenir el empeoramiento rápido que acompaña a la inactividad y conservar una actitud mental sana. La obesidad debe evitarse; ello requiere atención cuidadosa a la dieta. Un ejercicio de utilidad es la natación. Es probable que los masajes y la estimulación eléctrica sean inútiles. La educación de los niños con distrofia muscular debe proseguir con la finalidad de prepararlos para una ocupación sedentaria.

Se cuenta con el consejo prenatal para evitar muchas distrofias pero el diagnóstico exacto es esencial. Centros especializados brindan servicios genéticos y fisiológicos necesarios para tal tarea en forma adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

Angelini C, Fanin M, Pegoraro E, et al: Clinical-molecular correlation in 104 mild X-linked muscular dystrophy patients: Characterization of sub-clinical phenotypes. *Neuromuscul Disord* 4:349, 1994.

Arahata K, Ishiura S, Ishiguro T, et al: Immunostaining of skeletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne muscular dystrophy peptide. *Nature* 333:861, 1988.

Aslanidis C, Jansen G, Amemiya C, et al: Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. *Nature* 355:548, 1992.

Awerbuch GI, Nigro MA, Wishnow R: Beevor's sign and facioscapulohumeral dystrophy. *Arch Neurol* 47:1208, 1990.

Banker BQ, Victor M, Adams RD: Arthrogryposis multiplex due to congenital muscular dystrophy. *Brain* 80:319, 1957.

Barbeau A: The syndrome of hereditary late onset ptosis and dysphagia in French Canada, in Kuhn EE (ed): *Progressive Muskeldystrophies, Myotonie, Myasthenie*. New York, Springer-Verlag, 1966.

Batten FE, Gibb HP: Myotonia atrophica. *Brain* 32:187, 1909.

Becker PE, Keiner F: Eine neue X-chromosomale muskeldystrophie. *Arch Psychiatr Z Neurol* 193:427, 1955.

Ben Hamida M, Fardeau M, Attia N: Severe childhood muscular dystrophy affecting both sexes and frequent in Tunisia. *Muscle Nerve* 6:469, 1983.

Bethlem J, van Wijngaarden GK: Benign myopathy with autosomal dominant inheritance: A report on three pedigrees. *Brain* 99:91, 1976.

Bushby KMD: Making sense of the limb girdle muscular dystrophies. *Brain* 122:1403, 1999.

Buxton J, Shelbourne P, Davies J, et al: Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature* 355:547, 1992.

Byers TJ, Neumann PE, Beggs AH, Kunkel LM: ELISA quantitation of dystrophin for the diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurology* 42:570, 1992.

Campbell KP: Three muscular dystrophies: Loss of cytoskeleton-extra cellular matrix linkage. *Cell* 80:675, 1995.

Chakrabarti A, Pearse JMS: Scapuloperoneal syndrome with cardiomyopathy: Report of a family with autosomal dominant inheritance and unusual features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:1146, 1981.

Cros D, Harnden P, Pouget J, et al: Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: A nerve biopsy study. *Ann Neurol* 23:470, 1988.

Davidenkow S: Scapuloperoneal amyotrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 41:694, 1939.

Dobyns WB, Pagon R, Armstrong D, et al: Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet* 32:195, 1989.

Donner M, Rapola J, Sommer H: Congenital muscular dystrophy: A clinicopathological and follow-up study of 13 patients. *Neuropediatr* 6: 239, 1975.

Dubowitz V: Rigid spine syndrome: A muscle syndrome in search of a name. *Proc R Soc Med* 66:219, 1973.

Emery AEH, Dreifuss FE: Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 29:338, 1966.

Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004.

Engel AG, Ozawa E: Dystrophinopathies, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 961–1026.

Fenichel GM, Florence JM, Pestronk A, et al: Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 41:1874, 1991.

FITZSIMMONS RB, GURWIN EB, BIRD AC: Retinal vascular abnormalities in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Brain* 110:631, 1987.

FLANIGAN KM, KERR L , BROMBERG MB, et al: Congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome: A clinical, pathological, and genetic study. *Ann Neurol* 47:152, 2000.

FUKUYAMA Y, OSAWA M, SAITO K (eds): *Congenital Muscular Dystrophies*. Amsterdam, Elsevier, 1997.

GILCHRIST JM, LESHNER RT: Autosomal dominant humeroperoneal myopathy. *Arch Neurol* 43:734, 1986.

GOSPE SM JR, LAZARO RP, LAVA NS, et al: Familial X-linked myalgia and cramps: A nonprogressive myopathy associated with a deletion in the dystrophin gene. *Neurology* 39:1277, 1989.

GOWERS WR: *Pseudohypertrophic Muscular Paralysis*. London, Churchill Livingstone, 1879.

GRIGGS RC, MENDELL JR, MILLER RG: *Evaluation and Treatment of Myopathies*. Philadelphia, Davis, 1995.

GRIGGS RS, PANDYA S, FLORENCE JM, et al: Randomized controlled trial of testosterone in myotonic dystrophy. *Neurology* 39:219, 1989.

HARLEY HG, BROOK JD, RUNDLE SA, et al: Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature* 355:545, 1992.

HARPER PS: Congenital myotonic dystrophy in Britain. *Arch Dis Child* 50: 505, 514, 1975.

HARPER PS: *Myotonic Dystrophy*. Philadelphia, Saunders, 1979.

HARRIS JB, CULLEN MJ: Ultrastructural localization and possible role of dystrophin, in Kakulas BA, Howell JM, Rosas AD (eds): *Duchenne Muscular Dystrophy*. New York, Raven Press, 1992.

HOFFMAN EP, ARAHATA K, MINETTI C, et al: Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. *Neurology* 42:967, 1992.

HOFFMAN EP, BROWN RH JR, KUNKEL LM: Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51:919, 1987.

HOFFMAN EP, FISCHBECK KH, BROWN RH, et al: Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 318:1363, 1988.

HOPKINS LC, JACKSON JA, ELIAS LJ: Emery-Dreifuss humeroperoneal muscular dystrophy: An X-linked myopathy with unusual contractures and bradycardia. *Ann Neurol* 10:230, 1981.

ILLA I: Distal myopathies. *J Neurol* 247:169, 2000.

JONES HR, DE LAMONTE SM: Case Records of the Massachusetts General Hospital; Case 22-1998. *N Engl J Med* 339:182, 1998.

KAKULAS BA, ADAMS RD: *Diseases of Muscle: Pathological Foundations of Clinical Myology*, 4th ed. Philadelphia, Harper & Row, 1985.

KEARNS TP, SAYRE GP: Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. *Arch Ophthalmol* 60:280, 1958.

KRASNIANSKI M, EGER K, NEUDECKERS S, et al: Atypical phenotypes in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy 4q35 deletion. *Arch Neurol* 60:1421, 2003.

KUGELBERG E, WELANDER L: Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 75:500, 1956.

KUHN E, FIEHN W, SCHRODER JM, et al: Early myocardial disease and cramping myalgia in Becker type muscular dystrophy: A kindred. *Neurology* 29:1144, 1979.

KUNKEL LM: Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy. *Nature* 322:73, 1986.

LAING NG, LAING BA, MEREDITH C, et al: Autosomal dominant distal myopathy: Linkage to chromosome 14. *Am J Hum Genet* 56:422, 1995.

LEBENTHAL E, SCHOCHET SR, ADAM A, et al: Arthrogryposis multiplex congenita: 23 cases in an Arab kindred. *Pediatrics* 16:891, 1970.

LENNON N, KHO A, BACSKAI BJ, et al: Dysferlin interacts with annexins A1 and A2 and mediates sarcolemmal wound healing. *J Biol Chem* 278 (50):50466, 2003.

MAAS O, PATERSON AS: Myotonia congenita, dystrophia myotonica, and paramyotonia. *Brain* 73:318, 1950.

MAGEE KR, DEJONG RN: Hereditary distal myopathy with onset in infancy. *Arch Neurol* 13:387, 1965.

MARKESBERY WR, GRIGGS RC, LEACH RP, LAPHAM LW: Late onset hereditary distal myopathy. *Neurology* 23:127, 1974.

MATSUDA C, AKOI M, HAYASHI YK, et al: Dysferlin is a surface membrane-associated protein that is absent in Miyoshi myopathy. *Neurology* 53:1119, 1999.

MAWATARI S, KATAYAMA K: Scapuloperoneal muscular atrophy with cardiopathy. *Arch Neurol* 28:55, 1973.

MERCURI E, POPE M, QUINLIVAN R. et al: Extreme variability of phenotype in patients with an identical missense mutation in the lamin a/c gene. *Arch Neurol* 61:690, 2004.

MERLINI L, GRANATA C, DOMINICI P, BONFIGLIOLI S: Emery-Dreifuss muscular dystrophy: Report of five cases in a family and review of the literature. *Muscle Nerve* 9:481, 1986.

MILHORAT AT, WOLFF HG: Studies in diseases of muscle: XIII. Progressive muscular dystrophy of atrophic distal type; report on a family; report of autopsy. *Arch Neurol Psychiatry* 49:655, 1943.

MIYOSHI K, KAWAI H, IWASA M, et al: Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. *Brain* 109:31, 1986.

MOHIRE MD, TANDAN R, FRIES TJ, et al: Early-onset benign autosomal dominant limb-girdle myopathy with contractures (Bethlem myopathy). *Neurology* 38:573, 1988.

MOKRI B, ENGEL AG: Duchenne dystrophy: Electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. *Neurology* 25:1111, 1975.

MOORMAN JR, COLEMAN RE, PACKER DL, et al: Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy. *Medicine* 64:371, 1985.

MUNSAT TL, SERRATRICE G: Facioscapulohumeral and scapuloperoneal syndromes, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans H (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, vol 18 (new series). Amsterdam, Elsevier Science, 1992, pp 161–176.

NEVIN S: Two cases of muscular degeneration occurring in late adult life with a review of the recorded cases of late progressive muscular dystrophy (late progressive myopathy). *J Med* 5:51, 1936.

NONAKA I, SUNOHARA N, SATOYOSHI E, et al: Autosomal recessive distal muscular dystrophy: A comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation. *Ann Neurol* 17:52, 1985.

PEARSON CM, FOWLER WG: Hereditary nonprogressive muscular dystrophy inducing arthrogryposis syndrome. *Brain* 86:75, 1963.

PERLOFF JK, ROBERTS WC, DELEON AC, et al: The distinctive electrocardiogram of Duchenne's muscular dystrophy. *Am J Med* 42:179, 1967.

POPPE M, CREE L , BOURKE J, et al: The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Neurology* 60:1248, 2003.

PRYSE-PHILIPS W, JOHNSON GJ, LARSEN B: Incomplete manifestations of myotonic dystrophy in a large kinship in Labrador. *Ann Neurol* 11:582, 1982.

RAPHAEL JC, CHEVRET S, CHASTANG C, et al: Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy. French Multicentre Cooperative Group on Home Mechanical Ventilation Assistance in Duchenne de Boulogne Muscular Dystrophy. *Lancet* 343:1600, 1994.

RICKER K, KOCH MC, LEHMANN-HORN F, et al: Proximal myotonic myopathy: A new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 44:1448, 1994.

RICKER K, KOCH MC, LEHMANN-HORN F, et al: Proximal myotonic myopathy. *Arch Neurol* 52:25, 1995.

RINGEL SP, WILSON WB, BARDEN MT: Extraocular muscle biopsy in chronic progressive ophthalmoplegia. *Ann Neurol* 6:326, 1979.

ROBERDS SL, LETURCQ F, ALLAMAND V, et al: Missense mutation in the adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. *Cell* 78: 625, 1994.

ROSES MS, NICHOLSON MT, KIRCHER CS, ROSES AD: Evaluation and detection of Duchenne's and Becker's muscular dystrophy carriers by manual muscle testing. *Neurology* 27:20, 1977.

ROTTHAUWE HW, MORTIER W, BEYER H: Neuer Typ einer recessiv X-chromosomal verebten Muskeldystrophie: Scapulo-humero-distale Muskeldystrophie mit fruhzeitigen Kontrakturen und Herzrhythmusstorungen. *Humangenetik* 16:181, 1972.

SANTAVUORI P, SOMER H, SAINIO A, et al: Muscle-eye-brain disease (MEB). *Brain Dev* 11:147, 1989.

SEITZ D: Zur nosologischen Stellung des sogenannten scapulo-peronealen Syndroms. *Dtsch Z Nervenheilkd* 175:547, 1957.

SPEER MC, YAMAOKA LH, GILCHRIST JH, et al: Confirmation of genetic heterogeneity in limb-girdle muscular dystrophy: Linkage of an autosomal dominant form to chromosome 5q. *Am J Hum Genet* 50:1211, 1992.

STEINERT TH: Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. *Dtsch Z Nervenheilkd* 37:58, 1909.

SWASH M, HEATHFIELD KWG: Quadriceps myopathy: A variant of the limb-girdle dystrophy syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:355, 1983.

TAWIL R, FIGLEWICZ DA, GRIGGS RC, et al: Facioscapulohumeral dystrophy: A distinct regional myopathy with a novel molecular pathogenesis. *Ann Neurol* 43:279, 1998.

THOMAS PK, CALNE B, ELLIOTT CF: X-linked scapuloperoneal syndrome. *J Neurol* 35:298, 1972.

THOMAS PK, SCHOTT GD, MORGAN-HUGHES JA: Adult onset scapuloperoneal myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38:1008, 1975.

TOMÉ FMS, EVANGELISTA T, LECLERC A, et al: Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *CR Acad Sci* 317:351, 1994.

TYLER FH, STEPHENS FE: Studies in disorders of muscle: II. Clinical manifestations and inheritance of facioscapulohumeral dystrophy in large family. *Ann Intern Med* 32:640, 1950.

UDD B, PARTANEN J, HALONEN P, et al: Tibial muscular dystrophy. Late adult-onset distal myopathy in Finnish patients. *Arch Neurol* 50:604, 1993.

VAN DER DOES DE WILLEBOIS AEM, BETHLEM J, MEYER AEFH, SIMONS AJR: Distal myopathy with onset in early infancy. *Neurology* 18:383, 1968.

VAN DER KOOI AJ, LEDDERHOF TM, DE VOOGT WG, et al: A newly recognized autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with cardiac involvement. *Ann Neurol* 39:363, 1996.

VAN DER KOOI AJ, VAN MEEGAN M, LEDDERHOF TM, et al: Genetic localization of a newly recognized autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy with cardiac involvement (LGMD 1B) to chromosome 1q11-21. *Am J Hum Genet* 60:891, 1997.

VASSELLA F, MUMENTHALER M, ROSSI E, et al: Congenital muscular dystrophy. *Dtsch Z Nervenheilkd* 190:349, 1967.

VICTOR M, HAYES R, ADAMS RD: Oculopharyngeal muscular dystrophy: A familial disease of late life characterized by dysphagia and progressive ptosis of the eyelids. *N Engl J Med* 267:1267, 1962.

VIGNOS PJ: Physical models of rehabilitation in neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 6:323, 1983.

WALTER MC, LOCHMULLER H, REILICH P, et al: Creatine monohydrate in muscular dystrophies. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology* 54:1848, 2000.

WALTON JN, KARPATI G, HILTON-JONES D (eds): *Disorders of Voluntary Muscle*, 6th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994.

WALTON JN, NATTRASS FS: On the classification, natural history and treatment of myopathies. *Brain* 77:169, 1954.

WELANDER L: Myopathia distalis tarda hereditaria. *Acta Med Scand* 141 (suppl 265):1, 1951.

WILHELMSEN KC, BLAKE DM, LYNCH T, et al: Chromosome 12-linked autosomal dominant scapuloperoneal muscular dystrophy. *Ann Neurol* 39:507, 1996.

WOHLFART G, FEX J, ELIASSON S: Hereditary proximal spinal muscle atrophy simulating progressive muscular dystrophy. *Acta Psychiatr Neurol* 30:395, 1955.

CAPÍTULO 51

MIOPATÍAS METABÓLICAS Y TÓXICAS

Se reconocen tres clases de enfermedad metabólica del músculo: en una de ellas el trastorno muscular puede investigarse hasta el descubrimiento de una anomalía metabólica primaria, o hereditaria; en otra la miopatía es secundaria a un trastorno en la función endocrina, es decir, a una enfermedad de tiroides, paratiroides, hipófisis o glándula suprarrenal, y un tercer grupo se debe a una gran variedad de medicamentos miotóxicos y otros agentes químicos. Los trastornos de los últimos dos grupos son hasta cierto punto frecuentes y lo más probable es que lleguen primero a la atención del internista más que a la del neurólogo.

Las miopatías metabólicas hereditarias tienen interés especial porque revelan ciertos aspectos de la química compleja de las fibras musculares. De hecho cada año se hace la luz sobre alguna nueva enzimopatía muscular producida de manera genética. Como consecuencia, cierto número de enfermedades que antes se clasificaban como distróficas o degenerativas se añaden en forma consistente a la lista cada vez más larga de miopatías metabólicas. En la actualidad son tantas que sólo las formas más representativas pueden presentarse en una obra de neurología. Es posible encontrar descripciones completas respecto a este campo en la sección de trastornos metabólicos de la obra *Myology* de Engel y Franzini-Armstrong (eds.) y en el capítulo de DiMauro y colaboradores del *Handbook of Clinical Neurology*.

TRASTORNOS METABÓLICOS PRIMARIOS DEL MÚSCULO

La energía química para la contracción muscular se deriva de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) hasta difosfato de adenosina (ADP); el ATP se restaura por acción combinada de la fosfocreatina y el ADP. Estas reacciones tienen importancia particular durante el ejercicio breve de gran intensidad. En los periodos de actividad muscular prolongada la refosforilación requiere disponibilidad de carbohidratos, ácidos grasos y cetonas, que se catabolizan en las mitocondrias. El glucógeno es la fuente sarcoplásmica principal de carbohidratos, pero la glucosa sanguínea (que se produce por el catabolismo del glucógeno hepático) se desplaza también con libertad hacia el interior y el exterior de las células musculares según se requiere durante el ejercicio sostenido. Los ácidos grasos de la sangre, que se derivan sobre todo del tejido adiposo y las reservas intracelulares de lípidos, constituyen la fuente principal de energía. Los carbohidratos se metabolizan durante las etapas aerobia y anaerobia del metabolismo, y los ácidos grasos sólo de manera aerobia.

En promedio, el músculo en reposo obtiene alrededor de 70% de su energía de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga. Como se mencionó, las circunstancias durante el ejercicio son algo diferentes. En un lapso breve de ejercicio intenso el músculo utiliza carbohidratos provenientes de reservas de glucógeno; la enzima miofosforilasa estimula el metabolismo del glucógeno. Durante el ejercicio aerobio más prolongado la sangre fluye hacia el músculo e incrementa la disponibilidad de glucosa y ácidos grasos. Al principio la fuente principal de energía es la glucosa; más tarde, al agotarse las reservas de glucógeno, la energía se deriva de la oxidación de los ácidos grasos. Por tanto la insuficiencia muscular durante cierta etapa del ejercicio es un aspecto pronóstico del tipo de falla energética. La concentración sanguínea creciente de hidroxibutirato beta refleja la oxidación incrementada de los ácidos grasos y el aumento del lactato sanguíneo refleja el metabolismo anaerobio de la glucosa. Los mecanismos oxidativos del citocromo son esenciales en el metabolismo muscular tanto aerobio como anaerobio; estos mecanismos se estudian en el capítulo 37, en relación con las enfermedades mitocondriales, y aquí sólo se hace una breve referencia a este fenómeno.

Con base en las observaciones mencionadas cabe concluir que la eficiencia y el rendimiento del músculo dependen de una provisión constante de glucógeno, glucosa y ácidos grasos, y de las enzimas que participan en su metabolismo. Las alteraciones bioquímicas en su metabolismo originan una gran variedad de trastornos musculares, los más importantes de los cuales se describen en las siguientes páginas.

Miopatías por almacenamiento de glucógeno

En 1929, von Gierke describió la acumulación anormal de glucógeno en el hígado y el riñón; poco después (1932) Pompe informó un trastorno semejante que afectaba los músculos cardiaco y esquelético. Las contribuciones de mayor importancia a los conocimientos del metabolismo del glucógeno las hicieron McArdle, Cori y Cori, y Hers, quien descubrió la deficiencia de la maltasa ácida en la enfermedad de Pompe y enunció el concepto de las enfermedades lisosómicas innatas (véase cap. 37). Desde entonces se identifican muchas deficiencias enzimáticas no lisosómicas y constituyen la base de la clasificación que se presenta en el cuadro 51-1. Estas deficiencias enzimáticas alteran el metabolismo de muchas células pero en especial las del hígado, el corazón y el músculo esquelético. En cerca de la mitad de los individuos afectados la principal manifestación de la enfermedad es un síndrome miopático progresivo o intermitente. Es un hecho curioso que, con excepción de la rara deficiencia de cinasa de fosfoglicerato (herencia recesiva ligada a X), *todas las glucogenosis se heredan como rasgos autosómicos recesivos*. Las más impresionantes y comunes de estas enfermedades del almacenamiento del glucógeno desde el punto de vista del neurólogo clínico son la deficiencia de 1,4-glucosidasa (maltasa ácida) y la de miofosforilasa.

Deficiencia de maltasa ácida (glucogenosis del tipo II; enfermedad de Pompe y trastornos relacionados) Una deficiencia de esta enzima toma tres formas clínicas, de las que la primera (la enfermedad de Pompe) es la más maligna. Ésta se desarrolla durante la lactancia, entre los dos y los seis meses de edad; la disnea y la cianosis llaman la atención sobre el incremento de tamaño del corazón y también el hígado puede estar crecido. Los músculos esqueléticos se encuentran débiles e hipotónicos, aunque quizá también su tamaño esté aumentado. Asimismo es posible que la lengua esté crecida, lo que confiere al lactante un aspecto cretinoide. Aunque frecuente, la hepatomegalia no es pronunciada. En casos excepcionales el corazón tiene un tamaño hasta cierto punto normal y el sistema nervioso central y los músculos llevan toda la carga del trastorno. El cuadro clínico es similar a la atrofia muscular infantil (enfermedad de Werdnig-Hoffmann) y, para agregar dificultad al establecimiento del diagnóstico diferencial, en ocasiones se observan fasciculaciones. La enfermedad progresa con rapidez y culmina con la muerte en unos cuantos meses. El EMG muestra cambios miopáticos, pero puede haber potenciales de fibrilación, actividad de inserción incrementada y seudomiotonía. Grandes cantidades de glucógeno se acumulan en

el tejido muscular, el corazón, el hígado y las neuronas de la médula espinal y el encéfalo. Todos los tejidos carecen de glucosidasa alfa (maltasa ácida). El gen que codifica para la maltasa ácida se localizó en la porción distal del brazo largo del cromosoma 17 (17q23).

La segunda forma (de la infancia) inicia durante el segundo año de la vida con retraso de la bipedestación y debilidad de las cinturas escapular y pélvica, y de los músculos del tronco que progresa con lentitud. La marcha sobre los dedos de los pies, la marcha de pato, el aumento de tamaño de los músculos de la pantorrilla y la lordosis lumbar recuerdan la distrofia de Duchenne. La cardiomiopatía es excepcional. La hepatomegalia es menos frecuente que en la forma infantil y el retraso mental sólo estuvo presente en 2 de 18 casos informados por DiMauro y colaboradores. La muerte sobreviene entre los 3 y los 24 años de edad, por lo general a causa de insuficiencia ventilatoria.

En la tercera forma, o del adulto, se advierte una miopatía troncal y proximal de extremidades más benigna. La debilidad evoluciona con lentitud en el curso de años y el sujeto suele morir como consecuencia de debilidad de los músculos respiratorios. A veces la única debilidad intensa se localiza en el diafragma, como en el paciente descrito por Sivak y colaboradores, de tal forma que la deficiencia de maltasa ácida del adulto termina por formar parte de un grupo selecto de trastornos neuromusculares cuya manifestación inicial puede ser la comentada (junto con enfermedad de motoneurona, miopatía de cilindros de nemalina y miastenia grave). El hígado y el corazón no están aumentados de tamaño. La concentración de cinasa de creatina (CK) se incrementa, como en todas las formas de la enfermedad. La EMG describe diversas anomalías como potenciales breves de las unidades motoras, potenciales de fibrilación, ondas positivas, descargas extrañas de alta frecuencia y descargas miotónicas ocasionales (sin evidencias clínicas de miotonía). La enfermedad debe distinguirse de otras polimiopatías crónicas del adulto como la polimiositis y las miopatías endocrinas, así como de la enfermedad de la motoneurona.

Salvo el incremento de los niveles de las enzimas CK y aldolasa provenientes de músculo, los estudios hematológicos son normales. El diagnóstico en todas las formas de deficiencia de maltasa ácida se confirma fácilmente mediante biopsia de músculo. El sarcoplasma está vacuolado y la mayor parte de vacuolas contiene un material digerible con diastasa que se tiñe con el ácido peryódico de Schiff (PAS); también hay una tinción intensa que revela la presencia de la fosfatasa ácida. Las partículas de glucógeno están en cúmulos; la microscopia electrónica revela que algunos de ellos ocupan vesículas lisosómicas (es decir, es una enfermedad de depósito lisosómico) en tanto que otros están libres. Las miofibrillas están rotas, y algunas fibras musculares se degeneran. La acumulación de glucógeno es más intensa en las fibras de tipo 1. Como se señaló, en la forma infantil más grave de deficiencia de maltasa ácida, el músculo cardiaco y las grandes neuronas de la médula espinal y el tallo encefálico también pueden acumular glucógeno y degenerarse. Es posible que la diferencia de intensidad entre las formas de los niños y de los adultos dependa de lo completo de la deficiencia de la enzima, pero quizá también intervengan otros factores porque en la misma familia a veces se observan más de uno de los tres tipos.

Tratamiento El adulto con amenaza de insuficiencia respiratoria debe observarse con frecuencia mediante mediciones de la capacidad vital y de los gases sanguíneos. Umpleby y colaboradores informaron que la dieta baja en carbohidratos y rica en proteínas puede ser benéfica en estos casos. Algunos de los pacientes de los autores murieron de manera inesperada durante el sueño. El apoyo respiratorio (cama mecedora, presión positiva por vía nasal y coraza respiratoria) puede prolongar la vida. Se investiga la reposición enzimática en el tratamiento de la enfermedad de Pompe. Se inyecta por vía intravenosa glucosidasa alfa ácida obtenida por bioingeniería y los resultados iniciales son promisorios.

Deficiencia de miofosforilasa (glucogenosis del tipo V, enfermedad de McArdle) y deficiencia de fosfofructocinasa (glucogenosis del tipo VII; enfermedad de Tarui) Estos trastornos se consideran en conjunto porque son clínicamente idénticos y ambos se expresan mediante el desarrollo de calambres musculares (en realidad verdaderas contracturas, pág. 1194) como reacción al ejercicio, aspecto que los distingue de las otras glucogenosis. En ambas enfermedades el niño, el adolescente o el adulto por lo demás normales empiezan a quejarse de debilidad y rigidez, y a veces dolor, al emplear las extremidades. La contracción y la relajación musculares son normales cuando el individuo se halla en reposo, pero el ejercicio agotador, ya sea isométrico (levantamiento de objetos pesados) o dinámico (subir escaleras o caminar cuesta arriba), hace que los músculos se acorten (contractura) puesto que son incapaces de relajarse. Los episodios de mioglobinuria son frecuentes después de ejercicio intenso y pueden ocasionar insuficiencia renal. Con la actividad ligera sostenida el paciente experimenta fatiga y debilidad progresivas, que disminuyen luego de hacer una pausa breve. A continuación el individuo puede reasumir sus actividades al ritmo original (fenómeno del "segundo aire").

Durante la etapa de segundo aire el paciente afronta sus síntomas con un gasto cardiaco incrementado y mediante la sustitución de los ácidos grasos libres y la glucosa sanguínea por glucógeno muscular (Braakhekke y col.).

La anomalía primaria en la enfermedad de *McArdle* es una deficiencia de miofosforilasa, que impide la conversión de glucógeno en glucosa-6-fosfato. La deficiencia de fosfofructocinasa (*enfermedad de Tarui*) interfiere con la conversión de glucosa-6-fosfato en glucosa-1-fosfato; en el último trastorno el defecto se presenta también en los eritrocitos (Layzer y col.). El gen de la miofosforilasa se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13) y el análisis del DNA de los leucocitos del paciente puede emplearse para el diagnóstico. La subunidad muscular (M) de la proteína fosfofructocinasa en la enfermedad de Tauri se localiza en un defecto génico sobre el cromosoma 1. Este defecto predomina en los varones judíos Ashkenazis.

Se conocen variantes clínicas de estos trastornos. Algunos pacientes, sin síntomas previos de calambres o mioglobinuria, experimentan debilidad progresiva de los músculos de las extremidades en el sexto o el séptimo decenios de la vida. Uno de estos individuos llegó a la consulta de los autores a causa de concentraciones elevadas de manera crónica de CK y calambres musculares leves luego de subir escaleras. En otros casos la debilidad rápidamente progresiva se manifestó durante la infancia, con muerte temprana por insuficiencia respiratoria. Estas formas poco frecuentes no se relacionan en forma directa con la gravedad de las deficiencias enzimáticas.

En estos trastornos los músculos contraídos, a diferencia de los que experimentan otros espasmos involuntarios, ya no consumen energía y son más o menos silenciosos desde el punto de vista eléctrico (es decir, no se registra actividad eléctrica del músculo en contracción máxima durante los calambres inducidos por el ejercicio isquémico); más aún, no producen ácido láctico. Dicho estado acortado se conoce como *contractura farmacológica*. La isquemia contribuye a este trastorno al negar la glucosa al músculo, que no puede funcionar en forma adecuada a partir de los ácidos grasos y de otros sustratos que no son glucosa. Estos aspectos constituyen la base de la *prueba de ejercicio isquémico del antebrazo*, que si se efectúa con cuidado tiene utilidad en el diagnóstico tanto de la enfermedad de McArdle como de la de Tarui. Se instala un catéter permanente en una vena antecubital y se obtiene una muestra de sangre de referencia. Un manguito de esfigmomanómetro colocado por arriba del codo se insufla hasta exceder la presión arterial. Luego de 1 min de ejercicio vigoroso con la mano (30 aberturas y cierres de la mano contra un ergómetro) se obtienen muestras de sangre a los minutos 1 y 3. Los individuos normales muestran un incremento de tres a cinco veces del lactato sanguíneo. En los pacientes con enfermedades de McArdle o de Tarui el lactato no se incrementa. Se informa que este procedimiento puede producir rabdomiólisis localizada (Meinck y col.), por lo que Griggs y colaboradores recomiendan que la prueba se efectúe *sin* manguito de

Cuadro 51-1
Glucogenosis que afectan el músculo esquelético[a]

TIPO DE GLUCOGENOSIS (NOMBRE PROPIO)	ENZIMA DEFECTUOSA	INICIO DE LA ENFERMEDAD[b]	HIPOTONÍA	INTOLERANCIA AL EJERCICIO (MIALGIAS, CALAMBRES, RIGIDEZ, ± MIOGLOBINURIA)	FATIGA TEMPRANA Y SEGUNDO AIRE	MIOPATÍA ± ATROFIA	DEBILIDAD MUSCULAR RESPIRATORIA GRAVE	CONTRACTURAS
II (de Pompe)	Maltasa ácida	L	+			+	+	
II	Maltasa ácida	I				+	+	
II	Maltasa ácida	A				+	+	
III (de Cori-Forbes)	Desramificadora	I, A	+			+		+
IV (de Andersen)	Ramificadora	L, I	+			+		+
V (de McArdle)	Miofosforilasa	I, Ad, A		+	+	+		+
VII (de Tarui)	Fosfofructocinasa	I-A		+	+	+		+
VIII	Cinasa de fosforilasa B	L, I, Ad, A	+	+		+		
IX	Cinasa de fosfoglicerato	L, I-A		+		+		
X	Mutasa de fosfoglicerato	A		+				
XI	Deshidrogenasa láctica	Ad-A		+	+			

[a] Todos los tipos; CK elevada; EMG miopático, con aumento de la irritabilidad y miotonía.

[b] L, lactancia; I, infancia; Ad, adolescencia; A, edad adulta.

Características adicionales (no se mencionan antes): dificultades para alimentarse, II Pompe; retraso del crecimiento, III; anomalías neurológicas, II Pompe, IX; convulsiones, VIII, IX; crisis de hipoglucemia, III; ictericia, VII, IX; cirrosis, IV; eritema exfoliativo generalizado, XI; consistencia firme del músculo, II Pompe; aminotransferasa de aspartato y de deshidrogenasa láctica en suero elevadas, II; bilirrubina sérica elevada, VII, IX; insuficiencia de la LDH para elevarse en proporción con el incremento de CK, XI; hipoglucemia en ayunas, III; anemia hemolítica y reticulocitosis, VII, IX; hemoglobinuria, IX; incremento excesivo en los piruvatos séricos durante la prueba de ejercicio isquémico, XI.

presión arterial. Los problemas con la uniformidad para realizar la prueba y el procesamiento de las muestras de sangre en busca del lactato limitan su validez a menos que la practique personal experimentado en laboratorios también con experiencia. El diagnóstico definitivo depende de las tinciones histoquímicas de la biopsia muscular, que revelan ausencia de actividad de la fosforilasa (en la enfermedad de McArdle) o de actividad de la fosfofructocinasa (en la enfermedad de Tarui).

Tratamiento El tratamiento principal incluye la disminución planeada y la intermitencia de la actividad física. Según Vissing y Haller, la ingestión de 75 g de sacarosa en una bebida mejora en lapsos breves la tolerancia al ejercicio y ellos proponen que la rabdomiólisis inducida por ejercicio puede evitarse con la ingestión oportuna de dicha bebida. También se dice que la fructosa y la creatina ingeridas son útiles en algunos pacientes, pero los resultados publicados no son tan impresionantes como lo son con la sacarosa. También se informa mejoría después de la administración de glucagon (Kono y col.) y tras instituir una dieta rica en proteínas (Slonim y Goans), pero estos efectos no son sostenidos.

Otras formas de glucogenosis (véase cuadro 51-1) De los tipos restantes de enfermedad por almacenamiento del glucógeno, el tipo III *(deficiencia de enzima desramificadora; enfermedad de Cori-Forbes)* afecta el músculo, pero no de manera consistente. La forma de la infancia se caracteriza sobre todo por una hepatopatía benigna, que a veces se acompaña de disminución de la fuerza y el tono musculares. Una forma del adulto que inicia en el tercero y el cuarto decenios de la vida se manifiesta con miopatía proximal y distal. La enfermedad progresa con lentitud y puede relacionarse con agotamiento de los músculos de la pierna y la mano. En la serie publicada por DiMauro y colaboradores varios de los pacientes que desarrollaron debilidad durante la vida adulta se quejaban de fatiga rápida y mialgias, que ocurrían con el esfuerzo desde una edad temprana. Las concentraciones séricas de CK estaban elevadas y el EMG mostró un cuadro miopático así como aumento de

ORGANOMEGALIA	MIOGLOBINURIA	PRUEBA DEL EJERCICIO ISQUÉMICO POSITIVA	CÉLULAS DEFICIENTES EN ENZIMAS PARA LA PRUEBA	VACUOLAS DE LA MEMBRANA REVESTIDAS POR GLUCÓGENO	AUMENTO DEL GLUCÓGENO EN EL SUBSARCOLEMA Y LAS ÁREAS INTERMIOFIBRILARES	FOSFATASA ÁCIDA INTRAVACUOLAR Y EXTRAVACUOLAR	DEPÓSITOS DE AMILOPECTINA	HISTOQUÍMICA
+			Músculo, leucocitos, vellosidades coriónicas, líquido amniótico	+	+	+		
			Músculo	+	+	+		
			Músculo	+	+	+		
±	+		Músculo, leucocitos, fibroblastos		+			
+			Músculo, leucocitos, fibroblastos, líquido amniótico		+	+	+	
	+	+	Músculo, leucocitos		+			Ausencia de miofosforilasa
	+	+	Músculo, eritrocitos		+		+	Ausencia de fosfofructocinasa
+	+	+	Músculo		+			
+	+	+	Músculo, eritrocitos		±			
	+	+	Músculo		+			
	+	+	Músculo		+			

la actividad de inserción, descargas seudomiotónicas y potenciales de fibrilación. En la forma del adulto rara vez también se acumula glucógeno en los nervios periféricos, lo que origina síntomas leves de polineuropatía. El defecto enzimático consiste en deficiencia de amilo-1,6-glucosidasa.

El trastorno del músculo esquelético es mucho menos prominente en la glucogenosis del tipo IV (*deficiencia de enzima ramificadora* o *enfermedad de Andersen*). Ésta es una enfermedad rápidamente progresiva de la lactancia y el principio de la infancia, que se caracteriza por cirrosis e insuficiencia hepática crónica, por lo general con fallecimiento del paciente entre el segundo y el tercer años de la vida. La hepatomegalia que se debe a acumulación de un polisacárido anormal es un hallazgo universal. Con menor regularidad ocurren debilidad y atrofia, hipotonía y contracturas musculares, y suelen quedar ocultas por la hepatopatía. La piedra angular del diagnóstico de esta miopatía es la presencia de gránulos de polisacáridos basófilos muy positivos a la coloración PAS en la piel y el músculo.

Las glucogenosis no lisosómicas restantes (tipos VIII a XI) sólo necesitan mencionarse con brevedad. Todas son raras y heterogéneas desde el punto de vista clínico y la miopatía —caracterizada por intolerancia al ejercicio, calambres, mioglobinuria, elevación de las concentraciones de CK y en ocasiones insuficiencia renal— se observa sólo en una proporción pequeña de ellas. La deficiencia de cinasa de fosfoglicerato (glucogenosis del tipo IX) difiere en que se hereda como rasgo recesivo ligado al sexo. El gen defectuoso se localiza en el cromosoma Xq13. Otras características que distinguen esta glucogenosis de las demás son anemia hemolítica —que se manifiesta poco después del nacimiento—, retraso mental, convulsiones y temblor. Las características miopáticas de las glucogenosis lisosómicas y no lisosómicas se listan en el cuadro 51-1. Pueden encontrarse descripciones detalladas de estos trastornos en las monografías de Griggs y colaboradores, y de Engel y Franzini-Armstrong (capítulos de DiMauro y Tsujino y de Engel y Hirschhorn).

Trastornos del metabolismo de los lípidos que afectan el músculo

Aunque desde hace mucho se sabe que los lípidos son una fuente muy importante de energía para el metabolismo muscular (junto con la glucosa), fue hasta 1970 cuando W. K. Engel y otros informaron el almacenamiento anormal de lípidos en las fibras musculares, atribuible a un defecto de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Los sujetos de su informe eran hermanas gemelas que experimentaban calambres musculares intermitentes acompañados de mioglobinuria después del ejercicio vigoroso. A. G. Engel y Angelini describieron en 1973 el caso de una mujer joven con miopatía progresiva, almacenamiento de lípidos sobre todo en las fibras musculares del tipo 1 y deficiencia de carnitina

muscular, un cofactor necesario para la oxidación de los ácidos grasos. Desde esa época las técnicas bioquímicas especializadas incrementaron de manera notable el estudio del metabolismo de los ácidos grasos y la identificación de muchos de los defectos primarios.

Bioquímica del metabolismo de los ácidos grasos La carnitina (beta-hidroxi-gamma-*N*-trimetilamino-butirato), que se deriva de la lisina y la metionina, desempeña una función de importancia central en el metabolismo de los ácidos grasos. Cerca de 75% de la carnitina proviene de fuentes dietéticas (carnes rojas y productos lácteos); la proporción restante se sintetiza en el hígado y el riñón. Casi toda la carnitina del cuerpo se almacena en el músculo, en el que tiene dos funciones principales: 1) transportar las acil-CoA de los ácidos grasos de cadenas largas del compartimiento del citosol de la fibra muscular hacia las mitocondrias, donde se someten a oxidación beta, y 2) prevenir la acumulación intramitocondriásica de las acil-CoA, con lo que protegen la célula contra los efectos desestabilizadores de la membrana de estas sustancias.

A fin de oxidarse, los ácidos grasos de cadena larga experimentan una serie de transformaciones bioquímicas. Primero activan los ésteres correspondientes de la acil-CoA mediante la sintetasa de acil-CoA, que se localiza en la membrana mitocondriásica exterior. Como la membrana mitocondriásica interior es impermeable a los ésteres de acil-CoA, éstos se transfieren a las mitocondrias como ésteres de acilcarnitina. Esto se debe a la acción de la palmitoiltransferasa I de la carnitina (CPT I), que se localiza también sobre la membrana mitocondriásica exterior. Una segunda palmitoiltransferasa de la carnitina (CPT II) fija la superficie interior de la membrana mitocondriásica interior, que reconvierte las acilcarnitinas en acil-CoA grasas, que experimentan oxidación beta dentro de la matriz mitocondriásica. Las etapas del transporte de los ácidos grasos de cadena larga hacia la matriz mitocondriásica (ciclo de la carnitina) se describen en detalle en las revisiones de DiMauro y colaboradores, de DiDonato, y de Roe y Coates. Las isoformas de la palmitiltransferasa de carnitina tienen una participación importante en este proceso en las membranas interna y externa de la mitocondria.

Aspectos clínicos del trastorno del metabolismo de los ácidos grasos A pesar de las muchas anomalías bioquímicas que se definen en las vías metabólicas de los ácidos grasos, en esencia son tres los patrones clínicos mediante los cuales se expresan estos defectos:

1. Una constelación de síntomas que se conoce como síndrome *encefalopático* que inicia durante la lactancia o el principio de la infancia. Su primera manifestación puede ser muerte repentina (síndrome de muerte repentina del lactante, o SMRL) o vómitos, letargo y coma, hepatomegalia, cardiomegalia, debilidad muscular e hipoglucemia hipocetósica, con hiperamonemia, es decir, un síndrome similar al de Reye. Es indudable que los casos de este síndrome no se reconocen como anomalías del metabolismo de los ácidos grasos sino que se designan de manera incorrecta como síndrome de Reye o SMRL. Éstos se estudian en el capítulo 37.
2. Un segundo síndrome (*miopático*) se manifiesta en la parte tardía de la lactancia, la infancia o la vida adulta y adopta la forma de miopatía progresiva, con cardiomiopatía o sin ella. La miopatía puede ocurrir después de una crisis de hipoglucemia hipocetósica o desarrollarse *de novo*.
3. El tercer síndrome es el que suele iniciar durante el segundo decenio de la vida. Lo induce un periodo sostenido de actividad física o ayuno y se caracteriza por episodios repetidos de *rabdomiólisis* con o sin mioglobinuria.

Los que se resumen a continuación son los principales trastornos del metabolismo de ácidos grasos que afectan el músculo de fibra estriada; todos son raros pero interesantes.

Deficiencia primaria sistémica de carnitina A la fecha ésta es la única forma de deficiencia de carnitina que puede considerarse primaria. Sus principales aspectos clínicos son miopatía y cardiomiopatía progresivas del almacenamiento de lípidos, a veces relacionadas con los signos de hipoglucemia hipocetósica. No hay aciduria dicarboxílica, lo que la distingue de los defectos secundarios de la oxidación beta, en todos los cuales la aciduria dicarboxílica está presente. La cardiomiopatía, que es mortal si no se trata, responde de modo notable a la administración oral de 2 a 6 g/día de L-carnitina. Este trastorno se hereda como rasgo autosómico recesivo. Estas familias a menudo tienen antecedentes de muerte repentina inexplicable en los hermanos, por lo que la identificación oportuna de los niños afectados resulta esencial.

Deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina (CPT) Esta enfermedad se hereda como rasgo autosómico dominante. El gen que codifica la CPT se localiza en el cromosoma 1q12. Los tipos de deficiencia de CPT son tres y se refieren como tipos I, IIA y IIB. El tipo I es el más frecuente. Afecta sobre todo a los varones, a partir del segundo decenio de la vida. El ejercicio sostenido (aunque no siempre intenso) precipita ataques de mialgia, calambres y debilidad muscular, “endurecimiento” y rigidez, y los periodos prolongados de ayuno lo hacen menos a menudo. La fiebre, la anestesia, los fármacos, la tensión emocional y el frío son efectos precipitantes raros. La frecuencia de los ataques varía mucho. Suelen acompañarse de mioglobinuria y cerca de una cuarta parte de los casos experimenta insuficiencia renal (DiMauro y col.). El reposo no suprime los ataques y, una vez que inician, no hay fenómeno de segundo aire. No se observan signos de advertencia de un ataque inminente. Cualquier grupo muscular puede afectarse. La persistencia de la debilidad después de los ataques es rara. Las concentraciones séricas de CK se incrementan mucho no sólo durante los ataques de mioglobinuria, sino también después del ejercicio enérgico sin mioglobinuria. La forma leve es más probable que se presente en las mujeres.

En la deficiencia de tipo I ocurre necrosis de las fibras musculares, en particular las del tipo I, durante los ataques, seguida de regeneración. El músculo es normal entre los ataques. En el trastorno del tipo IIA se acumulan cuerpos lípidos en el hígado y en el del tipo IIB el exceso de lípidos se detecta en el corazón, el hígado, los riñones y el músculo esquelético.

La CPT es indetectable durante los ataques o se encuentra muy reducida en el músculo. La aciduria dicarboxílica está ausente. Están disponibles pruebas para medir las CPT I y II en los linfocitos circulantes y los fibroblastos cultivados.

Tratamiento No se cuenta con tratamiento específico salvo el que se dirige contra la mioglobinuria y sus complicaciones renales. Una dieta abundante en carbohidratos y baja en grasa, y la ingesta de comidas frecuentes y carbohidratos adicionales antes del ejercicio y durante el mismo al parecer reducen el número de ataques. Es necesario instruir a los pacientes respecto a los riesgos del ejercicio prolongado y la omisión de comidas.

Deficiencia secundaria sistémica de carnitina A veces se debe a privación dietética grave o trastorno de las funciones hepática y renal. Estos casos se observan en pacientes con enfermedades alcohólico-nutricionales y kwashiorkor, en lactantes prematuros que reciben nutrición parenteral, en pacientes con insuficiencia renal crónica que se someten a diálisis y rara vez como complicación del tratamiento con valproato. Sin embargo, la mayor parte de los casos de deficiencia general de carnitina es resultado de defectos de la oxidación beta que se describen a continuación.

Otras miopatías raras por lípidos

Defectos de la oxidación beta Rara vez estos defectos afectan el músculo solo o en especial. Casi siempre otras características de trastornos del metabolismo de los ácidos grasos —hepatopatía, hipoglucemia hipocetósica, síndrome similar al de Reye, SMRL, etc.— están presentes en cierta combinación. Todos los defectos oxidativos beta se caracterizan por aciduria dicarboxílica. El ácido o los ácidos anormales se determinan mediante análisis de sangre y orina; la identificación de la deficiencia enzimática específica requiere análisis tisular (homogeneizados de hígado y músculo, fibroblastos cultivados). Al momento de escribir este capítulo se habían descrito no menos de ocho defectos específicos de la oxidación beta que afectan el músculo; se discuten a continuación.

Deficiencia de translocasa de acilcarnitina y carnitina Este trastorno causa debilidad muscular, cardiomiopatía, hipoglucemia hipocetósica e hiperamonemia, que se desarrollan al principio de la lactancia, con el fallecimiento del lactante durante el primer mes de vida.

Deficiencia de deshidrogenasa de cadena larga de acil-CoA (DCLA) La presentación ocurre en la lactancia, con crisis recurrentes de coma hipoglucémico en ayunas, debilidad muscular y mioglobinuria, y en ocasiones muerte repentina. Los sobrevivientes pueden desarrollar una miopatía progresiva. La administración de carnitina mejora el trastorno cardiaco y previene los ataques metabólicos.

Deficiencia de deshidrogenasa de cadena mediana de acil-CoA (DCMA) Es una causa de SMRL y del síndrome similar al de Reye. Cerca de la mitad de los sobrevivientes experimenta una miopatía por almacenamiento de lípidos durante la infancia o la edad adulta. El gen anormal se localiza en el cromosoma 1p31. La administración oral de L-carnitina puede tener utilidad terapéutica.

Deficiencia de deshidrogenasa de cadena corta de acil-CoA (DCCA) Esta miopatía con distribución en las cinturas escapular y pélvica puede hacer su aparición inicial en niños mayores y en adultos o después de crisis de trastornos metabólicos de la lactancia.

Deficiencia de deshidrogenasa de cadena larga de hidroxiacil-CoA (DHA) Esta enfermedad de la lactancia se caracteriza por crisis de síndrome similar al de Reye, hipoglucemia hipocetósica, miopatía por almacenamiento de lípidos, cardiomiopatía y en ocasiones muerte repentina.

Deficiencia de deshidrogenasa de cadena corta de hidroxil-CoA (DCCHA) Se presenta como una crisis de la enfermedad descrita antes (DHA), pero inicia durante la adolescencia. Los ataques recurrentes pueden acompañarse de mioglobinuria.

Deficiencia de deshidrogenasa múltiple de la acil-CoA (DDMA); aciduria glutárica tipo II (AG II) Algunos de estos casos se deben a deficiencia de flavoproteína de transferencia de electrones (FTE) y otros a deficiencia de flavoproteína de transferencia de electrones-oxidorreductasa de la coenzima Q (FTE-QO). En la forma más grave de DDMA los lactantes nacen prematuramente y muchos fallecen durante la primera semana de vida; además de las anomalías metabólicas comunes se presentan defectos congénitos múltiples y un olor característico a "pies sudados". En los casos menos graves no se encuentran anomalías congénitas. En la forma menos grave de todas, el inicio puede ocurrir durante la parte tardía de la lactancia (con crisis de trastorno metabólico) o durante la infancia o la vida adulta (con una miopatía por almacenamiento de lípidos y deficiencia de carnitina sérica y muscular). El hallazgo de grandes cantidades de ácido glutárico en el líquido amniótico sugiere el diagnóstico prenatal de AG II. La riboflavina oral (100 a 300 mg/día) puede ser útil en las formas más leves de la enfermedad.

Deficiencia de coenzima Q10 muscular Este trastorno se presenta como una miopatía de almacenamiento de lípidos de progreso lento desde el principio de la infancia. El defecto básico está en la coenzima Q10 en la cadena respiratoria de las mitocondrias musculares. La administración de coenzima 10 mejora la miopatía.

Enfermedad del almacenamiento de triglicéridos de sistemas múltiples (enfermedad de Chanarin) Esta anomalía del metabolismo de los lípidos es diferente a los defectos de la oxidación beta. Una miopatía progresiva se combina con ictiosis y manifestaciones neurológicas, como retraso del desarrollo, ataxia, pérdida neurosensitiva de la audición y microcefalia. El material lípido se almacena en el músculo como gotitas de triglicéridos que son no lisosómicas y no están ligadas a la membrana.

MIOPATÍAS MITOCONDRIÁSICAS

En el capítulo 37 se estudiaron los aspectos genéticos de las enfermedades mitocondriásicas y de los síndromes clínicos diversos y sobrepuestos que constituyen esta categoría, entre ellos los miopáticos. El signo histológico llamado *fibras rojas rasgadas* refleja los cambios mitocondriásicos de esta clase de enfermedades y es común en muchos de ellos, incluso sin síntomas manifiestos de la afección muscular.

MIOPATÍAS ENDOCRINAS

Miopatías tiroideas

Varias enfermedades miopáticas se relacionan con alteraciones de la función tiroidea: 1) miopatía tirotóxica crónica, 2) oftalmoplejía exoftálmica (oftalmopatía infiltrativa), 3) miastenia grave relacionada con tirotoxicosis, 4) parálisis periódica vinculada con tirotoxicosis y 5) hipertrofia muscular y contracción y relajación musculares lentas acompañadas de mixedema y cretinismo. Aunque no son frecuentes, los autores observaron varios ejemplos de estas enfermedades en un solo año en sus hospitales generales.

Miopatía tirotóxica crónica Este trastorno, que Graves y Basedow identificaron por primera vez a principios del siglo XIX, se caracteriza por debilidad progresiva y agotamiento de la musculatura esquelética, que ocurren en conjunción con hipertiroidismo manifiesto u oculto (enmascarado). La enfermedad tiroidea suele ser crónica y el bocio, nodular más que difuso. A menudo se encuentran exoftalmos y otros signos clásicos de hipertiroidismo, aunque no en todos los casos. Esta complicación del hipertiroidismo es más frecuente en la edad madura y los varones son más susceptibles que las mujeres. Se observa cierto grado de miopatía en más de 50% de los pacientes tirotóxicos. El inicio es insidioso y la debilidad progresa durante semanas y meses. El trastorno muscular es más a menudo de grado leve a moderado, pero puede ser tan grave que sugiere atrofia muscular espinal progresiva (enfermedad del sistema motor). Los músculos de la cintura pélvica y de los muslos están más debilitados que otros (paraplejía de Basedow), aunque todos se afectan en cierto grado, aun los músculos bulbares y rara vez los oculares. Sin embargo, los músculos del hombro y de la mano muestran la atrofia más sobresaliente (si bien ésta no es una característica constante). Pueden ocurrir temblor y fasciculaciones durante la contracción, pero los autores aún no observan estas últimas. Los reflejos tendinosos son de viveza promedio o tal vez más vivos que lo normal. Tanto la fase de contracción como la de relajación de los reflejos tendinosos están acortadas, pero el médico no suele detectarlo. Las concentraciones séricas de enzimas musculares no se incrementan e incluso pueden reducirse. Por lo general el EMG es normal, sin potenciales de fibrilación, aunque a veces los potenciales de acción son anormalmente breves o polifásicos. Las biopsias de músculo, salvo por la ligera atrofia de las fibras musculares tanto tipo 1 como tipo 2, y en ocasiones las fibras degenerativas, son normales. La administración de neostigmina carece de efecto. La fuerza y el tamaño de los músculos se restauran en forma gradual cuando la actividad tiroidea se reduce a los niveles normales.

Oftalmoplejía exoftálmica (oftalmopatía de Graves) (pág. 235) Estos términos se refieren a la ocurrencia de debilidad de los músculos extraoculares y exoftalmos en los pacientes con enfermedad de Graves (los músculos pupilares y ciliares siempre están indemnes). El exoftalmos varía en grado, en algunos casos está ausente en la etapa temprana de la enfermedad y no es en sí mismo la causa de la debilidad muscular. A menudo hay dolor orbitario. Tanto el exoftalmos como la debilidad de los músculos extraoculares pueden preceder a los signos de hipertiroidismo, relacionados con los otros signos clásicos de éste (taquicardia, pérdida de peso, temblor), u ocurrir después del tratamiento eficaz del trastorno. Los signos oculares se tornan visibles en el curso de días o semanas. Las parálisis de los músculos extraoculares o exoftalmos pueden ser unilaterales, sobre todo al principio de la enfermedad. Cualquiera de los músculos extraoculares puede afectarse, por lo general uno más que los otros, lo que explica el estrabismo y la diplopía; los rectos inferior y medial o interno son los que se afectan más a menudo, pero también los movimientos oculares hacia arriba suelen estar limitados. El signo típico, aunque no invariable, de retracción palpebral confiere un aspecto de mirada fija. El exoftalmos sutil puede apreciarse al pararse por arriba y detrás del paciente sentado y observando la posición relativa de los párpados y las pestañas. Es posible apreciar edema conjuntival e ingurgitación vascular sobre las inserciones de los músculos rectos medial o interno y lateral o externo al inspeccionar el globo en las posiciones laterales extremas. En casos avanzados las propias inserciones musculares agrandadas pueden detectarse por inspección y palpación. Estos músculos de mayor volumen son identificables en el ultrasonograma, la tomografía por computadora y las imágenes de resonancia magnética orbitarios.

Los exámenes de los músculos oculares a partir de la biopsia y el material de necropsia muestran tejido fibroblástico muy desarrollado, muchas fibras degeneradas e infiltraciones de linfocitos, leucocitos mononucleares y lipocitos; de aquí el término *oftalmopatía infiltrativa*. Estos datos histopatológicos sugieren una enfermedad autoinmunitaria específica, hipótesis que recibe apoyo del hallazgo de anticuerpos séricos que reaccionan con los extractos de músculos oculares (Kodama y col.). Es posible que los anticuerpos ataquen los glucosaminoglucanos de los fibroblastos orbitarios. Se postula también sensibilidad adrenérgica beta de las fibras musculares causada por exceso de hormona tiroidea. Pueden participar otros factores, como tamaño pequeño de las unidades oculomotoras, ausencia de distrofina y contenido rico en mitocondrias. El trastorno a menudo sigue una evolución autolimitada, lo mismo que el exoftalmos, y el tratamiento es difícil de valorar. Desde luego es conveniente conservar un estado eutiroideo (Dresner y Kennerdell).

Tratamiento Las aplicaciones tópicas de agentes de bloqueo adrenérgico (gotas oftálmicas de guanetidina a 5%) y pomada oftálmica previenen la sequedad corneal si el exoftalmos es ligero. El exoftalmos grave, que se caracteriza por edema periorbitario y conjuntival, y la debilidad de los músculos extraoculares pueden controlarse en parte con dosis elevadas de corticoesteroides (cerca de 80 mg de prednisona al día). A causa de los peligros del tratamiento prolongado con corticoesteroides, éste debe reservarse para los pacientes que de otra forma requieren intervención quirúrgica para descomprimir el contenido de la órbita. En diversos casos de esta clase es posible que el paciente reciba tratamiento con corticoesteroides para superar las crisis y evitar los efectos dañinos del exoftalmos extremo y los riesgos de la intervención quirúrgica. El exoftalmos de un grado que amenaza lesionar la córnea o producir ceguera demanda tarsorrafia o descompresión mediante resección del techo de la órbita.

Parálisis tirotóxica periódica Este trastorno se parece a la parálisis familiar periódica (págs. 1270 y 1272) y consiste en ataques de debilidad leve a grave de los músculos del tronco y las extremidades; por lo general los músculos craneales están indemnes. La debilidad se desarrolla durante un periodo de unos cuantos minutos u horas y dura parte de un día o más. En algunas series de pacientes con parálisis periódica hasta la mitad de los individuos había tenido hipertiroidismo y muchos de ellos eran varones de origen asiático. A diferencia de la forma hipopotasémica típica, la parálisis tirotóxica periódica no es un trastorno familiar y su inicio suele ocurrir al principio de la edad adulta. En la mayor parte de los casos tirotóxicos las concentraciones séricas de potasio son bajas durante los ataques de debilidad y la administración de 100 a 200 mg de cloruro de potasio los interrumpe. El propranolol, 160 mg al día repartidos en varias tomas, es útil para prevenir los ataques. El tratamiento eficaz del hipertiroidismo suprime los ataques periódicos de debilidad en más de 90% de los casos. En el capítulo 54 se estudian otros aspectos de la parálisis periódica.

Miastenia grave con hipertiroidismo Este trastorno se describe con amplitud en el capítulo 53. Aquí sólo se presentan algunas observaciones acerca de sus relaciones especiales con la tirotoxicosis. La miastenia grave, en su forma típica autoinmunitaria que responde a las anticolinesterasas, puede acompañar al hipertiroidismo y en casos raros al hipotiroidismo, que también se consideran enfermedades autoinmunitarias. Cerca de 5% de los pacientes miasténicos experimenta hipertiroidismo y la frecuencia de la miastenia grave en pacientes hipertiroideos es 20 a 30 veces mayor que en la población general. Cualquier trastorno puede aparecer primero y ambos coinciden en algunos casos. La debilidad y la atrofia de la miopatía tirotóxica crónica pueden agregarse a la miastenia sin que al parecer se alteren los requerimientos de neostigmina o la respuesta a este fármaco. En contraste el hipotiroidismo, incluso de grado leve, parece agravar la miastenia grave, incrementa de manera notable la necesidad de piridostigmina y a veces induce crisis miasténicas. En el último caso también la tiroxina es benéfica y, en relación con la miastenia, retorna al paciente al estado anterior al inicio de la insuficiencia tiroidea. La miastenia debe considerarse una enfermedad autoinmunitaria independiente de la enfermedad tiroidea y cada una tiene que tratarse por separado.

Miopatía hipotiroidea Las anomalías del músculo esquelético —consistentes en mialgia difusa y aumento del volumen muscular, rigidez, y lentitud de la contracción y la relajación— son manifestaciones frecuentes del hipotiroidismo, ya sea en la forma de mixedema o de cretinismo. Estos cambios tal vez expliquen la lengua de gran tamaño y la disartria que se observan en caso de mixedema. Sin embargo, la debilidad no es una característica prominente. La presencia de espasmo de acción y mioquimia (ambos fenómenos raros), y de mioedema de percusión y lentitud de las fases tanto de contracción como de relajación de los reflejos tendinosos ayuda al examinador a establecer el diagnóstico a la cabecera. El cretinismo que se acompaña de estas anomalías musculares se conoce como *síndrome de Kocher-Debré-Semelaigne* y el mixedema de la infancia o de la edad adulta con hipertrofia muscular, como *síndrome de Hoffmann*; este último simula hipertrofia muscular verdadera y miotonía congénita. Sin embargo, ni en el cretinismo ni en el mixedema hay evidencias de miotonía verdadera, mediante estudios clínicos o EMG, aunque los potenciales de acción muscular son miopáticos y a menudo muestran descargas extrañas de alta frecuencia. Los valores séricos de transaminasa son normales, pero los de CK suelen estar elevados, a menudo de manera notable. La globulina sérica también puede incrementarse. Las biopsias musculares sólo descubren la presencia de grandes fibras o un incremento en la proporción de fibras pequeñas (de los tipos 1 o 2) y distensión ligera del retículo sarcoplásmico y el glucógeno subsarcolémico (es probable que todos se deban a atrofia por desuso).

La administración de tiroxina corrige el trastorno muscular.

Patogénesis de las miopatías tiroideas La forma en que la hormona tiroidea afecta la fibra muscular aún es motivo de conjeturas. Los datos clínicos indican que la tiroxina influye de alguna manera sobre el proceso de contractilidad, pero sin interferir con la transmisión de los impulsos en el nervio periférico, a través de la unión neuromuscular o a lo largo del sarcolema. En el hipertiroidismo este trastorno funcional incrementa la velocidad del proceso contráctil y reduce su duración, y los efectos netos consisten en fatiga, debilidad y pérdida del rendimiento de la acción muscular. En el hipotiroidismo la contracción muscular es más lenta, lo mismo que la relajación, y su duración se prolonga.

Se considera que la rapidez del proceso contráctil se relaciona con la cantidad de trifosfatasa de adenosina (ATP-asa), que se incrementa en el músculo hipertiroideo y se reduce en el hipotiroideo. La rapidez de la relajación depende de la tasa de descarga y reacumulación de calcio en el retículo endoplásmico. Ésta se vuelve lenta en el hipotiroidismo y se acelera en el hipertiroidismo (Ianuzzo y col.). Es necesario distinguir siempre entre los efectos miopáticos del hipotiroidismo y los producidos por una neuropatía, que rara vez puede complicar el hipotiroidismo (pág. 1151).

Miopatías por corticoesteroides

El empleo generalizado de corticoesteroides suprarrenales produce una clase de enfermedad muscular semejante a la que ocurre en el síndrome de Cushing (Müller y Kugelberg). La deficiencia de corticoesteroides, como en la enfermedad de Addison, también causa debilidad generalizada, pero sin una enfermedad muscular identificable.

Miopatía por corticoesteroides y en la enfermedad de Cushing El uso prolongado de corticoesteroides ocasiona debilidad de la musculatura de las cinturas escapular y pélvica, al grado que el paciente tiene dificultad para elevar los brazos y levantarse desde las posiciones sedente, en cuclillas o de rodillas; la marcha, en especial al subir escaleras, puede verse obstaculizada. Al parecer algunas personas son más susceptibles que otras. El problema suele surgir cuando se intenta diferenciar la miopatía esteroidógena y yatrógena de la debilidad producida por una enfermedad neuromuscular primaria tratada con tales fármacos. El EMG es normal o un poco miopático, con potenciales de acción pequeños y abundantes pero sin fibrilaciones. Las biopsias descubren sólo una variación ligera en el tamaño de las fibras, con fibras atróficas, sobre todo del tipo 2b, pero poca o ninguna necrosis de las fibras y ausencia de células inflamatorias. En la microscopia electrónica se observan agregados de mitocondrias, acumulaciones de glucógeno y lípidos, y pérdida miofibrilar ligera (atrofia difusa). La CK y la aldolasa séricas suelen ser normales. Estos cambios son los mismos que los que caracterizan a la enfermedad de Cushing y pueden sugerir el diagnóstico (pág. 488).

Existe sólo una correlación deficiente entre la dosis total de corticoesteroides y la gravedad de la debilidad muscular. No obstante, en los pacientes que desarrollaron una miopatía de este tipo la dosis de corticoesteroides por lo general fue alta y sostenida durante un periodo de meses o años. Todos los corticoesteroides pueden producir el trastorno, aunque se dice que los fluorados son más dañinos que los demás. La interrupción o la disminución de las dosis de corticoesteroides ocasionan mejoría gradual y recuperación; también puede ser útil el régimen en días alternos.

El mecanismo por el cual los corticoesteroides causan debilidad muscular aún no se dilucida. En los animales tratados con estos agentes ocurre una disminución perceptible de la captación de aminoácidos y de la síntesis de proteínas por las células musculares.

Miopatía aguda por corticoesteroides (miopatía de enfermedades críticas; miopatía cuadripléjica aguda) Además de la conocida miopatía proximal inducida por la administración a largo plazo de corticoesteroides, se identifica una miopatía aguda y grave en pacientes en estado crítico. Al principio se describió en personas con asma grave que recibían dosis elevadas de corticoesteroides. Esta miopatía aguda se reconoció más adelante en innumerables trastornos sistémicos críticos e insuficiencia de órganos, de nuevo en el contexto de la administración de dosis altas de corticoesteroides, y en algunos casos con sepsis y choque solos. El empleo de agentes de bloqueo neuromuscular desempeña una función complementaria importante en la génesis de esta miopatía; es un factor de consideración en más de 80% de los casos publicados, pero no se sabe si esos agentes solos pueden ocasionar un proceso similar (véanse las revisiones de Gorson y Ropper, de Lacomis y col., y de Barohn y col.).

Los individuos que adquirieron este problema por lo general se expusieron a dosis altas de corticoesteroides, aunque por periodos breves en algunos casos. Se informan casos excepcionales en los que una dosis tan baja como 60 mg de prednisona administrada durante cinco días indujo miopatía, pero los autores aún no observan casos como éstos. Aunque el grado y el tipo de "exposición" simultánea a agentes de bloqueo neuromuscular varía, en general las dosis son muy altas, dentro de límites de 500 a 4 000 mg de dosis total de pancuronio o su equivalente en el curso de varios días.

La debilidad muscular grave se hace evidente cuando la enfermedad sistémica cesa y retarda mucho la separación del sujeto, del ventilador. Los reflejos tendinosos son normales o están disminuidos y pueden confundirse con características de una polineuropatía, que las enfermedades graves y la sepsis también pueden inducir (pág. 1128). La mayoría de los pacientes de los autores se recuperó durante un periodo de muchas semanas después que cesó el uso del agente dañino, pero unos cuantos permanecieron débiles hasta por un año.

La concentración sérica de CK suele elevarse, al menos al principio del proceso. El EMG descubre los aspectos característicos de una miopatía; a menudo también hay fibrilaciones, atribuibles a la separación de la región de las placas motrices terminales de los segmentos intactos de fibras musculares. La polineuropatía y el bloqueo neuromuscular residual pueden excluirse mediante los estudios electrofisiológicos apropiados. La biopsia muscular muestra grados variables de necrosis y vacuolación que afecta sobre todo las fibras del tipo 2. El signo más característico es la pérdida notable de los filamentos gruesos (miosina). Grados intensos de necrosis muscular se acompañan de incrementos masivos de los niveles de CK y mioglobinuria e insuficiencia renal.

Algunas observaciones experimentales pueden explicar el efecto al parecer aditivo de los corticoesteroides y los agentes de bloqueo neuromuscular en los músculos. Los animales expuestos a dosis altas de los primeros poco después de desnervación muscular mostraron pérdida selectiva de miosina, dato característico de la miopatía aguda por corticoesteroides. El agotamiento de la miosina se revierte mediante la reinervación del músculo pero no con la interrupción de la administración de corticoesteroides. Más aún, la desnervación del músculo induce aumento de los receptores de glucocorticoides en el músculo. Dubois y Almon postulan que la exposición a los agentes de bloqueo neuromuscular crea una desnervación funcional, que vuelve la fibra muscular vulnerable a los efectos dañinos de los esteroides. Es curioso que esta miopatía no se presente con la administración de corticoesteroides a dosis altas para enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple,

pero la observación de Panegyres y colaboradores de un paciente miasténico que desarrolló una miopatía grave con agotamiento de miosina tras recibir dosis elevadas de metilprednisolona se inclina en favor de la acción doble de la desnervación (en la membrana postsináptica) y los glucocorticoides.

Insuficiencia corticosuprarrenal

La insuficiencia corticosuprarrenal se caracteriza por debilidad y fatiga generalizadas, ya sea *primaria*, es decir, causada por *enfermedad de Addison* (destrucción infecciosa, neoplásica o autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales, o hemorragia suprarrenal), o secundaria a deficiencia hipofisaria de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Sin embargo, la debilidad y la fatiga fácil dependen más bien de trastornos de agua y electrólitos e hipotensión, y no de una enfermedad primaria del músculo. La biopsia no descubre ninguna anomalía en los músculos y el examen *post mortem* del músculo no muestra cambios. El EMG es normal y los reflejos tendinosos están preservados. La debilidad addisoniana (y la parálisis hiperpotasémica) responde a la restitución de glucocorticoides y mineralocorticoides.

Aldosteronismo primario La producción de un exceso de aldosterona por los adenomas suprarrenales es materia de muchos artículos, uno de los primeros y el más notable el de Conn. Se observó debilidad muscular en tres cuartas partes de los casos informados y en casi la mitad de ellos había parálisis periódica hipopotasémica o tetania. La deficiencia crónica de potasio puede manifestarse por sí misma como debilidad periódica o debilidad miopática crónica. La alcalosis relacionada es la causa de la tetania. Como ocurre en la debilidad de la enfermedad de Addison, no existe un trastorno estructural del músculo excepto tal vez las vacuolas, que son el resultado de la hipopotasemia intensa.

Enfermedades de las glándulas paratiroides y deficiencia de vitamina D

Una pequeña proporción de los pacientes con *adenomas paratiroideos* se queja de debilidad y fatiga. Vicale describió el primer ejemplo de este trastorno e insistió en la atrofia y la debilidad musculares, y el dolor a los movimientos pasivos o activos. El paciente conservó los reflejos tendinosos. Unas cuantas fibras musculares diseminadas experimentaron degeneración. Las afirmaciones de que se trata de un proceso de desnervación resultan dudosas. Los autores no consideran importantes la miopatía o la neuropatía en esta enfermedad.

Los calambres musculares son prominentes en el *hipoparatiroidismo* pero no se observan otras manifestaciones neuromusculares. Tanto en el hipoparatiroidismo como en el seudohipoparatiroidismo —este último con anomalías esqueléticas características y en algunos casos retraso mental— la anomalía muscular más importante es la *tetania*. Se debe a calcio sérico ionizado bajo, que despolariza los axones más que las fibras musculares (véase pág. 1096 y 1276).

En la *osteomalacia*, que se debe a deficiencia de vitamina D y alteraciones de la absorción tubular renal, la debilidad y el dolor musculares son quejas frecuentes, similares a las de los pacientes con hiperparatiroidismo primario y uremia (consúltese a Layzer para comentarios adicionales).

Más sobresaliente que cualquiera de los trastornos mencionados, en opinión de los autores, es una miopatía proximal crónica en conjunto con hipofosfatemia y quistes óseos solitarios. En dos de sus pacientes la remoción del quiste restableció las concentraciones séricas de fósforo y curó la debilidad muscular. También se conoce un síndrome poco frecuente de hipofosfatemia grave y dolor generalizado de huesos que suelen acompañar a tumores mesenquimatosos benignos de tejidos blandos y huesos (*hipofosfatemia oncógena*). Los tumores expresan un tipo de factor de crecimiento fibroblástico que induce la pérdida de fósforo por los riñones. En la unidad de cuidados intensivos en que laboran los autores se ha detectado debilidad miopática hipofosfatémica, a menudo desencadenada por soluciones de hiperalimentación; la debilidad comienza en forma tan repentina que remeda al síndrome de Guillain-Barré. La administración oral de fosfatos para elevar el fósforo sérico es benéfica en los casos no neoplásicos. Algunos de estos últimos se acompañan de dolor y rigidez. Al parecer la deficiencia de fósforo en estos trastornos limita las reacciones de fosforilación y la síntesis de ATP en el músculo.

Enfermedades de la hipófisis

La debilidad y la atrofia de los músculos proximales se consideran procesos tardíos en muchos pacientes *acromegálicos*. Antes se creía que se debían a neuropatía, pero Mastaglia y colaboradores demostraron de manera convincente que estos síntomas son resultado de una polimiopatía crónica. La CK sérica se eleva un poco en algunos casos y se observan potenciales miopáticos en la electromiografía. Los especímenes de biopsia muestran atrofia y números reducidos de fibras del tipo 2, así como necrosis de sólo unas cuantas fibras. El tratamiento del adenoma hipofisario y la corrección de los cambios hormonales restablecen la fuerza muscular. También se informa una neuropatía periférica leve de tipo sensorimotor en unos cuantos pacientes acromegálicos, pero es menos frecuente que el síndrome del túnel carpiano en esta enfermedad.

MIOPATÍAS CAUSADAS POR FÁRMACOS Y TOXINAS

Un gran número de fármacos y otros agentes químicos se identifican como miotóxicos. En 1989, Curry y colaboradores encontraron informes (en la bibliografía de habla inglesa nada más) de cerca de 100 fármacos que produjeron rabdomiólisis y mioglobinuria, sobre todo de manera idiosincrásica. La lista continúa en crecimiento y cabe esperar que aparezcan otros agentes miotóxicos más conforme se introduzcan nuevos fármacos. No resulta práctico describir las miotoxinas de manera individual; en el cuadro 51-2 se clasifican y se listan sus principales características.

Los agentes tóxicos producen cambios miopáticos de diversas formas. Pueden actuar directamente sobre las células musculares, de manera difusa o local, como sucede en el caso de las inyecciones intramusculares, o es posible que el daño muscular sea secundario a otros diversos factores, como desequilibrios electrolíticos (hipopotasemia), insuficiencia renal, requerimientos energéticos excesivos del músculo (como ocurre con las convulsiones inducidas por fármacos y la hipertermia maligna) o provisión insuficiente de oxígeno y nutrimentos (coma inducido por fármacos con lesión compresiva-isquémica del músculo). La categoría más importante es la del efecto tóxico directo en la membrana muscular, en el aparato interno de la célula.

Diversas características clínicas marcan una miopatía como de naturaleza tóxica: ausencia de síntomas musculares preexistentes, retraso en el inicio de los síntomas tras la exposición a una supuesta toxina, falta de cualquier otra causa de la miopatía y a menudo resolución completa o parcial de los síntomas después de retirar el agente tóxico. Desde el punto de vista patológico los trastornos de este grupo se caracterizan por cambios miopáticos inespecíficos, que en los casos graves adoptan la forma de mionecrosis (rabdomiólisis) y mioglobinuria; este síndrome de necrosis muscular es el síndrome miotóxico más frecuente y grave, y se describe a continuación junto con sus causas más importantes.

Polimiopatía necrosante (rabdomiólisis) con mioglobinuria En cualquier enfermedad que resulta en destrucción rápida de las

fibras de músculo estriado (rabdomiólisis), la mioglobina y otras proteínas musculares pueden entrar en la sangre y aparecer en la orina. Esta última tiene color de "refresco de cola" (rojo vino de borgoña o pardo) muy semejante a la orina de la hemoglobinuria. Sin embargo, en la hemoglobinuria el suero es de color rosado al principio porque la hemoglobina (pero no la mioglobina) se fija a la haptoglobina y este complejo no se excreta en la orina con tanta facilidad como la mioglobina (además la molécula de hemoglobina es tres veces más grande que la de mioglobina). El complejo de hemoglobina y haptoglobina se retira del plasma sanguíneo durante un periodo de horas y la haptoglobina puede agotarse si la hemólisis prosigue, de modo que la hemoglobinuria se presenta sin hemoglobinemia evidente. Es difícil diferenciar los dos pigmentos en la orina; ambos muestran positividad al guayaco y pueden detectarse con una tira colorimétrica, una prueba que a veces se utiliza provechosamente en la atención directa del enfermo en las circunstancias apropiadas. El examen espectroscópico sólo revela diferencias pequeñas. El medio más sensible para detectar la mioglobina es el radioinmunoensayo. Hay que destacar que las porfirinas son otras sustancias que imparten un color peculiar a la orina. El cuadro clínico en la porfiria es de polineuropatía y no de miopatía.

Muchas de las causas de la mionecrosis y la mioglobinuria se señalaron antes y en capítulos previos. La mioglobinuria puede detectarse en casos de miopatía inflamatoria aguda, en diversos tipos de glucogenosis (cuadro 51-1), en la deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina y como resultado de envenenamiento o empleo terapéutico de gran variedad de fármacos (entre ellos la combinación de esteroides y pancuronio, que ya se mencionó), toxinas y venenos (véase cuadro 51-2). La mioglobinuria es una característica importante de otros muchos trastornos: lesiones por trituración, infarto muscular extenso, empleo excesivo de los músculos o lesión repetida de éstos (como en el estado epiléptico, el tétanos generalizado, el síndrome neuroléptico maligno, el delirio agitado, las marchas prolongadas, bailar de manera agotadora o el simple ejercicio excesivo, aunque en estos últimos casos se sugiere siempre una enfermedad metabólica subyacente del músculo), lesiones eléctricas y por relámpago, etc. La intoxicación alcohólica aguda y la hipertermia maligna son dos trastornos notables que se caracterizan por mionecrosis y mioglobinuria. La primera se describe más a fondo en seguida y la última en el capítulo 54, con los trastornos de los canales de la membrana.

Independientemente de la causa de la rabdomiólisis, los músculos afectados se vuelven dolorosos e hipersensibles en unas cuantas horas. La fuerza de contracción disminuye. A veces la piel y los tejidos subcutáneos que se encuentran sobre los músculos afectados (casi siempre de las extremidades y a veces el tronco) están tumefactos y congestionados. Puede haber febrícula y leucocitosis. Si la mioglobinuria es leve el sujeto se recupera en unos cuantos días y sólo queda albuminuria residual. Cuando la mioglobinuria es intensa puede surgir daño renal y culminar en insuficiencia renal anúrica que demanda diálisis. El mecanismo del daño renal no se conoce en detalle; es probable que no se trate sólo de obstrucción mecánica de los túbulos por la mioglobina precipitada (aunque sin duda acaece). Es más probable que sea consecuencia de la rabdomiólisis masiva y, en correspondencia, el nivel de cinasa de creatina en suero es altísimo.

Tratamiento Se dice que la alcalinización de la orina mediante ingestión o infusión de bicarbonato de sodio protege los riñones al evitar la formación de cilindros de mioglobina, pero en casos graves tiene utilidad dudosa y el sodio en realidad puede ser dañino una vez que la anuria se presenta. La diuresis inducida por manitol o por diuréticos de asa como la furosemida y la administración de soluciones intravenosas también disminuye las posibilidades de insuficiencia renal anúrica si se utiliza con oportunidad. El tratamiento es muy similar al de la anuria después del choque (véase *Principios de medicina interna de Harrison*).

Miopatía inducida por estatinas Con el empleo amplio de estos fármacos hipolipemiantes, la miotoxicidad se tornó un problema frecuente pero quizá señalado en exceso. Los síntomas varían desde molestias musculares leves con incremento mínimo de las concentraciones séricas de CK hasta un síndrome raro de rabdomiólisis que puede ser mortal. La primera generación de estos fármacos eran metabolitos de hongos (lovastatina, paravastatina, sinvastatina) y a menudo se les atribuía la producción de daño muscular, pero los nuevos sintéticos (atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina) son más tóxicos, en particular si se administran con genfibrocilo. (El último de estos productos, según informes, ocasionó más de 50 fallecimientos por insuficiencia renal mioglobinúrica y fue retirado del mercado.) Pocos casos son tan impresionantes y Thompson revisó el tema.

El mecanismo de la lesión muscular no se conoce en detalle, pero es probable que existan defectos enzimáticos inherentes en una proporción de pacientes graves (consúltese la revisión somera de Farmer). Además el empleo a largo plazo de las estatinas disminuye los niveles de las proteínas que se ligan a trifosfato de guanosina (GTP) tanto ubicuas como pequeñas, que quizá intervengan como factores en la toxicidad muscular inducida por las estatinas. Como se señaló, es en particular posible que la combinación de uno de estos fármacos con genfibrocilo ocasione daño muscular. Al parecer los fármacos de la clase de estatinas con mayor liposolubilidad tienen una mayor capacidad tóxica como resultado de su penetración muscular incrementada.

Un problema clínico surge cuando el nivel de CK es alto pero el paciente que ingiere algunos de estos fármacos no muestra síntomas musculares. La práctica general de los autores consiste en no interrumpir el uso del fármaco cuando el incremento del nivel de CK se localiza en niveles bajos y no aumenta con el paso del tiempo y si la medicación se considera necesaria. Si se cuenta con otras formas de disminuir el nivel de lípidos que sean seguras, habrá que probarlas en vez de la estatina, pero las circunstancias de cada paciente son distintas. En una serie pequeña Phillips y colaboradores llamaron la atención hacia un problema semejante, frecuente y muy difícil: los síntomas miopáticos como la rigidez, el dolor a la palpación y la debilidad de músculos, coexisten con concentraciones normales de cinasa de creatina. Cabría emprender un lapso de interrupción del fármaco. Por último los autores atendieron a diversos pacientes cuyos niveles de CK permanecieron altos meses o más después de descontinuar los fármacos. En unos pocos, la mayoría por lo demás asintomática, los niveles de CK permanecieron altos por años pero los autores no pudieron asegurar que la prueba no fue anormal antes de ingerir las estatinas. En la página 1134 se destaca el caso de una polineuropatía en la que las estatinas se implicaron de manera tentativa.

Mioneuropatía por colchicina Este trastorno se incluye aquí tanto por su interés clínico como por sus signos histopatológicos curiosos. El fármaco, utilizado con amplitud en el tratamiento de la gota, a menudo causa debilidad muscular proximal subaguda leve pero también produce una miopatía necrosante aguda. Muchos casos de esta última ocurrieron en personas con algún grado de insuficiencia renal, que permitió la acumulación del medicamento (a pesar de que se metaboliza sobre todo por el hígado). En unos cuantos casos se afectan los músculos craneales y el diafragma. Muchos pacientes también muestran signos clínicos o electrofisiológicos de una polineuropatía, como lo señalaron Kuncl y colaboradores, lo que condujo a la acuñación del término *mioneuropatía por colchicina*. Se observan hiporreflexia e hipoestesia distal leve. Se informan casos raros de parálisis episódica hipopotasémica inducida por colchicina y de miotonía.

La concentración sérica de CK puede estar elevada o normal. La biopsia de músculo muestra elementos de enfermedad miopática y neuropática, y el signo especial en el músculo incluye vacuolas

Cuadro 51-2
Características de las miopatías inducidas por toxinas

SÍNDROME MIOPÁTICO	AGENTE	SIGNOS CLÍNICOS	CUADRO PATOLÓGICO	DATOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO[a]
Miopatía necrosante (rabdomiólisis)	1. Estatinas 2. Abuso de alcohol 3. Clofibrato, genfibrocilo 4. Derivados de anfetamina	Miopatía proximal dolorosa aguda/subaguda; los reflejos tendinosos suelen conservarse	Necrosis, regeneración	CK ↑↑, mioglobinuria +/–
	5. Hipervitaminosis E 6. Organofosforados	5. Cuadro indoloro	5. Cuerpos de inclusión paracristalinos	
	7. Venenos de víboras 8. Corticoesteroides en dosis altas en enfermedades críticas	7. Intoxicación intensa y aguda 8. Se sugiere que los bloqueadores neuromusculares intervienen		
	9. Intoxicación por setas (*Amanita phalloides*) 10. Cocaína		9. Pérdida de miosina	
Miopatía por corticoesteroides	1. Situaciones agudas (dosis altas de corticoesteroides por vía IV en pacientes ventilados que reciben pancuronio)	Debilidad proximal y distal intensa	1. Necrosis en particular de fibras de tipo 2; pérdida de miosina; cambios vacuolares	CK ↑↑, mioglobinuria +
	2. Casos crónicos	2. Atrofia proximal, debilidad	2. Atrofia de fibras de tipo 2	Linfocitosis en sangre
Miopatía hipopotasémica	1. Diuréticos 2. Laxantes 3. Regaliz, carbenoxolona 4. Anfotericina B, tolueno 5. Abuso de alcohol	La debilidad puede ser periódica, los reflejos pueden estar deprimidos o ausentes, mioglobinuria en raros casos	Necrosis, regeneración, vacuolación	CK ↑↑, mioglobinuria +/–, hipopotasemia
Miopatía por fármacos catiónicos anfífilos (depósito lisosómico, "lipidosis")	1. Cloroquina (>500 mg), hidroxicloroquina, quinacrina, plasmocida 2. Amiodarona 3. Perhexilina	Dolor y debilidad de músculos proximales, neuropatía sensorimotora, miocardiopatía	Cloroquina: formación de vacuola, estructuras ópticamente densas	CK ↑
Disminución de la síntesis de proteínas	Jarabe de ipecacuana, emetina	Mialgia, debilidad proximal, miocardiopatía	Pérdida focal de mitocondrias, vacuolas	CK ↑
Miopatía antimicrotubular	1. Colchicina 2. Vincristina	Debilidad proximal, neuropatía periférica; CK puede ser normal	Miopatía vacuolar (vacuolas con reborde o concéntricas)	CK ↑

Miopatía inflamatoria	1. D-penicilamina 2. Procainamida 3. ¿Cimetidina? ¿Toxina de ciguatera?	Dolor de músculos proximales, debilidad y posibles cambios cutáneos	Inflamación, necrosis, regeneración	CK ↑, mioglobinuria +/–
Fascitis, perimiositis, microangiopatía	1. Síndrome de aceite tóxico	Mialgia, cambios cutáneos, neuropatía periférica, también afección de otros aparatos	Vasculitis, infiltración de tejido conjuntivo	Eosinofilia
	2. Síndrome de eosinofilia-mialgia			
Miopatía mitocondriásica	1. Cidovudina 2. Germanio	Mialgia y debilidad proximales	Fibras rojas rasgadas, necrosis, regeneración	CK normal o ↑
Varias	1. Ciclosporina 2. Labetalol 3. Antibióticos antraciclínicos 4. Rifampicina, amiodarona	3. Humanos: sólo miocardiopatía		
Miopatía por inyecciones IM	1. Aguda: inyección IM de diversos fármacos como cefalotina, lidocaína, diacepam	Dolor local, hinchazón, a veces formación de abscesos	Necrosis focal	CK ↑
	2. Crónica: inyección IM repetida, como petidina, pentazocina, abuso de drogas intravenosas, antibióticos (en niños)	Induración y contractura de músculos inyectados	Fibrosis y cambios miopáticos notables	Normal

[a] CK (cinasa de creatina sérica): ↑ (leve), ↑↑ (moderada), ↑↑↑ incrementos (notables); mioglobinuria: +/– (puede estar presente).

FUENTE: Adaptado con autorización de Sieb. (Originalmente de Victor y Sieb).

"concéntricas" o con un reborde que captan el colorante tricrómico de Gomori; estas últimas se localizan en un punto más central en las fibras musculares que las que se observan en la miopatía de cuerpos de inclusión.

Aunque el mecanismo de la miopatía no se conoce en detalle quizá pueda atribuirse a la interferencia del fármaco con la tubulina, proteína necesaria para la polimerización de microtúbulos en músculos y nervios. La debilidad cede en cuestión de días o semanas después de interrumpir el medicamento, pero los signos neuropáticos a veces persisten.

Miopatía tóxica alcohólica Diversas formas de debilidad muscular se atribuyen al alcoholismo. En un tipo se desarrolla una debilidad indolora y predominantemente proximal durante un periodo de varios días o algunas semanas en el curso de una borrachera prolongada y se relaciona con grados graves de *hipopotasemia* (concentraciones séricas <2 meq/L). La excreción urinaria de potasio no se incrementa en grado importante; el agotamiento tal vez sea resultado de vómitos y diarrea, que suelen preceder al inicio de la debilidad muscular. Además las concentraciones séricas de enzimas hepáticas y musculares se elevan de manera notable. Las biopsias de los músculos muy debilitados muestran necrosis de fibras únicas y vacuolización. El tratamiento consiste en administrar cloruro de potasio por vía intravenosa (unos 120 meq al día durante varios días), después de lo cual basta con la administración oral. La fuerza se recupera en forma gradual en 7 a 14 días y las concentraciones de enzimas se normalizan de modo concomitante.

Un síndrome miopático más impresionante, que ocurre de manera aguda en el punto más intenso de una borrachera prolongada y se denomina adecuadamente *miopatía alcohólica aguda,* se manifiesta por dolor intenso, sensibilidad y edema de músculos de las extremidades y el tronco, en algunos casos graves acompañados por daño renal (Hed y col.). Se considera que la hipopotasemia no interviene. La afección de los músculos es generalizada en algunos pacientes y notablemente focalizada en otros. La hinchazón y el dolor al tacto y espontáneo en extremidades o parte de ellas pueden conferir la apariencia de trombosis venosa profunda u obstrucción linfática. La mionecrosis se refleja por elevados niveles séricos de CK y aldolasa, y la aparición de mioglobina en la orina, que en muchos de los casos graves culmina en insuficiencia renal mioglobinúrica mortal. Por ello, en un hospital general el alcoholismo es una de las causas más frecuentes de rabdomiólisis y mioglobinuria y ocupa un lugar sólo después del estado epiléptico y los traumatismos. Algunos pacientes se recuperan en semanas, pero otros requieren varios meses y con frecuencia ocurre una recaída durante otra borrachera. El restablecimiento de la fuerza motora se acompaña de regeneración, pero puede complicarse por polineuropatía y otros síndromes de incapacidad neuromuscular que se relacionan con el alcoholismo. Haller y Drachman produjeron rabdomiólisis (con elevación de la CK y la mioglobinuria) en las ratas al someterlas a un ayuno breve seguido de exposición al alcohol durante dos a cuatro semanas, lo que sugiere que un mecanismo similar opera en los individuos alcohólicos.

Perkoff y colaboradores describieron lo que parece ser otra forma de trastorno muscular agudo en alcohólicos, caracterizada por calambres musculares graves y debilidad difusa durante una borrachera prolongada. Notaron diversas anomalías bioquímicas en estos pacientes así como en los alcohólicos asintomáticos que bebieron con intensidad durante un periodo largo antes de ingresar al hospital: elevación de las concentraciones séricas de CK, mioglobinuria e incremento leve de ácido láctico en la sangre en respuesta al ejercicio isquémico, como en la enfermedad de McArdle. Sin embargo, a diferencia de esta última, las concentraciones de miofosforilasa no se redujeron de manera importante en los pacientes alcohólicos.

De cuando en cuando se observa en alcohólicos la evolución subaguda o crónica de debilidad y atrofia indoloras de los músculos proximales de las extremidades, sobre todo de las piernas, con sólo signos mínimos de neuropatía en los segmentos distales de las piernas y los pies. Los casos de esta clase se refieren como *miopatía alcohólica crónica*, que implica un efecto tóxico directo del alcohol sobre el músculo, pero los datos con que se cuenta son insuficientes para garantizar esta suposición. Algunos de estos casos muestran necrosis de fibras musculares individuales y otros signos de polimiositis; la mayor parte de los pacientes vistos por los autores es de naturaleza neuropática. Ésta es también la experiencia de otros investigadores (Faris y Reyes; Rossouw y col.). El tratamiento sigue las líneas indicadas para la neuropatía alcohólico-nutricional (pág. 990) y cabe esperar la recuperación completa si el paciente se abstiene de alcohol y mantiene un régimen de nutrición adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

Barohn RJ, Jackson CE, Rogers SJ, et al: Prolonged paralysis due to non-depolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *Muscle Nerve* 17:647, 1994.

Braakhekke JP, De Bruin MI, Stegeman DF, et al: The second wind phenomenon in McArdle's disease. *Brain* 109:1087, 1986.

Conn JW: Aldosteronism in man: Some clinical and climatological aspects. *JAMA* 183:871, 1963.

Cori GT, Cori CF: Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J Biol Chem* 199:661, 1952.

Curry SC, Chang D, Connor D: Drug and toxin-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 18:1068, 1989.

DiDonato S, Taroni F: Disorders of lipid metabolism, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1587–1622.

DiMauro S, Melis-DiMauro P: Muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency and myoglobinuria. *Science* 182:929, 1973.

DiMauro S, Tonin P, Servidei S: Metabolic myopathies, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, vol 18. Amsterdam, North Holland, 1992, pp 479–526.

Dresner SC, Kennerdell JS: Dysthyroid orbitopathy. *Neurology* 35: 1628, 1985.

Dubois DC, Almon RR: A possible role for glucocorticoids in denervation atrophy. *Muscle Nerve* 4:370, 1981.

Engel AG, Angelini C: Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: A new syndrome. *Science* 179:899, 1973.

Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004.

Engel WK, Vick NK, Glueck J, Levy RI: A skeletal muscle disorder associated with intermittent symptoms and a possible defect in lipid metabolism. *N Engl J Med* 282:697, 1970.

Faris AA, Reyes MG: Reappraisal of alcoholic myopathy: Clinical and biopsy study on chronic alcoholics without muscle weakness or wasting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 34:86, 1971.

Farmer JA: Learning from the cerivastatin experience. *Lancet* 358:1383, 2001.

Gorson KC, Ropper AH: Generalized paralysis in the intensive care unit: Emphasis on the complications of neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *J Int Care Med* 11:219, 1996.

Griggs RC, Mendell JR, Miller RG: *Evaluation and Treatment of Myopathies*. Philadelphia, Davis, 1995.

Haller RG, Drachman DB: Alcoholic rhabdomyolysis: An experimental model in the rat. *Science* 208:412, 1980.

HED R, LUNDMARK C, FAHLGREN H, ORELL S: Acute muscular syndrome in chronic alcoholism. *Acta Med Scand* 171:585, 1962.

HERS HG: Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 86:11, 1963.

IANUZZO D, PATEL P, CHEN V, et al: Thyroidal trophic influence on skeletal muscle myosin. *Nature* 270:74, 1977.

ILLINGWORTH B, CORI GT: Structure of glycogens and amylopectins: III. Normal and abnormal human glycogen. *J Biol Chem* 199:653, 1952.

ILLINGWORTH B, LARNER J, CORI GT: Structure of glucogens and amylopectins: I. Enzymatic determination of chain length. *J Biol Chem* 199:631, 1952.

KODAMA K, SIKORSKA H, BANDY-DAFOE P, et al: Demonstration of circulating autoantibody against a soluble eye-muscle antigen in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 2:1353, 1982.

KONO N, MINEO I , SIMSUMI S, et al: Metabolic basis of improved exercise tolerance: Muscle phosphorylase deficiency after glucagon administration. *Neurology* 34:1417, 1984.

KUNCL RW, DUNCAN G, WATSON D, et al: Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 316:1562, 1987.

LACOMIS D, GIULIANI MJ, VAN COTT A, KRAMER DJ: Acute myopathy of intensive care: Clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 40:645, 1996.

LARNER J, ILLINGWORTH B, CORI GT, CORI CF: Structure of glycogens and amylopectins: II. Analysis by stepwise enzymatic degradation. *J Biol Chem* 199:641, 1952.

LAYZER RB: *Neuromuscular Manifestations of Systemic Disease*. Philadelphia, Davis, 1985.

LAYZER RB, ROWLAND LP, RANNEY HM: Muscle phosphofructokinase deficiency. *Arch Neurol* 17:512, 1967.

MASTAGLIA FL, BARWICH DD, HALL R: Myopathy in acromegaly. *Lancet* 2:907, 1970.

MCARDLE B: Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 10:13, 1951.

MEINCK HM, GOEBEL HH, RUMPF KW, et al: The forearm ischaemic work test—Hazardous to McArdle patients? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:1144, 1982.

MÜLLER R, KUGELBERG E: Myopathy in Cushing's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 22:314, 1959.

PANEGYRES PK, SQUIER M, MILLS KR, NEWSOM-DAVIS J: Acute myopathy associated with large parenteral dose of corticosteroid in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:702, 1993.

PERKOFF GT, HARDY P, VELEZ-GARCIA E: Reversible acute muscular syndrome in chronic alcoholism. *N Engl J Med* 274:1277, 1966.

PHILLIPS PS, HAAS RH, BANNY KHS, et al: Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 137:581, 2002.

ROE CR, DING J: Mitochondrial fatty acid oxidation disorders, in Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2297–2326.

ROSSOUW JE, KEETON RJ, HEWLETT RH: Chronic proximal muscular weakness in alcoholics. *S Afr Med J* 50:2095, 1976.

SIEB JP: Myopathies due to drugs, toxins, and nutritional deficiency, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1693–1712.

SIVAK ED, SALANGA VD, WILBOURN AJ, et al: Adult onset acid maltase deficiency presenting as diaphragmatic paralysis. *Ann Neurol* 9:613, 1981.

SLONIM AE, GOANS PH: Myopathy in McArdle's syndrome: Improvement with a high protein diet. *N Engl J Med* 312:355, 1985.

SLONIM AE,WEISBERG MD, BENKE P: Reversal of debrancher deficiency myopathy by the use of high protein nutrition. *Ann Neurol* 11:420, 1982.

SPECTOR RH, CARLISLE JA: Minimal thyroid ophthalmopathy. *Neurology* 37:1803, 1987.

THOMPSON PD, CLARKSON P, KARAS RH: Statin-associated myopathy. *JAMA* 289:1681, 2003.

UMPLEBY AM, WILES CM, TREND PS, et al: Protein turnover in acid maltase deficiency before and after treatment with a high protein diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:587, 1987.

VICALE CT: The diagnostic features of a muscular syndrome resulting from hyperparathyroidism, osteomalacia owing to renal tubular acidosis, and perhaps to related disorders of calcium metabolism. *Trans Am Neurol Assoc* 74:143, 1949.

VISSING J, HALLER RG: The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *N Engl J Med* 349:26, 2003.

CAPÍTULO 52

TRASTORNOS NEUROMUSCULARES CONGÉNITOS

Bajo este título se incluyen dos grupos numerosos de enfermedades musculares: el primero corresponde a las deformidades congénitas que afectan el músculo y el otro es una categoría única de enfermedades musculares hereditarias conocidas como miopatías congénitas. Si se considera que todos los trastornos comprendidos en estas categorías se desarrollan *in utero*, es decir, son congénitos, a manera de introducción resulta útil resumir las principales características del desarrollo y el envejecimiento del músculo. Dichas enfermedades tienen importancia particular en la neurología pediátrica porque la mayor parte de ellas empieza a notarse a una edad temprana.

Desarrollo y envejecimiento del músculo

El punto de vista con mayor aceptación respecto a la embriogénesis del músculo consiste en que las fibras musculares se forman originalmente por fusión de los mioblastos poco después que éstos se diferencian a partir de las células mesodérmicas. El tejido conjuntivo muscular se deriva del mesodermo somatopleural. Los mioblastos, que son posmitóticos, son células mononucleares fusiformes que se unen para formar fibras musculares. Tras la fusión ocurre una serie de eventos de transcripción celular que resulta en la formación de miofibrillas. Las fibras recién formadas son tubos delgados, nucleados de manera central (llamados con propiedad *miotubos*) en los que empiezan a producirse miofilamentos a partir de los polirribosomas. Conforme los miofilamentos se organizan en miofibrillas, los núcleos de la fibra muscular se desplazan en sentido periférico hasta una posición subsarcolémica. La miofibra se forma una vez que los núcleos adoptan una posición periférica. Rubenstein y Kelly revisaron los mecanismos detallados mediante los cuales los mioblastos se buscan entre sí, la manera en que cada una de las series de núcleos fusionados contribuye a formar el miotubo, la formación de fibrillas de actina y miosina, los discos Z y la diferenciación de un pequeño residuo de células satélites en la superficie de las fibras.

Los mecanismos de los que dependen el número y la distribución de las fibras en cada músculo no están tan claros. Al parecer los propios mioblastos poseen la información genética que controla el programa del desarrollo, pero en cualquier especie determinada se observan variaciones familiares e individuales amplias, que explican las diferencias francas en el tamaño de los músculos y en su fuerza de contracción.

Es probable que el número de fibras asignadas a cada músculo se alcance al nacer y que el posterior crecimiento del músculo dependa sobre todo del aumento de tamaño de las fibras. Aunque el sistema nervioso y la musculatura se desarrollan de manera independiente, las fibras musculares continúan en crecimiento después del nacimiento sólo cuando son activas y se hallan bajo la influencia de los nervios. Las mediciones de los diámetros de las fibras musculares desde el nacimiento hasta la senectud muestran una curva de crecimiento que asciende con rapidez en los primeros años de la vida posnatal y menos rápido durante la adolescencia, con un nivel máximo en el tercer decenio de la vida. Después de la pubertad el crecimiento del músculo es menor en las mujeres que en los varones y estas diferencias son más notables en los músculos de los brazos, los hombros, el muslo y pélvicos que en los de la pierna; el crecimiento de los músculos oculares es casi igual en ambos sexos. A todas las edades el desuso del músculo disminuye el tamaño de las fibras hasta 30% (a expensas de las miofibrillas) y el empleo excesivo lo incrementa en casi la misma cantidad (hipertrofia por trabajo muscular). En condiciones normales las fibras del tipo 1 (ricas en enzima oxidativa) son un poco más pequeñas que las del tipo 2 (ricas en enzimas fosforilativas); las proporciones de ambos tipos de fibras varían en los diferentes músculos de acuerdo con su función natural.

El número de fibras musculares disminuye y las variaciones en el tamaño de éstas se incrementan durante la parte tardía de la vida adulta y la vejez. Las variaciones son de dos tipos: *atrofia de grupo*, en la que todos los grupos de 20 a 30 fibras tienen su diámetro reducido en casi la misma extensión, y *atrofia de fibras únicas al azar*. Además el tamaño de otras fibras aumenta. El ejercicio del músculo del animal joven produce hipertrofia de las fibras del tipo 1 oxidativas altas e incremento en la proporción de tipo 2 oxidativas bajas; el músculo que envejece carece de esta capacidad —el ejercicio sólo incrementa la producción de fibras del tipo 2 (Silbermann y col.). No se cuenta con esta información en seres humanos, pero la observación clínica refiere que la capacidad del músculo para responder al ejercicio intenso y sostenido disminuye con el envejecimiento. Las fibras musculares, como otras células del tipo posmitótico, también experimentan los cambios del envejecimiento (acumulación de lipofuscina, vacuolización autofágica, pérdida de enzimas) y la muerte. La atrofia de grupo, que se encuentra en 90% del músculo tríceps sural en los individuos mayores de 60 años de edad, presenta un efecto de desnervación por pérdida de motoneuronas lumbares o de fibras nerviosas periféricas. En el capítulo 29 se hacen mayores comentarios respecto al músculo y el envejecimiento.

La desnervación por enfermedad espinal o de los nervios a cualquier edad tiene casi el mismo efecto: es decir, atrofia de las fibras musculares (primero con distribución al azar, luego en grupo) y degeneración ulterior. A todas las edades la necrosis muscular excita una reacción regenerativa a partir de las células del sarcolema y satélites en las partes intactas de las fibras. Al parecer, si ésta ocurre de manera repetida, el potencial regenerativo se disipa, con la muerte final de la fibra, lo que conduce a despoblación permanente de fibras y debilidad muscular.

DEFORMIDADES CONGÉNITAS QUE AFECTAN EL MÚSCULO

Contracturas fibrosas congénitas de los músculos y deformidades articulares

Artrogriposis múltiple congénita (cuadro 52-1) *Contracturas congénitas múltiples*, *rigideces articulares congénitas múltiples* y *amioplasia congénita* son algunos nombres que se aplican a la deformidad y la rigidez congénitas de las articulaciones. Se estima que este trastorno, que en la actualidad se conoce en ge-

Cuadro 52-1
Causas principales de artrogriposis

Enfermedad de motoneurona de Werdnig-Hoffmann
Distrofia miotónica
Miastenia grave congénita (cap. 53)
Polimiopatía congénita
Neuropatía neonatal
Síndrome de Prader-Willi
Amioplasia (artrogriposis focal)

neral como *artrogriposis* (a la letra, articulaciones incurvadas) ocurre en 1 de cada 3 000 recién nacidos vivos. Las enfermedades articulares son resultado de falta de movimiento durante el desarrollo fetal y por tanto pueden deberse a cualquier trastorno que inmoviliza el embrión en desarrollo, ya sea de las células del asta ventral, los nervios periféricos, las placas motrices terminales (como en un infante nacido de madre miasténica) o los músculos, como se considera en el capítulo 48. A menudo se encuentran defectos relacionados del desarrollo del sistema nervioso y estructuras somáticas, como orejas bajas, nariz ancha y plana, micrognatia y paladar de arco alto; con menos frecuencia, cuello corto, cardiopatía congénita, hipoplasia pulmonar y criptorquidia.

Entre los múltiples trastornos subyacentes a la artrogriposis las *anormalidades del desarrollo de las células del asta ventral* (en especial la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, como se describe en el cap. 39) son con mucho las más frecuentes. La falla del desarrollo de las células del asta ventral da por resultado pequeñez y paresia desiguales de los músculos de las extremidades. La contracción sin oposición de los músculos inervados de manera hasta cierto punto normal establece las deformidades fijas. En la forma miopática menos común el sistema nervioso está intacto y la enfermedad es una polimiopatía o una distrofia muscular congénita. Tiene interés que en la variedad miopática las extremidades están fijas en flexión a nivel de las caderas y las rodillas, y las piernas en aducción, en contraste con las posturas variables de la forma mielopática (células del asta ventral). Asimismo este último tipo se combina con anomalías múltiples más a menudo que el tipo miopático. Además de estos dos tipos que se reconocen con claridad, algunos casos de artrogriposis se atribuyen a una neuropatía neonatal, a miastenia grave neonatal y al síndrome de Prader-Willi (hipotonía intrauterina) como se hace notar en el cuadro 52-1.

El lactante con artrogriposis debe valorarse con un electromiograma (EMG) que ha de interpretar un especialista experto, y también con la práctica de biopsia de músculo para detectar la atrofia de grupo y de las miopatías congénitas que se describirán más adelante. Los dos estudios son muy difíciles de interpretar en el prematuro y el producto a término que todavía no tienen un sistema nervioso por completo formado. En muchas circunstancias es útil diferir su práctica varias semanas después del desarrollo posnatal. A veces habrá que repetir los estudios electrofisiológicos y de biopsia después de semanas o más para confirmar el diagnóstico definitivo. Si las evaluaciones iniciales no aportan datos certeros, estudios adicionales útiles pueden ser los de imágenes del encéfalo para detectar malformaciones cerebrales así como la aplicación de la técnica de detección de bandas de la estructura cromosómica de alta resolución (para el síndrome de Prader-Willi).

Contracturas fibrosas focales congénitas Este término denota la fijación de la postura de una extremidad porque durante el desarrollo ocurrió agenesia o destrucción de músculos, con acortamiento y fibrosis del tejido de sostén y los ligamentos. Este tipo de defecto explica un número cada vez más sorprendente de deformidades en lactantes y niños. Los más frecuentes son pie zambo congénito (talipes), tortícolis congénita, elevación congénita del omóplato (deformidad de Sprengel) y luxación congénita de las caderas. En todos estos trastornos la deformidad postural se produce y mantiene por un músculo debilitado y fibrótico o por uno normal que está contraído y acortado por ausencia de un antagonista que lo contrabalancee. Los traumatismos musculares durante la vida intrauterina o al momento del nacimiento producen fibrosis y contractura fibrosa en algunos casos.

Pie zambo congénito Aquí la deformidad puede ser de flexión plantar del pie y el tobillo (pie equino), inversión (pie varo o pie zambo), eversión (pie valgo o aplastado) o dorsiflexión del pie y el tobillo (pie calcáneo). Cerca de 75% de los casos es de la variedad equinovaro (el pie gira hacia abajo y adentro). Por lo general ambos pies se afectan. La incidencia múltiple en una sola familia puede ocurrir. Se ofrecen diversas explicaciones de la causa y la patogénesis: mala posición fetal, anomalía embrionaria de los huesos del tarso y el metatarso, defecto primario en los nervios o en las células del asta ventral de la médula espinal o distrofia congénita de los músculos. Ninguna teoría explica todos los casos; los datos patológicos disponibles excluyen una sola causa y una sola patogénesis. En algunos casos el pie zambo es la única anomalía congénita reconocible, pero más a menudo se produce como manifestación de artrogriposis generalizada (véase después) y es una indicación de afección más general del sistema nervioso central. (Véase Kakulas y Adams, y también Banker para encontrar material bibliográfico pertinente de este tema.)

Tortícolis congénita Este trastorno comienza en los primeros meses de la vida y, a diferencia de la tortícolis de los adultos que se expuso en el capítulo 6, no es consecuencia de distonía sino del acortamiento congénito del músculo esternocleidomastoideo, que se encuentra firme y tenso. La cabeza está inclinada hacia un lado y el occipucio un poco girado hacia el lado del músculo afectado. Este trastorno es no familiar y suele atribuirse a lesión del músculo esternocleidomastoideo al nacer. Aún no se precisa si la lesión es puramente mecánica del propio músculo o se debe a la isquemia que proviene de la oclusión arterial o venosa. A menudo origina un tumor esternocleidomastoideo (en realidad un seudotumor) que en la exploración aparece como una tumefacción pálida y fusiforme del vientre muscular. Los signos histopatológicos son semejantes a los de la contractura de Volkmann, es decir, las fibras musculares son sustituidas por tejido conjuntivo más o menos acelular, lo que sugiere que el defecto depende de algún mecanismo isquémico en algunos casos.

Ausencia congénita de músculos (amioplasia)

Se sabe que muchos individuos nacen sin ciertos músculos. Esto se relaciona no sólo con ciertos músculos inconstantes y sin importancia desde el punto de vista funcional, como el palmar largo, sino también con los más constantes e importantes. Los músculos que están ausentes más a menudo son el pectoral, el trapecio, el serrato anterior y el cuadríceps femoral, pero en casos aislados pueden faltar muchos otros.

La ausencia congénita de un músculo suele vincularse con anomalías congénitas de los tejidos no musculares vecinos. Por ejemplo, la ausencia congénita del músculo pectoral con frecuencia se acompaña de aplasia o hipoplasia de la glándula mamaria así como sindactilia y microdactilia. La agenesia de un músculo pectoral puede relacionarse también con escoliosis, dedos membranosos y desarrollo deficiente del brazo y la mano ipsolaterales (síndrome de Poland). Otro síndrome inusual consiste en ausencia congénita de partes de los músculos abdominales ("abdomen de ciruela pasa") acompañada de artrogriposis y un defecto de uréteres, vejiga y órganos genitales. En unos cuantos casos también hay un vínculo entre la amioplasia congénita y la distrofia muscular facioescapulohumeral.

Amiotrofias nucleares restringidas

En otro grupo de parálisis restringidas, las anomalías esenciales parecen residir en el sistema nervioso (amiotrofias nucleares). Una de las más frecuentes es la ptosis palpebral congénita, causada por un defecto de la inervación de los músculos elevadores de los párpados. En varios miembros de una familia, y a veces sólo en uno, puede observarse parálisis completa de todos los músculos

inervados por los nervios oculomotores, al parecer por hipoplasia de los núcleos del tercer nervio. Como se expuso en el capítulo 14, el síndrome congénito de Horner puede ser de tipo familiar; se acompaña de despigmentación del iris (heterocromía iridis). A menudo la parálisis bilateral de los músculos abductores se acompaña de parálisis bifacial en el neonato y se conoce como *síndrome de Möbius*; ésta suele ser una anomalía no familiar, cuya causa aparente es hipoplasia o aplasia nuclear y se describe con los trastornos del desarrollo (pág. 873). En estas amiotrofias nucleares familiares los músculos se desarrollan de manera independiente del sistema nervioso, pero carecen de posibilidades de lograr su crecimiento y su función naturales —y de hecho de sobrevivir— por la falta de inervación. Ésta es una clase de hipotrofia de desnervación congénita. Desde luego un defecto muscular primario también puede ocasionar debilidad bifacial, como en la distrofia muscular facioescapulohumeral.

POLIMIOPATÍAS CONGÉNITAS RELATIVAMENTE NO PROGRESIVAS Y DE PROGRESO LENTO

(Véase cuadro 52-2)

A partir de 1956, con el informe de Shy y Magee de un paciente cuyas fibras musculares manifestaban una densificación central peculiar del sarcoplasma ("centros"), se describieron nuevas clases de enfermedades hereditarias del músculo. Los miembros más frecuentes y mejor definidos de este grupo son las *miopatías nuclear central*, *por nemalina* (cuerpos en bastoncillos), *centros nucleares* y *con agregados tubulares*. Como su nombre lo señala, en cada una de estas enfermedades no se pierden fibras musculares, pero dentro de cada fibra surge una anormalidad morfológica característica. Tales enfermedades pueden expresarse en los comienzos de la vida por falta de volumen del músculo, hipotonía, debilidad de extremidades y a menudo características dismórficas leves adicionales en otras zonas del cuerpo. Se describe una variedad de otros tipos morfológicos, pero son hasta cierto punto raros y algunos tienen especificidad dudosa; estos últimos tipos sólo se mencionan de manera breve.

El estudio más a fondo revela que las enfermedades de este grupo no se confinan a la lactancia y el principio de la infancia, y que algunas de ellas, sobre todo las presentes al nacer, no son tan benignas como las descripciones previas lo sugerían. Cada una de las entidades mencionadas se observa a una edad ulterior, aun en la parte media de la vida adulta; si la enfermedad es leve, a menudo no hay una forma de decidir si se encontró desde el nacimiento del paciente.

La falta de progreso o el progreso muy lento caracteriza a la mayor parte de las miopatías congénitas, en contraste con el ritmo más rápido de muchas distrofias musculares, la enfermedad de Werdnig-Hoffmann y las otras formas de enfermedad hereditaria del sistema motor de la infancia y la adolescencia. En casos excepcionales se informa el progreso más rápido de una miopatía congénita y antes del empleo de las técnicas histoquímicas de microscopia electrónica por lo general se consideraba que estos pacientes tenían un "inicio de distrofia muscular". La ocurrencia familiar también está establecida, de modo que la línea clínica de separación entre las enfermedades de este grupo y algunas de las distrofias musculares de progreso más lento aún es ambigua. No se cuenta con tratamiento específico para ninguna de las miopatías congénitas.

Como se mencionó antes, las lesiones de las miopatías congénitas se revelan con mayor claridad tras la aplicación sistemática de coloraciones histoquímicas a cortes por congelación y mediante microscopia de fase y electrónica. Algunas de las anomalías se descubren también con las coloraciones ordinarias que se emplean para la microscopia de luz, pero su identificación como grupo es producto de las técnicas histológicas de aparición más reciente.

Debe tenerse precaución en lo que se refiere a la especificidad de algunos de los cambios morfológicos y las clasificaciones de las miopatías congénitas que se basan en ellos. No es aconsejable asumir que un cambio en un solo organelo o un cambio sutil en el sarcoplasma de una fibra muscular son indicios confiables para caracterizar un proceso patológico. De hecho la especificidad de las lesiones se puso en duda conforme se efectuaron estudios más cuidadosos de las enfermedades de esta clase. Por ejemplo,

Cuadro 52-1
Polimiopatías congénitas

TIPO	MECANISMOS GENÉTICOS	GEN O CROMOSOMA	DECENIO DE INICIO	INCREMENTO DE CK	REGIONES AFECTADAS
Enfermedad centronuclear	AD, AR	Receptor de rianodina	1o.-2o.	1-10 x	Miopatía difusa que se presenta en la lactancia Miopatía proximal que inicia en la adolescencia Riesgo de hipertermia maligna Puede incluir retraso mental
Miopatía por nemalina (cilíndrica)	AD, AR	Tropomiosina alfa Nebulina Tropomiosina beta Receptor de rianodina Troponina T1 Actina alfa	1o.-2o.	1-2 x	Fenotipos diversos El cuadro inicial puede ser de miopatía congénita grave o miopatía que comienza en la niñez Puede incluir debilidad facial, paladar "gótico" y arcos altos de los pies
Miopatía miotubular	AD, AR Ligado a X	Miotubularina MYF6	1o.	1-4 x	Debilidad proximal y distal Puede incluir debilidad facial, oftalmoparesias, ptosis
Miopatía miofibrilar		Desmina Cristalina alfa beta Miotilina	2o.-4o.	1-5 x	Comienza en sentido distal; evolución a debilidad difusa La proteína citoplásmica se agrega en el músculo acompañada de proteínas amiloides A menudo la afección del corazón es notable

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; ligado a X, recesivo ligado a X; CK, cinasa de creatina.

los núcleos centrales a veces se encuentran en el mismo músculo como cuerpos de nemalina, y así sucesivamente, y cada una de las lesiones indicativas se informa en relación con otros trastornos. No obstante, la prominencia del cambio morfológico en cualquier caso individual, aunada a ciertas características clínicas, permite establecer el diagnóstico preciso.

Los principales ejemplos de esta categoría se resumen en el cuadro 52-2.

Miopatía de núcleos centrales En la familia original descrita por Shy y Magee estaban afectados cinco miembros (cuatro varones) de tres generaciones sucesivas, lo que sugiere un patrón autosómico dominante de herencia. El más joven tenía dos años de edad y el más viejo 65. En cada uno de los casos se encontró debilidad e hipotonía ("lactante laxo") y retraso general del desarrollo motor, en particular de la bipedestación y la marcha, que no se lograron hasta los cuatro o cinco años de edad; el paciente siempre tuvo dificultades para levantarse de una silla, subir escaleras y correr. La debilidad era mayor en los músculos proximales que en los distales, aunque estos últimos no escaparon al problema, y los músculos de la cintura escapular estaban afectados en menor grado que los de la cintura pélvica. Los músculos faciales, bulbares y oculares estaban indemnes. Los reflejos tendinosos eran hipoactivos y simétricos. La atrofia muscular no fue un aspecto prominente, aunque se observó desarrollo muscular deficiente en un paciente y desde entonces este fenómeno se informó en otros. No se encontraron fasciculaciones, calambres o miotonía, pero en otras familias se describieron calambres después del ejercicio. Los electrocardiogramas fueron normales.

La enfermedad es rara, pero se reconocen formas más leves de la misma conforme se descubren casos adicionales y en algunos de ellos los síntomas aparecen por primera vez en la vida adulta. Originalmente algunos de estos pacientes se consideraban casos de distrofia de las cinturas escapular y pélvica por afección desproporcionada de los músculos proximales. En otras familias, como la informada por Paterson y colaboradores, la enfermedad se reconoció por primera vez durante la parte media de la vida adulta, con una miopatía proximal de evolución rápida. Luxación de las caderas, pies zambos o pies planos y cifoescoliosis se encontraron en algunos niños. La artrogriposis es rara. En la mayor parte de los casos la evolución es muy lenta, con empeoramiento leve en el curso de muchos años. Esto representa los dos extremos del cuadro patológico.

El EMG revela sólo potenciales de unidad motora breves y de amplitud pequeña con un patrón de interferencia normal. La concentración sérica de CK es normal o sólo está un poco elevada, como en todas las miopatías congénitas.

La enfermedad tiene como otro atributo notable el hecho de que cada paciente es un candidato para presentar *hipertermia maligna* y debe usar un brazalete o identificación de otra índole que denote su vulnerabilidad a esta complicación inducida por anestésicos. El gen de la enfermedad del centro nuclear se localiza en el cromosoma 19q13.1, donde se liga con firmeza al gen receptor de la rianodina, una mutación que también se implica como causa de la hipertermia maligna (véase cap. 54, pág. 1272).

Desde el punto de vista *patológico* la mayor parte de las fibras parece de tamaño normal o crecidas y no se observa destrucción focal ni pérdida de fibras. El aspecto único de la enfermedad es la presencia de una condensación amorfa densa de miofibrillas o de material miofibrilar en la porción central de cada fibra muscular. Esta zona alterada carece de mitocondrias y otros organelos, y produce una reacción positiva a la tinción PAS y un color azul oscuro con la tinción tricrómica de Gomori, que contrasta con el azul verdoso normal de las miofibrillas periféricas. El interior del centro carece de fosforilasa y enzimas oxidativas. La mayor parte de estos centros se encuentra en las fibras de tipo 1, que predominan. Estos centros abarcan toda la longitud de la fibra muscular, por lo que difieren de los centros múltiples o los minicentros que se observan en las formas oculofaríngea y de otros tipos de la distrofia muscular.

Miopatía por nemalina (cuerpos en bastón) Este trastorno se expresa también como hipotonía y trastorno de la motilidad durante la lactancia y el principio de la infancia, pero —a diferencia de la enfermedad central nuclear— los músculos del tronco y las extremidades (los proximales en mayor medida que los distales) así como los músculos faciales, linguales y faríngeos están extraordinariamente delgados e hipoplásicos. Se observan diversas formas. Una es congénita, con debilidad generalizada durante el periodo neonatal que torna difíciles la respiración y la alimentación. Las extremidades están flácidas y arreflécticas ("laxas"). La neumonía y la muerte sobrevienen en semanas a meses. En las formas que permiten la supervivencia, la debilidad es menos grave y afecta sobre todo los músculos proximales. Los reflejos tendinosos están disminuidos o ausentes. El niño pequeño con esta enfermedad suele sufrir inanición e infecciones respiratorias frecuentes, lo que puede acortar su vida. La fuerza muscular mejora en forma lenta con el crecimiento y este último proceso supera de manera evidente el avance de la enfermedad.

El aspecto delgado, la cara estrecha, la boca abierta, el paladar estrecho y arqueado, y la cifoescoliosis son acompañantes regulares pero no invariables de la miopatía por nemalina. Estos rasgos dismórficos no son típicos de otras polimiopatías congénitas. Puede añadirse pie cavo o pie zambo. Algunos de los casos más leves alcanzan la edad adulta, época en la que sobreviene una cardiomiopatía que pone en peligro la vida. A. G. Engel, lo mismo que W. K. Engel y Reznick observaron a individuos que mostraron los primeros signos de la enfermedad en la edad madura; la debilidad se localizaba sobre todo en los músculos proximales y no se encontraban las anomalías dismórficas y esqueléticas de la forma infantil. El EMG es "miopático" y las enzimas séricas son normales o un poco elevadas.

Los casos de miopatía por nemalina comienzan a llamar la atención en la vida adulta por el compromiso desproporcionado de los músculos de la respiración (signo que comparten con la aparición de una deficiencia de maltasa ácida en el adulto). Por lo general hay un antecedente de rendimiento físico deficiente al principio de la vida.

Al parecer la miopatía por nemalina es heterogénea desde el punto de vista genético. Más a menudo el patrón de herencia es autosómico dominante, con penetrancia variable. En algunas familias se observa un patrón de herencia ligado a X o autosómico recesivo. Los estudios de los defectos génicos comienzan a esclarecer las incertidumbres en cuanto a la herencia y explican las relaciones entre las distintas formas de la enfermedad. Los genes que se implican en la miopatía por nemalina incluyen tropomiosina alfa, tropomiosina beta, actina alfa, nebulina, troponina y el receptor de rianodina (el último de éstos es el que con más frecuencia se señala en la enfermedad de núcleo central, como se mencionó antes; véase cuadro 52-1).

La enfermedad recibe su nombre de la presencia de cilindros finos o espirales de estructuras filiformes en el material de estudio histopatológico. El corte de músculo congelado teñido con coloración tricrómica de Gomori descubre la lesión característica, que puede verse bajo el microscopio de luz. Miríadas de bastoncillos a manera de bacilos, aislados o en depósitos pequeños, se observan por debajo de la membrana plasmática de la fibra muscular. Se componen de material similar al de las bandas Z bajo el microscopio electrónico y a menudo tienen unidos filamentos de actina, justo como lo están en las bandas Z. Las fibras del tipo 1, que suelen predominar, son de tamaño menor que el normal, como en la enfermedad de núcleo central. Se dice que el tamaño de las motoneuronas está reducido. Es probable que la debilidad se relacione con la pequeñez y la reducción del número de fibras musculares y tal vez con la interrupción focal de sus estriaciones cruzadas, en particular de las bandas Z.

Miopatía centronuclear o miotubular En esta enfermedad familiar la hipotonía y la debilidad se manifiestan poco después del nacimiento o durante la lactancia o el principio de la infancia. En la forma más leve el diagnóstico raras veces no se evidencia hasta los años de la edad adulta. El cuadro afecta en cierto grado todos los músculos esqueléticos estriados, pero signos característicos son ptosis y parálisis de músculos extraoculares en combinación con debilidad de músculos faciales, masticatorios, linguales, faríngeos, laríngeos y cervicales en muchos de los pequeños con la enfermedad, pero no en adultos. En las extremidades la debilidad distal sigue el ritmo de la debilidad proximal. Las extremidades permanecen delgadas y se encuentran arreflécticas durante toda la vida. En consecuencia el desarrollo motor se retrasa, aunque puede ocurrir cierta mejoría con la maduración; sin embargo, las funciones motoras que se adquirieron pueden perderse más tarde conforme la enfermedad progresa con lentitud. Varios pacientes muestran signos de anormalidad cerebral, con convulsiones y EEG anormal, pero es posible que esto no forme parte de la enfermedad. El examen EMG con aguja revela el patrón miopático usual, lo mismo que ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación en algunos casos. La actividad espontánea abundante debe sugerir el diagnóstico de miopatía centronuclear (Griggs y col.).

Heckmatt y colaboradores clasificaron este trastorno en tres tipos con base en su gravedad, su modo de presentación y su patrón genético: 1) un tipo recesivo ligado a X neonatal grave; 2) uno autosómico recesivo menos grave del principio de la lactancia, la parte tardía de la lactancia o la infancia, y 3) un tipo aún más leve autosómico dominante de la parte tardía de la infancia y la edad adulta. El defecto primario en la forma ligada a X es una mutación en el gen que codifica una proteína llamada miotubularina; es probable que intervenga en la maduración del miotubo. Cuando menos una forma dominante autonómica se atribuye a mutaciones de la proteína MYF6, una proteína de hélice-bucle-hélice que al parecer actúa como un factor de transcripción miógeno.

Las características patológicas sobresalientes de la enfermedad son pequeñez de los músculos y sus fibras constituyentes, y nucleación central. En un grupo de miopatías centronucleares se observa hipotrofia de las fibras del tipo 1 (Bethlem y col., Karpati y col.). Alrededor de la mayor parte de los núcleos de colocación central se encuentra una zona clara, que carece de organización de los elementos contráctiles. A causa de la nucleación central, la enfermedad se denomina de manera incorrecta *miopatía miotubular*, que implica una detención del crecimiento del músculo en la etapa miotubular. La naturaleza del proceso patológico aún no se aclara. En realidad las pequeñas fibras nucleadas centralmente no se parecen a los miotúbulos típicos. Además los estudios de microscopia electrónica muestran evidencias de cambios en las partes centrales de las fibras (falta de actividad enzimática en las zonas claras que rodean los núcleos), lo que con toda probabilidad conduce a pérdida de fibras. Estos cambios se oponen a la existencia de una anomalía pura del desarrollo.

Miopatía con agregados tubulares La acumulación de agregados tubulares en las regiones subsarcolémica o más interiores de las fibras musculares se observó por primera vez en pacientes con parálisis periódica hipopotasémica y miotonía congénita, y más tarde en otros trastornos, como intoxicación crónica con sustancias, hipoxia y síndromes miasténicos congénitos. Sin embargo, los agregados tubulares son también una característica definitoria de diversos síndromes puramente miopáticos: 1) una debilidad muscular de progresión lenta que se distribuye por las cinturas escapular y pélvica, e inicia durante la infancia o el principio de la edad adulta; la herencia es autosómica dominante o recesiva. 2) Inicio durante la infancia de debilidad proximal, fatiga con facilidad y aspectos miasténicos; en estos casos la herencia es autosómica recesiva. Este síndrome puede reaccionar a la piridostigmina. 3) Dolor, calambres y rigidez de los músculos inducidos por el ejercicio; los casos que se identificaron hasta la fecha son esporádicos.

Los cambios histológicos pueden pasar inadvertidos en los cortes de inclusión en parafina. Los cortes de crióstato muestran masas de material que es basófilo con la coloración de hematoxilina y eosina, y rojo brillante con la tinción tricrómica de Gomori, y experimentan una reacción intensa con la deshidrogenasa de NADH. Los haces de agregados tubulares se encuentran separados con claridad de las miofibrillas en la microscopia electrónica.

Otras miopatías congénitas Las miopatías congénitas descritas —nuclear central, por nemalina, centronuclear y con agregados tubulares— son entidades clinicopatológicas bien definidas. Además se describen otros tipos bastante menos frecuentes, cada uno con el nombre de una alteración dismórfica distintiva de los organelos de las fibras nucleares en las preparaciones histoquímicas y de microscopia electrónica. En ninguno de estos tipos adicionales se identifica el patrón de herencia o el *locus* génico. Algunas de estas miopatías —*multinuclear* (*mininuclear*), *de cuerpos de huellas digitales y sarcotubular*— se informan sólo en unos cuantos casos, bastante insuficientes para permitir su clasificación como entidades patológicas. Otros dos tipos —*desproporción del tipo de fibras congénitas* y *predominio del tipo de fibras congénitas*— que al principio se designaron como miopatías congénitas, resultaron ser alteraciones histoquímicas inespecíficas observadas en muchos lactantes y niños con anomalías congénitas del desarrollo, retrasos del desarrollo motor y otros trastornos. Otras miopatías congénitas supuestas son las llamadas *enfermedad de reducción corporal*, *trilaminar y de capuchón*, *la miopatía de cuerpos de cebra y la miopatía familiar con lisis de las fibras del tipo 1*, entre otras. Es muy probable que representen reacciones inespecíficas del músculo o artefactos de fijación; hasta ahora no se cuenta con evidencias de que cualquiera de ellas constituya una entidad clínica patológica.

Miopatía miofibrilar Más allá de las entidades inciertas anotadas, el campo de las miopatías crónicas está inundado por una plétora de informes que describen una variedad de inclusiones curiosas en las fibras musculares, bajo un conjunto asombroso de términos: *miopatía con cuerpos de inclusión*, *miopatía atípica con agregados miofibrilares; miopatía autosómica dominante con inclusiones miofibrilares; miopatía cardioesquelética con material granulofilamentoso denso intrasarcoplásmico; miopatía de cuerpos citoplásmicos; miopatía de cuerpos esferoides; miopatía con cuerpos sarcoplásmicos característicos y filamentos esqueléticos (desmina); miopatía con inclusiones parecidas a los cuerpos de Mallory*, y *cardiomiopatía familiar con depósitos vermiformes subsarcolémicos*. Estos informes implican la idea de que cada una de estas anormalidades estructurales representa una miopatía nueva y distinta.

En fecha más reciente, en una cuidadosa valoración al microscopio de luz tanto de informes publicados como de sus propios casos, Nakano y Engel y sus colegas demostraron de manera convincente que los múltiples cambios estructurales descritos eran consecuencia de un solo proceso patológico: disolución focal de las miofibrillas, seguida por acumulación de los productos del proceso de degradación. Estos autores propusieron el término *miopatía miofibrilar* para incluir todo el espectro de cambios patológicos. Al parecer el signo unificador son las mutaciones de una de las proteínas que se vinculan con el disco Z (la conexión entre sarcómeras adyacentes, que son las unidades estructurales de la miofibrilla). Muchas de las anormalidades pueden atribuirse a una mutación dominante en los genes que codifican las proteínas filamentosas miotilina y desmina, y la proteína chaperona cristalina alfa beta, como lo describen Selcen y colaboradores en su revisión. Es probable que las mutaciones en cualquiera de los genes predispongan a la agregación proteínica, la primera al desestabilizar la desmina y la segunda al modificar la capacidad de la cristalina alfa beta para facilitar el plegamiento normal de desmina.

El diagnóstico de la miopatía miofibrilar (mediante biopsia) suele establecerse en la vida adulta. Los hombres y las mujeres se afectan por igual. La principal característica clínica es la debilidad de progresión lenta de los músculos de las extremidades y el tronco. Se afectan tanto los músculos proximales como los distales, más en las piernas que en los brazos. La hiporreflexia es frecuente. Cerca de la cuarta parte de los pacientes presenta afección cardiaca, por lo general anormalidades de conducción. El mecanismo de herencia es más a menudo autosómico dominante pero también se describen casos del tipo autosómico recesivo y ligados a X. Selcen y colaboradores estudiaron una serie extraordinaria de 63 personas; puede consultarse su artículo para mayores detalles.

Se observa una considerable heterogeneidad genética. Hasta el momento de escribir este libro estaban documentados no menos de cinco *locus* cromosómicos para la miopatía miofibrilar y es probable que existan más (Engel). Por tanto, puede predecirse el surgimiento de una enfermedad o enfermedades mejor definidas mediante el mayor estudio de la categoría de miopatía miofibrilar.

Como se comentó en la sección introductoria, no se cuenta con tratamiento alguno de las polimiopatías congénitas.

LAS ATROFIAS MUSCULARES ESPINALES DE LA LACTANCIA Y LA INFANCIA

Resulta obvio que este grupo importante de enfermedades, al aparecer en los mismos periodos de la vida que las polimiopatías congénitas y algunas de las distrofias musculares congénitas, deben incluirse en el diagnóstico diferencial de debilidades musculares de inicio temprano, hipotonía y artrogriposis. Representan algunos de los problemas principales que el miólogo clínico afronta al estudiar enfermedades del lactante y el niño. Comparten con las enfermedades musculares primarias su naturaleza hereditaria, su progresión con resultados fatales o el retraso de la maduración motora y su tendencia a producir contracturas incapacitantes en ciertos casos. Por fortuna la mayoría de los pacientes se identifica mediante la aplicación adecuada de las técnicas actuales de laboratorio. En lo que respecta a su origen neuronal, los autores decidieron ubicarlas con las otras enfermedades degenerativas (véanse págs. 945 a 947).

BIBLIOGRAFÍA

Banker BQ: Congenital deformities, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1931–1962.

Banker BQ, Victor M, Adams RD: Arthrogryposis multiplex due to congenital muscular dystrophy. *Brain* 80:319, 1957.

Bethlem J, Arts WF, Dingemans KP: Common origin of rods, cores, miniature cores, and focal loss of cross-striations. *Arch Neurol* 35:555, 1978.

DeReuck J, Adams RD: The metrics of muscle, in Kakulas BA(ed): *Basic Research in Myology*. International Congress Series. Excerpta Medica Foundation, 1973, pp 1–11.

Engel AG: Myofibrillar myopathy. *Ann Neurol* 46:681, 1999.

Engel AG, Angelini C, Gomez MR: Fingerprint body myopathy. *Mayo Clin Proc* 47:377, 1972.

Engel WK, Reznick JS: Late onset rod-myopathy: Anewly recognized, acquired, and progressive disease. *Neurology* 16:308, 1966.

Griggs RC, Mendell JR, Miller RG: *Evaluation and Treatment of Myopathies*. Philadelphia, Davis, 1995.

Heckmatt JZ, Sewry CA, Hodes D, Dubowitz V: Congenital centronuclear (myotubular) myopathy. *Brain* 108:941, 1985.

Henderson JL: The congenital facial diplegia syndrome: Clinical features, pathology and aetiology. *Brain* 62:381, 1939.

Jerusalem F, Engel AG, Gomez MR: Sarcotubular myopathy. *Neurology* 23:897, 1973.

Kakulas BA, Adams RD: *Diseases of Muscle: The Pathological Foundations of Clinical Myology*, 4th ed. Philadelphia, Harper & Row, 1985.

Karpati G, Carpenter S, Nelson RF: Type 1 muscle fiber atrophy and central nuclei. *J Neurol Sci* 10:489, 1970.

Lichtenstein BW: Congenital absence of the abdominal musculature: Associated changes in the genitourinary tract and the spinal cord. *Am J Dis Child* 58:339, 1939.

Nakano S, Engel AG,Waclawik AJ, et al: Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity: I. Light and electron microscopy analysis of 10 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 44:549, 1996.

Patterson VH, Hill TRG, Fletcher PJH, Heron JR: Central core disease: Clinical and pathological progression within a family. *Brain* 102:581, 1979.

Robertson WC, Kawamura Y, Dyck PJ: Morphometric study of motoneurons in congenital nemaline myopathy and Werdnig-Hoffmann disease. *Neurology* 28:1057, 1978.

Rubenstein NA, Kelly AM: The diversity of muscle fiber types and its origin during development, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 87–103.

Selcen D, Ohno K, Engel AG: Myofibrillar myopathy—clinical, morphological and genetic studies in 63 patients. *Brain* 127:439, 2004.

Shy GM, Gonatos NK, Perez M: Two childhood myopathies with abnormal mitochondria. *Brain* 89:133, 1966.

Shy GM, Magee KR: Anew congenital non-progressive myopathy. *Brain* 79:610, 1956.

Silbermann M, Finkelbrand S,Weiss A, et al: Morphometric analysis of aging skeletal muscle following endurance training. *Muscle Nerve* 6: 136, 1983.

Tomlinson BF, Walton JN, Rebeiz JJ: The effects of aging and cachexia upon skeletal muscle: Ahistopathologic study. *J Neurol Sci* 8: 201, 1969.

CAPÍTULO 53

MIASTENIA GRAVE Y TRASTORNOS SIMILARES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Este título incluye un grupo de enfermedades que afectan la unión neuromuscular, la más importante de las cuales es la miastenia grave. Estos trastornos muestran como grupo diversos aspectos sobresalientes, el esencial es debilidad y fatiga fluctuante del músculo. Suele haber cierto grado de debilidad en todo momento, pero empeora con la actividad. La debilidad y la fatiga reflejan anomalías fisiológicas de la unión neuromuscular que se demuestran mediante signos clínicos y pruebas electrofisiológicas especiales. El lector debe consultar los comentarios respecto a la estructura y la función de la sinapsis neuromuscular en el capítulo 48 para ampliar el conocimiento de las enfermedades que se discuten en este capítulo.

MIASTENIA GRAVE

La característica principal de la miastenia grave, que suele referirse sólo como miastenia, es la debilidad fluctuante de ciertos músculos secundarios, en particular los inervados por los núcleos motores del tallo cerebral, es decir, oculares, masticatorios, faciales, de la deglución y linguales. La debilidad manifiesta durante la actividad continua, la pronta restauración de la fuerza con el reposo y su mejoría impresionante tras la administración de anticolinesterasas como la neostigmina son otros aspectos notables de la debilidad.

Nota histórica Diversos estudios de la historia de la medicina afirman que fue Willis, en 1672, quien hizo la primera descripción de una enfermedad que no podría ser otra que la miastenia grave. Otros otorgan el crédito a Wilks (1877) por la primera descripción y por la observación de que el bulbo raquídeo estaba libre de la enfermedad, en contraste con los otros tipos de parálisis bulbar. Las primeras descripciones razonablemente completas son la de Erb (1878), quien caracterizó la enfermedad como parálisis bulbar sin una lesión anatómica, y la de Goldflam (1893); en consecuencia durante muchos años la enfermedad se conoció como *síndrome de Erb-Goldflam*. Jolly (1895) fue quien empleó primero el nombre *miastenia grave*, al que añadió el término *seudoparalítica* para indicar la falta de cambios estructurales en la necropsia. También fue Jolly quien demostró que la debilidad miasténica podía reproducirse mediante estimulación farádica repetida del nervio motor importante y que el músculo "fatigado" aún reaccionaría a la estimulación galvánica de su membrana. Tiene interés su sugerencia de emplear fisostigmina como forma de tratamiento, pero el tema quedó pendiente hasta que Reman y Walker demostraron el valor terapéutico de este fármaco en 1932 y 1934 respectivamente. Campbell y Bramwell (1900), y Oppenheim (1901) analizaron de manera independiente cerca de 60 casos y cristalizaron el concepto clínico de la enfermedad. En 1901 Laquer y Weigert observaron por primera vez las relaciones entre la miastenia grave y los tumores del timo, y en 1949 Castleman y Norris describieron con detalles otros cambios patológicos de la glándula.

Buzzard publicó en 1905 un análisis clinicopatológico meticuloso de la enfermedad y comentó tanto las anomalías tímicas como las infiltraciones de linfocitos (llamadas *linforragias*) en el músculo. Postuló que la debilidad muscular, las linforragias y las lesiones tímicas se debían a un "agente autotóxico". Asimismo señaló la estrecha relación de la miastenia grave con la enfermedad de Graves y la enfermedad de Addison, que en la actualidad se consideran también trastornos con una base autoinmunitaria. En 1960 Simpson y, de manera independiente, Nastuk y colaboradores plantearon la teoría de que un mecanismo autoinmunitario debe operar en la miastenia grave. Por último a partir de 1973 se estableció la naturaleza autoinmunitaria de la miastenia grave mediante una serie de investigaciones de Patrick y Lindstrom, Fambrough, Lennon y A.G. Engel y colaboradores (véase más adelante, bajo "Etiología y patogénesis").

En las revisiones de Viets y de Kakulas y Adams se encuentran éstas y otras referencias de los aspectos históricos tempranos de la enfermedad; la monografía de A. G. Engel (1999) es una excelente referencia moderna.

Manifestaciones clínicas

La miastenia grave, como su nombre lo implica, es una debilidad muscular con un pronóstico grave (antes). La actividad repetida o persistente de un grupo muscular agota su fuerza contráctil y conduce a paresia progresiva, y el reposo restaura la fuerza al menos en parte. Éstos son los atributos de identificación de la enfermedad; en ocasiones su demostración, si el paciente colabora por completo, es suficiente para establecer el diagnóstico.

La especial vulnerabilidad de algunos músculos determina que la miastenia sea un trastorno característico. A menudo los primeros en afectarse son los párpados y los músculos extraoculares, y con menor frecuencia los de la cara, la masticación, la faringe y el cuello. En ocasiones las molestias iniciales se sitúan en las extremidades. De manera más específica, la debilidad del elevador de los párpados o de músculos extraoculares es la manifestación inicial en cerca de 50% de los pacientes, y estos músculos terminan por comprometerse en más de 90% de los casos. La parálisis extraocular y la ptosis (debilidad al abrir el párpado) suelen acompañarse de debilidad del cierre de los párpados, una combinación que casi siempre es miopática y no neuropática, es decir, se observa en la miastenia y la distrofia muscular. La diplopía en la miastenia no corresponde a la distribución de un nervio, sino que es resultado de debilidad asimétrica de varios músculos en los dos ojos. Conforme la enfermedad evoluciona a menudo se extiende de los músculos craneales a los de las extremidades y axiles. El inicio de la debilidad suele ser insidioso, pero hay casos de aparición y evolución muy rápida, que a veces parecen desencadenados por algún trastorno emocional o infección (por lo general de vías respiratorias). Sin embargo, en muchos enfermos no se identifica un hecho desencadenante. Los síntomas pueden aparecer primero durante el embarazo o, con mayor frecuencia, en el puerperio, o como reacción a fármacos que se utilizan durante la anestesia. Las *anormalidades tímicas* de varios tipos se relacionan de manera estrecha con la enfermedad, como se señalará con mayor detalle, y la debilidad puede comenzar meses o años después de extirpar un timoma.

Algunos signos oculares son muy característicos de la miastenia. La mirada hacia arriba y sostenida por 30 seg o más suele inducir o intensificar la ptosis y puede descubrir una debilidad mo-

tora ocular miasténica. Cogan describió contracciones del párpado superior que surgen un momento después que el paciente mueve los ojos de abajo a la posición primaria (signo de "contracción palpebral"). En otros casos, tras sostener la mirada hacia arriba, pueden observarse una o más fasciculaciones con el cierre de los párpados o durante los movimientos horizontales de los ojos. Los movimientos oculares de versión repetidos que se inducen al perseguir un objeto o mediante un estímulo optocinético causan paresia progresiva de los músculos que se utilizan en estos movimientos. A menudo se demuestra que la ptosis unilateral indolora sin oftalmoplejía o la anormalidad pupilar en un adulto se deben a miastenia. Suele haber ptosis sutil del otro ojo que puede identificarse si el párpado más afectado se eleva con la mano. Los intentos de la persona para superar la ptosis pueden dar al ojo contrario una expresión de "fijeza". Se dice que la luz brillante del sol agrava los signos oculares y que el frío los mejora. La aplicación de una compresa helada sobre el ojo suele mejorar la ptosis por un lapso breve.

Los músculos de la expresión facial, la masticación, la deglución y el habla se afectan en 80% de los enfermos en algún momento de la enfermedad y en 5 a 10% son los primeros músculos en comprometerse o los únicos. Con menor frecuencia ocurre ataque inicial o temprano de flexores y extensores del cuello, los músculos de las cinturas escapular y los flexores de las caderas. (Este patrón puede relacionarse con la presencia de un autoanticuerpo especial que se expone más adelante.) De los músculos del tronco, los de la masa espinal común son los que se afectan con mayor frecuencia. En muchos casos avanzados todos los músculos están debilitados, incluso el diafragma, los del abdomen y los intercostales, y aun los esfínteres externos de vejiga y los intestinos. El compromiso de cualquier grupo muscular guarda correspondencia íntima con la intensidad de la debilidad al principio de la enfermedad. La norma clínica señala que los músculos proximales son mucho más vulnerables que los distales, como ocurre en casi todas las demás formas de miopatía.

El otro signo característico de la debilidad miasténica es su tendencia a intensificarse conforme se acerca el atardecer o con el uso repetido del grupo de músculos afectados, pero los pacientes rara vez lo refieren de manera espontánea. Algunos, en forma paradójica, indican que su cuadro empeora al despertarse en la mañana en particular si no recibieron fármacos durante la noche. Por tanto, en términos generales la miastenia grave puede considerarse una parálisis oculofaciobulbar fluctuante y "por fatiga".

Para reiterar los atributos topográficos de la enfermedad, *la observación de respuestas pupilares a la luz y la acomodación normales en presencia de debilidad de los músculos extraoculares elevadores y orbicular del ojo es casi diagnóstica de miastenia*, en especial si la fuerza se restaura después de un periodo de descanso. La movilidad y la expresión faciales se alteran: la sonrisa natural se transforma en una mueca; la mandíbula puede colgar, por lo que es necesario que el paciente se la levante con la mano; la masticación adecuada de los alimentos puede dificultarse y la comida interrumpirse a causa de incapacidad para masticar y deglutir. Tal vez sea más difícil comer luego de hablar, y la voz se desvanece y se vuelve nasal después de la conversación sostenida. Es posible que las mujeres se quejen de incapacidad para arreglarse el pelo por fatiga de los hombros o de dificultad para aplicarse el lápiz labial porque son incapaces de fruncir y enrollar y desenrollar los labios. La debilidad de los músculos del cuello ocasiona fatiga al sostener la cabeza erguida. En casos de debilidad generalizada quizá sea difícil retener los gases rectales por debilidad del esfínter externo.

Se informa incremento temporal de la debilidad después de vacunación, menstruación y exposición a temperaturas extremas. Una peculiaridad de la contracción muscular miasténica es un lapso repentino de la postura sostenida o interrupción de los movimientos que resulta en cierta clase de temblor irregular, semejante al del músculo normal cerca del punto de agotamiento. El dinamómetro demuestra el rápido desvanecimiento de la fuerza de contracción de una serie de prensiones manuales y la estimulación repetida de un nervio motor a tasas bajas mientras se registran los potenciales de acción musculares refleja el mismo trastorno de decremento de una manera más cuantitativa (véase fig. 45-5*A* y más adelante).

Los músculos debilitados en caso de miastenia grave sólo experimentan atrofia de grado mínimo o no total. Rara vez se alteran los reflejos tendinosos. Aun el golpeteo repetido de un tendón no suele poner a prueba los músculos hasta el punto en que la contracción fracasa. Los músculos de fibra lisa y cardiaco no se afectan, y otras funciones nerviosas están preservadas. Los reflejos tendinosos se mantienen indemnes. Los músculos debilitados, en especial los de los ojos y el dorso del cuello, pueden doler, pero el dolor rara vez es una queja importante. Las parestesias de cara, manos y muslos se informan con muy poca frecuencia y no se acompañan de pérdida demostrable de la sensibilidad. La anosmia y la ageusia se mencionan como hallazgos raros, pero pueden ser coincidentales. La lengua puede mostrar un surco central y dos longitudinales laterales (en "tridente"), como lo destacó originalmente Buzzard.

Ciertos *aspectos estadísticos* de la enfermedad tienen importancia clínica. Su prevalencia se estima de manera variable entre 43 y 84 por 1 millón de habitantes y el índice de incidencia anual se aproxima a 1 por cada 300 000. La enfermedad puede aparecer a cualquier edad, pero el inicio durante el primer decenio de la vida es hasta cierto punto raro (sólo 10% de los casos ocurre antes de los 10 años de edad). La edad máxima de presentación está entre los 20 y los 30 años de edad en las mujeres, y entre los 50 y los 60 en los varones. Antes de los 40 años de edad las mujeres se afectan con una frecuencia dos a tres veces mayor que los varones, en tanto que durante la parte ulterior de la vida la incidencia en los varones es más elevada (3:2). La mayoría de los pacientes con timomas es de edad avanzada (50 a 60 años) y predominan los varones.

Para facilitar la estadificación clínica de la terapéutica y el pronóstico aún es útil la clasificación siguiente, introducida por Osserman (indica la incidencia relativa de cada tipo y la "respuesta medicamentosa" denota el tratamiento con un anticolinesterásico):

I. Miastenia ocular (15 a 20%).
II. *A.* Miastenia leve generalizada con progreso lento; no hay crisis; reacciona a los fármacos (30%).
 B. Miastenia moderadamente grave generalizada; afección esquelética y bulbar grave, pero sin crisis; reacción a los fármacos menos que satisfactoria (25%).
III. Miastenia fulminante aguda; progreso rápido de los síntomas graves con crisis respiratorias y mala respuesta a los fármacos; incidencia elevada de timoma; mortalidad alta (15%).
IV. Miastenia tardía grave; mismos síntomas que en III, pero como resultado del progreso firme durante dos años de la clase I a la clase II (10%).

Otros autores, como Compston y colaboradores, proponen una clasificación basada en un conjunto de datos como edad de inicio, presencia o ausencia de timoma, nivel de anticuerpos contra receptores de acetilcolina (AChR) y vínculo con haplotipos HLA: 1) miastenia grave con timoma: sin relación con uno u otro sexos o HLA, título alto de anticuerpo contra AChR; 2) comienzo antes de los 40 años, sin timoma: preponderancia en mujeres y una mayor relación con los antígenos HLA A1, B8 y DRW3; 3) inicio después de 40 años, sin timoma: preponderancia en varones, mayor vínculo con los antígenos HLA A3, B7 y DRW2, y título bajo de anticuerpo contra AChR. El último grupo incluye una proporción de ancianos con síntomas puramente oculares (Osserman tipo I). Tales clasificaciones intentan captar algunos tipos o contextos de miastenia más que abordar la intensidad de la enfermedad.

La *evolución de la enfermedad* es muy variable. En algunos ocurre extensión rápida desde un grupo muscular hacia otro, pero en otros la enfermedad se mantiene sin cambios durante meses antes de progresar. Las remisiones pueden presentarse sin explicación, por lo general en los primeros años, pero se producen en menos de la mitad de los casos y muy pocas veces duran más de un mes o dos. La enfermedad que remite durante un año o más y a continuación reaparece tiende a ser progresiva. Las recaídas pueden ser ocasionadas por los mismos sucesos que precedieron el inicio de la enfermedad, en especial infecciones. En la opinión de Simpson, y las observaciones de los autores coinciden, el peligro de muerte por miastenia grave es máximo durante el primer año que sigue a la aparición de la enfermedad. Un segundo periodo de peligro en los casos progresivos comprende los años cuatro a siete después del inicio. La enfermedad tiende a estabilizarse luego de este tiempo y el riesgo de recaídas graves disminuye. Las defunciones se correlacionan sobre todo con las complicaciones respiratorias de neumonía y aspiración. La tasa de mortalidad durante los primeros años de la enfermedad, que antes excedía 30%, ahora es menor de 5%, y con el tratamiento apropiado casi todos los pacientes pueden llevar una vida productiva. La evolución se altera cuando se efectúa timectomía (véase más adelante).

Un aspecto de interés es la fecha y la frecuencia de conversión de los patrones de debilidad ocular y bucofaríngea restringida a la afección más amplia que comprende el diafragma. Bever y colaboradores confirmaron la impresión general de que el incremento de la duración de la miastenia por completo ocular se relaciona con menor riesgo de que la debilidad se generalice más adelante. En un estudio retrospectivo de 108 pacientes estos autores encontraron que sólo 15% de los casos observados de generalización ocurrieron después de dos años del inicio de las manifestaciones oculares aisladas. La fecha ulterior de comienzo también se vinculó con una mayor incidencia de crisis respiratorias letales. En términos generales, la persona cuya enfermedad empieza desde edad temprana sigue una evolución más benigna. Grob y colaboradores, quienes registraron la evolución de 1 036 pacientes (como dato extraordinario) durante un promedio de 12 años, advirtieron que las manifestaciones clínicas permanecieron circunscritas a los músculos extraoculares y orbiculares de los párpados en 16% de los casos. Sus datos indicaron que si la miastenia ocular localizada está presente por sólo un mes, hay una posibilidad de 60% de que se generalice, pero en los casos en que se mantiene “circunscrita” por más de un año, sólo 16% de los pacientes experimenta generalización. En contraste, de 37 casos consecutivos estudiados cuidadosamente por Weinberg y colaboradores en la clínica de los autores con signos oculares nada más, 17 se generalizaron en un lapso de seis años. Un dato informativo en la serie de Grob fue que en 66% de 750 personas con debilidad generalizada, la enfermedad alcanzó su máxima intensidad al año de su inicio y en 83%, en tres años. Se afirma que la progresión de los síntomas es más rápida en varones que en mujeres.

En cuanto al pronóstico, no tiene un reconocimiento amplio el que grupos musculares aislados en ocasiones se mantienen *permanentemente débiles* aun cuando la debilidad ocular y la generalizada se resuelven. Los músculos que más a menudo se afectan de esta manera son el tibial anterior, el tríceps y algunas porciones de la cara.

El pronóstico a largo plazo para los *niños miasténicos* es bueno en general y su esperanza de vida sólo se reduce un poco. Rodriguez y colaboradores vigilaron a un grupo de 149 niños durante 17 años en promedio; 85% de ellos se sometió a timectomías, uno de los principales tratamientos de la miastenia que se discute más adelante. Alrededor de 30% de los pacientes a los que no se extirpó el timo y 40% de los que se les extirpó mostraron remisión y no tuvieron síntomas, casi siempre en los primeros tres años de la enfermedad. Los niños con síntomas bulbares y sin debilidad ocular o generalizada tuvieron el pronóstico más favorable.

El problema especial y hasta cierto punto común de las crisis miasténicas se expone en la siguiente sección.

Trastornos tímicos y de otro tipo vinculados con la miastenia Los *tumores del timo* ocurren en 10 a 15% de sujetos con miastenia grave, y 65% presenta hiperplasia linfofolicular no neoplásica de la médula de ese órgano. Los timomas con características malignas pueden diseminarse en el mediastino y los ganglios linfáticos regionales, pero rara vez envían metástasis más allá de esas estructuras; cuando se propagan suelen hacerlo a pulmones e hígado. Debe enfatizarse que los tumores tímicos pueden pasar inadvertidos en las radiografías simples de tórax y ha de practicarse tomografía por computadora. La importancia de los trastornos del timo se expone más adelante.

A pesar de que no guardan relación directa con la miastenia, otros trastornos neurológicos “poco frecuentes” vinculados con el timoma son de interés para los neurólogos. Los casos atendidos por los autores en el curso de los años incluyeron a dos sujetos con “encefalitis límbica” con amnesia y confusión que no pudieron diferenciarse de la variedad paraneoplásica mejor descrita de encefalitis (pág. 585), un caso de encefalitis del mesencéfalo, otro de corea fibrilar de Morvan (que se discute en los capítulos siguientes) y uno más de anemia aplásica. Tales casos aparecen en la bibliografía de cuando en cuando y se cree que todos tienen un origen inmunitario humoral.

La coexistencia de miastenia grave y otras enfermedades autoinmunitarias tiene importancia biológica. La *tirotoxicosis* (5% de sujetos miasténico, pág. 1236), el lupus eritematoso, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la enfermedad mixta de tejido conectivo, los anticuerpos anticardiolipina y, como dato curioso, la polimiositis se vinculan con la miastenia con una frecuencia mayor de la que cabría explicar por el azar. Una fracción importante de mujeres jóvenes con miastenia muestra incremento moderado de los títulos de anticuerpo antinuclear, sin manifestaciones clínicas de lupus sistémico.

La ocurrencia familiar de miastenia se conoce, pero es rara. En muchos de esos casos al final se trató de síndromes miasténicos raros con mecanismos genéticos y no de una forma autoinmunitaria adquirida de la enfermedad (véase adelante). Una situación más frecuente es el antecedente familiar de algunas de las demás enfermedades autoinmunitarias enumeradas. Por ejemplo, en la serie publicada por Kerzin-Storrar y colaboradores, 30% de los sujetos tuvo un pariente por línea materna con alguno de los trastornos de naturaleza autoinmunitaria claramente establecida, lo que sugirió que los pacientes con miastenia grave heredan la susceptibilidad a padecer una enfermedad autoinmunitaria. Se cuenta con innumerables informes de casos de coexistencia de miastenia y esclerosis múltiple, lo que de nuevo sugiere un origen autoinmunitario común, pero en este caso la relación estadística no es tan clara.

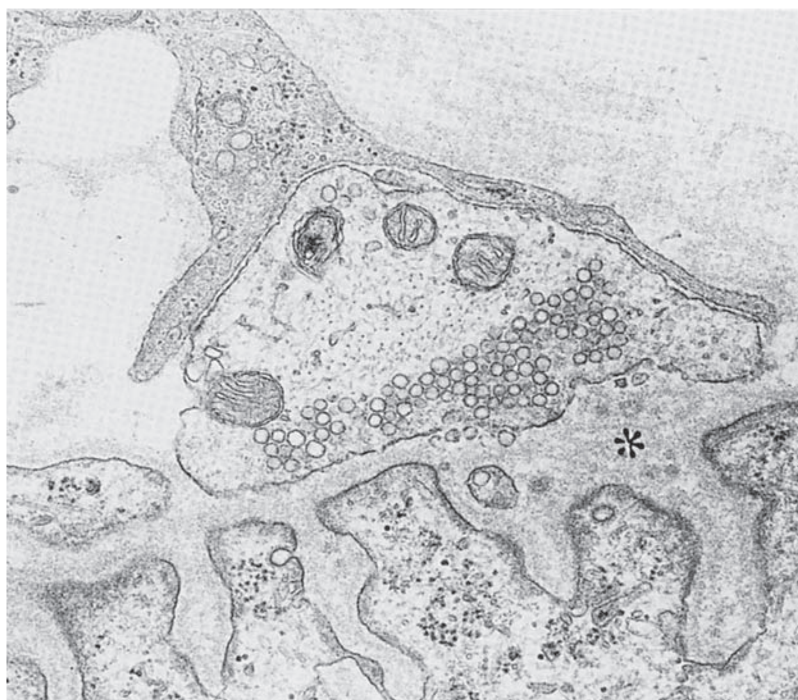
Cuadro histopatológico del timo y los músculos En párrafos anteriores se señaló el compromiso notable del *timo* en la miastenia grave. Como se mencionó, las neoplasias verdaderas de dicha glándula se detectan en 10 a 15% de los pacientes, pero es de mayor importancia que 65% de los pacientes restantes muestra un grado extraordinario de hiperplasia de la médula del timo que se caracteriza por folículos linfoides con centros germinales activos. La hiperplasia es aún más frecuente en pacientes jóvenes entre el tercero y el cuarto decenios de la vida. Las células en los centros de los folículos son histiocitos; están rodeados de linfocitos T auxiliadores, linfocitos B y células plasmáticas; y en los folículos germinales se elabora inmunoglobulina G (IgG). Esto se asemeja a la reacción celular que se observa en la tiroiditis de Hashimoto. Puesto que esta última enfermedad se reprodujo en animales mediante la inyección de extractos de tiroides con coadyuvante de Freund, se sugiere que la llamada timitis de la miastenia grave es el resultado de una sen-

sibilización autoinmunitaria similar pero los hechos desencadenantes del trastorno se desconocen por completo. La inmunosupresión con corticoesteroides causa involución del timo.

En lo que se refiere a los tumores tímicos se describen dos formas: una compuesta de células histiocíticas similares a las reticulares en el centro de los folículos y la otra predominantemente linfocítica y considerada linfosarcomatosa. Algunos de los tumores tienen una proporción grande de células en forma de huso. El "traslape" de diversos tipos es frecuente en el material de los autores. Los tumores tímicos pueden surgir sin acompañarse de miastenia, aunque al final esta última apareció en todos los pacientes de los autores, a veces 15 a 20 años después de reconocer por primera vez el tumor y extirparlo por medios quirúrgicos. Según Brill y colaboradores, la intensidad de los síntomas miasténicos no difiere en los individuos con timoma de la que se advierte en pacientes sin dicho tumor, pero los autores tienen la impresión de que los pacientes con tumores, en particular los niños, a veces siguen una evolución clínica peculiar; los autores observan con alguna frecuencia remisiones repentinas inesperadas y recidivas profundas, así como resistencia a fármacos.

Muchos estudios contemporáneos, entre ellos más de 40 necropsias en los hospitales en que laboran los autores, confirman el planteamiento original de Erb de que la miastenia grave es una enfermedad sin lesión del sistema nervioso central. El encéfalo y la médula espinal son normales excepto si se dañaron por hipoxia e hipotensión a causa de insuficiencia cardiorrespiratoria. Aún más, por lo general las *fibras musculares* están intactas, aunque en casos letales con parálisis extensa algunas fibras aisladas de músculos de esófago, diafragma y escapulares pueden presentar necrosis segmentaria con regeneración variable (Russell). También se observan cúmulos dispersos de linfocitos (linforragias), como lo detectó originalmente Buzzard, pero ninguno de los cambios en el músculo explica la debilidad generalizada e intensa. Las linforragias, que aparecen con mayor frecuencia en individuos con tumor, no se circunscriben a la vecindad de las láminas motoras terminales.

Las principales alteraciones ultraestructurales ocurren en la *placa o lámina motora terminal*. Estos cambios, demostrados con elegancia por A. G. Engel y colaboradores, consisten en disminución del área de la terminación nerviosa, simplificación de la región postsináptica (hendiduras sinápticas secundarias ausentes, anormalmente amplias, escasas y superficiales), así como ensanchamiento de la hendidura sináptica primaria (fig. 53-1). No obstante, el número y el tamaño de las vesículas presinápticas y sus cuantos de ACh se hallan dentro de límites normales. La observación de axones en regeneración cerca de su punto de unión, las muchas uniones simplificadas así como la ausencia de terminaciones nerviosas que se distribuían en algunas regiones postsinápticas sugirieron a Engel y colaboradores que existía un proceso activo de degeneración y reparación de la unión neuromuscular, en particular del lado postsináptico.



A



B

Figura 53-1. *A*, placa terminal de un paciente con miastenia grave. El axón terminal contiene abundantes vesículas presinápticas, pero los pliegues postsinápticos son amplios y hay muy pocos pliegues secundarios. El sarcoplasma de unión laxa está lleno de microtúbulos y ribosomas. El surco sináptico (asterisco) está ensanchado. (Tomada de Santa y col., con autorización.) *B*, placa terminal normal para comparación. (Cortesía del doctor A. G. Engel.)

Etiología y patogénesis La demostración clara de que un *mecanismo inmunológico* opera en la unión neuromuscular constituye uno de los progresos más notables en los conocimientos de la miastenia grave. Patrick y Lindstrom descubrieron que la vacunación repetida de conejos con la proteína AChR obtenida de la anguila eléctrica causó debilidad muscular (a diferencia de lo que se afirma en algunos libros, su descubrimiento no fue accidental). Lennon y colaboradores reconocieron este modelo como semejante al de la miastenia grave. Poco después Fambrough y colaboradores demostraron el defecto básico de la miastenia grave: reducción notable del número de receptores de AChR sobre la membrana postsináptica de la unión neuromuscular. A estas ob-

servaciones siguieron la creación de un modelo experimental de la enfermedad y la demostración de que la miastenia inducida en forma experimental tenía propiedades clínicas, farmacológicas y electrofisiológicas idénticas a las de la miastenia grave humana, es decir, disminución de los potenciales miniatura de la placa terminal (PMPT), reacción decreciente a la estimulación neuromuscular a 3 Hz y correlación de la debilidad con el número de anticuerpos marcados unidos a los sitios receptores (Engel y col.). Se demostró además que los anticuerpos humorales contra la proteína receptora podrían transferir la debilidad miasténica a animales normales y que tanto la debilidad como las anomalías fisiológicas podían revertirse mediante la administración de anticolinesterasas. Por tanto, las evidencias acumuladas satisficieron los criterios para el diagnóstico de un trastorno mediado por autoanticuerpos (Drachman).

El criterio actual es que la debilidad y la fatiga de origen miasténico provienen de la anulación de la transmisión neuromuscular eficaz en el lado postsináptico. El número muchísimo menor de receptores y la actividad competitiva de anticuerpos contra AChR (véase adelante) producen potenciales de lámina terminal de amplitud insuficiente para generar potenciales de acción en algunas fibras nerviosas. Al acumularse la transmisión bloqueada en muchas de las placas terminales, la potencia contráctil del músculo disminuye. Dicha deficiencia se refleja primero en los músculos extraoculares y craneales, porque ambos tipos son los de mayor actividad continua y tienen el menor número de receptores acetilcolínicos por unidad motora. La fatiga puede entenderse como resultado de la disminución normal de la cantidad de acetilcolina liberada con cada impulso sucesivo.

En más de 85% de los sujetos con miastenia generalizada y en 60% de los que tuvieron miastenia ocular (Newsom-Davis) se detectaron anticuerpos contra la proteína de AChR. Los anticuerpos también están presentes en lactantes con miastenia grave neonatal y en especies animales que se sabe tienen miastenia natural. La presencia de anticuerpos receptores es una prueba sensible y digna de confianza de la enfermedad, como se describe más adelante bajo el título “Medición de anticuerpos contra receptor en la sangre”. La manera en que los anticuerpos situados en el compartimiento intracelular (como MuSK que comentamos más adelante) ocasionan debilidad se desconoce.

También está en fase de investigación la forma en que los anticuerpos actúan en la superficie de receptor de la lámina terminal, aunque el tema es complejo. La transmisión neuromuscular puede trastornarse de diversas maneras: 1) es posible que los anticuerpos bloqueen la fijación de ACh a sus receptores. 2) La IgG sérica de los pacientes miasténicos induce un incremento de dos a tres veces en la tasa de degradación de los receptores de acetilcolina. Esto tal vez sea resultado de la capacidad de los anticuerpos para enlazarse de manera cruzada con los receptores, que se apiñan en cúmulos en la membrana muscular, se internalizan por un proceso de endocitosis y se degradan. 3) Los anticuerpos pueden causar una destrucción de los pliegues postsinápticos mediada por complemento (Engel y Arahata). Cabría esperar que los dos últimos mecanismos redujeran el número de receptores de ACh en la sinapsis.

Aunque las evidencias de que un mecanismo autoinmunitario es el causante del trastorno funcional del músculo en la miastenia grave parecen incontrovertibles, el origen de la reacción autoinmunitaria aún no se establece. Puesto que la mayoría de los pacientes con miastenia grave tiene anomalías tímicas y una reacción saludable a la timectomía, resulta lógico implicar esta glándula en la patogénesis de la enfermedad. Las células tanto T como B del timo miasténico muestran una reacción particular al receptor de ACh, más que las células análogas de la sangre periférica. Más aún, el timo contiene “células mioides” (que parecen de músculo estriado) con receptores de ACh en su superficie. Diversas razones hacen poco probable que las células mioides tímicas sean los focos de la estimulación inmunológica en caso de miastenia grave, la más evidente de ellas es que estas células son más abundantes en el timo normal que en el miasténico (Schluep y col.). Otra sugerencia, sin confirmar, señala que un virus con tropismo por las células tímicas que tienen receptores de ACh podría lesionar dichas células e inducir la formación de anticuerpos. La infección vírica tendría al mismo tiempo la capacidad de ser oncógena y causar tumores tímicos, pero todas son especulaciones. Scadding y colaboradores postulan un modo de afección del timo un tanto diferente; demostraron que los linfocitos tímicos de pacientes con miastenia grave pueden sintetizar anticuerpo contra el receptor de la ACh, tanto en cultivo como de manera espontánea.

Diagnóstico En los pacientes que presentan diplopía cambiante y facies miasténica típica —que consiste en párpados caídos de manera desigual, boca hasta cierto punto inmóvil vuelta hacia abajo en los ángulos, sonrisa que parece más una mueca y mandíbula colgante sostenida por la mano— es muy difícil que el diagnóstico pase inadvertido. Sin embargo, sólo una minoría de enfermos acude al médico en esta fase de la enfermedad y pocas veces hay una identificación clara, aun por el paciente, de que los músculos se cansan durante la actividad y conforme pasan las horas del día. Ptosis, diplopía, dificultad para hablar o deglutir, o debilidad de las extremidades son leves e inconstantes al principio y pueden considerarse de modo erróneo como una enfermedad cerebrovascular. No obstante, el hallazgo de que la actividad sostenida de los pequeños músculos craneales produce debilidad (p. ej., aumento de la caída de los párpados mientras se mira hacia arriba o diplopía cuando la mirada se fija lateral o verticalmente durante 2 a 3 min) y de que la contracción mejora después de un reposo breve es casi diagnóstico aun durante las etapas incipientes de la enfermedad. Cualquier otro grupo de músculos afectados puede someterse a una prueba crítica de manera semejante. Los signos oculares característicos ya se describieron. La medición de anticuerpo específico (anti-AChR), el EMG y ciertas pruebas farmacológicas (véase más adelante) son necesarios si el diagnóstico permanece en duda. A continuación se resumen algunos problemas especiales de diagnóstico.

Estudios electrofisiológicos Una característica de la miastenia es la disminución rápida en la amplitud de los potenciales de acción compuesta musculares desencadenada durante una serie de estímulos repetitivos en un nervio periférico a razón de tres estímulos por segundo (*respuesta en decremento* como se muestra en la fig. 45-5*A*). La reversión de dicha respuesta mediante neostigmina o edrofonio constituye un dato confirmatorio fiable en muchos casos. También puede identificarse una respuesta cada vez menor a la estimulación en músculos de cara, mano y zona proximal de las extremidades, que pueden o no estar clínicamente débiles. Es posible que durante una fase progresiva de la enfermedad o durante el tratamiento con esteroides se observe una reacción ligeramente creciente, que no debe confundirse con la respuesta de incremento notable tras la contracción voluntaria que caracteriza al síndrome de Lambert-Eaton (véase más adelante).

El *EMG de fibra única* representa un método aun más sensible para identificar el defecto de la transmisión neuromuscular. Esta técnica demuestra incremento de la variabilidad del intervalo entre potenciales (“nerviosismo”, véase pág. 1106) o bloqueo de las descargas sucesivas desde fibras musculares únicas que pertenecen a la misma unidad motora. Esta prueba requiere gran colaboración por parte del paciente para la contracción sostenida de un músculo justo a la amplitud correcta con objeto de aislar fibras musculares únicas de la misma unidad. Si el electromiografista tiene paciencia, podrá además identificar estos pares mediante estimulación de un nervio. Las velocidades de conducción nerviosa y las latencias distales son normales, salvo que coexista una polineuropatía.

Pruebas con edrofonio y neostigmina El edrofonio y la neostigmina tienen la misma utilidad en pruebas electrofisiológicas.

Ambos son inhibidores de la anticolinesterasa y prolongan e intensifican los efectos de la acetilcolina en la sinapsis y por tanto incrementan la potencia muscular en el individuo con miastenia. Las pruebas se realizan en la forma siguiente. Después de medir la potencia de un músculo craneal (por lo general el elevador de los párpados o un músculo extraocular) o de las extremidades (mediante dinamometría) o la capacidad vital, se administra por vía intravenosa 1 mg de edrofonio (0.1 ml); si la dosis se tolera y no se advierte mejoría definida en la potencia después de 45 seg, se inyectan 3 a 6 mg adicionales. Si después de otros 45 seg no surge alguna respuesta, cabe administrar 3 a 5 mg adicionales en un lapso aproximado de 1 min. Rara vez se necesita una dosis total de 10 mg. Muchos enfermos reaccionan después de administrar 3 a 5 mg. Los efectos muscarínicos leves del edrofonio (náuseas, vómitos, activación intestinal, sudación, sialorrea) pueden bloquearse si se emplean 0.8 mg de atropina subcutánea antes del tratamiento.

El efecto clínico de mejoría de la ptosis, los movimientos extraoculares, la función bucofaríngea y la abducción del hombro o la capacidad vital persiste por no más de 4 a 5 min. Una precaución: algunos enfermos muestran deterioro inmediato pero breve después de la prueba con edrofonio como consecuencia del incremento de las secreciones pulmonares. La prueba positiva consiste en mejoría visible (objetiva) de la contractilidad muscular, fusión completa de la diplopía o resolución total de la ptosis por fatiga. El informe de la sola mejoría subjetiva no es confiable y también hay que desconfiar de los resultados equívocos, que a veces se observan con parálisis de músculos extraoculares secundarias a tumores, tiroidopatías, síndrome de Guillain-Barré (SGB), parálisis supranuclear progresiva o aneurismas de carótida (seudomiastenia ocular). El empleo del edrofonio para el diagnóstico de las llamadas crisis colinérgicas se expone más adelante.

A veces se prefiere usar neostigmina en vez de edrofonio porque su efecto dura más y ello permite el estudio más deliberado y repetitivo de la función muscular. El metilsulfato de neostigmina se inyecta por vía intramuscular en una dosis de 1.5 mg. Como con la prueba de edrofonio, varios minutos antes de administrar el fármaco se aplican 0.8 mg de sulfato de atropina para antagonizar los efectos muscarínicos. (Como otra opción menos preferible la neostigmina puede aplicarse por vía intravenosa en una dosis de 0.5 mg, pero su efecto es breve.) Después de la inyección intramuscular, se produce mejoría objetiva y subjetiva en 10 a 15 min, alcanza su máximo a los 20 min y dura cerca de 1 h, lo que permite la verificación cuidadosa de la mejoría neurológica. En casos dudosos se recomienda a veces un lapso de prueba con prostigmina oral a razón de 15 mg cada 4 h durante el día, pero, según los autores los resultados son más desorientadores que útiles.

La prueba negativa con una anticolinesterasa no descarta la presencia de miastenia grave, pero es un punto que podría descartar el diagnóstico. En un pequeño número de pacientes que más tarde tienen miastenia grave confirmada, las pruebas de edrofonio y neostigmina (y aun las mediciones EMG y de anticuerpos contra AChR) pueden ser del todo normales durante el primer episodio o incluso después de otros más de miastenia ocular. Sólo más adelante, por razones no explicadas, los estudios arrojan resultados positivos. Por último, hay que destacar que los fármacos que inhiben la anticolinesterasa conllevan el riesgo raro de fibrilación ventricular y paro cardiaco, y por ello la prueba ha de practicarse en sitios en que se cuente con medios de apoyo de urgencia.

Medición de anticuerpos contra receptor en la sangre Como se señaló, la detección de *anticuerpos contra AChR* se tornó un método sensible y muy específico para el diagnóstico de miastenia. El método de radioinmunoensayo para la detección es el más exacto y utilizado. Los anticuerpos séricos contra AChR se identifican en 80 a 90% de las personas con miastenia grave generalizada y en alrededor de 60% de los pacientes cuyos síntomas se restringieron a los músculos extraoculares (Vincent y Newsom-Davis). En su mayor parte, los adultos con miastenia cuyo suero es siempre negativo para anticuerpos contra AChR no difieren en su estudio clínico o electromiográfico de los que tienen anticuerpos, con la excepción que se destaca más adelante. Más a menudo se identifican estudios persistentemente negativos para detectar anticuerpos contra AChR en personas con miastenia ocular que en pacientes con debilidad generalizada. Los sujetos con un timoma y miastenia generalizada intensa casi siempre son seropositivos. Como dato interesante, los títulos de anticuerpo pueden permanecer altos durante fases de remisión clínica.

Algunos casos de enfermedad “seronegativa” se deben a producción de anticuerpos contra epítopos poco frecuentes que se localizan en o cerca del AChR; su detección requiere un conjunto especial de pruebas. En fecha reciente la mayor parte de tales casos se atribuye a anticuerpos IgG dirigidos contra una cinasa mioespecífica (MuSK). Esta enzima desempeña una función de apoyo de la estructura normal de la membrana postsináptica y de la disposición de AChR, pero su función principal quizá resida en la diferenciación sináptica propia del desarrollo. Scuderi y colaboradores y otros autores plantean que los pacientes con anticuerpos con MuSK, la mayoría mujeres, muestran un síndrome clínico especial de debilidad oculobulbar notable, a menudo con enfermedad grave y persistente, y crisis respiratorias (Evoli y col.). Otros autores informan lo opuesto, un patrón principalmente de debilidad de cuello y zonas proximales que simula una miopatía clásica.

La presencia de *anticuerpos dirigidos contra músculo estriado* es un dato de interés, pero que no se utiliza en el diagnóstico convencional, en casi la mitad de los sujetos miasténicos y muestra una incidencia aún mayor (según se señala, 85%) en individuos que tienen también un timoma.

Cada una de las pruebas diagnósticas que se emplean con frecuencia posee casi el mismo grado de confiabilidad. Kelly y colaboradores lograron resultados positivos con el registro de una sola fibra muscular en 79% de los casos, con la prueba del anticuerpo antirreceptor en 71%, y con la prueba de edrofonio en 81%. En combinación confirmaron el diagnóstico en 95% de los casos bajo sospecha clínica. Es posible que la sensibilidad del diagnóstico serológico fuese mayor si se contara con la prueba para detectar anticuerpo contra el receptor MuSK.

Con base en la observación de que algunos sujetos miasténicos muestran mejoría de su debilidad con el frío, se creó un estudio en el que se coloca una compresa helada sobre el párpado ptósico durante 2 min o hasta el límite de la tolerancia del paciente. Sethi y colaboradores encontraron que la ptosis disminuía en 8 de 10 pacientes. Los autores aún no demuestran en forma constante tal efecto, aunque puede utilizarse como un estudio complementario.

Otros métodos diagnósticos que se practican de manera sistemática en casi todos los pacientes que parecen tener miastenia grave incluyen CT del tórax (para detectar agrandamiento del timo o un timoma), estudios de la función tiroidea por las razones que más adelante se explican y, en caso de incertidumbre diagnóstica, resonancia magnética en imágenes del cráneo y órbitas para descartar lesiones compresivas inflamatorias de pares craneales y músculos extraoculares.

Problemas diagnósticos especiales Los autores enfrentan los siguientes problemas clínicos en la miastenia o incluso los han distraído:

1. *La coexistencia de miastenia grave y tirotoxicosis*. Como se señaló en la página 1236, la tirotoxicosis puede producir una miopatía ocular característica. No hay evidencias certeras de que la tirotoxicosis agrave la miastenia grave; algunos autores observaron incluso una relación inversa entre la intensidad de los dos cuadros. No obstante, el hipotiroidismo empeora la miastenia grave. La oftalmoplejía de la tirotoxicosis puede diferenciarse por la presencia de exoftalmía relacionada (la

exoftalmía puede estar ausente al principio de la enfermedad), ausencia de ptosis y falta de respuesta definitiva a la neostigmina. La polimiositis y la miopatía de cuerpos de inclusión se diferencian de la miastenia porque los músculos extraoculares no se afectan, pero los músculos bucofaríngeos pueden comprometerse como en la miastenia. Encontrar los signos de estas enfermedades en combinación con los de miastenia suele indicar la concurrencia de las dos enfermedades autoinmunitarias.

2. *El paciente neurasténico que se queja de debilidad cuando en realidad se refiere a fatiga fácil*. No hay ptosis, estrabismo ni disfagia, aunque el individuo neurótico puede quejarse de diplopía (casi siempre momentánea, cuando está somnoliento) y opresión en la garganta (globo histérico). Diversos pacientes de esta clase afirman mejorar con la neostigmina, pero tanto la debilidad objetiva como su corrección son inciertas. En contraste, la miastenia puede confundirse con histeria u otra enfermedad emocional, en particular porque el médico no está familiarizado con la miastenia (o con la histeria) y la precipitación de la enfermedad por una crisis emocional lo impresiona profundamente. La fatiga fácil es un signo de todos estos trastornos, pero sólo en el terreno psiquiátrico el médico se extiende a la esfera de "resistencia" mental. Además las personas con miastenia no se quejan de fatiga, que es un reflejo del cuerpo y la mente, en tanto que es una molestia frecuente en cuadros psiquiátricos. Un problema semejante que surge con frecuencia en los servicios de los autores es el intento de valorar la falta de aire (disnea) por ansiedad o por una enfermedad cardiopulmonar en una persona con supuesta miastenia. La evaluación cuidadosa del perfil respiratorio, la medición de la capacidad vital y la práctica de métodos espirométricos más exactos son útiles en estos casos.
3. *Oftalmoplejía externa progresiva y otras miopatías restringidas, incluso estados miasténicos congénitos*. Estos trastornos pueden confundirse con miastenia grave. Debe insistirse en que es posible que los músculos oculares y elevadores palpebrales se lesionen de manera permanente a causa de la miastenia y dejen de reaccionar a la neostigmina. Otra posibilidad consiste en que la miastenia ocular restringida al principio no responda a las anticolinesterasas y el diagnóstico de miastenia se excluya en forma errónea. Por tanto es necesario enfocarse en otros músculos para la confirmación clínica y electromiográfica del diagnóstico.
4. *Miastenia con disartria y disfagia, pero sin ptosis o estrabismo manifiesto*. Éstas pueden confundirse con esclerosis múltiple, polimiositis, miositis de cuerpos de inclusión, accidente vascular cerebral, enfermedad de neurona motora y algunas otras alteraciones neurológicas. La aplicación de un inhibidor de anticolinesterasa como método de estudio, el registro de fibra única y la medición de anticuerpos aportan datos que esclarecen el problema.
5. *Las manifestaciones iniciales del botulismo* —visión borrosa, diplopía, ptosis, estrabismo y oftalmoparesia— pueden confundirse con miastenia grave de inicio agudo. Sin embargo, en caso de botulismo las pupilas suelen ser grandes y no reactivas, y los signos oculares van seguidos en sucesión rápida por deterioro de los músculos bulbares, del tronco y de las extremidades. De modo similar, *las variantes oculofaríngea braquial y de Fisher del síndrome de Guillain-Barré* (SGB), en sus etapas tempranas, poseen muchas de las características de la miastenia grave, incluso ptosis que reacciona en parte a las anticolinesterasas. La pérdida de los reflejos tendinosos o el desarrollo rápido de ataxia en el SGB y las pruebas electrofisiológicas detalladas distinguen las dos alteraciones.
6. *La intoxicación con insecticidas organofosforados*, por su capacidad para inducir una crisis colinérgica, puede confundirse con una crisis miasténica (véase más adelante).

Otros pequeños puntos clínicos pueden ser útiles para diferenciar la miastenia de otras enfermedades que afectan los músculos inervados por pares craneales. Las parestesias periféricas y la arreflexia de extremidades corroboran el diagnóstico de SGB manifiesto. La flacidez y el descenso del maxilar inferior y de la cabeza denotan miastenia, en tanto que la paresia facial completa o asimétrica es un signo más típico de SGB. El botulismo suele afectar la reacción de convergencia pupilar y el SGB también tiene el mismo efecto, pero sólo en presencia de oftalmoplejía interna y externa completas; la difteria afecta de manera temprana la reacción de acomodación. En ocasiones surge el dilema de identificar un accidente mesencefálico por oclusión del tronco basilar en un caso con oftalmoplejía total; no hay que olvidar que el nivel de conciencia disminuye si las reacciones de mirada vertical y pupilar se pierden en casos de oclusión del tronco basilar; tal situación no se observa en las enfermedades neuromusculares. Diversas enfermedades metabólicas musculares raras, en particular la deficiencia de mioadenilato, pueden causar fatiga, pero no afectan los músculos bucofaríngeos. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton que se discute más adelante afecta sólo en ocasiones los músculos extraoculares. La paresia ocular, como ocurre en la polimiopatía por nemalina, la distrofia oculofaríngea y la enfermedad oftálmica tirotoxicósica evolucionan con gran lentitud en casi todos los casos hasta confundirse con miastenia grave. En ocasiones los movimientos oculares en la miastenia simulan la oftalmoplejía internuclear u otro signo de localización central, incluso hasta llegar al nistagmo en el ojo en abducción.

Tratamiento El tratamiento de esta enfermedad comprende el empleo cuidadoso de dos grupos de fármacos —anticolinesterasas e inmunosupresores—, timectomía y, en circunstancias especiales, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa.

Anticolinesterasas Los dos fármacos que dan los mejores resultados para mejorar la debilidad miasténica son la neostigmina y la piridostigmina; la mayoría de los clínicos y pacientes prefiere este último. La dosis usual de piridostigmina es de 30 a 90 mg cada 6 h (por lo general se prueba primero con un comprimido de 60 mg); la dosis oral de neostigmina varía entre 7.5 y 45 mg administrados cada 2 a 6 h. Se cuenta con formas de acción retrasada de ambos fármacos, pero deben administrarse sólo a la hora de acostarse a los pacientes que se quejan de debilidad durante la noche o las primeras horas de la mañana. La posología de estos fármacos y la frecuencia de su administración varían en grado considerable de un paciente a otro, pero los autores concuerdan con Drachman en que la dosis máxima de utilidad de la piridostigmina rara vez excede 120 mg cada 3 h. El cuadro 53-1 incluye los equivalentes de dosis de estos fármacos.

Cuadro 53-1
Equivalentes de dosis de fármacos usados en el tratamiento de la miastenia grave

	EQUIVALENTE DE DOSIS	INICIO DE ACCIÓN	LAPSO HASTA ALCANZAR LA RESPUESTA MÁXIMA
Piridostigmina	60 mg (oral)	40 min	1 h
Neostigmina oral	15 mg	1 h	1.5 h
Neostigmina IM	1.5 mg	30 min	1 h
Neostigmina IV	0.5 mg	Inmediato	20 min

En casos leves sin tumor del timo, en pacientes en fase de remisión parcial después de timectomía y en la miastenia ocular pura, la única terapéutica necesaria durante algún periodo son los anticolinesterásicos (la miastenia ocular suele mejorar con dosis pequeñas de corticoesteroides, como se señalará). Aunque estos medicamentos rara vez alivian los síntomas por completo (la reacción de los síntomas oculares es incompleta), la mayoría de estos pacientes es capaz de mantenerse funcional.

Si la reacción a las anticolinesterasas es mala y las dosis cada vez más grandes no alivian los síntomas, existe siempre el peligro de la llamada *crisis colinérgica*. Según la experiencia de los autores, con más de 60 personas con miastenia grave atendidas en una unidad de cuidados intensivos, se tiene la convicción de que sólo en raras ocasiones acaece una crisis colinérgica. Ésta consiste en un incremento hasta cierto punto rápido de la debilidad muscular, que suele acoplarse con los efectos muscarínicos de la anticolinesterasa (náuseas, vómito, palidez, transpiración, salivación, broncorrea, cólico, diarrea, miosis, bradicardia). El efecto colinérgico inminente se anuncia con constricción de las pupilas. Debe administrarse con lentitud una dosis de 0.6 mg de sulfato de atropina por vía intravenosa si la presión arterial disminuye. Puede utilizarse edrofonio para saber si la debilidad proviene del exceso de fármacos anticolinesterásicos. Sin embargo, los datos de esta prueba son desorientadores y contribuyen a una estimación exagerada de la frecuencia y la importancia de las crisis colinérgicas. La infección o la evolución natural de la enfermedad (las crisis miasténicas se discuten más adelante) son causas mucho más frecuentes de debilidad grave e insuficiencia respiratoria.

Corticoesteroides Para el paciente miasténico con debilidad generalizada moderada o intensa que no mejora de manera adecuada con los anticolinesterásicos, la administración de corticoesteroides a largo plazo constituye la forma de tratamiento eficaz más constante, como lo describieron Pascuzzi y colaboradores en una gran serie de pacientes. Dosis pequeñas de corticoesteroides (15 a 25 mg de prednisona al día) solos o en combinación con azatioprina (véase adelante) suelen ser adecuadas para controlar la miastenia ocular. Sin embargo, el médico debe estar preparado para afrontar los efectos adversos de la corticoterapia por largo tiempo y los autores a veces no instituyen tal programa en un niño o en sujetos con diabetes intensa u otras enfermedades que pueden agravarse.

La forma usual de tratamiento con corticoesteroides consiste en administrar prednisona (o dosis correspondientes de prednisolona), al principio 15 a 20 mg/día e incremento gradual hasta alcanzar una respuesta clínica satisfactoria o una dosis diaria de 50 a 60 mg. *El empeoramiento es frecuente durante la primera semana con las dosis más altas o con los incrementos más rápidos de éstas* y se recomienda hospitalización y observación cuidadosa por la aparición de dificultades respiratorias. La mejoría ocurre en las pocas semanas siguientes. Una vez que el efecto máximo de la prednisona se logra, la dosis puede reducirse con lentitud durante meses hasta el punto más bajo en el que aún es eficaz. A continuación el criterio ordinario consiste en instituir un programa de días alternos, que disminuye los efectos adversos. Los pacientes de los autores evolucionaron mejor con una diferencia modesta en la dosis entre un día y el siguiente, más que con la omisión de una dosis diaria alterna por completo. Deben prescribirse con liberalidad complementos de potasio y antiácidos, como con cualquier otro régimen crónico a base de corticoesteroides. Al principio del tratamiento con esteroides se administran al mismo tiempo anticolinesterasas; la posología puede ajustarse de manera decreciente conforme el paciente mejora.

Azatioprina y otros inmunosupresores La *azatioprina* es un fármaco de utilidad como auxiliar de los esteroides en los pacientes que no toleran la prednisona o que no responden a ella. Es posible tratar con eficacia la enfermedad mediante azatioprina sola. El tratamiento inicia con 50 mg (un comprimido) al día durante unos cuantos días; si se tolera bien, la dosis se incrementa a 2 a 3 mg/kg por día (150 a 250 mg al día). El número de reacciones positivas es muy semejante al que se produce con la prednisona. Sin embargo, la mejoría es mucho más lenta con la azatioprina, y la reacción importante quizá no se evidencie durante muchos meses o incluso un año (Witte y col.). La función hepática y la cuenta de leucocitos deben vigilarse con regularidad. El *Myasthenia Gravis Clinical Study Group* encontró que las formas más graves de la enfermedad, a menudo resistentes a la prednisona o a la azatioprina de manera aislada, se benefician con la combinación de ambos fármacos. Muchos neurólogos, entre ellos los autores, comienzan a administrar fármacos desde los inicios de la enfermedad con el plan de disminuir la dosis de corticoesteroides en el tercer o cuarto mes.

El *micofenolato* se utiliza como complemento de los corticoesteroides y, según diversas pruebas pequeñas, puede ser benéfico. La mejoría clínica que tales investigaciones sugieren por lo general ocurre antes de la obtenida con azatioprina (Meriggioli y col.). El principal efecto adverso es la diarrea. Los autores tienen la impresión inicial de que el micofenolato quizá sea preferible a otros fármacos complementarios y en algunos casos poco intensos, puede ser eficaz solo.

De Feo y colaboradores utilizan la *ciclofosfamida,* administrada en "pulsos" intravenosos; tales autores lograron que 5 de sus 12 pacientes dejaran de recibir corticoesteroides, pero el uso apropiado de este agente potente aún se dilucida con precisión y por ello los autores recurren a él pocas veces. Drachman y colaboradores y otros autores describen un régimen de ciclofosfamida en dosis altas (50 mg/kg/día por cuatro días consecutivos), seguido de la administración del factor estimulante de granulocitos para que "rebote" el sistema inmunitario en casos refractarios. La estrategia anterior conlleva riesgos, pero puede justificarse si todas las medidas fallaron en casos graves de la enfermedad. Hay que vigilar con regularidad la función hepática y medir el número de leucocitos. Los efectos clínicos del agente inmunosupresor *ciclosporina* son muy similares a los de la azatioprina, pero se manifiestan con mayor rapidez, en cuestión de 30 a 60 días (Tindall y col.). Se administra en dos fracciones diarias hasta un total de unos 6 mg/kg, pero en la actualidad no se utiliza con frecuencia a causa de sus efectos adversos graves (hipertensión, nefrotoxicidad) y su costo elevado. Ante los buenos resultados obtenidos con otros regímenes, en el curso de los años los autores sólo han recurrido una vez a la ciclosporina contra la miastenia.

Plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa En el paciente con miastenia grave que es refractario al tratamiento con anticolinesterasas y prednisona, o durante un empeoramiento agudo, debe recurrirse a otras medidas. Es posible lograr remisiones temporales importantes (dos a ocho semanas) con *plasmaféresis*. Esta forma de tratamiento puede salvar la vida del paciente durante la crisis miasténica, como se señala más adelante. También tiene utilidad antes y después de la timectomía, y al principio de la farmacoterapia inmunosupresora. El número y el volumen de los recambios necesarios en esas circunstancias son un tanto arbitrarios, pero tienden a ser menores que los requeridos para el síndrome de Guillain-Barré; por lo general basta con varios recambios de 2 a 3.5 L cada uno (un total aproximado de 125 ml/kg) efectuados durante una semana. El plasma que se remueve se restituye con albúmina y solución salina. Se estima que el recambio de 2 L retira 80% de los anticuerpos circulantes y esto se refleja en reducción de los niveles de anticuerpos ACh en tres a cinco días. Sin embargo, existe sólo una correlación burda entre la reducción del título de anticuerpo circulante y el grado de mejoría clínica. En una crisis que requiere plasmaféresis y ventilación mecánica los autores tienen como criterio interrumpir o limitar el empleo de anticolinesterasas y readop-

tarlo conforme se desconecta al paciente del ventilador. Además al parecer la sensibilidad a estos fármacos se incrementa en las horas que siguen al recambio, por lo que sus dosis deben ajustarse según el caso. La plasmaféresis también reduce la debilidad que la institución de una alta dosis de corticoesteroides a menudo induce.

Unos cuantos pacientes responden tan bien a la plasmaféresis y encuentran tan intolerables los efectos adversos de los esteroides que eligen mantenerse con dos a tres recambios cada pocos meses. La inmunoadsorción, técnica que elimina los anticuerpos y los complejos inmunológicos mediante el paso de la sangre sobre una columna de triptófano, es menos engorrosa que la plasmaféresis convencional, pero la experiencia con este procedimiento aún es limitada.

La *inmunoglobulina intravenosa* también es una medida útil en el control a corto plazo del empeoramiento agudo de la miastenia. La dosis habitual es de 2 g/kg administrados en dosis divididas durante tres a cinco días. Algunas series pequeñas sugieren que su efecto equivale a una serie de plasmaféresis. Sin embargo, la plasmaféresis y la inmunoglobulina aún no se someten a estudios o comparaciones sistemáticos y debe enfatizarse que aunque estas medidas son de gran utilidad en los pacientes deteriorados y en los que se encuentren en crisis, sólo ofrecen beneficios a corto plazo y no se usan con regularidad para tratar a la mayoría de los pacientes.

Timectomía Esta operación, introducida por Blalock, se considera un método apropiado en casi todos los sujetos con miastenia grave no complicada entre la pubertad y los 55 años de vida. La operación se realiza de manera electiva y no durante una fase de deterioro agudo de la miastenia. La tasa de remisiones después de timectomía en los pacientes sin tumor se aproxima a 35% en tanto el procedimiento se efectúe durante el primero o los dos primeros años posteriores al inicio de la enfermedad y otro 50% mejora en cierto grado (Buckingham y col.). La tasa de remisiones disminuye en forma progresiva si la operación se pospone más allá de este tiempo. En sujetos con miastenia circunscrita a músculos oculares durante un año o más, el pronóstico es tan satisfactorio que la timectomía es innecesaria. La reacción a la timectomía no suele evidenciarse durante varios meses y es máxima a los tres años. Las concentraciones de anticuerpo receptor circulante se reducen o desaparecen por completo en los casos que responden de manera favorable. Si es posible, la timectomía se pospone hasta el momento de la pubertad a causa de la importancia de la glándula para el desarrollo del sistema inmunológico, pero la miastenia juvenil también reacciona bastante bien. Los resultados no son tan predecibles en pacientes que tienen un timoma.

Se desarrolló un abordaje supraesternal que ocasiona dolor y morbilidad posoperatorios menores; sin embargo, es preferible el abordaje transesternal porque garantiza una remoción más completa del tejido tímico. La operación se efectúa mejor en un hospital en el que se cuente con colaboración estrecha entre el cirujano de tórax y el neurólogo. El procedimiento quirúrgico debe ir precedido por un ciclo de plasmaféresis o inmunoglobulina si el paciente está muy débil antes de la operación. Las grandes "dosis" de corticoesteroides (para situaciones de estrés) no parecen necesarias en muchos pacientes que reciben estos fármacos por largo tiempo. Es importante contar con asistencia respiratoria después de la operación. En esta fase puede administrarse neostigmina por vía intramuscular cada 3 a 6 h. Por lo general las dosis necesarias se aproximan a 75% de la que el individuo ingería antes de la operación. El uso de fármacos orales se reanuda conforme la mejoría ocurre porque no se prevé que ocurra remisión durante varios meses.

El beneficio de la timectomía en niños se describió antes en la sección referente a "Manifestaciones clínicas". La timectomía es también una medida terapéutica segura y eficaz en los pacientes sin tumor con miastenia de inicio tardío. En 12 de dichos pacientes Olanow y colaboradores informaron remisión completa en nueve y mejoría clínica en los restantes. Pero, en términos generales, la mejoría en ancianos es menos convincente que la observada en un grupo de menor edad, en parte porque su timo está atrófico. Sin embargo, algunos pacientes de los autores de más de 60 años de edad se beneficiaron de tal técnica.

La remoción de la glándula tímica también está indicada en casi todos los pacientes en quienes se detecta un *timoma* mediante estudios de CT del tórax. El tumor puede tener invasividad local pero rara vez da metástasis. El abordaje operatorio es a través de la porción anterior del tórax, con la exposición adecuada para remover todo el tejido tumoral. Si esto no se realiza en forma completa, el tejido remanente debe tratarse con radiación enfocada. La propagación local y la invasión de ganglios linfáticos se tratan con combinaciones de quimioterapia, incluso cisplatino. Park y colaboradores concluyeron con base en un estudio retrospectivo largo que la quimioterapia ofrece cierto beneficio en términos de supervivencia, pero esta área aún es controvertida.

Crisis miasténica El deterioro rápido y grave de la propia miastenia, que se denomina *crisis miasténica*, puede llevar al paciente hasta la insuficiencia respiratoria y la cuadriparesia en cuestión de horas. Una infección respiratoria o el consumo excesivo de fármacos sedantes o con potencial de bloqueo de la transmisión neuromuscular pueden preceder la crisis miasténica. Los autores han atendido innumerables casos en los que la debilidad bucofaríngea causó neumonía por broncoaspiración, que a su vez desencadenó una crisis. Con la misma frecuencia el acontecimiento precipitante no es evidente. Rara vez el paro respiratorio es la primera manifestación de la crisis. Estos sucesos pueden ocurrir en cualquier momento después del diagnóstico de miastenia, pero la mitad de ellos se manifiesta en un plazo de 12 a 18 meses. En la experiencia con 53 pacientes en crisis miasténicas vistos en un periodo de dos años en el *Columbia-Presbyterian Medical Center*, una infección, por lo general neumonía, fue el evento precipitante más frecuente, pero la causa no se determinó en casi un tercio de los pacientes (Thomas y col.).

La insuficiencia respiratoria incipiente suele estar señalada por una reducción de la capacidad vital, a menudo acompañada por inquietud, ansiedad, diaforesis o temblor. Una vez que la deficiencia del diafragma se presenta, los movimientos de la pared torácica y el abdomen comienzan a ser paradójicos (el abdomen se mueve hacia dentro durante la inspiración) o se observan excursiones superficiales del tórax, que alternan con movimientos paradójicos. En una urgencia, tras aclarar la vía respiratoria, dicho paciente puede recibir apoyo por poco tiempo a través de una mascarilla facial de ajuste estrecho y una bolsa manual de respiración (Ambú). La pared torácica puede encontrarse muy distensible como resultado de la debilidad muscular.

Tratamiento de la crisis miasténica El tratamiento de dicha crisis conlleva la intubación oportuna y cuidadosa, seguida de ventilación mecánica en una unidad de cuidados intensivos equipada para necesidades médicas y neurológicas de los pacientes de esa índole. La insuficiencia respiratoria en unos cuantos enfermos puede tratarse con presión positiva de vías respiratorias en dos niveles (BiPAP), según Rabinstein y Wijdicks, aunque tal técnica no siempre es eficaz para evitar la intubación endotraqueal en la experiencia de los autores. El médico debe afrontar la debilidad bucofaríngea que pone en peligro las vías respiratorias y la debilidad diafragmática. En el momento de la intubación es mejor no utilizar anticolinérgicos, que intensifican el flujo de secreciones. El uso de la plasmaféresis al parecer acelera la mejoría y posibilita suspender el ventilador. La gammaglobulina intravenosa puede ser una alternativa útil pero aún no se estudia de manera extensa. Algunos neurólogos usan dosis altas de infusiones de corticoesteroides pero esta medida no resulta en particular útil en la experiencia de los autores y, a corto plazo, conlleva el riesgo de inducir un empeoramiento amplio de la debilidad (Panegyres y col.). Los pacientes pueden reaccionar a la plasmaféresis o la administración de inmunoglobulinas durante uno o dos días, pero con más frecuencia se requiere una semana o más para lograr la recuperación. En general es mejor esperar dos a tres semanas antes de someter al paciente a traqueostomía.

Cuando se anticipa la desconexión del ventilador se reintroducen las anticolinesterasas con lentitud y es posible instituir tratamiento con corticoesteroides si es necesario. *Las dosis orales de 60 mg de piridostigmina o de 15 mg de neostigmina son casi equivalentes a 0.5 a 1 mg de neostigmina por vía intravenosa y 1.5 a 2 mg por vía intramuscular*, como se indica en el cuadro 53-1. El tratamiento del paciente miasténico con enfermedad crítica se revisa en la monografía de Ropper y colaboradores.

A la mayoría de los pacientes con crisis miasténicas les toma varias semanas recuperarse y algunos de los casos de los autores dependieron del ventilador durante meses. De acuerdo con la experiencia del *Columbia-Presbyterian*, la mitad de los pacientes pudo extubarse con seguridad en menos de dos semanas y tres cuartos hacia el mes (Thomas y col.). Ocurrieron 7 muertes entre 53 pacientes, lo que refleja la gravedad de este síndrome aun en la era moderna de los cuidados intensivos; esta mortalidad es acorde con la experiencia de los autores. Durante un periodo prolongado de intubación puede augurarse atelectasias, anemia grave, insuficiencia cardiaca congestiva y diarrea por clostridia (relacionada con el uso de antibióticos). De cuando en cuando se encuentra un paciente en quien la respiración y la deambulación no mejoran por meses después de sufrir una crisis miasténica. En la experiencia de los autores se trata de individuos de edad madura o ancianos, por lo general mujeres, en quienes tal vez se añadió un elemento de hipertiroidismo o hipotiroidismo. Terminan por agotarse porque los músculos proximales de las extremidades y axiles, incluso el diafragma, no recuperan su fuerza, aunque los músculos oculares y bucofaríngeos mejoran. La función de los corticoesteroides en la producción de una miopatía proximal concomitante es un problema frecuente que puede resolverse mediante examen electromiográfico cuidadoso.

El único recurso en casos de vieja fecha y miastenia grave es continuar con la administración de corticoesteroides en dosis promedio y anticolinesterásicos, con lapsos intermitentes de “prueba” a base de globulina inmunitaria o plasmaféresis. También es una situación en que puede obtenerse mejoría lenta con dosis altas de ciclofosfamida, seguidas del factor estimulante de granulocitos mencionado.

Tratamiento de anestesia y embarazo Constituyen problemas especiales. A menudo cualquier tipo de procedimiento quirúrgico produce el estrés suficiente para ocasionar una descompensación de la enfermedad. Cuando el paciente es incapaz de tomar medicamentos por vía oral, los agentes anticolinesterasa deben administrarse por vía intramuscular (un tercio de la dosis oral de piridostigmina y un décimo de la dosis oral de neostigmina). Los corticoesteroides, si se emplean, deben continuarse y por lo general la dosis se mantiene sin cambios; las dosis grandes de “estrés” no suelen ser necesarias. Los agentes bloqueadores neuromusculares del tipo no competitivo pueden tener un efecto muy prolongado y cuando es posible deben evitarse como parte del régimen de anestesia. Si por alguna razón se requieren, se anticipa un periodo de ventilación mecánica. En contraste, la dosis de succinilcolina (que no se recomienda) necesaria para producir relajación muscular puede ser más grande que lo habitual. Cualquier medicamento cuyo uso se contemple en el manejo anestésico y posquirúrgico del paciente miasténico se verifica en la lista de medicamentos que pueden exagerar la debilidad miasténica (véase más adelante).

El *embarazo* no suele tener complicaciones en mujeres con miastenia, pero algunas que se tratan parcialmente contra tal enfermedad y tienen debilidad generalizada pueden mostrar dificultad para colaborar en la expulsión vaginal. Sin embargo, el uso intravenoso de inhibidores de la colinesterasa está contraindicado por la posibilidad de inducción de contracciones uterinas y los medicamentos citotóxicos por lo general no se usan a causa del potencial de ocasionar anormalidades fetales. Asimismo, el magnesio no se recomienda para el tratamiento de la eclampsia por sus efectos bloqueadores neuromusculares. El parto casi siempre ocurre de manera normal y no se piensa que amamantar al bebé será un problema con respecto a la transmisión de anticuerpos AChR. Los aspectos de la miastenia neonatal y la reducción de los movimientos intrauterinos se estudian más adelante.

OTROS TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR (Cuadro 53-2)

En esta sección se consideran diversos trastornos de la transmisión neuromuscular que desde el punto de vista clínico se caracterizan por debilidad muscular y fatiga con facilidad, pero que difieren de la miastenia grave autoinmunitaria en cuanto a la etiología y el mecanismo. Los principales representantes de este grupo de trastornos son el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, la miastenia neonatal, los síndromes miasténicos congénitos y los síndromes miasténicos inducidos por fármacos y toxinas. Dos miembros importantes de este grupo —el botulismo y el envenenamiento con organofosforados— se describen en otros sitios (págs. 1032 y 1037 respectivamente).

Síndrome miasténico-miopático de Lambert-Eaton (síndrome de Lambert-Eaton, LEMS)

Esta forma especial de miastenia, que se observa más a menudo en caso de carcinoma de células en grano de avena del pulmón, la describieron por primera vez Lambert, Eaton y Rooke en 1956, y Eaton y Lambert en 1957. A diferencia de la miastenia grave clásica, los músculos del tronco, la cintura escapular, la cintura pélvica y las extremidades inferiores son los que con mayor frecuencia se tornan débiles y fatigables. Los datos EMG y la escasa respuesta a las anticolinesterasas también sirven para distinguir este trastorno de la miastenia grave. A menudo los primeros síntomas consisten en dificultades para levantarse de una silla, subir escaleras y caminar; más tarde se afectan los músculos de la cintura escapular. Aunque pueden ocurrir ptosis, diplopía, disartria y disfagia, la presentación con estos síntomas es en extremo inusual. El trastorno se califica como miasténico por la debilidad creciente después de los esfuerzos, pero como se señaló al principio, *puede haber un incremento temporal de la fuerza muscular durante las primeras contracciones*. Los reflejos tendinosos a menudo están disminuidos, pero la abolición de éstos debe plantear la cuestión de una polineuropatía carcinomatosa acompañante. No se observan fasciculaciones.

Una de las revisiones más completas de la enfermedad es la de O’Neill y colaboradores; en 50 casos perfectamente estudiados en que se observó desarrollo total de la enfermedad, describieron debilidad proximal de extremidades pélvicas en todos los individuos, debilidad de brazos en 39, diplopía en 25, ptosis en 21 y disartria en 12. Otros síntomas fueron parestesias, dolor sordo (que sugería artritis) y diversas alteraciones del sistema autónomo como xerostomía, estreñimiento, dificultad para la micción e impotencia. No cabe la sorpresa si se detectan otras manifestaciones neurológicas de una neoplasia (como polineuropatía, polimiositis y dermatomiositis, leucoencefalopatía multifocal y degeneración cerebelosa, como se expuso en el cap. 31).

La debilidad suele comenzar en forma subaguda y su evolución es progresiva y variable. Afecta con mayor frecuencia a varones que a mujeres (5:1). La miastenia puede aparecer meses o años antes que el tumor se detecte. Cerca de 60% de los casos se vincula con cáncer pulmonar microcítico, pero pocos casos ocurren con carcinoma de mama, próstata, estómago y recto, y con linfoma. No obstante, en alrededor de 33% de los pacientes no se detectó tumor alguno; algunos de estos casos se relacionan con otras enfermedades autoinmunitarias, pero muchos son idiopáticos. El trastorno puede presentarse en niños,

Cuadro 53-2
Trastornos principales de la unión neuromuscular

SÍNDROMES MIASTÉNICOS	AGENTE CAUSAL O DEFECTO GÉNICO	DECENIO DE INICIO	TRATAMIENTO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Síndromes miasténicos adquiridos				
Presinápticos				
Botulismo (cap. 43)	Toxina péptida de *Clostridium botulinum*	Cualquiera	Apoyo; ventilación	Visión borrosa, disfagia, debilidad de extremidades
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Reducción inmunitaria en la liberación cuántica mediada por calcio	Etapa media de la vida	3,4-DAP Quizás IVIG	Debilidad de tronco, signos disautónomos 66% de los enfermos tiene cáncer
Sináptico				
Insecticidas (cap. 43)	Organofosforados (inhiben AChE)	Cualquiera	Eliminar toxinas Atropina	Miosis, diarrea, calambres, debilidad Neuropatía sensorimotora tardía
Postsinápticos				
Miastenia grave	Ataque autoinmunitario en membrana postsináptica Anticuerpos contra AChR o la proteína MuSK	Etapa adulta	Inhibidores de AChE, IVIG Otros inmuno-supresores	Diplopía, ptosis Debilidad de extremidades con el ejercicio
Toxinas de venenos de serpientes (cap. 43)	Múltiples toxinas péptidas que efectúan lisis de músculo, se ligan a canales de Na y K (actúan a niveles postsináptico y presináptico)	Cualquiera	Medidas de apoyo Quizás inhibidores de AChE	Debilidad aguda
Síndromes miasténicos hereditarios y congénitos				
Presinápticos				
Apnea episódica	Acetiltransferasa de colina	Primero	Inhibidores de AChE Vigilar apnea	Episodios leves de debilidad; apnea recurrente La ptosis es frecuente
Escasez de vesículas sinápticas	Se desconoce	Primero	Inhibidores de AChE	Debilidad recurrente y a veces intensa
Sináptico				
Deficiencia de AChE	AChE Cola de colágena para AChE	Primero	Ninguno Evitar inhibidores de AChE	Debilidad difusa, ptosis
Postsinápticos				
Síndrome de canal lento	Subunidades AChR	Primero a sexto	Quinidina, inhibidores de AChE Evitar 3,4-DAP	Ptosis, debilidad difusa, retraso en la aparición de signos motores definitorios A menudo muestra atrofia de la cara dorsal de antebrazos
Síndrome de canal rápido	Subunidades AChR	Primero	3,4-DAP	Ptosis, debilidad recurrente, retraso en el desarrollo motor
Deficiencia primaria de AChR	Subunidades AChR	Primero	Inhibidores de AChE, 3,4-DAP	Ptosis, debilidad recurrente, retraso en el desarrollo motor
Deficiencia de rapsina	Rapsina	Primero	Inhibidores de AChE, 3,4-DAP	Ptosis, debilidad recurrente
Deficiencia de plectina	Plectina	Primero	3,4-DAP	Signos miasténicos, epidermólisis ampollosa

AChE, acetilcolinesterasa; AChR, receptor de acetilcolina; MuSK, cinasa mioespecífica; IVIG, inmunoglobulina intravenosa; DAP, diaminopiridina.

casi siempre sin relación con un tumor. En los casos con neoplasias la muerte suele ocurrir en unos cuantos meses o años por efecto del tumor mismo; los casos idiopáticos fluctúan en el curso de años.

Como se mencionó antes, la reacción a la neostigmina y la piridostigmina es deficiente e impredecible. Por otra parte, la *d*-tubocurarina, el cloruro de suxametonio, la galamina y otros relajantes musculares tienen efectos dañinos. Como en la miastenia grave, cuando se administran durante la anestesia, pueden incrementar la debilidad de manera impresionante e incluso producir la muerte del paciente.

Los estudios electrodiagnósticos convencionales no muestran anomalías en los nervios periféricos. Un solo estímulo en un nervio puede producir un potencial de acción muscular de baja amplitud (en contraste con lo que ocurre en caso de miastenia grave, en la que este potencial es normal o se acerca a ello), en tanto que a frecuencias rápidas de estimulación (50 por segundo como se ilustra en la figura 45-5*B*) y con la contracción voluntaria (durante 15 seg o más) hay un incremento notable de la amplitud de los potenciales de acción (reacción de incremento). Los registros de una sola fibra muestran aumento de la "nerviosidad", como en la miastenia grave (pág. 1106).

En los pacientes con el síndrome de Lambert-Eaton se observa un aumento de la incidencia de los haplotipos HLA-B8 y -DR3,

como sucede en otras enfermedades autoinmunitarias. A partir de una serie de estudios de músculo resecado Elmquist y Lambert dedujeron que hay un defecto en la descarga de cuantos de ACh desde las terminaciones nerviosas *presinápticas*, semejante a lo observado en la parálisis causada por toxina botulínica, exceso de magnesio y neomicina (véase más adelante). Las propias vesículas presinápticas parecen normales en las micrografías electrónicas. También en contraste con la miastenia grave, la extensión de la superficie de los receptores en el síndrome miasténico en realidad está aumentada (A. G. Engel).

El mecanismo fisiológico en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton aún no se define por completo; sin embargo, un defecto fundamental es la pérdida de canales de calcio sensibles al voltaje sobre la terminación nerviosa motora presináptica. Los canales del calcio están enlazados de manera cruzada y agregados por los autoanticuerpos del tipo IgG de los pacientes, con reducción final en el número de canales funcionales (Fukunaga y col.). En otras palabras, aparecen anticuerpos contra un componente específico de la membrana *presináptica* que tienen el efecto de disminuir la liberación presináptica de acetilcolina, casi lo contrario de lo que ocurre en la miastenia grave. Se cuenta con un método serológico para detectar tales anticuerpos y se realiza para confirmar el diagnóstico. Aun en pacientes sin anticuerpos detectables contra los canales de calcio sensibles a voltaje, la transferencia pasiva denota la presencia de un factor circulante con actividad similar. La biopsia de músculo es normal o revela algunos cambios inespecíficos leves como en la miastenia grave. El timo, por supuesto, es normal.

El reconocimiento del síndrome de Lambert-Eaton debe obligar a buscar algún tumor oculto, sobre todo en el pulmón. La técnica de tomografía con emisión de positrones en todo el cuerpo puede ser útil para tal fin, aunque la CT de los pulmones suele ser adecuada. Si se encuentra, desde luego debe tratarse; esto puede resultar por sí solo en mejoría del síndrome neurológico. Si no se encuentra ningún tumor, la búsqueda se repite a intervalos regulares, puesto que los tumores tienden a ser pequeños y a menudo es posible que no sean evidentes hasta el momento de la necropsia.

Tratamiento Muchas personas con la enfermedad benefician de la administración de 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP), un agente que bloquea los canales de potasio en la terminación motora distal y con ello prolonga la despolarización e intensifica la liberación de vesículas acetilcolínicas. El fármaco se administra a razón de 20 mg, hasta cinco veces al día, solo o en combinación con piridostigmina (Lundh y col.). Ha sido sustituido en gran medida por el empleo de clorhidrato de guanidina (20 a 30 mg/kg/día en fracciones), que es más eficaz para mejorar la potencia que la neostigmina o la piridostigmina pero su empleo a largo plazo tiene desventajas hematológicas y toxicidad renal notable. En lo que toca al alivio a largo plazo se han probado regímenes diversos y los utilizan grupos distintos. Streib y Rothner fueron capaces de lograr mejoría prolongada con prednisona. Dau y Denys obtuvieron los mejores resultados en los casos no tumorales con ciclos repetidos de plasmaféresis en combinación con prednisona y azatioprina. La inmunoglobulina intravenosa también es eficaz en unos cuantos pacientes. Bain y colaboradores indican que el beneficio se debe a disminución del número de autoanticuerpos contra canales del calcio, pero el mecanismo exacto por el que el concentrado de inmunoglobulina intravenosa produce tal efecto aún no se establece. A causa de los efectos adversos impredecibles de estos fármacos, muchos clínicos prefieren administrar prednisona y azatioprina en días alternos —25 a 60 mg/día de prednisona y 2 a 3 mg/kg de peso corporal al día de azatioprina— complementadas de manera intermitente con inmunoglobulina intravenosa según se requiera. La respuesta al tratamiento tiende a ser lenta, durante un periodo de meses o hasta un año. Algunos pacientes se recuperan del todo; en otros el restablecimiento de la fuerza es incompleto.

Diagnóstico Debe diagnosticarse un síndrome de debilidad y fatigabilidad simétrica de los músculos proximales —acompañadas de boca seca, trastornos esfinterianos, mialgias y disminución de los reflejos. Las enfermedades con las que puede confundirse son miastenia grave, miopatía de cuerpos de inclusión y polimiositis. A simple vista se advierte una leve semejanza con la parálisis histérica, en la que el paciente puede evolucionar mejor si se le estimula a hacer una sucesión de contracciones voluntarias, y con la artritis, en la que el dolor entorpece los primeros movimientos en mayor grado que los sucesivos. En este caso son útiles los métodos de electrodiagnóstico y serológicos específicos.

Miastenia grave neonatal

Se calcula que de 12 a 20% de los bebés que nacen de madres miasténicas muestra signos de miastenia (hipotonía, llanto y succión débil). Éste es un fenómeno transitorio con una duración media aproximada de dos a cinco semanas; la recuperación suele ser completa en menos de dos meses del nacimiento (raras veces más larga), sin una recaída posterior. Es poco usual que la madre miasténica experimente reducción de los movimientos intrauterinos, que sugieren un grado peligroso de miastenia en el feto. Algunos de estos niños presentan artrogriposis al nacimiento, resultado de un periodo sostenido de inmovilidad intrauterina, y esta complicación tiende a recurrir en los nacimientos subsecuentes.

Desde hace mucho tiempo se asumió que esta miastenia neonatal se debe a la transferencia transplacentaria pasiva de anticuerpos anti-AChR. La explicación no es del todo satisfactoria en la medida en que los anticuerpos contra AChR de la madre se transfieren de ella al feto en todos los embarazos en que están presentes, y la incidencia y la intensidad de la miastenia grave del neonato no se correlacionan con la intensidad y la duración de la enfermedad de su madre o con el nivel sérico de los anticuerpos contra AChR materno. De hecho, la miastenia del neonato puede ocurrir cuando la madre está en fase de remisión.

La plasmaféresis y la administración de anticolinesterásicos en el lactante pueden ser útiles para acelerar la recuperación de la miastenia neonatal.

Síndromes miasténicos congénitos

(Cuadro 53-2)

La bibliografía médica consigna de manera esporádica informes de una miopatía congénita benigna en la que se identifican signos miasténicos en el periodo neonatal o poco después. Los lactantes afectados nacieron de mujeres que no habían tenido miastenia y en el pasado se les describió bajo encabezados como “miastenia grave del neonato” o “miastenia infantil familiar” (Greer y Schotland; Robertson y col.) para diferenciar dicho cuadro de la miastenia neonatal de transmisión pasiva.

En los decenios de 1970 y 1980, cuando se establecieron las bases autoinmunitarias de la miastenia grave y se definieron sus aspectos morfológicos y fisiológicos, las diferencias entre esta enfermedad y las formas familiares del lactante se hicieron evidentes. Desde entonces, se han descrito por lo menos seis síndromes miasténicos congénitos definidos y raros con base en sus aspectos electrofisiológicos y ultraestructurales, y otros más se han podido caracterizar en parte.

Como se señala en el cuadro 53-2, los síndromes miasténicos congénitos son defectos hereditarios en los componentes del aparato presináptico, sináptico o postsináptico. En general los defectos comprenden resíntesis o “empacamiento” de ACh, o escasez de vesículas sinápticas (presinápticas); deficiencia de la esterasa de ACh de la placa terminal (sináptica) o anormalidades cinéticas y en los canales de AChR, o deficiencia del receptor (postsináptico). Se calcula que el defecto es postsináptico en 75% de los casos.

En lo que respecta al cuadro clínico, estos trastornos se caracterizan por la aparición desde la etapa neonatal de debilidad fluctuante y a veces progresiva que puede ser muy intensa, en ocasiones hipotrofia muscular notable, ptosis persistente y ausencia de anticuerpos contra AChR y MuSK en suero. Más aún, la ocurrencia de los trastornos entre hermanos sugiere la posibilidad de herencia (por un mecanismo típicamente autosómico recesivo). En el neonato el dato más importante y que orienta hacia la presencia del trastorno es una intensificación de la ptosis y la debilidad de músculos bulbares y respiratorios con el llanto. En etapa ulterior de la lactancia otros tipos de actividad sostenida pueden originar tales síntomas y también parálisis oculares fluctuantes y fatiga fácil anormal. Los signos motores definitorios de cada etapa del crecimiento pueden retrasarse. En algunos casos la debilidad miasténica y la fatiga fácil se manifiestan hasta el segundo y el tercer decenios de la vida. La prueba con edrofonio intravenoso no siempre es positiva en algunas formas de miastenia congénita, pero suele ser negativa.

Tanto el *síndrome de canales rápidos* como el de *canales lentos* son consecuencia de mutaciones en las subunidades de AChR que aceleran respectivamente (canal rápido) o lentifican (canal lento) la cinética de abertura y cierre del canal receptor (Croxen y col.). Otro tipo de miastenia congénita bien definido, que suele causar artrogriposis y crisis apneica recurrentes, aunque a veces es de comienzo tardío (puede aparecer incluso a los 48 años) se atribuye a mutaciones en el gen de "rapsina". Se piensa que la proteína rapsina interviene para conservar la integridad de la membrana postsináptica (Burke y col.). Algunos de los síndromes congénitos tienen implicaciones especiales en la terapéutica: fármacos que son beneficiosos en uno pueden estar contraindicados en otro. La deficiencia de la enzima necesaria para sintetizar y "empacar" ACh en vesículas (acetiltransferasa de colina) origina una miopatía congénita con episodios de apnea inducida por estrés. En otro tipo las vesículas sinápticas se forman de modo inadecuado y en número escaso. Los trastornos en cuestión, dado que en gran medida son defectos presinápticos, mejoran con inhibidores de esterasa de ACh (AChE). En comparación, los niños con miastenia congénita por deficiencia de AChE experimentan deterioro extraordinario si reciben inhibidores de la esterasa mencionada. Tres trastornos que afectan estructuras postsinápticas (el síndrome de canal rápido, la deficiencia de AChR y los síndromes miasténicos vinculados con deficiencias de rapsina y plectina) también responden a la inhibición de AChE y 3,4-DAP, en tanto que los dos fármacos son peligrosos en personas con el síndrome de canal lento.

Los estudios de A. G. Engel permiten definir y clasificar sistemáticamente dichos trastornos en una serie de investigaciones extensas con más de 100 casos. La relación detallada y actual de la investigación se expone en el capítulo del tema de la monografía *Myasthenia gravis y Myasthenic disorders*.

Debilidad miasténica por antibióticos y otros fármacos y por toxinas naturales del ambiente

(Véanse cap. 43 y cuadro 53-2)

Muchos fármacos pueden ocasionar un síndrome miasténico o empeorar la miastenia grave por su acción en estructuras presinápticas o postsinápticas. En el caso del paciente no miasténico ello suele ocurrir en presencia de enfermedades de hígado o riñones que permiten la acumulación excesiva del agente causal. En esas condiciones el estado miasténico es agudo y dura horas o días, con recuperación completa en tanto el paciente no sucumba a la insuficiencia respiratoria. Se afectan tanto los músculos oculares, faciales y bulbares como otros. El tratamiento en todos los casos consiste en brindar apoyo respiratorio, interrumpir la administración del fármaco dañino e intentar revertir el bloqueo en la placa final mediante soluciones intravenosas de gluconato de calcio, complementos de potasio y anticolinesterasas según las líneas sugeridas por Argov y Mastaglia.

Más de 30 fármacos que se emplean en la actualidad (distintos a los agentes anestésicos) pueden interferir con la transmisión neuromuscular en individuos por lo demás normales. Los más importantes de ellos son los antibióticos aminoglucósidos. Se informa debilidad miasténica con 18 antibióticos diferentes, pero en particular con neomicina, kanamicina (en menor grado con gentamicina), colistina, estreptomicina, polimixina B y ciertas tetraciclinas (McQuillen y col.; Pittinger y col.). Está demostrado que estos fármacos trastornan la descarga de transmisiones al interferir con los flujos de iones de calcio en las terminaciones nerviosas. El grupo de las quinolonas fluoradas (fluoroquinolonas), ejemplificado por la ciprofloxacina, afecta la actividad presináptica y postsináptica. Éstos son en especial peligrosos cuando se administran a pacientes miasténicos, pero pueden emplearse si es necesario en el individuo que ya recibe apoyo ventilatorio. Además varios fármacos inmunosupresores —como la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la prednisona y tal vez la azatioprina— empeoran la miastenia en forma temporal al despolarizar las terminaciones nerviosas o trastornar la descarga de ACh.

Otros fármacos —como las anticolinesterasas, en particular los insecticidas y los gases nerviosos— producen parálisis al fijarse a una colinesterasa y bloquear la hidrólisis de ACh. La placa terminal permanece despolarizada y es refractaria a los estímulos nerviosos. Lo más notable de estos fármacos son: 1) la toxina botulínica, que se fija a las terminaciones motoras colinérgicas y bloquea la descarga cuántica de ACh; 2) el veneno de la araña viuda negra, que causa una descarga masiva de ACh que resulta en contracción muscular y después parálisis por falta de ACh; 3) la *d*-tubocurarina, que se fija a los receptores de ACh; 4) el suxametonio y el decametonio, que se fijan también a los receptores de ACh; 5) los organofosforados, que se fijan de manera irreversible a las esterasas de ACh, y 6) el malatión y el paratión, que inhiben la esterasa de la acetilcolina. Las acciones de estos agentes, excepto los "gases nerviosos" organofosforados, son transitorias.

La administración de *d*-penicilamina produce un tipo de miastenia inusual. La debilidad es típica porque la fuerza aumenta en reposo —como sucede con la neostigmina y el edrofonio— y los hallazgos electrofisiológicos también son los mismos. En estos casos Vincent y otros investigadores encontraron anticuerpos contra el receptor de ACh en el suero; de aquí que deba asumirse que ésta es una forma de miastenia grave autoinmunitaria inducida. Estos aspectos difieren de la debilidad causada por los aminoglucósidos (véase la revisión de Swift). Rara vez se observa miastenia grave autoinmunitaria típica como parte de la enfermedad crónica del injerto contra huésped en los sobrevivientes a largo plazo (dos a tres años) de los trasplantes alógenos de médula ósea.

Se conoce un gran grupo de neurotoxinas naturales presentes en el medio ambiente que actúan en la unión neuromuscular e inducen parálisis muscular con una distribución similar a la de la miastenia grave. Los venenos de serpientes, arañas y garrapatas son toxinas animales comunes y bien conocidas, como la ciguatera y toxinas relacionadas (del pez que ingirió ciertos dinoflagelados), el curare (de las plantas) y *Clostridium botulinum,* todos los cuales se revisan en otras partes de este libro (véase en especial cap. 43). El envenenamiento con estas neurotoxinas naturales constituye un problema de salud pública importante en muchas partes del mundo pero en especial en los trópicos. Senanayake y Roman revisaron esta clase de trastornos de la transmisión neuromuscular.

BIBLIOGRAFÍA

ARGOV Z, MASTAGLIA FL: Disorders of neuromuscular transmission caused by drugs. *N Engl J Med* 301:409, 1979.

BAIN PG, MOTOMURA M, NEWSOM-DAVIS J, et al: Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 47:678, 1996.

BEVER CT JR, AQUINO AV, PENN AS, et al: Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 14:516, 1983.

BRILL V, KOJIC J, DHANANI A: The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology* 51:1198, 1998.

BUCKINGHAM JM, HOWARD FM JR, BERNATZ PE, et al: The value of thymectomy in myasthenia gravis: A computer-assisted matched study. *Ann Surg* 184:453, 1976.

BURKE G, COSSINS J, MAXWELL S, et al: Rapsyn mutation in hereditary myasthenia. Distinct early and late phenotypes. *Neurology* 61:826, 2003.

BUZZARD EF: The clinical history and postmortem examination of 5 cases of myasthenia gravis. *Brain* 28:438, 1905.

COGAN DG: Myasthenia gravis: A review of the disease and a description of lid twitch as a characteristic sign. *Arch Ophthalmol* 74:217, 1965.

COHEN MS, YOUNGER D: Aspects of the natural history of myasthenia gravis: Crisis and death. *Ann NY Acad Sci* 377:670, 1981.

COMPSTON DAS, VINCENT A, NEWSOM-DAVIS A, BATCHELOR JR: Clinical, pathological, HLA antigen, and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 103:579, 1980.

CROXEN R, HATTAN C, SHELLAY C, et al: Recessive inheritance and variable penetrance of slow-channel congenital myasthenic syndromes. *Neurology* 59:162, 2002.

DAU PC, DENYS EH: Plasmapheresis and immunosuppressive therapy in the Eaton-Lambert syndrome. *Ann Neurol* 11:570, 1982.

DE FEO LG, SCHOTTLENDER J, MARTELLI NA, et al: Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 26:31, 2002.

DRACHMAN DB: How to recognize an antibody-mediated autoimmune disease: Criteria, in Waksman BH (ed): *Immunologic Mechanisms in Neurologic and Psychiatric Disease*. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 68: 183, 1990.

DRACHMAN DB: Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 330:1797, 1994.

DRACHMAN DB: Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N Engl J Med* 298:136, 186, 1978.

DRACHMAN DB, JONES RJ, BRODSKY RA: Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 53:29, 2003.

EATON LM, LAMBERT EH: Electromyography and electric stimulation of nerves and diseases of motor unit: Observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *JAMA* 163:1117, 1957.

ELMQUIST D, LAMBERT EH: Detailed analysis of neuromuscular transmission in a patient with the myasthenic syndrome, sometimes associated with bronchial carcinoma. *Mayo Clin Proc* 43:689, 1968.

ENGEL AG: Congenital myasthenic syndromes, in Engel AG (ed): *Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders*. New York, Oxford University Press, 1999, pp 251–297.

ENGEL AG (ed): *Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders*. New York, Oxford University Press, 1999.

ENGEL AG, LAMBERT EH, HOWARD FM: Immune complexes (IgG and C3) at motor end-plate in myasthenia gravis. *Mayo Clin Proc* 52:267, 1977.

ENGEL AG, LAMBERT EH, SANTA T: Study of long-term anticholinesterase therapy. *Neurology* 23:1273, 1973.

ENGEL AG, TSUJIHATA M, LAMBERT EH, et al: Experimental autoimmune myasthenia gravis: A sequential and quantitative study of the neuromuscular junction ultrastructure and electrophysiologic correlations. *J Neuropathol Exp Neurol* 35:569, 1976.

ENGEL AG, TSUJIHATA M, LINDSTROM JM, LENNON VA: The motor end plate in myasthenia gravis and in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 274:60, 1976.

ENGEL AL, ARAHATA K: The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 505:326, 1987.

EVOLI A, TONALI P, PADUA L, et al: Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 126: 2304, 2003.

FAMBROUGH DM, DRACHMAN DB, SATYAMURTI S: Neuromuscular junction in myasthenia gravis: Decreased acetylcholine receptors. *Science* 182:293, 1973.

FUKUNAGA H, ENGEL AG, OSANE M, et al: Paucity and disorganization of presynaptic membrane active zones in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 5:686, 1982.

GREER M, SCHOTLAND M: Myasthenia gravis in the newborn. *Pediatrics* 26:101, 1960.

GROB D, BRUNNER NG, NAMBA T: The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann NY Acad Sci* 377:652, 1981.

KAKULAS BA, ADAMS RD: *Diseases of Muscle: Pathological Foundations of Clinical Myology*, 4th ed. Philadelphia, Harper & Row, 1985.

KELLY JJ, DAUBE JR, LENNON VA: The laboratory diagnosis of mild myasthenia gravis. *Ann Neurol* 12:238, 1982.

KERZIN-STORRAR L, METCALFE RA, DYER PA: Genetic factors in myasthenia gravis: A family study. *Neurology* 38:38, 1988.

LAMBERT EH, EATON LM, ROOKE ED: Defect of neuromuscular transmission associated with malignant neoplasm. *Am J Physiol* 187:612, 1956.

LAMBERT EH, LINDSTROM JM, LENNON VA: End-plate potentials in experimental autoimmune myasthenia gravis in rats. *Ann NY Acad Med* 274:300, 1976.

LENNON VA: Immunologic mechanisms in myasthenia gravis—A model of a receptor disease, in Franklin E (ed): *Clinical Immunology Update—Reviews for Physicians*. New York, Elsevier/North-Holland, 1979, pp 259–289.

LENNON VA, LINDSTROM JM, SEYBOLD ME: Experimental autoimmune myasthenia gravis in rats and guinea pigs. *J Exp Med* 141:1365, 1975.

LINDSTROM JM, LAMBERT EH: Content of acetylcholine receptor and antibodies bound to receptor in myasthenia gravis, experimental autoimmune myasthenia gravis, and Eaton-Lambert syndrome. *Neurology* 28:130, 1978.

LUNDH H, NILSSON O, ROSEN I: Treatment of Lambert-Eaton syndrome: 3,4-Diaminopyridine and pyridostigmine. *Neurology* 34:1324, 1984.

MAYER RF, WILLIAMS IR: Incrementing responses in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 31:24, 1974.

MCQUILLEN MP, CANTOR HE, O'ROURKE JR: Myasthenic syndrome associated with antibiotics. *Arch Neurol* 18:402, 1968.

MERIGGIOLI MN, CIAFALONI E, AL-HAYK KA, et al: Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis. *Neurology* 61:1438, 2003.

MEYERS KR, GILDEN DH, RINALDI CF, HANSEN JL: Periodic muscle weakness, normokalemia, and tubular aggregates. *Neurology* 22:269, 1972.

MOSSMAN S, VINCENT A, NEWSOM-DAVIS J: Myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibody: A distinct disease entity. *Lancet* 1:116, 1986.

MYASTHENIA GRAVIS CLINICAL STUDY GROUP: A randomized clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis: Results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:1157, 1993.

NASTUK WL, PLESCIA OJ, OSSERMAN KE: Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 105:177, 1960.

NEWSOM-DAVIS J: Diseases of the neuromuscular junction, in Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1992, pp 197–212.

OLANOW CW, LANE RJM, ROSES AD: Thymectomy in late-onset myasthenia gravis. *Arch Neurol* 39:82, 1982.

O'NEILL JH, MURRAY NM, NEWSOM-DAVIS J: The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 14:577, 1988.

OSSERMAN KE: *Myasthenia Gravis*. New York, Grune & Stratton, 1958.

PANEGYRES PM, SQUIER M, MILLS KR, NEWSOM-DAVIS J: Acute myopathy associated with large parenteral dose of corticosteroid in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:72, 1993.

PARK HS, SHIN DM, LEE JS, et al: Thymoma. A retrospective study of 87 cases. *Cancer* 73:2491, 1994.

PASCUZZI RM, COSLETT HB, JOHNS TR: Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: Report of 116 cases. *Ann Neurol* 15:291, 1984.

PATRICK J, LINDSTROM JP: Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 180:871, 1973.

PATRICK J, LINDSTROM JP, CULP B, MCMILLAN J: Studies on purified eel acetylcholine receptor and antiacetylcholine receptor antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 70:3334, 1973.

PEREZ MC, BUOT WL, MERCADO-DONGUILAN C: Stable remissions in myasthenia gravis. *Neurology* 31:32, 1981.

PITTINGER CB, ERYASE Y, ADAMSON R: Antibiotic induced paralysis. *Anesth Analg* 49:487, 1970.

RABINSTEIN A, WIJDICKS EFM: BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology* 59:1647, 2002.

REMAN L: Zur pathogenese und therapie der myasthenia gravis pseudoparalytica. *Dtsch Z Nervenheilkd* 128:66, 1932.

REUTHER P, FULPIUS BW, MERTENS HB, HERTEL G: Anti-acetylcholine receptor antibody under long-term azathioprine treatment in myasthenia gravis, in Dau PC (ed): *Plasmapheresis and the Immunobiology of Myasthenia Gravis*. Boston, Houghton Mifflin, 1979, pp 329–348.

ROBERTSON WC, CHUN RWM, KORNGUTA SE: Familial infantile myasthenia. *Arch Neurol* 37:117, 1980.

RODRIGUEZ M, GOMEZ MR, HOWARD FM: Myasthenia gravis in children: Long-term followup. *Ann Neurol* 13:504, 1983.

ROPPER AH, GRESS DR, DIRINGER MN, et al (eds): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. Baltimore, Lippincott Williams Wilkins, 2004, pp 299–311.

RUSSELL DS: Histological changes in myasthenia gravis. *J Pathol Bacteriol* 65:279, 1953.

SANTA T , ENGEL AG, LAMBERT EH: Histometric study of neuromuscular junction ultrastructure: I. Myasthenia gravis. *Neurology* 22:71, 1972.

SCADDING GK, VINCENT A, NEWSOM-DAVIS J, HENRY K: Acetylcholine receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes: Correlation with thymic histology. *Neurology* 31:935, 1981.

SCHLUEP M, WILLCOX N, VINCENT A, et al: Acetylcholine receptors in human thymic cells in situ: An immunohistological study. *Ann Neurol* 22:212, 1987.

SCUDERI F, MARINO M, COLONNA L, et al: Anti-p110 autoantibodies identify a subtype of ‘seronegative’ myasthenia gravis with prominent oculobulbar involvement. *Lab Invest* 82:1139, 2002.

SENANAYAKE N, ROMAN GC: Disorders of neuromuscular transmission due to natural environmental toxins. *J Neurol Sci* 107:1, 1992.

SETHI KD, RIVNER MH, SWIFT TR: Ice pack test for myasthenia gravis. *Neurology* 37:1383, 1987.

SIMPSON JA: Myasthenia gravis: A new hypothesis. *Scot Med J* 5:419, 1960.

STREIB EW, ROTHNER D: Eaton-Lambert myasthenic syndrome: Longterm treatment of 3 patients with prednisone. *Ann Neurol* 10:448, 1981.

SWIFT TR: Disorders of neuromuscular transmission other than myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 4:334, 1981.

THOMAS CE, MAYER SA, GUNGOR Y, et al: Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 48:1253, 1997.

TINDALL RSA, PHILLIPS JT, ROLLINS JA, et al: A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 681:539, 1993.

VIETS HR: A historical review of myasthenia gravis from 1672 to 1900. *JAMA* 153:1273, 1953.

VINCENT A, NEWSOM-DAVIS J: Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: Results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:1246, 1985.

VINCENT A, NEWSOM-DAVIS J, MARTIN V: Antiacetylcholine receptor antibodies in *d*-penicillamine associated myasthenia gravis. *Lancet* 1: 1254, 1978.

VINCENT A, WRAY D (eds): *Neuromuscular Transmission. Basic and Applied Aspects*. New York, Manchester Press, 1990.

WALKER MB: Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1:1200, 1934.

WEINBERG DH, RIZZO JF, HAYES MT, et al: Ocular myasthenia gravis: Predictive value of single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 22: 1222, 1999.

WITTE AS, CORNBLATH DR, PARRY GJ, et al: Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 15:602, 1984.

YAMAMOTO T , VINCENT A, CIULLA TA, et al: Seronegative myasthenia gravis: A plasma factor inhibiting agonist-induced acetylcholine receptor function copurifies with IgM. *Ann Neurol* 30:550, 1991.

CAPÍTULO 54

PARÁLISIS PERIÓDICAS Y HEREDITARIAS Y MIOTONÍAS NO DISTRÓFICAS (TRASTORNOS DE CONDUCTOS IÓNICOS)

En este capítulo se expone una categoría de trastornos caracterizados por perturbaciones de la excitabilidad eléctrica de la membrana del músculo de fibra estriada. Sus manifestaciones principales consisten en episodios de parálisis generalizada y miotonía. Las miotonías han sido clasificadas como un grupo especial de miopatías unificadas por el signo clínico de la miotonía; en las clasificaciones antiguas se les agrupaba con las distrofias musculares con base en la idea de que la miotonía era la forma clásica de una distrofia miotónica (este tema se expone en el capítulo 50). De igual modo, antes de que se conocieran los aspectos fundamentales de su mecanismo, las parálisis periódicas (mejor llamadas *parálisis episódicas*) eran consideradas metabolicopatías de músculos. Sin embargo, ahora se sabe que muchas enfermedades con miotonía como signo principal y el conjunto de procesos que originan parálisis muscular episódica no son degenerativos ni distróficos. Los estudios clínicos y electrofisiológicos cuidadosos indican que la miotonía es el signo fundamental de muchos cuadros no distróficos, entre los que destaca la forma de parálisis periódica hiperpotasémica y la miotonía congénita. En la actualidad se sabe que todas esas enfermedades son causadas por mutaciones de genes que codifican conductos de iones cloruro, sodio, calcio o potasio en la membrana de la fibra muscular, razón por la cual se les conoce como *enfermedades de conductos iónicos* o con la forma coloquial "conductopatías" (o canalopatías). Dentro de ese grupo existe una serie de cuadros musculares sin miotonía y sólo con parálisis periódica.

Los trastornos de esta categoría incluyen alteraciones de la excitabilidad de la membrana muscular, por lo que no resulta extraño que los defectos primarios se localicen en los conductos iónicos que dependen de voltaje. Por analogía, se previó que las conductopatías iónicas intervendrían en otras dos categorías de enfermedades en las que hay alteraciones de la excitabilidad de la membrana y sobre todo epilepsias y arritmias cardiacas, situación que ya ha sido corroborada (cap. 16, en epilepsias). Ackerman y Clapham, Hanna y colaboradores y Cannon han revisado los aspectos biológicos de los conductos iónicos y las mutaciones vinculadas con enfermedad. Gracias a estudios moleculares, en particular los de Rüdel, Lehmann-Horn y Ricker y colaboradores, se han identificado los defectos fundamentales de las miotonías y parálisis episódicas, así como esclarecido sus relaciones. En ese proceso, también se han definido algunas formas nuevas de miotonías no distróficas.

El cuadro 54-1 esquematiza los signos principales de las conductopatías iónicas que afectan los músculos y más adelante se describen los miembros individuales de cada grupo.

ENFERMEDADES DEL CANAL DEL CLORURO

Miotonía congénita (enfermedad de Thomsen)

Es una enfermedad poco frecuente del músculo esquelético que inicia al principio de la vida y se caracteriza por miotonía, hipertrofia muscular, evolución no progresiva y herencia dominante. Se diferencia de la distrofia miotónica por su base genética y porque en ella ocurre degeneración progresiva de las fibras musculares (pág. 1221).

Historia Este trastorno fue identificado por primera vez en 1876 por Julius Thomsen, un médico danés que sufría la enfermedad junto con otros 20 miembros de su familia de cuatro generaciones distintas. La designación de *ataxia muscular* no fue la más adecuada, pero su descripción fue clara y definitiva respecto a su naturaleza, caracterizada por "calambres tónicos de los músculos voluntarios acompañados de indisposición psíquica hereditaria". Este aspecto no fue objeto de estudios ulteriores y ahora se cree que fue un error de interpretación respecto a las causas. En 1881, Strümpell asignó a la enfermedad el nombre *miotonía congénita* y en 1883 Westphal la denominó *enfermedad de Thomsen*. Erb ofreció la primera descripción de la patología y resaltó otros dos aspectos únicos: la hiperexcitabilidad muscular y la hipertrofia del músculo. En 1923, Nissen, sobrino nieto de Thomsen, extendió la genealogía original a 35 casos en siete generaciones. En 1948, Thomsen actualizó la información del trastorno en una monografía que aún es una referencia clínica útil.

La enfermedad de Thomsen es causada por uno de varios defectos moleculares hereditarios en el gen del conducto de cloruro que depende de voltaje (CLCN1), como demostraron originalmente Jentsch y colaboradores (Koch). Es interesante señalar que algunas mutaciones se comportan como rasgos dominantes mientras otras tienen un perfil de herencia dominante o recesivo (cuadro 54-1). En el apartado siguiente se describe el mecanismo fisiológico por el cual las mutaciones alteran los flujos de iones a través de la membrana muscular y causan miotonía.

Signos clínicos La miotonía, que es el espasmo tónico del músculo después de una contracción voluntaria potente, es el signo cardinal de la enfermedad. Como se destaca en la página 1104, ese fenómeno refleja hiperexcitabilidad eléctrica de la membrana muscular y es más notorio después de un periodo de inactividad. Las contracciones repetidas "desgastan" el músculo, por decirlo de algún modo, y los movimientos ulteriores en una serie se tornan más rápidos y eficaces. Rara vez se observa lo contrario, en cuyo caso sólo los movimientos ulteriores de una serie inducen miotonía (*miotonía paradójica*); sin embargo, por lo general éste es un rasgo de la paramiotonía congénita inducida por frío (véase más adelante). A diferencia de los calambres, el espasmo es indoloro, pero después de la actividad prolongada pueden desarrollarse mialgias nocturnas —sensaciones de pinchazos dolorosos en los músculos hiperactivos— que resultan muy molestas. La observación de cerca revela reblandecimiento de los músculos durante el reposo y la contracción inicial no parece lentificarse.

Por lo común, la enfermedad se hereda por un rasgo dominante, de modo que suele afectar a otros miembros de la misma familia. Su naturaleza congénita se advierte incluso en la etapa neonatal porque los ojos del pequeño se abren lentamente después de haber llorado o estornudado y las extremidades pélvicas son notablemen-

Cuadro 54-1
Tipos frecuentes de cefalea

CONDUCTO AFECTADO	CLORURO	CLORURO	SODIO	SODIO	CALCIO	CALCIO	POTASIO
Enfermedad	**Miotonía congénita (Thomsen)**	**Miotonía generalizada (Becker)**	**Parálisis periódica hiperpotasémica**	**Paramiotonía congénita (Eulenburg)**	**Parálisis periódica hipopotasémica**	**Hipertermia maligna**	**Enfermedad de Andersen**
Patrón de herencia	Dominante	Recesiva	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante
Gen	CLCN1	CLCN1	SNC4A	SNC4A	Receptor de DHP	RYR1	KCNJ2
Proteína del conducto (canal)	CLC1	CLC1	Subunidad alfa	Subunidad alfa	Receptor de dihidropiridina	Receptor de rianodina	Conducto de potasio con rectificación interna
Miotonía (eléctrica)	++	++	+/–	++	—	—	—
Miotonía (clínica)	++	+++	+/–	—	—	—	—
Paramiotonía (clínica)	—	—	+/–	+++	—	—	—
Parálisis episódica	—	—	+++	+/–	+++	—	+
Comienzo	Forma congénita, hasta la fase tardía de la niñez	Final de la niñez o etapa previa	Primer decenio	Paramiotonía desde el nacimiento	Final de la niñez hasta los 39 años	Todas las edades	Niñez
Factores desencadenantes							
Se intensifica con el ejercicio	—	—	—	+++	—	—	+
Surge después del ejercicio	++	++	++	—	++	—	—
Aparece en el ayuno	—	—	+	—	—	—	—
Después de una carga de carbohidratos	—	—	—	—	+	—	—
Después de una carga de potasio	—	—	++	+/–	—	—	—
Frío	+	+	+	+++	+	—	—
Embarazo	+	+	++	++	+	—	?
Fenómeno de “calentamiento”	++	++	+	—	+	—	—
Afección de músculos inervados por pares craneales	+	+	+	++	—	—	++
Hipertrofia muscular	++	+	—	—	—	—	—
Miopatía permanente	—	+	++	—	++	—	+
Cifras de CK en suero durante el ataque	De cifras normales a cifras en el límite superior	Aumenta dos a tres veces	Incremento	Aumento de 5 a 10 veces	Normal a mayor levemente	Incremento extraordinario	Normal
Cifras de K sérico durante el ataque	Normal	Normal	Incremento	Normal	Disminución	Normal	Puede haber incremento, disminución o ser normal
Cifras de K sérico entre uno y otro ataque	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Miopatía significativa (miopatía vacuolar)	—	—	++	—	++	Rabdomiólisis, multinúcleos	Agregados tubulares
Tratamiento	Mexiletina, si es necesaria, contra miotonía	Mexiletina, si es necesaria, contra miotonía	Durante el ataque, usar solución glucosada y de calcio; en la profilaxis, usar acetazolamida, carbohidrato y dieta con poco potasio	Mexiletina, si es necesaria, contra la miotonía	KCl durante los ataques y acetazolamida entre uno y otro	Dantroleno intravenoso	Acetazolamida

Clave: +, leve; ++, moderada; +++, intensa.

te rígidas conforme intenta dar los primeros pasos. En otros casos la miotonía se manifiesta más tarde, durante el primero o el segundo decenio de vida. Los músculos están bien proporcionados y pueden hipertrofiarse, pero rara vez al grado que ocurre en la forma recesiva de la enfermedad, que se describe más adelante bajo el título de "Miotonía generalizada". A pesar de tener un aspecto musculoso, estos pacientes son incompetentes en las actividades deportivas.

Cuando es grave, la miotonía afecta todos los músculos esqueléticos, pero sobre todo es muy notable en las extremidades inferiores. A veces los intentos de caminar y correr se ven tan impedidos que el paciente da traspiés y cae. Otros músculos de las piernas y el tronco también entran en espasmo, lo mismo que los de la cara y las extremidades superiores. Uno de los signos característicos es la miotonía de la prensión, en la que la persona no puede relajar la mano después de prender o sujetar algo y extiende los dedos lentamente uno por uno. En ocasiones un ruido repentino o un susto producen rigidez generalizada y caída al suelo. Los movimientos suaves y pequeños, como el parpadeo o la excitación de los reflejos tendinosos, no inician la miotonía, en tanto que el cierre firme de los párpados (como cuando se estornuda) desencadena un espasmo que durante varios segundos puede impedir la abertura completa de los ojos. En algunos casos ocurren espasmos de los músculos extraoculares que dan por resultado estrabismo. Si el paciente no habla durante algún tiempo, a veces desarrolla disartria notable; al despertar por la noche no puede caminar sin antes mover las piernas durante unos cuantos minutos. Es posible que tenga dificultades para levantarse de una silla o para subir escaleras tras un periodo de reposo. Aflojar un grupo de músculos después de una sucesión de contracciones no impide la aparición de la miotonía en otro grupo ni en el mismo si se emplea en otro patrón de movimientos. Los músculos liso y cardiaco nunca se afectan. La inteligencia es normal. La cara estrecha, calvicie frontal, cataratas y cambios endocrinos de la distrofia miotónica están ausentes (pág. 1221). Es probable que la miotonía que se evidencia durante la lactancia represente más miotonía congénita que distrofia miotónica, en la que la miotonía rara vez inicia durante los primeros años de la vida.

En la mayor parte de los casos, la miotonía puede inducirse mediante un golpecito sobre un músculo del vientre con un martillo de percusión (miotonía de percusión). A diferencia del bulto o el reborde producido por el músculo hipotiroideo o caquéctico (mioedema), la contracción miotónica abarca todo un fascículo o todo un músculo y, a diferencia del fenómeno de irritabilidad idiomuscular (contracción de un fascículo en respuesta a un golpe en el músculo), persiste durante varios segundos. La lengua reacciona parecido cuando se le golpea. Un estímulo eléctrico descargado en el punto motor en un músculo también induce una contracción prolongada (reacción miotónica de Erb). En la enfermedad de Thomsen, como en casi todas las formas de miotonía, la rigidez se intensifica ligeramente con el frío. En un día frío, las personas afectadas pueden tener un gesto contraído persistente, con ojos cerrados después de un estornudo. Los autores reportan el caso de dos hermanos con este problema que, un día cálido, permanecieron casi inmóviles varios segundos en el fondo de una piscina fría hasta que cedió la rigidez lo suficiente como para nadar y salir a la superficie. Sin embargo, la miotonía notable crioinducida es un signo más característico de la paramiotonía congénita (véase más adelante).

La *biopsia* no revela otra anomalía más que aumento de tamaño de las fibras musculares, cambio que sólo ocurre en los músculos hipertróficos. Como a menudo sucede en las fibras de volumen incrementado, la nucleación central es un poco más frecuente que en el músculo normal. Las grandes fibras contienen números incrementados de miofibrillas de estructura normal. Schroeder y Adams no pudieron discernir ningún cambio morfológico importante en el material de biopsia bien fijado que examinaron bajo el microscopio electrónico. No ocurren cambios en los sistemas nerviosos periférico o central.

Miotonía de Levior DeJong aplicó este nombre a una forma hereditaria dominante de miotonía congénita en la que los síntomas se expresan de manera más ligera y aparecen más tarde que en la enfermedad de Thomsen. Lehmann-Horn y colaboradores identificaron una mutación del canal del ion cloro (CLCN1) —esto es, el mismo defecto genético que caracteriza a la enfermedad de Thomsen— en dos pacientes con miotonía familiar de Levior. Por ello, se cree que este padecimiento es una forma ligera de la enfermedad de Thomsen.

Diagnóstico En personas que refieren espasmos, calambres y rigidez, hay que diferenciar la miotonía de algunas de las enfermedades descritas en el capítulo 55 (mioquimia, actividad muscular persistente y síndromes de fasciculación-calambres, parálisis hiperpotasémica periódica, síndrome de Schwartz-Jampel, síndrome de calambres patológicos, contractura propia de la deficiencia de cinasa de fosforilasa o de fosfofructosa, o quizá, por encima de todo, síndrome de "hombre rígido"). En ninguno de los trastornos hay miotonía con percusión o la anormalidad electromiográfica típica (EMG) de la descarga miotónica. Tal vez la única excepción posible es el síndrome de Schwartz-Jampel de rigidez hereditaria combinada con talla corta e hipertrofia muscular, que se expone en el próximo capítulo. La naturaleza regional y la actividad espontánea de la distonía sólo a simple vista se asemejan a la miotonía.

La incertidumbre diagnóstica puede surgir en los pacientes en quienes sólo se observa miotonía al principio de la vida pero más tarde se comprueba distrofia miotónica. En esos casos la miotonía suele ser leve; en varias de las familias vigiladas por los autores pudo percibirse cierto grado de debilidad y facies típica, incluso al principio de la infancia. Además, en la paramiotonía congénita (véase más adelante) ocurre miotonía de inicio temprano, pero de nuevo tiende a ser leve y afecta sobre todo los músculos orbiculares de los ojos, los elevadores de los párpados y la lengua; rara vez hay duda respecto al diagnóstico cuando se distingue empeoramiento con la actividad continua y crisis notorias de parálisis periódica inducidas por frío.

En personas con músculos muy grandes el médico debe sospechar no sólo miotonía congénita sino también desarrollo familiar excesivo, polimiopatía hipotiroidea, síndrome de Bruck-DeLange (hipertrofia congénita de músculos, retraso mental y trastornos cinéticos extrapiramidales) y polimiopatía hipertrófica (hipertrofia muscular verdadera). [La última enfermedad señalada ha despertado interés porque se ha definido en fecha reciente un defecto en la proteína (miostatina) y en su gen.] Por supuesto, la hipertrofia muscular no es un signo de distrofia miotónica. La demostración de miotonía mediante percusión y estudio EMG suele resolver el problema, aunque debe notarse que en casos excepcionales de enfermedad de Thomsen puede ser difícil demostrar la persistencia de la contracción. En el hipotiroidismo tal vez el EMG muestre descargas extrañas de alta frecuencia (seudomiotónicas) (pág. 1105). Sin embargo, no ocurre miotonía verdadera, el mioedema es notable y, junto con otros signos de deficiencia tiroidea, hay dilación de la contracción y la relajación de los reflejos tendinosos que no se observa en la miotonía congénita.

Tratamiento Administrar 0.3 o 0.6 g de sulfato de quinidina, 250 a 500 mg de procainamida cuatro veces al día o 100 a 300 mg de mexiletina tres veces al día brindan beneficios claros en el tratamiento de miotonía congénita. Dosis de 100 mg de fenitoína tres veces al día también son útiles en algunos casos. Asimismo, el agente antiarrítmico cardiaco tocainida (1 200 mg al día) probó ser benéfico, pero a veces causa agranulocitosis y, por tanto, ya no se recomienda.

Miotonía generalizada (enfermedad de Becker)

Es una segunda forma de miotonía congénita que se hereda como rasgo autosómico recesivo. Como la forma dominante de Thom-

sen, se debe a una mutación alélica del gen que codifica para el canal del ion cloruro de la membrana de la fibra muscular. Las características clínicas de los tipos dominante y recesivo son similares, salvo que en el último la miotonía no se manifiesta hasta los 10 a 14 años de edad o más tarde y tiende a ser más grave que la del tipo dominante. La miotonía aparece por primera vez en las extremidades inferiores y se extiende hacia el tronco, brazos y cara. La presencia de la hipertrofia es invariable. Puede haber debilidad distal leve y atrofia relacionada; este rasgo estuvo presente en los antebrazos de 28% de 148 pacientes de Becker y en los músculos esternocleidomastoideos en 19%. La dorsiflexión de los pies estaba limitada y las contracturas fibrosas eran frecuentes. También los músculos proximales de la pierna y el brazo pueden estar debilitados. El aspecto más preocupante de la enfermedad es la debilidad transitoria que sigue a la contracción muscular inicial tras un periodo de inactividad. El progreso de la enfermedad continúa hasta cerca de los 30 años de edad, y, de acuerdo con Sun y Streib, después la evolución se mantiene sin cambios. En contraste con lo que ocurre en la enfermedad de Thomsen, la concentración de cinasa de creatina (CK) puede elevarse. La atrofia testicular, las anomalías cardiacas, la calvicie frontal y las cataratas —rasgos que caracterizan la distrofia miotónica— están notablemente ausentes.

ENFERMEDADES DEL CANAL DEL SODIO

Las enfermedades principales dentro de esta categoría son la *parálisis periódica hiperpotasémica* y la *paramiotonía congénita*. Variantes de la parálisis periódica hiperpotasémica son los cuadros “derivados” *parálisis periódica normopotasémica, miotonía que reacciona a acetazolamida, miotonía fluctuante* y *miotonía permanente*. Todos los trastornos en cuestión provienen de mutaciones en el gen que codifica la subunidad alfa del conducto de sodio en músculo de fibra estriada (SCN4A).

Parálisis periódica hiperpotasémica

Los signos esenciales de estas enfermedades son debilidad generalizada episódica de comienzo rápido e incremento de la concentración de potasio sérico durante los ataques. Un signo característico es la debilidad posterior a un lapso de reposo después del ejercicio. Este tipo de parálisis periódica fue descrito originalmente y diferenciado de la forma más común (hipopotasémica) por Tyler y colaboradores en 1951. Cinco años después, Gamstorp describió los casos de dos familias más con la enfermedad y le dio el nombre de *adinamia episódica hereditaria*. Conforme se publicaron más ejemplos se advirtió que en muchos de los enfermos había grados menores de miotonía, lo cual hizo que se vinculara el trastorno con paramiotonía congénita (véase más adelante). La parálisis periódica hiperpotasémica se acompaña de un defecto en la subunidad alfa del gen del conducto (canal) de sodio (Fontaine y col.); poco después se obtuvo la confirmación de que se trataba de un trastorno del conducto mencionado. En la actualidad se advierte que existen variantes propias de la parálisis periódica hiperpotasémica que son reales; todas se vinculan con hiperexcitabilidad de la membrana a causa de imperfecciones en el proceso de inactivación del conducto de sodio después de despolarización de la membrana, lo que se expone más adelante.

Manifestaciones clínicas El mecanismo de herencia es dominante autosómico y el trastorno suele comenzar en la lactancia y la niñez. De modo característico, los ataques de debilidad aparecen antes del desayuno y en etapas ulteriores del día, en particular cuando la persona reposa después de haber realizado algún ejercicio; en este caso, la debilidad aparece 20 a 30 minutos después de la posición sedentaria. El individuo advierte dificultad que comienza en miembros inferiores (piernas), muslos y porción inferior del dorso y que abarca manos, antebrazos y hombros en cuestión de minutos o más. Los músculos del cuello y craneales se afectan sólo en los ataques más graves. Los músculos respiratorios suelen estar indemnes. Los reflejos tendinosos disminuyen o se pierden conforme los músculos dejan de ser excitables. Por lo general, los ataques duran 15 a 60 min y la recuperación puede acelerarse mediante ejercicio leve. Tras un ataque, la debilidad leve puede persistir durante uno o dos días. Los ataques pueden ocurrir todos los días en los casos graves; durante la adolescencia tardía y los primeros años de la edad adulta, cuando el paciente se vuelve más sedentario, los ataques pueden disminuir e incluso desaparecer del todo. En ciertos grupos musculares, si la miotonía coexiste, es difícil separar los efectos de la paresia de los producidos por la miotonía. De hecho, cuando se previene un ataque de paresia mediante movimientos continuos, pueden formarse bultos dolorosos firmes en los músculos de la pantorrilla. Algunos pacientes con ataques repetidos pueden quedar con debilidad permanente y agotamiento de los músculos proximales de las extremidades.

A menudo el K sérico se eleva durante el ataque de debilidad hasta un nivel de 5 a 6 mmol/L. Esto se relaciona con aumento de la amplitud de las ondas T en el ECG; la concentración sérica de Na disminuye debido a su entrada en el músculo. Con el incremento de la excreción urinaria de K, el K sérico disminuye y el ataque se interrumpe. El K sérico es normal o sólo un poco elevado entre los ataques.

Los ataques de parálisis son similares en las tres variantes clínicas de la enfermedad. Por lo general la presencia de miotonía sólo puede identificarse por medios electromiográficos. En la forma paramiotónica los ataques se acompañan de miotonía paradójica, es decir, miotonía inducida por el ejercicio y por el frío.

La *prueba de reto*, que se efectúa cuando el paciente funciona con normalidad, consiste en administrar por vía oral 2 g de KCl en un líquido libre de azúcar y repetir la dosis cada 2 h hasta completar cuatro si es que así se requiere para provocar el ataque. La prueba se administra en estado de ayuno y de preferencia justo después del ejercicio. La debilidad típica tiene una latencia de 1 a 2 h luego de la administración del potasio. El paciente debe vigilarse con cuidado mediante ECG y estimaciones frecuentes del K sérico. La prueba nunca debe efectuarse en presencia de un ataque de debilidad o de función renal reducida ni en diabéticos que requieren insulina.

El *tratamiento* de este síndrome es el mismo que el de la paramiotonía congénita, que se describe más adelante.

Parálisis periódica normopotasémica Esta forma de parálisis en crisis recuerda la forma hiperpotasémica casi en todo, excepto en que el potasio sérico no se incrementa, incluso durante los ataques más graves. Sin embargo, algunos pacientes son sensibles a la carga de potasio (Poskanzer y Kerr): no sucede así en otras patologías semejantes (Meyers y col.). El trastorno se transmite como rasgo autosómico dominante y está demostrado que el defecto básico se origina en la misma mutación que la parálisis periódica hiperpotasémica, de la cual puede considerarse una variante.

Paramiotonía congénita (enfermedad de von Eulenburg)

En esta enfermedad los ataques de parálisis periódica se relacionan con miotonía, que puede ser de tipo paradójico, es decir, que se desarrolla durante el ejercicio y empeora conforme éste prosigue. Además, una miotonía generalizada, a menudo acompañada de debilidad, es inducida por la exposición al frío. En algunos pacientes la miotonía puede desencadenarse incluso en un ambiente tibio. La debilidad puede ser difusa, como la parálisis periódica hiperpotasémica, o limitarse a la parte del cuerpo que está enfría. Como se comenta en la sección sobre parálisis hiperpotasémica, en cierta

medida el frío intensifica muchos tipos de miotonía, pero ese signo es más característico de la paramiotonía y es justo en ella donde la debilidad crioinducida persiste horas de haber comenzado, incluso a pesar de que se caliente el cuerpo. La miotonía de percusión puede ser provocada en la lengua y en la eminencia tenar. Según Haass y colaboradores, la miotonía que se presenta de manera constante en un ambiente tibio disminuye con las contracciones repetidas, en tanto que la inducida por el frío se incrementa al repetir las contracciones (miotonía paradójica).

Al igual que la parálisis periódica hiperpotasémica, la paramiotonía congénita se transmite como rasgo autosómico recesivo; ambas enfermedades se relacionan con el mismo gen (SCN4A), que codifica para la subunidad alfa del canal del sodio de la membrana muscular, y se deben a mutaciones alélicas.

Hallazgos de laboratorio Tanto en la parálisis periódica hiperpotasémica como en la paramiotonía congénita, el K sérico suele exceder los límites normales, pero la parálisis se observa a concentraciones de 5 meq/L o incluso menos. Cada paciente parece tener una concentración crítica de K en suero que, si se rebasa, se acompaña de debilidad. (Esto ha generado que algunos autores llamen a la parálisis periódica *dependiente de potasio*.) La administración de cloruro de potasio que aumenta la concentración sérica de K a más de 7 meq/L (nivel que no tiene efecto alguno en personas normales) invariablemente induce un ataque. Como se mencionó, hay que evaluar en forma seriada el ECG durante las pruebas de estimulación comentadas. En el EMG se advierte descarga miotónica en todos los músculos, incluso a temperaturas normales. Puede haber aumento de las cifras de CK.

Los estudios *in vitro* del músculo de pacientes con rigidez y debilidad inducidas por el frío demuestran que conforme la temperatura se reduce, la membrana muscular se despolariza de manera progresiva al punto que las fibras son inexcitables (Lehmann-Horn y col.). Un bloqueador del canal del sodio (tetrodotoxina) previene la despolarización inducida por frío. En los pacientes con paramiotonía —pero no en los que experimentan parálisis periódica hiperpotasémica—, Subramony y colaboradores observaron disminución del potencial de acción muscular compuesto en respuesta al enfriamiento del músculo, lo que plantea la duda de si los dos síndromes (parálisis hiperpotasémica y paramiotonía) son o no iguales.

Algunos pacientes con paramiotonía, como los que tienen otras formas de parálisis periódicas, pueden desarrollar con lentitud, años después, una miopatía leve que produce debilidad persistente. En algunos casos es lo suficientemente grave, al grado de remedar el perfil de una distrofia muscular de "cinturas" de comienzo tardío. Sin embargo, en el caso de la paramiotonía se advierten pocos cambios histológicos, sobre todo vacuolas en algunas de las fibras musculares, y signos mínimos de degeneración de miofibrillas.

Tratamiento Muchas personas con parálisis periódica hiperpotasémica o alguna de sus variantes se benefician del inhibidor de anhidrasa carbónica, acetazolamida, como agente profiláctico, administrado en dosis de 125 a 250 mg dos a tres veces al día. El medicamento aminora la frecuencia de los ataques y brinda alivio moderado de la miotonía. No se han realizado estudios comparativos de la acetazolamida en tales trastornos, pero una investigación rigurosa de la diclorfenamida, un inhibidor similar de la anhidrasa carbónica, demostró una menor frecuencia de crisis paralíticas en las formas hipopotasémica e hiperpotasémica de la parálisis periódica (Tawil y col.). A diferencia de ello, muchos ataques de parálisis hiperpotasémica primaria y de miotonía congénita son poco frecuentes, demasiado breves o muy leves como para emprender tratamiento continuo.

El empleo ininterrumpido de diuréticos corrientes como hidroclorotiacida (en promedio 0.5 g al día), dado que conserva el K sérico en menos de 5 meq/L, también evita ataques, pero puede inducir ataques peligrosos de hipopotasemia. Cuando la miotonía causa más molestias que la debilidad, la mejor alternativa quizá sea administrar 200 mg de mexiletina tres veces al día porque evita la miotonía inducida por frío y ejercicio; sin embargo, no influye en la frecuencia de los ataques agudos. Se pueden obtener beneficios adicionales al agregar agonistas adrenérgicos beta como albuterol o salbutamol. Algunos estudios sugieren que el clenbuterol puede tener un efecto directo en el bloqueo del conducto de sodio, independientemente de su activación de receptores adrenérgicos. Dosis de 400 a 1 200 mg al día de procainamida o tocainida, derivados lidocaínicos, también son útiles contra la miotonía (la cual conlleva un pequeño riesgo de agranulocitosis).

Para el tratamiento de un episodio agudo y grave, lo común es restaurar la potencia con la administración de 1 a 2 g intravenosos de gluconato de calcio. Si no se obtienen buenos resultados después de unos cuantos minutos, conviene probar la solución intravenosa de glucosa o la combinación de glucosa e insulina e hidroclorotiacida, para así disminuir la concentración de potasio sérico.

Otros trastornos del canal del sodio Otras formas de parálisis periódica hereditaria se relacionan con mutaciones del gen que codifica para la subunidad alfa del canal del sodio del músculo esquelético. Una de ellas, descrita por primera vez por Ricker y colaboradores, se denomina *miotonía fluctuante* porque en ella la gravedad de la rigidez muscular fluctúa de un día a otro. Por lo demás, los aspectos clínicos son semejantes a los de la miotonía congénita, incluso el que se refiere a la provocación de los ataques de miotonía mediante ejercicio. La rigidez muscular sólo es un poco sensible al frío, pero se agravaba de manera notable cuando se ingiere potasio y, lo que es más interesante, nunca progresa hasta debilidad o parálisis musculares. *Miotonía permanente* es el nombre que se ha dado a la miotonía grave y persistente y a la hipertrofia extraordinaria de músculos, en particular del cuello y los hombros. En el EMG se advierte actividad muscular continua. La enfermedad fue identificada durante las técnicas de genotipo de un individuo que había sido señalado por Spaans y colaboradores como ejemplo de síndrome de Schwartz-Jampel "miógeno", pero afecta el mismo conducto de cloruro que en la parálisis periódica hiperpotasémica.

Trudell y colaboradores estudiaron a 14 pacientes de una gran genealogía con miotonía autosómica dominante, cuya característica principal era empeoramiento periódico de la miotonía acompañado de dolor muscular y rigidez más intensos en cara y manos. Los síntomas se incrementaban con el frío (lo que sugirió paramiotonía) y el endurecimiento grave y la rigidez palpable ocurrían al cabo de 15 min de la ingestión de K. Ninguna de estas medidas produjo debilidad muscular. La biopsia muscular descubrió una tasa normal de fibras de los tipos 1, 2A y 2B, lo que diferenció aún más este trastorno de la miotonía congénita típica, en la que el número de fibras del tipo 2B puede estar reducido. Todos los pacientes de una familia tratados con el inhibidor de la anhidrasa carbónica acetazolamida experimentaron una resolución notable de los síntomas en 24 h, de ahí el nombre *miotonía que responde a la acetazolamida*. En la actualidad este trastorno se relaciona con una alteración molecular específica del gen del canal del sodio (Ptâĉek y col.).

Rosenfeld y colaboradores describieron una forma más de *miotonía congénita dolorosa* atribuible a una mutación nueva en el gen de la subunidad alfa del canal de sodio (SCN4A). Los familiares afectados sufrían debilitamiento doloroso, en particular intenso en los músculos intercostales. Además, el dolor era resistente al tratamiento con acetazolamida y otros medicamentos antimiotónicos (mexiletina y tocainamida) y no lo ocasionaba la ingestión de alimentos ricos en potasio, a diferencia de los pacientes descritos por Trudell y Ptâĉek y sus colaboradores.

Por último, respecto a las canalopatías debe mencionarse que las toxinas marinas (ciguatoxina, tetrodotoxina, saxitoxina) producen, como se describe en el capítulo 43, su efecto sobre los nervios periféricos y centrales al bloquear los canales del sodio, pero tienen muy poco efecto sobre la función muscular.

Fisiopatología de la miotonía y la parálisis periódica hiperpotasémica

En las dos entidades mencionadas (miotonía congénita y parálisis hiperpotasémica), la ausencia de grandes cambios morfológicos y la importancia del fenómeno miotónico en fibras individuales apuntan hacia la existencia de una aberración fisiológica en el sarcolema u otras partes del aparato conductor eléctrico de las fibras musculares. Esto es compatible con el hecho de que la miotonía persiste después de administrar curare; esto descarta los estímulos nerviosos de entrada como el origen de la excitabilidad de la miofibrilla.

El perfil electromiográfico de un músculo miotónico indica descargas características que persisten una vez que cesa la contracción voluntaria. La tensión de las fibras del músculo miotónico disminuye poco a poco como consecuencia de esas sucesiones duraderas de potenciales de acción muscular (fig. 45-8). Algunos de esos potenciales posdescarga tienen el alcance de las fibrilaciones, pero otros tienen la misma magnitud que las unidades motoras normales. Por tal razón, los trazos electrofisiológicos son necesarios para diferenciar la miotonía de las contracturas (p. ej., las que parecen en la enfermedad de McArdle, en la que no hay actividad eléctrica del músculo). En los experimentos clásicos realizados en el decenio de 1940 por Denny-Brown y Foley se estimularon fibras aisladas directamente y se advirtió que era posible producir descargas miotónicas sólo con una serie de estímulos (volea) y con estímulos aislados. Esos investigadores también advirtieron que la serie miotónica de potenciales disminuía poco a poco de tamaño. La percusión desencadena la miotonía al brindar una excitación breve, repetitiva y relativamente intensa de la membrana muscular.

En la actualidad se conocen las bases biofísicas de la miotonía en términos de las funciones de los conductos de cloruro y sodio. Es notable la correspondencia entre los modelos matemáticos de las propiedades eléctricas de la membrana muscular y los signos clínicos de las parálisis miotónicas y periódicas. Durante el potencial de acción normal en todos los tejidos nerviosos y musculares, la despolarización de la membrana termina gracias a dos hechos: la inactivación inducida por despolarización del conducto de sodio (que termina la penetración de la corriente de tal ion) y la acción ulterior de la corriente de potasio "de salida". En el músculo, la terminación de un potencial de acción obliga a la intervención de un factor adicional. Por su gran tamaño, la excitación de la fibra muscular incluye despolarización que se propaga en la superficie de la célula y también en sentido radiado al centro del miocito a través de los túbulos transversos (túbulos T). Éstos son estructuras muy angostas cuyo espacio interno está en continuidad con el espacio extracelular. Al activar la corriente de repolarización con salida de potasio, los iones de este mineral penetran en los túbulos desde el citoplasma muscular. Por sí misma, esta acumulación tubular de potasio despolarizaría la membrana muscular y prolongaría la excitación. Esto no se produce en circunstancias normales porque hay una gran conductancia oponente de cloruro en los túmulos que antagoniza la influencia de la acumulación de potasio.

Los primeros datos de la importancia del conducto de cloruro en este proceso de estabilización eléctrica fueron generados por Bryant gracias a estudios *in vitro* del músculo miotónico de cabra, en los que advirtió una menor conductancia de cloruro en el sistema tubular transverso. Los estudios ulteriores de músculo obtenido de sujetos con miotonía congénita, realizados por Lipicky y Bryant, demostraron una pequeña conductancia similar de cloruro. Jentsch y Steinmeyer y colaboradores (Koch y col.) confirmaron en un modelo murino la mutación de un conducto de cloruro muscular que podía producir miotonía y más tarde describieron las primeras mutaciones del conducto de cloruro en humanos (CLCN1).

Como se indicó, un hecho esencial para la repolarización normal de una membrana excitable es la inactivación rápida de la corriente de sodio al interior de la célula. El proceso es rápido y la inactivación del conducto de dicho ion es entorpecida por las mutaciones del conducto, que intervienen en la parálisis periódica hiperpotasémica. Las mutaciones en el conducto mencionado originan inactivación imperfecta del mismo y culminan en una nueva abertura aberrante y temprana. En tal circunstancia la repolarización es incompleta, de modo que el miocito se torna más reexcitable y esta hiperexcitabilidad es la que origina la miotonía en la parálisis periódica hiperpotasémica. El problema fisiológico se transforma en el "autorrefuerzo", porque conforme la membrana no se repolariza del todo, su inactivación electrolítica se vuelve cada vez menos eficaz. Si no se yugula tal proceso, el resultado es una despolarización excesiva que vuelve al miocito inexcitable, estado que corresponde a la fase paralítica de la parálisis periódica hiperpotasémica. Estos signos se manifiestan en el músculo hiperpotasémico *in vitro* (Cannon) y pueden ser recapitulados en simulaciones por computadora. Es probable que en el curso de horas diversos mecanismos de compensación [como la activación de las bombas de trifosfatasa de adenosina de Na-K (ATP-asa)] restauren la excitabilidad original de la membrana muscular.

ENFERMEDAD DEL CANAL DEL CALCIO

Parálisis periódica hipopotasémica

Es la forma mejor conocida de parálisis periódica. La historia de la enfermedad es difícil de rastrear, pero quizá la primera descripción inconfundible sea la de Hartwig (1874), a la que siguieron las de Westphal (1885) y Oppenheim (1891). Goldflam (en 1895) llamó por primera vez la atención sobre la vacuolización notable de las fibras musculares que es característica del proceso. En 1937, Aitken y colaboradores describieron concentraciones séricas bajas de potasio durante los ataques de parálisis que era posible revertir mediante la administración de potasio, lo que estableció la etapa para la distinción subsecuente de las formas normopotasémica e hiperpotasémica de la parálisis periódica. La monografía de Talbott es la mejor revisión histórica del tema e incluye todos los casos informados hasta 1941; las revisiones recientes de Layzer, Lehmann-Horn y Engel y colaboradores son el complemento ideal para obtener información actualizada respecto a esta enfermedad.

El patrón habitual de herencia es autosómico o dominante con penetrancia reducida en mujeres (tasa varones-mujeres de 3 o 4 a 1). Fontaine y Ptáĉek y colaboradores localizaron la enfermedad en el cromosoma 1q, en una región que contiene el gen que codifica para la subunidad alfa-1 del canal del calcio del músculo esquelético. Esta subunidad, que es parte del complejo de receptor de hidropiridina, se localiza en el sistema tubular transversal. Se cree que esta región actúa tanto como sensor de voltaje que controla la liberación de sodio desde el retículo sarcoplásmico (y por tanto media el acoplamiento excitación-contracción), como poro conductor del calcio. Se desconoce la manera en que la función reducida del canal del calcio se relaciona con los ataques de debilidad muscular inducidos por hipopotasemia.

Manifestaciones clínicas En la experiencia de los autores, la enfermedad se manifiesta clínicamente después de la adolescencia y es mucho más intensa en los varones. Sin embargo, en la revisión de Talbott de 152 casos, 40 presentaron los síntomas antes del décimo año de vida, y 92, antes del decimosexto. El ataque característico se produce durante la segunda mitad de la noche o las primeras horas

de la mañana, después de un día de ejercicio agotador; las comidas ricas en carbohidratos favorecen su desarrollo. Algunos pródromos son hambre o sed excesivos, boca seca, palpitaciones, transpiración, diarrea, nerviosismo y sensación de laxitud o fatiga, pero éstos no siempre preceden a los ataques. Por lo regular, el paciente descubre debilidad leve o intensa de las extremidades al despertar. Sin embargo, también ocurren ataques diurnos, sobre todo después de una siesta tras una comida abundante. El ataque evoluciona en un plazo de minutos a varias horas; en su momento álgido puede dejar al paciente tan inerme que es incapaz de pedir asistencia. Una vez que se establece, la debilidad dura unas cuantas horas si es leve o varios días cuando es grave.

La distribución de la parálisis varía. Los músculos de las extremidades se afectan antes y a menudo con mayor gravedad que los del tronco, y tal vez los músculos proximales son más susceptibles que los distales. Con frecuencia las piernas se debilitan antes que los brazos, pero este orden se invierte en casos excepcionales. Los músculos que es más probable que escapen al daño son los de ojos, cara, lengua, faringe, laringe, diafragma y esfinterianos, aunque a veces incluso éstos se afectan. Cuando el ataque está en su fase máxima, los reflejos tendinosos se reducen o suprimen y los reflejos cutáneos pueden desaparecer. La sensibilidad está preservada. Por lo general, conforme el ataque cede la fuerza retorna primero a los músculos que se afectaron al final. Cefalea, agotamiento, diuresis y en ocasiones diarrea pueden seguir al ataque. No se observa miotonía; de hecho, las evidencias clínicas o EMG de miotonía excluyen el diagnóstico de parálisis periódica hipopotasémica.

Los ataques de parálisis tienden a presentarse en intervalos de pocas horas y a disminuir en frecuencia con el avance de la edad. En raras ocasiones la parálisis respiratoria o los trastornos del sistema de conducción del corazón causan la muerte. Esos casos pertenecen sobre todo a la etapa previa a los cuidados intensivos modernos.

Las *formas atípicas* incluyen debilidad de una extremidad o de ciertos grupos de músculos, parálisis bibraquial (incapacidad para levantar los brazos o peinarse) y debilidad transitoria durante las actividades cotidianas. Las descripciones iniciales de ataques breves diarios, algunos relacionados con exposición al frío o acoplados con hipertrofia muscular o bocio exoftálmico, precedieron al reconocimiento de los otros tipos de parálisis periódica y no pueden valorarse. Algunos pacientes de los autores tenían pie zambo desde el inicio de la vida. Otros pacientes desarrollaron miopatía proximal de progreso lento con fibras vacuoladas y degeneradas y potenciales de acción miopáticos durante la parte media de la vida adulta, incluso mucho después de que los ataques de parálisis periódica se interrumpieran.

Hallazgos de laboratorio Los ataques se acompañan de reducción de las concentraciones séricas de potasio, hasta de 1.8 meq/L, pero casi siempre a niveles que no generan paresia en sujetos normales. La disminución del K sérico se relaciona con poco o ningún aumento de la excreción urinaria de ese ion. Es posible que durante un ataque penetren en las fibras musculares grandes cantidades de K, aunque tal explicación quizá sea incompleta. Algunos episodios acaecen con concentraciones casi normales de dicho ion y la debilidad persiste por un tiempo después de que se han restaurado las cifras séricas. La cantidad sérica de K se normaliza durante la recuperación. Si bien es indudable la importancia de los cambios de K en la patogénesis de la debilidad muscular, la sensibilidad notable a las reducciones pequeñas del K sérico sugiere la participación de otros factores y concede a la disminución de K un lugar secundario.

Como ocurre en la parálisis hiperpotasémica, la debilidad muscular en esta enfermedad se acompaña de disminución en la amplitud de los potenciales de acción muscular y más tarde su desaparición; asimismo, deja de haber excitación por parte de la estimulación supramáxima del nervio periférico o por un esfuerzo voluntario potente. La disminución de la fuerza precede la pérdida de los potenciales de la unidad motora y la falla de la propagación de los potenciales de acción sobre la superficie de la fibra. Los potenciales de polarización de las fibras musculares calculados mediante registros intracelulares son normales a pesar de la falla de la propagación de los impulsos por el sarcolema. Cabe esperar que la fibra muscular se hiperpolarice al pasar K hacia su interior, pero en realidad se hipopolariza. Rüdel y colaboradores atribuyen ese cambio a incremento de la conductancia del sodio. También los cambios ECG inician a concentraciones de K un poco menores que las normales (cerca de 3 meq/L); consisten en intervalos PR, QRS y QT prolongados, y aplanamiento de las ondas T.

El diagnóstico cuando el paciente se encuentra en estado normal puede facilitarse mediante *pruebas de reto*. Con el paciente bajo vigilancia cuidadosa, incluso ECG, la administración oral de 50 a 100 g de glucosa o la carga con 2 g de NaCl cada hora hasta siete dosis, seguidas por ejercicio vigoroso, desencadenan un ataque que después puede interrumpirse mediante la administración por vía oral de 2 a 4 g de KCl (lo opuesto de lo que ocurre en la parálisis periódica hiperpotasémica).

Cambios patológicos El sistema nervioso es por completo normal. Las fibras musculares son uniformemente un poco grandes, pero el cambio más notable, en particular durante las etapas degenerativas tardías de la enfermedad, es la vacuolización del sarcoplasma. Las miofibrillas están separadas por vacuolas redondas u ovales que contienen líquido claro, tal vez agua, y unos cuantos gránulos positivos a la tinción con ácido peryódico de Schiff. También se observan cambios patológicos en las miofibrillas y las mitocondrias, e incrementos focales en el glucógeno muscular. Las fibras musculares aisladas pueden experimentar degeneración segmentaria. Los estudios de microscopia electrónica demuestran que las vacuolas surgen como resultado de proliferación y degeneración de los organelos membranosos dentro del retículo sarcoplásmico y los túbulos transversales (A. G. Engel).

Tratamiento Las siguientes medidas pueden ser útiles para evitar los ataques: dieta hiposódica (160 meq/día), no consumir grandes comidas, no exponerse al frío y recibir 250 mg de acetazolamida tres veces al día. Sorprende un poco el hecho de que ese fármaco aminore la frecuencia de ataques porque es caliurético, pero quizá actúe por medio de la producción de acidosis; unos cuantos enfermos han empeorado con su consumo. Los individuos que no reaccionan a la acetazolamida pueden recibir un inhibidor más potente de anhidrasa carbónica, como diclorfenamida (50 a 150 mg al día) o con la espironolactona o triantereno, diuréticos que ahorran potasio (ambos en dosis de 25 a 100 mg/día); sin embargo, en estos casos se debe tener cautela con la administración simultánea de suplementos de potasio ingeribles. La administración diaria de 5 a 10 g de cloruro de potasio por vía oral en una solución no endulzada evita los ataques en muchos enfermos; al parecer, esta medida se puede repetir en innumerables ocasiones. Si llega a ser ineficaz, quizá se obtengan buenos resultados con una dieta con pocos carbohidratos, poco sodio y abundante potasio, en combinación con un preparado de liberación lenta de dicho ion.

En caso de *ataque agudo*, deben administrarse 0.25 meq de KCl/kg por vía oral o, si no se tolera, alguna otra sal de potasio. Si esa dosis es insuficiente y no hay mejoría en una a dos horas, quizá sea necesario administrar KCl por vía intravenosa: 0.05 a 0.1 meq/kg IV al principio en una dosis rápida a un ritmo seguro, seguidos por 20 a 40 meq de KCl en manitol a 5%; deben evitarse la glucosa o el NaCl como soluciones portadoras. Para la polimiopatía progresiva tardía que ocurre después de muchos ataques graves de parálisis periódica, Dalakas y Engel informaron restablecimiento satisfactorio de la fuerza mediante la administración del inhibidor de anhidrasa carbónica diclorfenamida. El ejercicio regular (no muy agotador) es conveniente para mantener al paciente en buenas condiciones.

Parálisis periódicas potasémicas secundarias

Además de las parálisis potasémicas hereditarias descritas, se identifican crisis transitorias de debilidad relacionadas con diversas alteraciones adquiridas del metabolismo del potasio (en

especial hipopotasemia), como tirotoxicosis, aldosteronismo, deficiencias de hidroxilasa alfa-17 (Yazaki y colaboradores), envenenamiento con bario (Lewi y Bar-Khayim), ingestión de ácido glicirrícico (una sustancia del orozus que tiene actividad mineral o corticoide) y abuso de hormona tiroidea (Layzer). Otras formas de debilidad hipopotasémica secundaria se observan en pacientes que sufren insuficiencia renal y suprarrenal crónica o trastornos causados por pérdida de potasio, como sucede con el uso excesivo de diuréticos o laxantes (la causa más frecuente en la práctica clínica). La insuficiencia renal con hiperpotasemia también puede inducir parálisis.

Tirotoxicosis con parálisis periódica Esta forma de parálisis periódica hipopotasémica secundaria ocurre sobre todo en varones adultos jóvenes (a pesar de la incidencia más elevada de tirotoxicosis en las mujeres), con mucha más frecuencia en los de origen japonés o chino. Okinaka y colaboradores encontraron que en Japón, 8.9% de los varones con tirotoxicosis tenía parálisis periódica comparado con sólo 0.4% de las mujeres; las cifras correspondientes para la población china fueron 13 y 0.17% (McFadzean y Yeung). El trastorno paralítico no se relaciona con la gravedad del hipertiroidismo. Se dice que la inducción de hipertiroidismo no incrementa la frecuencia o la intensidad de los ataques en los pacientes con las formas familiares de la parálisis periódica. Por tanto, es probable que la tirotoxicosis desenmascara otro tipo de parálisis periódica hereditaria, aunque la ocurrencia familiar en los casos tirotóxicos es excepcional. Desde el punto de vista clínico, los ataques de parálisis son muy similares a los del tipo hipopotasémico familiar, excepto por la mayor tendencia a las irregularidades cardiacas. Como en la forma familiar, los músculos paralizados son inexcitables. El cloruro de potasio restaura la fuerza en los ataques paralíticos y el tratamiento del hipertiroidismo previene su recurrencia (pág. 1236).

Debilidad hipopotasémica en el aldosteronismo primario En 1955, Conn y colaboradores describieron por primera vez la debilidad hipopotasémica causada por hipersecreción de aldosterona, mineralocorticoide suprarrenal de primera importancia. En el *aldosteronismo primario*, la causa de la hipersecreción se encuentra en la propia glándula suprarrenal, por lo general un adenoma cortical suprarrenal y menos a menudo hiperplasia cortical suprarenal. El trastorno no es frecuente (se produce en cerca de 1% de pacientes hipertensos no seleccionados), pero su reconocimiento resulta esencial puesto que puede tratarse con eficacia. A menudo el aldosteronismo persistente se relaciona con hipernatremia, poliuria y alcalosis, que predisponen a los pacientes tanto a los ataques de tetania como a la debilidad hipopotasémica. En un análisis de 145 pacientes con aldosteronismo primario, Conn y colaboradores (1964) observaron que la debilidad muscular persistente era una queja de primer orden en 73% de los casos; ocurrieron ataques intermitentes de parálisis en 21% y tetania en 21%. Estas manifestaciones fueron mucho más frecuentes en las mujeres que en los varones, en contraste con la preponderancia de los varones entre los pacientes con parálisis periódica hipopotasémica de tipo familiar. Como ya se mencionó, el aldosteronismo primario rara vez es producido por la ingestión crónica de orozuz; la causa es su contenido de ácido glicirrícico, un mineralocorticoide potente (Conn y colaboradores, 1968).

Las fibras musculares de los pacientes con aldosteronismo primario muestran necrosis y vacuolización. Desde el punto de vista ultraestructural, las áreas necróticas se caracterizan por disolución de los miofilamentos con vacuolas degenerativas; las fibras no necróticas contienen vacuolas fijas a la membrana y muestran dilatación del retículo sarcoplásmico y anomalías del sistema tubular transversal, lo que sugiere que la vulnerabilidad de esas estructuras puede ser la causa de la necrosis de la fibra muscular (Atsumi y col.).

Hipertermia maligna

Este impresionante síndrome se manifiesta durante la anestesia general en personas susceptibles. Se caracteriza por incremento extraordinario y rápido de la temperatura corporal, rigidez muscular extrema y un índice alto de mortalidad. El informe original de Denborough y Lovell, en 1960, es de gran importancia para el conocimiento de esta entidad, que se ha demostrado es una polimiopatía metabólica heredada como rasgo dominante que hace al individuo vulnerable a cualquier anestésico volátil potente, en particular halotano y el relajante muscular succinilcolina. La causa fundamental en una gran número de casos es una aberración en un componente del conducto del calcio. Se calcula que la hipertermia maligna ocurre una vez cada 50 000 anestesias generales.

El cuadro clínico completo es notable, pero para los anestesistas tiene mayor interés su detección desde las primeras fases. Conforme la anestesia con halotano o un agente inhalado similar se induce o se administra suxametonio para la relajación muscular, los músculos maxilares se tornan inesperadamente tensos (en vez de relajarse), rigidez que pronto se extiende a todos los demás músculos. A continuación la temperatura corporal se incrementa a 42 o 43°, con taquipnea y taquicardia coincidentes. La concentración arterial de CO_2 puede exceder los 100 mmHg y el pH sanguíneo disminuir hasta 7 o menos. Es posible que ocurra mioglobinuria franca y la CK sérica suele alcanzar concentraciones muy altas. Es posible que sobrevenga colapso circulatorio y muerte (en alrededor de 10% de los casos), o quizás el paciente sobreviva y su recuperación sea gradual. En algunos casos la misma sucesión de acontecimientos (incremento de la temperatura y acidosis) ocurre sin espasmo muscular. Con la muerte temprana del paciente, en la microscopia de luz los músculos pueden parecer normales. Si la persona sobrevive varios días, las muestras de músculo indican necrosis segmentaria dispersa y fagocitosis del sarcoplasma sin inflamación. Está en marcha la actividad regeneradora. En el músculo de sujetos que han padecido estos episodios se identifican "multicentros", característicos de una polimiopatía congénita particular.

Fisiopatología La patogénesis de esta reacción es motivo de diversas investigaciones. Durante la etapa de rigidez, el consumo de oxígeno del músculo se triplica mientras el de lactato en suero se incrementa 15 a 20 veces. El músculo de los individuos afectados es anormalmente sensible a la cafeína, que induce contractura *in vitro*. Se cree que el halotano actúa de modo semejante a la cafeína, es decir, libera calcio desde el retículo sarcoplásmico e impide su reacumulación, con lo que interfiere con la relajación muscular. Existe una raza de cerdos, endogámicos para el desarrollo muscular, en la que ocurren espasmo muscular (contractura verdadera) e hipertermia tras la administración de agentes anestésicos. Esos cerdos tienen un defecto hereditario del receptor de rianodina, una proteína componente del canal del calcio del sarcoplasma que es sensible tanto a la cafeína como a la rianodina. Sin embargo, en menos de 20% de los seres humanos se detecta uno de los varios defectos similares en la rianodina; se cree que otras mutaciones alélicas no identificadas de dicha proteína receptora u otra que controla la estructura del conducto de calcio son la causa del resto de los casos. El cambio fisiológico esencial es el incremento del calcio intracelular. Se desconoce a qué se debe la fiebre; es probable que se explique por espasmo muscular, pero no puede excluirse un efecto del anestésico sobre los centros reguladores del calor.

Los indicios respecto a cuáles pacientes se encuentran en riesgo de padecer este trastorno tienen diversos orígenes. Los miembros de una familia pueden haber entrado en colapso o fallecido durante la anestesia. Algunos de los individuos susceptibles muestran ciertas anomalías miopáticas y musculoesqueléticas (Isaacs y Barlow). En

algunas familias se observa un conjunto de características que consisten en talla pequeña, ptosis, estrabismo, paladar ojival, luxación de rótulas y cifoescoliosis (síndrome de King-Denborough). Como se menciona en el capítulo 52 al exponer las polimiopatías congénitas, la miopatía "centronuclear" (multinuclear) (pág. 1247) suele ser complicada por hipertermia maligna. Esto se puede entender en la medida en que los dos trastornos están vinculados con el gen que codifica el receptor de rianodina; las dos enfermedades provienen de variaciones alélicas (Quane y col.). También se ha señalado que otra enfermedad muscular rara (miopatía de Evans, por haber atacado a esa familia) puede ser un cuadro predisponente común. Su mecanismo de herencia es un rasgo autosómico y puede ser asintomática hasta que surge la reacción al anestésico, pero algunos individuos tienen consunción de la porción distal de músculos del muslo y una mayor concentración de CK sérica (Harriman y col.).

Métodos diagnósticos Algunos métodos para evaluar la susceptibilidad de hipertermia maligna han tenido diversas fases de aceptación. El único válido entraña la exposición *in vitro* al halotano y a la cafeína de un fragmento de músculo para biopsia y la detección de la contractura con los dos agentes; la técnica sólo se practica en unos cuantos centros (véase www.mhaus.org). Cabe consultar la revisión de Denborough en busca de más detalles acerca de ese método y los aspectos generales de la enfermedad.

Tratamiento Consiste en interrupción de la anestesia al primer indicio de espasmo de los maseteros o incremento de la temperatura. La administración intravenosa de dantroleno, que inhibe la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico, puede salvar la vida. Se administra una infusión inicial de 1 mg/kg y se incrementa poco a poco hasta que los síntomas ceden; la dosis total no debe exceder los 10 mg/kg. Otras medidas consisten en enfriamiento corporal, hidratación intravenosa, administración de solución intravenosa de bicarbonato de sodio (para corregir la acidosis) e hiperventilación mecánica (para disminuir la acidosis respiratoria). En estos individuos debe evitarse el uso posterior tanto de halotano y otros agentes anestésicos volátiles como de succinilcolina, y cualquier procedimiento quirúrgico que resulte necesario se efectúa bajo anestesia con óxido nitroso, fentanilo, tiopental (u otro barbitúrico) o anestesia local. El dantroleno intravenoso, a dosis de 2.5 mg/kg administradas poco a poco una hora antes de la anestesia, previene el síndrome.

Síndrome neuroléptico maligno

Este síndrome, en el que la hipertermia ocurre como reacción idiosincrásica a los fármacos neurolépticos, también se acompaña de mionecrosis diseminada. Comparte algunas características con la hipertermia maligna, pero es una entidad propia (véase cap. 43).

ENFERMEDADES DEL CONDUCTO DE POTASIO

El descubrimiento de algunos tipos de cuadros convulsivos que tienen como origen defectos hereditarios del conducto de potasio ha despertado enorme interés. En fechas recientes se ha identificado que una forma de parálisis periódica, la enfermedad de Andersen, está vinculada con el conducto de potasio sensible a voltaje.

Enfermedad de Andersen

Andersen y colaboradores fueron los primeros en señalar una forma propia de parálisis periódica sensible al potasio, caracterizada por la tríada debilidad periódica sensible a dicho ion, arritmias ventriculares con síndrome de QT largo y rasgos dismórficos (micrognatia, talla corta, escafocefalia, hipertelorismo, nariz ancha, orejas de implantación baja y dedo índice corto). Sansone y colaboradores, después de estudiar el síndrome en 11 pacientes adicionales de cinco grupos familiares, destacaron que el ataque de la parálisis puede acompañarse de hipopotasemia, normopotasemia o hiperpotasemia y que el intervalo QT prolongado es un signo integral de la enfermedad (y a veces el único en una familia particular). Plaster y colaboradores demostraron que muchos casos de la enfermedad son consecuencia de mutaciones negativas dominantes en el gen KCNJ2 que codifica un tipo particular de conducto de potasio. Los datos de estudios *in vitro* indican que la mutación merma la capacidad de los conductos preformados para emigrar a la superficie de la membrana, y también anula la capacidad de transporte de corriente del sistema de conductos de potasio. Cabe esperar que el defecto entorpezca o disminuya la repolarización de la membrana muscular, y de ese modo vuelva hiperexcitables los músculos de fibra estriada y cardiaco.

Corea fibrilar de Morvan (Chorée Fibrillaire)

Se incluye aquí dicha enfermedad, de origen incierto y con nombre inapropiado, porque en algunos pacientes se ha identificado una anormalidad en los conductos de potasio sensibles a voltaje. Se caracteriza por actividad continua de la fibra muscular conocida como "neuromiotonía", hiperhidrosis, pérdida ponderal intensa, insomnio y alucinaciones. Muchos de los pacientes mueren en cuestión de meses, pero en un paciente descrito por Ligouri y colaboradores la plasmaféresis revirtió el síndrome. En algunos casos también hay timoma. Este trastorno se incluye en el capítulo siguiente, en los comentarios sobre otras formas de actividad continua de fibra muscular.

Además de los cuadros convulsivos atribuibles a trastornos de conductos iónicos, para redondear el tema vale la pena incluir el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, consecuencia de un ataque de conductos de calcio por un mecanismo autoinmunitario (que se expone en el capítulo anterior), una encefalitis paraneoplásica rara que se atribuye a anticuerpos contra los conductos de potasio (Thieben y col.) y la ataxia espinocerebelosa de tipo 6, proveniente de una anormalidad hereditaria del conducto de calcio α-1A que depende de voltaje (cap. 5).

BIBLIOGRAFÍA

ANDERSEN ED, KRASILNIKOFF PA, OVERVAD H: Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. *Acta Paediatr Scand* 60:559, 1971.

ATSUMI T, ISHIKAWA S, MIYATAKE T, YOSHIDA M: Myopathy and primary aldosteronism: Electron microscopic study. *Neurology* 29:1348, 1979.

BECKER PE: Genetic approaches to the nosology of muscle disease: Myotonias and similar diseases: part 7. Muscle, in Bergsma D (ed): *The Clinical Delineation of Birth Defects*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1971.

BRYANT SH: Cable properties of external intercostal muscle fibers from myotonic and nonmyotonic goats. *J Physiol* 204:539, 1969.

CANNON SC: An expanding view for the molecular basis of familial periodic paralysis. *Neuromusc Disord* 12:533, 2002.

CANNON SC, BROWN RH JR, COREY DP: Theoretical reconstruction of myotonia and paralysis caused by incomplete inactivation of sodium channels. *Biophys J* 65:270, 1993.

CONN JW, KNOPF RF, NESBIT RM: Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 107:159, 1964.

CONN JW, ROVNER DR, COHEN EL: Licorice-induced pseudoaldosteronism: Hypertension, hypokalemia, aldosteronopenia and suppressed plasma renin activity. *JAMA* 205:492, 1968.

DALAKAS MC, ENGEL WK: Treatment of "permanent" muscle weakness in familial hypokalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve* 6:182, 1983.

DEJONG JGY: Myotonia levior, in Kuhn E (ed): *Progressive Muskeldystrophie-Myotonie-Myasthenie*. Heidelberg, Springer, 1966, pp 255–259.

DENBOROUGH M: Malignant hyperthermia. *Lancet* 352:1131, 1998.

DENBOROUGH MA, LOVELL RRH: Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 2:45, 1960.

DENNY-BROWN D, FOLEY JM: Evidence of a chemical mediator in myotonia. *Trans Assoc Am Physicians* 62:187, 1949.

DENNY-BROWN D, NEVIN S: The phenomenon of myotonia. *Brain* 64:1, 1941.

ENGEL AG: Evolution and content of vacuoles in primary hypokalemic periodic paralysis. *Mayo Clin Proc* 45:774, 1970.

FONTAINE B, KHURANA TS, HOFFMAN EP, et al: Evidence that the genetic defect in hyperkalemic periodic paralysis is in the adult muscle sodium channel α-subunit gene. *Science* 250, 1000, 1990.

FONTAINE B, VALE SANTOS JM, JURKAT-ROTT JK, et al: Mapping of hypokalemic periodic paralysis (hypo PP) to chromosome 1q31-q32 by a genome-wide search in three European families. *Nature Genet* 6:267, 1994.

FRANK JP, HARATI Y, BUTLER JJ, et al: Central core disease and malignant hyperthermia syndrome. *Ann Neurol* 7:11, 1980.

GAMSTORP I: Adynamia episodica hereditaria. *Acta Paediatr Scand* (suppl 108) 45:1–126, 1956.

HAASS A, RICKER K, RÜDEL R, et al: Clinical study of paramyotonia congenita with and without myotonia in a warm environment. *Muscle Nerve* 4:388, 1981.

HANNA MG, WOOD NW, KULLMANN DM: Ion channels and neurological disease: DNA based diagnosis is now possible, and ion channels may be important in common paroxysmal disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:427, 1998.

HARRIMAN DGF, SUMMER DW, ELLIS FR: Malignant hyperthermia myopathy. *Q J Med* 42:639, 1973.

ISAACS H, BARLOW MB: Malignant hyperpyrexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36:228, 1973.

KOCH MC, STEINMEYER K, LORENZ C, et al: The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Nature* 354:304, 1991.

LAYZER RB: *Neuromuscular Manifestations of Systemic Disease*. Philadelphia, Davis, 1985.

LEHMANN-HORN F, RÜDEL R, JURKAT-ROTT K: Nondystrophic myotonias and periodic paralyses, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1257–1300.

LEHMANN-HORN F, MAILÄNDER V, HEINE R, GEORGE AL: Myotonia levior is a chloride channel disorder. *Hum Mol Genet* 4:1397, 1995.

LEHMANN-HORN F, RÜDEL R, RICKER K: Membrane defects in paramyotonia congenita (Eulenberg). *Muscle Nerve* 10:633, 1987.

LEWI Z, BAR-KHAYIM Y: Food poisoning from barium carbonate. *Lancet* 2:342, 1964.

LIGOURI R, VINCENT A, CLOVER L, et al: Morvan's syndrome: Peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 124:2417, 2001.

LIPICKY RJ, BRYANT SH: Ion content, potassium flux, and cable properties of myotonic, human, external intercostal muscle. *Trans Am Neurol Assoc* 96:34, 1971.

LIPICKY RJ, BRYANT SH: Sodium, potassium, and chloride fluxes in intercostals muscle from normal goats and goats with hereditary myotonia. *J Gen Physiol* 50:89, 1966.

MCFADZEAN AJS, YEUNG R: Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *BMJ* 1:451, 1967.

MEYERS KR, GILDEN DH, RINALDI CF, HANSEN JL: Periodic muscle weakness, normokalemia, and tubular aggregates. *Neurology* 22:269, 1972.

NISSEN K: Beiträge zur Kenntnis der Thomsen'schen Krankheit (Myotonia congenita), mit besonderer Berücksichtigung des hereditären Momentes und seinen Beziehungen zu den Mendelschen Vererbungsregeln. *Z Klin Med* 97:58, 1923.

OKINAKA S, SHIZUME K, IINOS S, et al: The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 17:1454, 1957.

PLASTER NM, TAWIL R, TRISTANI-FIROUZI M, et al: Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 105:511, 2001.

POSKANZER DC, KERR DNS: A third type of periodic paralysis with normokalemia and favorable response to NaCl. *Am J Med* 31:328, 1961.

PTÁĈEK LJ, FU YH: Channelopathies: Episodic disorders of the nervous system. *Epilepsia* 42(suppl 5):35, 2001.

PTÁĈEK LJ, TAWIL R, GRIGGS RC, et al: Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 77:963, 1994.

PTÁĈEK LJ, TAWIL R, GRIGGS RC, et al: Sodium channel mutations in acetazolamide-responsive myotonia congenita, paramyotonia congenita, and hyperkalemic periodic paralysis. *Neurology* 44:1500, 1994.

QUANE KA, HEALY JMS, KEATING KE, et al: Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. *Nature Genet* 5:51, 1993.

RICKER K, MOXLEY RT, HEINE R, LEHMANN-HORN F: Myotonia fluctuans: A third type of muscle sodium channel disease. *Arch Neurol* 51:1095, 1994.

ROSENFELD J, SLOAN-BROWN K, GEORGE AL: A novel muscle sodium channel mutation causes painful congenital myotonia. *Ann Neurol* 42:811, 1997.

RÜDEL R, LEHMANN-HORN F, RICKER K, et al: Hypokalemic periodic paralysis: In vitro investigation of muscle fiber membrane parameters. *Muscle Nerve* 7:110, 1984.

SANSONE V, GRIGGS RC, MEOLA G, et al: Andersen's syndrome: A distinct periodic paralysis. *Ann Neurol* 42:305, 1997.

SCHROEDER JM, ADAMS RD: The ultrastructural morphology of the muscle fiber in myotonic dystrophy. *Acta Neuropathol* 10:218, 1968.

SPAANS F, THEUNISSEN P, REEKERS AD, et al: Schwartz-Jampel syndrome: 1. Clinical, electromyographic, and histologic studies. *Muscle Nerve* 13:516, 1990.

STEVENS JR: Familial periodic paralysis, myotonia, progressive amyotrophy, and pes cavus in members of a single family. *Arch Neurol Psychiatry* 72:726, 1954.

STREIB EW: Paramyotonia congenita: Successful treatment with tocainide: Clinical and electrophysiologic findings in seven patients. *Muscle Nerve* 10:155, 1987.

STREIB EW: Successful treatment with tocainide of recessive generalized congenital myotonia. *Ann Neurol* 19:501, 1986.

SUBRAMONY SH, WEE AS, MISHRA SK: Lack of cold sensitivity in hyperkalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve* 9:700, 1986.

SUN SF, STREIB EW: Autosomal recessive generalized myotonia. *Muscle Nerve* 6:143, 1983.

TALBOTT JH: Periodic paralysis: A clinical syndrome. *Medicine* 20:85, 1941.

TAWIL R, MCDERMOTT MP, BROWN RH Jr, et al: Randomized trials of dichlorphenamide in the periodic paralyses. Working Group on Periodic Paralysis. *Ann Neurol* 47(1):46, 2000.

THIEBEN MJ, LENNON VA, ASKANIT AJ, et al: Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 62:1177, 2004.

THOMASEN E: *Myotonia, Thomsen's Disease, Paramyotonia, Dystrophia Myotonica*. Aarhus, Denmark, Universitetsforlaget i Aarhus, 1948.

THOMSEN J: Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von ererbter psychischer disposition (Ataxia muscularis?). *Arch Psychiatr Nervenkr* 6:706, 1876.

TRUDELL RG, KAISER KK, GRIGGS RC: Acetazolamide-responsive myotonia congenita. *Neurology* 37:488, 1987.

TYLER FH, STEPHENS FE, GUNN FD, PERKOFF GT: Studies on disorders of muscle: VII. Clinical manifestations and inheritance of a type of periodic paralysis without hypopotassemia. *J Clin Invest* 30:492, 1951.

YAZAKI K, KURIBAYASHI T, YAMAMURA Y, et al: Hypokalemic myopathy associated with a 17 α-hydroxylase deficiency: A case report. *Neurology* 32:94, 1982.

CAPÍTULO 55

TRASTORNOS MUSCULARES CARACTERIZADOS POR CALAMBRES, ESPASMOS, DOLOR Y MASAS LOCALIZADAS

Además de la espasticidad y la rigidez, que se deben a desinhibición de los mecanismos motores espinales, existen formas de rigidez y espasmo musculares que pueden investigarse hasta encontrar anomalías de la motoneurona inferior y sus mecanismos inhibitorios espinales, o incluso sarcolema de la fibra muscular y su aparato intrínseco de conducción. Por tanto, los músculos pueden entrar en espasmo a causa de despolarización inestable de los axones motores, que envían andanadas de impulsos a través de las uniones neuromusculares —como ocurre en caso de mioquimia, tetania hipocalcémica y seudohipoparatiroidismo. En otros estados, que se discuten en el capítulo anterior, la inervación del músculo puede ser normal pero la contracción persiste a pesar de los intentos de relajación (miotonía). En otros casos, tras una o una serie de contracciones, el músculo puede ser lento para relajarse, como sucede en la miotonía paradójica y el hipotiroidismo; en la contractura de McArdle y la deficiencia de fosforilasa y de fosfofructocinasa, el músculo, una vez que se contrae, puede carecer de la energía necesaria para relajarse.

Cada uno de estos trastornos provoca calambres o espasmos que interfieren con la actividad voluntaria libre y eficaz y en los que la intensidad del dolor varía. Cada trastorno tiene sus propias características clínicas y electromiográficas (EMG), y la mayor parte responde de manera favorable al tratamiento. La distinción clínica de estos fenómenos se adjudica como recompensa.

Calambres musculares

Este tema se introdujo en el capítulo 48, donde se mencionó que todas las personas experimentan calambres musculares en algún momento de la vida. Suelen ocurrir durante la noche, después de un día de actividad agotadora; menos a menudo se producen en el día, ya sea durante un periodo de relajación o a veces después de contracción voluntaria poderosa o de ajustes posturales. El movimiento al azar inquieto o de estiramiento induce una contracción intensa de un solo músculo (con más frecuencia del pie o la pierna) que no puede relajarse en forma voluntaria. El músculo está visible y palpablemente tenso y doloroso, y el trastorno se distingue con facilidad de los calambres ilusorios, en los que la sensación se experimenta con poca o ninguna contracción del músculo. Este último fenómeno puede observarse tanto en personas normales como en las que tienen ciertas enfermedades nerviosas periféricas. El masaje y el estiramiento enérgico del músculo acalambrado hacen que el espasmo ceda, aunque el músculo se mantiene excitable y sujeto a calambres recurrentes durante cierto tiempo. El calambre puede ir precedido o seguido por fasciculaciones visibles que indican excitabilidad excesiva de las ramas terminales de las motoneuronas que inervan el músculo. En ocasiones el calambre es tan potente que el músculo parece haberse lesionado; permanece sensible al tacto y doloroso al uso un día o más tiempo. Los calambres de los músculos precordiales o del diafragma pueden despertar el temor de una enfermedad cardiaca o pulmonar. En el EMG el calambre se caracteriza por descargas de alta frecuencia, potenciales de acción de voltaje alto y, en la etapa previa al calambre, por descargas de actividad en las unidades motoras. Se desconoce por qué los calambres son dolorosos; es probable que las demandas del músculo hiperactivo excedan la provisión metabólica, con lo que sobrevienen isquemia relativa y acumulación de metabolitos. También el trabajo excesivo de un músculo, con trastorno de circulación o sin él, es doloroso. Entre los calambres, los músculos son normales desde los puntos de vista clínico y electromiográfico.

Se sabe que la frecuencia de los calambres se incrementa bajo ciertas condiciones y con algunas enfermedades. Aún se desconoce a qué se debe su frecuencia durante el embarazo. La deshidratación y la transpiración predisponen a los calambres y son una amenaza constante para los deportistas, quienes tratan de prevenirlos mediante la ingestión de soluciones electrolíticas. Los calambres de esfuerzo son comunes en las enfermedades del sistema motor y el hipotiroidismo, y menos en las polineuropatías crónicas. Asimismo, los pacientes que se someten a hemodiálisis padecen calambres, que pueden suprimirse mediante solución salina hipertónica o solución de glucosa hipertónica por vía intravenosa. La rehidratación rápida después de la deshidratación es otro factor causal. Los calambres focales ocurren después de la lesión parcial de una raíz o nervio y en las enfermedades que afectan las células del asta anterior. En una situación de ese tipo, el músculo de la pantorrilla en un lado puede presentar calambres intensos y recurrentes después de descompresión de la raíz S1 en casos de discopatía lumbar; en casos extremos, el músculo se hipertrofia.

Aún falta aclarar el mecanismo por el que se producen los calambres musculares. En diversos casos con rigidez y dolor muscular inducidos por el ejercicio que a veces progresan hasta calambre, se encuentran concentraciones disminuidas anormales de desaminasa de mioadenilato cuya importancia aún falta definir. Esta enzima, que se encuentra en grandes concentraciones en el músculo, parece actuar sobre todo durante el ejercicio aeróbico y facilita la regeneración del trifosfato de adenosina a partir del difosfato de adenosina, a través de la acción de la cinasa de adenilato. Otros investigadores afirman que las concentraciones bajas de esta enzima no son específicas y que también se presentan en trastornos no relacionados, como parálisis periódica hipopotasémica y atrofia muscular espinal (para más detalles, véase Layzer).

Un fármaco eficaz para el alivio de los calambres es el sulfato de quinina (300 mg a la hora de acostarse, que se repite en 4 h si es necesario, o 300 mg tres veces al día para los calambres diurnos); si ésta no se tolera, puede sustituirse con 50 mg de clorhidrato de difenhidramina o 0.5 a 1 g de procainamida. La fenitoína, carbamacepina, propoxifeno y en ocasiones el clonacepam son aún más útiles para aliviar los calambres diurnos repetidos.

Tetania, seudotetania y síndromes de calambres relacionados

Como se señala en la página 1096, la reducción de calcio y magnesio ionizables se acompaña de espasmos involuntarios del tipo de los calambres; en su forma más leve, se manifiestan como espasmos carpopédicos distales, pero pueden afectar cualesquiera de los músculos excepto los extraoculares. La estimulación de un

músculo a través de su nervio a ciertas frecuencias (15 a 20 veces por segundo) reproduce característicamente los espasmos, y la hiperventilación y la isquemia incrementan esa tendencia. De hecho, el signo de Trousseau (espasmos carpales con oclusión del riego sanguíneo hacia el brazo) distingue en forma particular este último fenómeno. Está demostrado que la tetania hipocalcémica es atribuible a despolarización inestable de la membrana axónica de la fibra nerviosa por: 1) sensibilidad del nervio a la percusión (el golpecito sobre el nervio facial cerca de su agujero de salida induce una fasciculación facial o signo de Chvostek); 2) aparición de dobletes y tripletes de frecuencia rápida de potenciales de unidad motora en el EMG; 3) provocación de un espasmo mediante la aplicación de un torniquete sobre las partes proximales de la extremidad (lo que produce isquemia de los segmentos de nervio por debajo del torniquete), y 4) relación regular de las parestesias hormigueantes y aguijoneantes de la excitación de las fibras nerviosas sensitivas. La hipocalcemia también produce un cambio de menor grado en las propias fibras musculares; de ahí que el bloqueo de nervio no erradique por completo la tetania.

Un trastorno similar a la tetania pero sin hipocalcemia perceptible es el síndrome de calambres benignos mencionado antes (*seudotetania*). En las formas más graves, todos los músculos esqueléticos se traban de manera intermitente en espasmos y casi cualquier movimiento postural o voluntario e intenso ocasiona un calambre. Cuando este fenómeno se repite una y otra vez, los músculos hiperactivos empiezan a experimentar hipertrofia. En cerca de la mitad de los casos de los autores, la estimulación del nervio con una frecuencia de 15 veces o más por segundo produjo descargas de calambres, como en la tetania. Las biopsias no descubren anomalías de las fibras musculares excepto por unas cuantas bandas (bandas circunferenciales de miofibrillas que rodean un núcleo normal de miofibrillas orientadas en sentido longitudinal). El calcio y el diacepam carecen de valor terapéutico, pero algunos pacientes responden a fenitoína, quinina, procainamida o clorpromacina.

Jusic y colaboradores informaron una forma familiar (autosómica dominante) del síndrome de calambres benignos; los calambres afectaban los músculos distales de las extremidades, iniciaron en la infancia y la adolescencia, y persistieron durante toda la vida. Ricker y Moxley describieron otra familia de ese tipo con calambres que comenzaron un poco más tarde durante la vida y que afectaban tanto los músculos anteriores del cuello, brazo y abdominales como los del muslo y la pantorrilla. Además, como se menciona en el capítulo 50, un síndrome de mialgia y calambres familiar se relaciona con supresión de parte del gen de la distrofia (pero con poca debilidad distrófica o ninguna). También se observa tendencia a los calambres y el dolor en cierto número de miopatías congénitas y en algunas familias con distrofia de Duchenne o de Becker.

Síndrome de Satoyoshi Satoyoshi describió los casos de un grupo de pacientes que además de padecer calambres intensos y diseminados de músculos, tenía alopecia universal; las mujeres presentaban amenorrea, malabsorción intestinal y a veces destrucción epifisaria y retraso del crecimiento. Casi todos los pacientes japoneses descritos por Satoyoshi tenían menos de 20 años; sin embargo, los casos atendidos por los autores han sido de edades mayores. En dichos pacientes la calcemia es normal y en el EMG sólo se advierten descargas de alta frecuencia características de los calambres. Un varón con ese problema, atendido por los autores, había presentado durante decenios diarrea crónica, alopecia y calambres continuos y muy dolorosos de las pantorrillas que a simple vista parecían fasciculaciones. Esa tríada prácticamente identifica la enfermedad. No se conoce el origen del trastorno, pero se cree que es autoinmunitario. Para el tratamiento se han probado los glucocorticoides, sobre todo en dosis altas durante lapsos breves, con algunos resultados satisfactorios; también se ha usado el dantroleno y los autores tienen la impresión de que la plasmaféresis pudo haber sido útil en un paciente.

Estados de fasciculación persistente, mioquimia, actividad continua de fibras musculares, neuromiotonía, síndrome del "hombre rígido" y síndrome de Schwartz-Jampel

Es un grupo confuso de estados clínicos, todos caracterizados por cierto grado de actividad muscular regional continua, en el que en algunos casos no puede diferenciarse por completo uno de otro. Para los autores, desde la perspectiva clínica ha sido útil dividirlos en grupos según sus causas: 1) hiperexcitabilidad de los nervios motores periféricos; 2) hiperexcitabilidad mediada por mecanismos centrales, de los impulsos motores centrífugos; 3) hiperexcitabilidad no miotónica de músculo, y 4) trastornos de proteínas de la matriz extracelular que alteran la excitabilidad de la membrana del músculo.

Hiperexcitabilidad de nervios periféricos

Este término abarca un grupo de trastornos en el que la actividad de los nervios motores periféricos se intensifica al grado de que se producen contracciones excesivas y a veces sostenidas de la unidad motora. Su manifestación mínima es la fasciculación benigna. En las formas más graves, la consecuencia es un grupo de trastornos que incluyen el síndrome de calambres-fasciculación, neuromiotomía, la enfermedad de Isaacs y una variante de ésta en que también hay afección del sistema nervioso central (enfermedad de Morvan), que es un trastorno de los conductos de iones regulados por potasio (pág. 1273). Por lo común, no se trata de un padecimiento de índole familiar, pero los datos de algunas investigaciones señalan que muchos de los trastornos de esta categoría tienen naturaleza autoinmunitaria adquirida (Newsom-Davis). Por ejemplo, salvo las fasciculaciones benignas, todos los casos se vinculan con una frecuencia mayor de la que cabe esperar con otras enfermedades autoinmunitarias como la miastenia grave, y muchos de estos trastornos reaccionan a terapias autoinmunitarias como la plasmaféresis; asimismo, en algunos, el suero de los pacientes tiene anticuerpos a los conductos de potasio sensibles a voltaje, como ya se mencionó, o con menor frecuencia a los receptores de acetilcolina nicotínicos (ACh) (Vernino y Lennon).

Fasciculaciones benignas persistentes La mayoría de los individuos normales puede experimentar unas cuantas fasciculaciones en los músculos de la pantorrilla u otros sitios. Carecen de importancia pero pueden ser motivo de preocupación para médicos y enfermeras que oyeron o leyeron que las fasciculaciones son un signo temprano de esclerosis lateral amiotrófica. Al respecto, una regla clínica simple consiste en que las fasciculaciones del músculo relajado nunca indican enfermedad del sistema motor a menos que se relacionen con debilidad, atrofia o cambios reflejos.

A menudo el individuo normal experimenta fasciculaciones intermitentes de un músculo (o incluso de parte de un músculo), como los de la eminencia tenar, los párpados o los orbiculares de los ojos. Las fasciculaciones pueden persistir durante días. Las personas se refieren a este fenómeno como "carne viva". Además, la penicilina puede desestabilizar la polarización de las terminaciones motoras distales y producir fasciculaciones. Desde el punto de vista electromiográfico, estas fasciculaciones benignas tienden a ser de localización más constante y más frecuentes y rítmicas que las fasciculaciones ominosas de la esclerosis lateral amiotrófica, pero estas distinciones no son del todo confiables. El estudio cuantitativo del tamaño de la unidad motora puede ser útil en estas circunstancias al demostrar unidades modeladas de manera normal en la forma benigna y unidades anormalmente grandes a causa de reinervación en la enfermedad de la motoneurona (pág. 1105).

En ocasiones las *fasciculaciones benignas* son diseminadas y pueden durar meses o incluso años. En varios pacientes de los

autores recurrieron en ataques separados por meses y persistieron varias semanas. No se encuentran cambios reflejos, pérdida de la sensibilidad, trastornos de la conducción nerviosa, anomalías EMG (salvo las propias fasciculaciones) o incremento de las concentraciones séricas de enzimas musculares. La baja energía y fatigabilidad en algunos de estos pacientes sugieren una enfermedad depresiva endógena, pero ni así las fasciculaciones pueden ser explicadas por ese mecanismo. Por lo común, existe la sensación de que los músculos afectados por las sacudidas son débiles y varios de los pacientes de los autores se quejaron de zonas migratorias de parestesias (Romero y col.). El dolor es de tipo punzante o quemante, se incrementa con la actividad y cesa durante el reposo. Fatiga y sensación de debilidad son quejas frecuentes. Los autores sospechan que ese estado fasciculatorio refleja una enfermedad de los nervios motores terminales, ya que en algunos de sus pacientes las latencias distales fueron lentas, y Cöers y colaboradores encontraron degeneración y regeneración de las terminaciones nerviosas motoras. Sin embargo, la mayor parte de los casos en cuestión es benigna y cesa en meses o semanas. En los enfermos cuyos casos fueron publicados por Hudson y colaboradores, el trastorno, incluso después de años, no evolucionó hasta llegar a la atrofia muscular espinal, alguna polineuropatía ni esclerosis lateral amiotrófica. Al final cabe esperar la recuperación; esto concuerda con la experiencia de los autores y los señalamientos de casos de la *Mayo Clinic*, donde 121 sujetos con fasciculaciones benignas vigilados en algunas ocasiones por más de 30 años, no mostraron evolución de los síntomas ni adquirieron alguna enfermedad de motoneurona ni neuropatía (Blexrud y col.). Sin embargo, hay que reconocer que en contadas ocasiones se presentan casos con fasciculaciones en apariencia benignas en quienes los trazos EMG tienen algunas características anormales (p. ej., fibrilaciones raras) en innumerables músculos y que más tarde presentan los demás signos de enfermedad de motoneurona. La carbamacepina y sobre todo la fenilhidantoína son útiles para aplacar las fasciculaciones y la sensación de debilidad.

Síndrome de calambre-fasciculaciones Es una variante de la entidad mencionada, en la cual las fasciculaciones se acompañan al mismo tiempo de calambres, rigidez y signos de orden general como intolerancia al ejercicio, fatiga fácil y mialgias. Las personas afectadas pueden sentir en algún grado entorpecimiento con tales síntomas, pero el pronóstico es satisfactorio. El signo más destacado en estudios fisiológicos es que la estimulación de nervios periféricos desencadena activación sostenida del músculo, por sucesiones duraderas de potenciales de acción en el nervio motor distal. Eso se puede detectar por métodos electrofisiológicos especiales, como lo han descrito Tahmoush y colaboradores. En efecto, se trata de una forma leve de neuromiotonía (véase más adelante). En un corto número de sujetos con el síndrome de calambres-fasciculaciones es posible demostrar la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los conductos de potasio axónicos regulados por voltaje. La carbamacepina o la gabapentina pueden ser benéficos.

Además de los estados benignos mencionados, se conocen síndromes de actividad muscular anormal. Los principales son la *mioquimia*, estado en que hay contracciones sucesivas de unidades motoras que generan una ondulación casi continua de la superficie corporal suprayacente, y algunos síndromes de *actividad continua de fibra muscular.*

Mioquimia Tal estado de actividad muscular anormal, como se definió antes, puede ser generalizado o limitarse a una parte del cuerpo, como los músculos de los hombros o las extremidades inferiores. Se observa más durante la regeneración de los nervios periféricos después de lesión nerviosa, como sucede en la parálisis facial del síndrome de Guillain-Barré, y por tanto suele ser de naturaleza neuropática. En el EMG las descargas mioquímicas consisten en grupos de 2 a 10 potenciales, que disparan de 5 a 60 Hz y recurren a intervalos de 0.2 a 10 seg. Se originan en las porciones más periféricas de los axones de los nervios lesionados de manera crónica. En algunos pacientes se añaden calambres y de hecho los músculos que están a punto de sufrir el calambre pueden fascicular o mostrar contracciones ondulantes espontáneas; los calambres pueden acompañarse de transpiración. Por tanto, la mioquimia, las fasciculaciones y los calambres son trastornos muy relacionados entre sí pero no idénticos.

Actividad muscular continua La relación de la mioquimia con el estado denominado *actividad muscular continua* es ambigua. La bibliografía neurológica consigna descripciones esporádicas de pacientes cuyos músculos empiezan a “trabajar” de modo continuo en algún punto (véase Isaacs). Términos como *neuromiotonía, actividad continua de las fibras musculares, síndrome de Isaacs* y *mioquimia diseminada con relajación muscular retrasada* son nombres adicionales que se aplican a lo que en esencia es un mismo trastorno. Hasta el momento, hay pocas razones para distinguir uno de otro, excepto la intensidad. Cada uno de los casos de actividad excesiva y espontánea puede atribuirse a hiperexcitabilidad de las partes terminales de la fibra nerviosa motora, tal vez como resultado de la pérdida parcial de inervación motora y la compensación colateral de brotes de axones sobrevivientes (Cöers y col., Valli y col.). Las sacudidas, los espasmos y las ondulaciones musculares (mioquimia) son evidentes; las últimas son el principal signo clínico. En los casos avanzados se presenta rigidez muscular generalizada y una sensación de debilidad. Las quejas de dolores musculares son comunes, pero una mialgia intensa es rara. Los reflejos tendinosos pueden reducirse o abolirse. Cualquier grupo muscular puede afectarse. La rigidez y la lentitud de los movimientos vuelven laboriosa la marcha (“síndrome del armadillo”); todos los movimientos voluntarios se bloquean en los casos extremos. La actividad muscular persiste durante el sueño. Los calambres continuos, visibles y dolorosos de la enfermedad de Satoyoshi son difíciles de diferenciar de la mioquimia.

Las anestesias general y raquídea no siempre suprimen la actividad muscular, pero el curare sí; el bloqueo nervioso no suele tener efecto o quizá reduzca la actividad, como en el caso de Lütschg y colaboradores. Los hallazgos EMG son muy similares a los que se describieron antes.

Este síndrome se origina en la infancia o la vida adulta, en relación con polineuropatía o con un tipo hereditario de ataxia episódica que responde de modo variable a la acetazolamida o remite de manera espontánea. Hay una forma hereditaria de actividad muscular continua que puede investigarse hasta encontrar una mutación génica sobre el cromosoma 12, que se atribuye a una anomalía del canal del K de los nervios periféricos (Gutmann y Gutmann). Además de su relación con la polineuropatía, la actividad muscular continua también se describe en el cáncer pulmonar y el timoma, con miastenia o sin ella, en cuyo caso se infiere un mecanismo inmunitario (véanse las revisiones de Thompson, Newsom-Davis y Mills). Morvan describió una relación de actividad continua de las fibras musculares con psicosis o un trastorno grave del sueño bajo el nombre *corea fibrilar*, como se expone en el capítulo anterior (véase también pág. 1273 y Serratrice y Azalay). Sin embargo, al parecer casi todos los casos son idiopáticos.

Tratamiento La fenilhidantoína o la carbamacepina suelen abolir la actividad muscular continua y hacen que reaparezcan los reflejos. En otros sujetos se obtienen beneficios con la acetazolamida (Celebisoy y col.). Muchos de los casos idiopáticos, como ya se señaló, mejoran en forma espontánea después de varios años, pero puede hacerse el intento con recambio plasmático si los síntomas son resistentes a otras medidas terapéuticas.

Hiperexcitabilidad motora de mediación central

Síndrome del "hombre rígido" Es una alteración de espasmos persistentes, en particular de las extremidades inferiores, que fuerzan al paciente a permanecer inválido en cama con los pies en posición equina y las piernas extendidas. Moersch y Woltman realizaron la descripción original en 1956 como síndrome "del hombre rígido". Desde entonces se informan muchos casos en todo el mundo y el término *síndrome de "persona rígida"* se usa para indicar su presencia en mujeres.

El inicio es insidioso, por lo general hacia la mitad de la vida, y afecta por igual a hombres y mujeres. No se conoce predisposición genética. Al principio la rigidez y los espasmos son intermitentes; luego, de manera gradual, los pacientes presentan actividad más o menos continua en los músculos proximales de las extremidades y axiles del tronco, que cada vez es más dolorosa. Los espasmos imparten un aspecto robótico a la marcha y una lordosis lumbar exagerada. Los intentos por mover de manera pasiva una parte afectada producen una inmovilidad casi pétrea, muy distinta de la espasticidad, la paratonía o la rigidez extrapiramidal. Los músculos de la respiración, la deglución y los de la cara se afectan en los casos más avanzados, pero no ocurre trismo, una característica común del tétanos. Los autores han observado periodos breves de cianosis y paro respiratorio durante episodios de espasmos intensos, y uno de sus pacientes murió en el transcurso de uno de ellos. Los músculos oculares se afectan pocas veces. Cualquier ruido u otro estímulo sensorial o intento de movimiento pasivo o voluntario precipita espasmos muy dolorosos de toda la musculatura afectada. Los reflejos tendinosos son normales cuando pueden examinarse. Se advierte tensión extraordinaria al palpar los músculos afectados, en particular los de la masa común a nivel lumbar y los glúteos. Ello constituye el espasmo axil, que es el signo más característico de la enfermedad y que con el tiempo causa la lordosis lumbar característica.

Barker y colaboradores diferenciaron una rigidez similar de una extremidad (síndrome de la "*extremidad rígida*") de la variedad generalizada (véase Saiz y col.; Brown y col.), pero los autores consideran que se trata sólo de una manifestación de la misma enfermedad, en especial porque la mayoría de los casos localizados presenta anticuerpos para la descarboxilasa de ácido glutámico, como se describe más adelante. Sin embargo, no se registra espasmo axil ni lordosis muy intensa; el trastorno comienza en una extremidad pélvica y se propaga a la contraria, pero no va más allá de esas dos extremidades. Esta forma limitada de espasmo es similar al tétanos localizado.

La desaparición de los espasmos musculares durante el sueño, la anestesia general y con el bloqueo nervioso proximal sugiere un origen central. Los aspectos electrofisiológicos difieren de los de la mioquimia y el síndrome de actividad muscular continua: en el síndrome del hombre rígido, el EMG consiste por completo en unidades motoras normales, sin evidencias de trastorno nervioso motor.

Resulta de interés la observación de que más de la mitad de los casos del síndrome del hombre rígido presenta autoanticuerpos circulantes que son reactivos con la descarboxilasa de ácido glutámico (DAG), enzima que sintetiza el GABA (Solimena y col.). Esto sugiere un desequilibrio entre la estimulación espinal inhibitoria (gabaérgica) y la excitación de las motoneuronas alfa. Esta interpretación se apoya en el hecho de que los espasmos empeoran bajo la influencia de sustancias que: 1) incrementan la actividad aminérgica y facilitan los reflejos espinales de lactancia prolongada, o 2) inhiben los transmisores catecolaminérgicos o gabaérgicos. La incidencia elevada de diabetes dependiente de insulina con anticuerpos detectables contra las células insulares sugiere además un mecanismo autoinmunitario; algunos pacientes experimentan tiroiditis, anemia perniciosa o vitiligo mediado de manera inmunológica.

Se conoce una rara variedad paraneoplásica del síndrome de hombre rígido que la mayor parte de las veces acompaña al cáncer de mama y en ocasiones se vincula con anticuerpos contra anfifisina o gefirina, proteínas en relación con los receptores sinápticos GABA. Algunos de los casos vinculados con los anticuerpos contra anfifisina también presentan los tipos más corrientes de trastornos neurológicos paraneoplásicos, como encefalopatía u opsoclono (cap. 31).

Tratamiento Las dosis de 50 a 250 mg/día que se incrementan de manera gradual son muy eficaces para el tratamiento de este síndrome; a veces también lo son el clonacepam o el baclofeno. De conformidad con el mecanismo autoinmunológico supuesto, el intercambio de plasma, los corticoides a grandes dosis o la administración intravenosa de gammaglobulina tienen utilidad en algunos pacientes, aunque sólo durante semanas o meses. Algunos de los pacientes de los autores requirieron administración de gammaglobulina durante varios años a intervalos de 6 a 12 meses y quedaban incapacitados si la dosis de diacepam se reducía abajo de 200 mg al día. Los datos de un pequeño estudio aleatorizado a partir de un concentrado de inmunoglobulina intravenosa, realizado por Dalakas y colaboradores, señalan la eficacia de dicho tratamiento; en esa investigación, los beneficios duraron de seis semanas a un año.

Desde el punto de vista clínico, el síndrome del hombre rígido debe distinguirse del tétanos (pág. 1030 y siguientes), el síndrome de Isaacs (véase antes) y el raro síndrome de neuronitis espinal mioclónica subaguda descrito en la página 1066. Tanto en el síndrome del hombre rígido como en la neuronitis espinal mioclónica, los espasmos intensos y la rigidez de los músculos se deben a desinhibición de las interneuronas (tal vez por medio de las células gabaérgicas de Renshaw) en la sustancia gris de la médula espinal. Estos síndromes de actividad muscular continua, excepto el síndrome del hombre rígido, suelen ser, por regla, distinguibles desde los puntos de vista clínico y electromiográfico de las anomalías extrapiramidales y corticoespinales como distonía, discinesia y rigidez; el parecido con la paraparesia espástica sólo es superficial.

Rigidez neonatal congénita Es probable que esta categoría general deba incluir un síndrome del "lactante rígido", observado por Dudley y colaboradores en cuatro familias de origen racial mixto. El trastorno llegó a la asistencia médica a causa de insuficiencia respiratoria ocasionada por rigidez muscular generalizada que inició hacia los dos meses de edad. La rigidez se extendió con lentitud desde los músculos cervicales hacia los del tronco y las extremidades, y al persistir se desarrolló hipertrofia ligera. El empleo de ayuda respiratoria y una gastrostomía para la alimentación permitió a esos lactantes sobrevivir. La rigidez disminuyó con lentitud durante el segundo año de vida. La evolución clínica fue diferente de la del tétanos. Los casos mortales presentaron zonas de pérdida de fibras, con fibrosis de los músculos esquelético y cardiaco, y una variación de las fibras mayor que la normal. En algunas fibras se observaron líneas Z alteradas bajo el microscopio electrónico.

Hiperexcitabilidad primaria de músculo

Se conocen como mínimo dos variedades de trastornos primarios de músculos que no tienen naturaleza miotónica pero que producen actividad muscular continua. El primero que se describe a continuación proviene de un defecto en la membrana muscular; el segundo es una enfermedad de la matriz extracelular del músculo.

Enfermedad muscular "trepidatoria" Ricker y Burns y colaboradores describieron un raro trastorno de tipo familiar (dominante autosómico) en que el músculo muestra sensibilidad extraordinaria

al estiramiento y que se manifiesta por sacudimientos ondulatorios propios de la contracción. La percusión de músculos genera un "abombamiento" notable, local y doloroso. Casos esporádicos y familiares semejantes han sido atribuidos a un defecto en la caveolina, proteína que por lo demás ha sido señalada como partícipe de algunas de las distrofias musculares (Vorgerd). En otros casos se ha dicho que interviene un proceso autoinmunitario (Muley y Day). En el EMG no se detectan descargas miotónicas ni potenciales de acción de calambres, lo cual denota que la anormalidad básica reside en la membrana muscular.

Síndrome de Schwartz-Jampel En 1962, los autores en cuestión definieron un síndrome caracterizado por actividad continua de fibras musculares con rigidez y blefaroespasmo, acompañado de signos dismórficos obvios (enanismo, cara seudotriangular con orejas de implantación baja, blefarofimosis, paladar ojival, retrognatia, y displasia epifisaria y metafisaria difusa con aplanamiento vertebral). También se conoce con el nombre de *condrodistrofia miotónica*. La inteligencia suele preservarse. Puede haber miotonía de percusión. Los músculos rígidos trastornan la marcha.

La rigidez muscular es resultado de actividad muscular frecuente y casi continua con una combinación de unidades motoras normales así como descargas de alta frecuencia y posdescargas semejantes a las observadas en el síndrome de Isaacs. Es posible demostrar que, por sí mismas, las descargas nacen de las fibras musculares, porque la actividad no es anulada por el curare. Agentes como la procainamida, que bloquea los canales de sodio en el músculo, inhiben las descargas tal como lo hacen en otros trastornos miotónicos. Sin embargo, Spaans y colaboradores, quienes revisaron los aspectos clínicos, EMG e histológicos de 30 casos de este síndrome, informan conductancia disminuida del cloruro por el sarcolema, que puede suprimirse mediante procainamida o aún mejor mediante mexiletina.

El trastorno suele heredarse por un rasgo recesivo autosómico causado por mutaciones en perlecan, proteoglucano de sulfato de heparina localizado en la membrana basal de músculos de fibra estriada y cartílago. La pérdida de función de la proteína perturba la organización de la membrana basal y con ello se altera la "acumulación" de la ACh esterasa y surge expresión anormal de conductos iónicos. Los estudios electromicroscópicos del músculo producen hallazgos inconsistentes: sistema T dilatado, bandas Z onduladas y dilatación de las mitocondrias. Además, en un paciente de Fariello y colaboradores la biopsia muscular descubrió signos de desnervación (atrofia de grupo); en este caso, el tratamiento con procainamida, fenitoína, diacepam y barbitúricos resultó ineficaz.

El trastorno descrito por Aberfeld y colaboradores de dos hermanos en los que la miotonía se combinaba con enanismo, enfermedad ósea difusa y anomalías oculares y faciales extraordinarias —y que consideraron un trastorno aparte—, tal vez sea una variante del mismo síndrome de Schwartz-Jampel.

Contractura muscular, seudomiotonía, tétanos y trastornos relacionados

Contractura fisiológica por deficiencia de fosforilasa (McArdle) y deficiencia de fosfofructocinasa (Tarui) Éstos son ejemplos de un grupo por completo distinto de acortamiento y endurecimiento dolorosos del músculo. En ambas enfermedades, un niño, un adolescente o un adulto por lo demás normales empiezan a quejarse de debilidad y rigidez, y a veces dolor al emplear las extremidades. La contracción y la relajación musculares son normales cuando el paciente se encuentra en reposo, pero la actividad agotadora, en especial bajo condiciones de isquemia, determina que los músculos se acorten en forma gradual a causa de falla de la relajación. Los músculos contraídos de estos trastornos —a diferencia de los que experimentan calambres, síndromes de actividad muscular continua o miotonía y otros espasmos involuntarios— ya no consumen energía. Durante la contractura, los músculos están más o menos silenciosos desde el punto de vista eléctrico en el EMG. Esta alteración se denomina *contractura farmacológica* o *fisiológica*. La enfermedad de McArdle y Tarui se revisa más a fondo en la página 1232.

Seudomiotonía Este fenómeno se observa en el *hipotiroidismo*, en el que las fibras musculares se contraen y relajan con lentitud. Esta respuesta puede demostrarse con facilidad al desencadenar los reflejos tendinosos, en particular el de Aquiles. Los músculos son grandes y experimentan mioedema; cuando se emplean, pueden mostrar ondas de contracción lenta. Al parecer, la base de este trastorno se encuentra en la lentitud de la reacumulación de iones de calcio en el retículo endoplásmico y en la desconexión entre los filamentos de actina delgados y los filamentos gruesos de miosina. El EMG puede exhibir pospotenciales después de la contracción voluntaria, pero no se parecen a las descargas desvanecentes típicas ("corridas miotónicas") de la miotonía verdadera.

Lambert y Goldstein, así como Brody, describieron un síndrome estrechamente relacionado, en el que el ejercicio induce contractura indolora. Aunque la contracción muscular es normal, la fase de relajación se vuelve cada vez más lenta durante el ejercicio. Lambert y colaboradores se refirieron a ese trastorno como un tipo extraordinario de miotonía, y Brody, como una disminución del factor de relajación. La relajación lenta de los músculos se atribuye también a disminución de la captación de calcio por el retículo sarcoplásmico. En algunos casos la enfermedad se transmite por un rasgo recesivo; los defectos génicos son mutaciones que entorpecen la función del trifosfato de adenosina cálcica, del retículo sarcoplásmico (ATP-asa; Odermatt y col.). En otros casos, la enfermedad es transmitida por un rasgo dominante que no está vinculado genéticamente con la ATP-asa cálcica.

Tétanos (véase pág. 1030) Se caracteriza por espasmos persistentes de los músculos esqueléticos, que se deben al efecto de la toxina tetánica sobre las neuronas espinales (células de Renshaw y otras), cuya función natural es inhibir las motoneuronas. Conforme el trastorno se desarrolla, todas las actividades que en condiciones normales excitan las neuronas (p. ej., contracción voluntaria y sobresalto a partir de la estimulación visual y auditiva) provocan espasmos involuntarios. El sueño tiende a aquietarlos y la anestesia raquídea y el curare los suprimen. El EMG muestra el patrón de interferencia esperado de los potenciales de acción. Una vez que el músculo se afecta en la contracción persistente, se dice que el estado acortado no se suprime mediante el bloqueo con procaína o la sección del nervio (en animales), pero esta llamada *contractura miostática* aún no se demuestra en el ser humano.

El efecto sobre las neuronas inhibitorias es análogo al de la estricnina. También se observa una acción de la toxina tetánica sobre la unión neuromuscular, que es más difícil de valorar ante su poderosa acción central. Price y colaboradores inyectaron esta toxina de manera local en animales y demostraron su localización en las placas motrices terminales. Esa toxina se enlaza con el gangliósido en la membrana axónica y se transporta mediante flujo retrógrado hacia la médula espinal, donde induce los efectos locales del tétanos. Las neuronas que inervan las fibras musculares de fasciculación lenta del tipo 1 son más sensibles que las que inervan las fibras de fasciculación rápida del tipo 2. El número de vesículas presinápticas aumenta, la acetilcolina (ACh) se bloquea y la lesión del axón terminal puede paralizar las fibras musculares. Este fenómeno es seguido por potenciales de fibrilación y gemación axónica. Las similitudes con el síndrome del hombre rígido ya se mencionaron.

Mordedura de la araña viuda negra La toxina producida por esta araña ocasiona, en minutos luego de la mordedura, calambres

y espasmos, y después rigidez dolorosa de los músculos abdominales, tronco y piernas. Los espasmos van seguidos por debilidad. Además ocurre vasoconstricción, hipertensión e hiperactividad vegetativa. La recuperación es completa si la muerte no sobreviene durante las primeras 24 a 48 h.

El veneno de la araña tiene una localización presináptica y libera con rapidez cuantos de acetilcolina. Las vesículas se agotan. Se cuenta con algunas evidencias de que el veneno impide la endocitosis de las vesículas al insertarse por sí mismo en las membranas presinápticas, lo que produce un trastorno de los canales iónicos de conductancia (Swift).

El tratamiento, que es más o menos empírico, consiste en administrar gluconato de calcio por vía intravenosa. La administración intravenosa de sulfato de magnesio también ayuda a disminuir la liberación de ACh y a controlar las convulsiones que a veces ocurren. El antisuero reconstituido está disponible en las regiones en las que este envenenamiento es frecuente.

Hipertermia maligna (pág. 1272) Este trastorno se caracteriza también por inicio agudo de rigidez muscular generalizada acompañada de incremento rápido de la temperatura corporal, acidosis metabólica y mioglobinuria. Siempre lo inducen los agentes anestésicos y otros fármacos.

Estados miálgicos

Muchas de las enfermedades musculares descritas en las páginas precedentes se relacionan con dolor sordo y malestar. Éstos son en particular notables en los trastornos que se acompañan de calambres y contracturas bioquímicas (deficiencia de fosforilasa y de fosfofructocinasa). La isquemia muscular —esto es, la claudicación intermitente— también es dolorosa, como lo es la distonía en algunos casos. La debilidad muscular que produce posturas anormales persistentes de las extremidades puede originar lesión por estiramiento de los músculos y los tendones. Esto se observa en cierto número de miopatías y distrofias congénitas. En todos estos trastornos el estudio clínico suele descubrir el origen del dolor.

El dolor muscular difuso, que se fusiona con malestar, es una expresión frecuente de gran variedad de infecciones generales, como influenza, brucelosis, dengue, fiebre de Colorado por mordedura de garrapata, muermo, sarampión, paludismo, fiebre recurrente, fiebre reumática (“dolores del crecimiento”), salmonelosis, toxoplasmosis, triquinosis, tularemia y enfermedad de Weil. Cuando el dolor es intenso, sobre todo si se localiza en un lado de la parte baja del tórax y el abdomen, la principal posibilidad diagnóstica es mialgia epidémica (designada también como *pleurodinia*, “empuñadura del diablo” y *enfermedad de Bornholm*, que se debe a la infección por virus coxsackie). La poliomielitis puede acompañarse de dolor intenso al principio de la afección neurológica y más tarde es posible que duelan los músculos paralizados. Esto también es cierto en el síndrome de Guillain-Barré, en el que el dolor puede preceder a la debilidad por varios días. Se sabe poco respecto a las bases patológicas del dolor muscular en estas enfermedades; no se debe a inflamación muscular. El dolor muscular leve es frecuente pero no siempre un acompañante de la polimiositis y la dermatomiositis.

Polimialgia reumática La principal posibilidad en pacientes de edad media y avanzada con dolor en los músculos proximales de las extremidades es la polimialgia reumática. Este tema se mencionó en forma breve en otras secciones de este libro en relación con el dolor de espalda y extremidades (pág. 189) y la arteritis temporal, con la que está muy vinculado (pág. 159). El dolor muscular es difuso o asimétrico, en particular en las porciones proximales de los brazos y los hombros. Cada movimiento se refiere como rígido y doloroso. Los tejidos periarticulares y sus inserciones musculares son los principales afectados y pueden estar sensibles, pero es de difícil interpretación puesto que pueden encontrarse en individuos de otra forma normales. La velocidad de sedimentación está muy elevada en la mayoría de los pacientes y una prueba de 48 h de prednisona, mediante el alivio del dolor muscular, confirma el diagnóstico. En el contexto del dolor muscular, los síntomas sistémicos, como pérdida de peso, cefalea y fatiga, son en particular sugestivos de polimialgia reumática.

Fibromialgia Por definición, ésta parecería representar una inflamación de los tejidos fibrosos de los músculos, las fascias, las aponeurosis y quizá los nervios. Por desgracia, la base patológica de este estado permanece sin aclararse. Sólo se cuenta con algunos hechos clínicos. Durante los primeros movimientos luego de un periodo de inactividad, un músculo o un grupo de músculos puede volverse doloroso e hipersensible, sobre todo después de la exposición al frío, la humedad o traumas menores, pero a menudo sin ningún motivo discernible. Se buscan en vano signos de enfermedad tendinosa o artrítica. El cuello y los hombros son los sitios que se afectan con mayor frecuencia. En ocasiones, áreas firmes e hipersensibles de hasta varios centímetros de diámetro pueden palparse dentro de los músculos (“nódulos fibrosíticos”) y la contracción activa o el estiramiento pasivo de los músculos afectados incrementa el dolor, aspectos que se dice tienen valor diagnóstico pero que aún se discuten. Con frecuencia se agregan síntomas como fatiga mental y física, insomnio, mareos y cefalea, y despiertan la sospecha de un estado de ansiedad o depresión. En unos cuantos casos el trastorno desaparece en cuestión de semanas; se ha observado que cuando surgen los síntomas se puede obtener alivio y comodidad con calor y masaje e inyecciones locales de anestésicos o corticoesteroides, pero muy a menudo se transforma en un trastorno crónico.

La forma crónica de fibromialgia plantea problemas aun mayores, por lo general incapacita al paciente y ocasiona cambios en los hábitos cotidianos y laborales. Constituye uno de los principales diagnósticos que los reumatólogos y los fisiatras efectúan, pero el paciente puede acudir primero a la asistencia de un neurólogo. El dolor muscular es el síntoma principal, con fatiga y otras de las quejas adicionales que el paciente recuerda, o bien los síntomas musculares se desencadenan cuando se explora un caso de síndrome de fatiga crónica (págs. 190 y 435). Hay una gran preponderancia de mujeres entre esos pacientes y en la mayor parte de los casos la enfermedad no se caracteriza por ningún factor en particular, aunque unos cuantos tienen un pródromo vírico o un trauma reciente precedente.

La mayor parte de las definiciones del síndrome son circulares o en cierto grado arbitrarias. En general, las que ahora se emplean son semejantes a la propuesta por un comité del *American College of Rheumatology*. La base para el diagnóstico es la presencia de dolor diseminado que incluye áreas focales de dolor (puntos desencadenantes), que puede producirse mediante 4 kg de presión distal en 11 de 18 localizaciones típicas sobre los músculos, los tendones o el hueso —éstas se concentran alrededor de los hombros y las regiones paraespinales— y no es un requerimiento para la presencia de diversas quejas sistémicas comunes que acompañan a la enfermedad en la mayoría de los pacientes (fatiga, dificultad para concentrarse, dificultad para dormir o ansiedad). A menudo se dice que hay un nudo o una banda fibrosa en el sitio de la hipersensibilidad, pero esto es difícil de comprobar.

Existen controversias, por decir lo menos, en cuanto a la naturaleza de estos puntos de presión y respecto a la validez de los métodos que se emplean para desencadenar el problema en ellos, puesto que la dolorimetría mecánica suele sugerir que estos pacientes tienen tolerancia reducida al dolor en todos los sitios. Pero también hay incertidumbre acerca de las relaciones de los síntomas con la depresión subyacente. En el pasado, dolores semejantes se relacionaron con casos de colon irritable o síntomas de irritabilidad

vesical, dismenorrea, cefalea crónica e intolerancia al frío. Según la amplitud de la definición del dolor diseminado y del punto doloroso desencadenante, todos o la mayoría de los pacientes de los autores manifiestan muchas de las mismas quejas que las del síndrome de fatiga crónica, descrito en el capítulo 24. Sin embargo, las autoridades en este campo afirman que en la mayoría de los pacientes la valoración formal con los criterios modernos no puede confirmar la presencia de depresión y que, cuando ésta coexiste con las quejas musculares, ambos fenómenos son discordantes en tiempo y gravedad. Aunque los autores reconocen que los antidepresivos suelen dar resultados desalentadores y que en su experiencia varias mujeres jóvenes con fibromialgia al parecer se adaptan bien y no experimentan depresión, éstas son las excepciones. La bibliografía proscribe el empleo de corticoesteroides para tratar este dolor, pero los autores tuvieron la oportunidad de atender a dos pacientes cuyos síntomas se aliviaron cuando esos fármacos se emplearon para otros fines.

En conclusión, cabe decir que la fibromialgia aún es una enfermedad problemática, definida por un patrón de dolor que justifica su nombre. A pesar de los intentos por encontrar una explicación objetiva a los síntomas físicos, los factores psiquiátricos no deben pasarse por alto. Este trastorno es una enfermedad "favorita" de los fisioterapeutas, quienes afirman que sus medidas físicas y los ajustes que aplican son de utilidad. Rara vez se observa un síndrome similar que es el anuncio de lo que resulta ser —después de algunos días, con inicio de signos neurológicos— una radiculitis, una neuritis braquial o un ataque de herpes-zoster (véase Goldenberg).

Otros estados miálgicos Una polimialgia impresionante es la que sigue al ejercicio. A menudo el paciente observa que el dolor ocurre no en el momento de la actividad sino algunas horas después o incluso un día o dos más tarde, lo que recuerda el malestar que sigue al empleo excesivo de músculos que no están acondicionados. Los músculos están doloridos y hay intolerancia al ejercicio y al esfuerzo físico. Éste es un fenómeno natural y se corrige solo. Cuando tal estado persiste por tiempo indefinido y el programa de ejercicios de acondicionamiento no alivia el dolor, éste representa una categoría especial de enfermedad. En algunos casos un incremento de la velocidad de sedimentación u otro auxiliar de laboratorio puede definir el diagnóstico y es posible que la biopsia muscular revele miositis nodular intersticial inespecífica o arteritis de células gigantes relacionada con polimialgia reumática. Con el tiempo, en algunas personas surgen características del síndrome fibromiálgico descrito. Sin embargo, esta agregación de síntomas se produce más a menudo sin explicación y lo único que puede hacerse es sospechar una infección oculta o una alteración sutil del metabolismo muscular, hasta ahora imposibles de demostrar. Se refirió ya el hallazgo de *deficiencia de desaminasa de mioadenilato* en algunos de estos casos. A veces el incremento rápido de la CK después del ejercicio agotador brinda un indicio. También existe un grupo de pacientes que tienen dolor idiopático en las piernas durante el reposo después de la actividad. Algunas familias afectadas de esta manera se ven forzadas a llevar una existencia sedentaria. El trastorno no responde a los analgésicos. En dos casos se encontró deficiencia de ATP-asa de calcio que se alivió con un bloqueador del canal de este ion como verapamilo a dosis de 120 mg cuatro veces al día (Walton, Taylor y col.). Debe distinguirse de la enfermedad de Fabry (pág. 1159), de los síndromes de piernas dolorosas y dedos de los pies en movimiento, y del síndrome de piernas inquietas (pág. 339).

El problema de un síndrome de dolor muscular-fasciculaciones se revisó antes en este trabajo. En adultos delgados, asténicos, que muestran una polimialgia más bien vaga sin otras anormalidades con o sin calambres y fasciculaciones, los autores encuentran difícil excluir histeria u otra neurosis y depresión. Antes de concluir que el trastorno tiene una base psiquiátrica, en cada individuo de esta clase es importante buscar evidencias de enfermedad reumática, brucelosis o la miopatía que puede acompañar al hipoparatiroidismo, el hiperparatiroidismo y la acidosis tubular renal, la hipofosfatemia, la hipoglucemia y el defecto intrínseco de la fosforilasa o la fosfofructocinasa. Los pacientes con estas últimas enfermedades suelen quejarse de dolorimiento, rigidez y debilidad después del esfuerzo muscular agotador. Según Mills y Edwards, *las pruebas de investigación más valiosas son la velocidad de sedimentación y la concentración sérica de cinasa de creatina*. Es probable que otros pacientes tengan una miopatía oculta, que en la actualidad no puede diagnosticarse. En todas las series informadas, como la de Serratrice y colaboradores, fue imposible realizar el diagnóstico en cerca de la mitad de los casos con mialgia difusa. Esto coincide con la experiencia de los autores.

MASAS MUSCULARES LOCALIZADAS

Pueden encontrarse masas en uno o muchos músculos en diversos cuadros clínicos y en cada caso los datos clínicos tienen un significado diferente.

La *rotura muscular* suele deberse a un esfuerzo violento y se acompaña de un chasquido audible y luego por un bulto que aparece cuando el músculo se contrae. El paciente suele experimentar debilitamiento de la fuerza de contracción y malestar leve. Los que se afectan más a menudo son los músculos bíceps y sóleo. El tratamiento consiste en reparación quirúrgica inmediata; si se retrasa, poco puede hacerse para corregir el trastorno.

La *hemorragia hacia un músculo* puede ocurrir como una consecuencia de trauma, como complicación del empleo de anticoagulantes, durante las enfermedades hematológicas o luego de un trauma menor en un paciente con degeneración muscular de Zenker que convalece de fiebre tifoidea o alguna otra infección. Los corredores pueden experimentar hematomas localizados dolorosos en los músculos de las piernas.

Los tumores incluyen *tumor desmoide* (crecimiento masivo benigno de tejido fibroso que se observa más a menudo en mujeres parturientas y después de intervenciones quirúrgicas), *rabdomiosarcoma* (tumor muy maligno con gran proclividad a las recurrencias locales y las metástasis), *liposarcoma* y *angioma*. Los grandes neurofibromas o neurofibrosarcomas que se encuentran por debajo de los grandes músculos, como los tensores de la corva, son difíciles de diferenciar mediante exploración física o MRI de las otras masas que se producen dentro de los músculos. Crecimientos *seudotumorales*, a veces masivos, pueden seguir a la lesión traumática del músculo. La masa está compuesta de fibras musculares y fibroblastos entrelazados en proceso de regeneración. En los casos graves se practicaba excisión de todo el músculo a partir de la creencia de que el crecimiento era un rabdomiosarcoma, cuando en realidad es una reacción benigna al trauma (Kakulas y Adams).

La *trombosis de arterias*, o más a menudo de *venas*, causa congestión e infarto del músculo. Un tipo especial de *infarto muscular* ocurre en pacientes con diabetes mellitus complicada y mal controlada (Banker y Chester). Por lo general, el infarto comprende la porción anterior del muslo y en ocasiones otros músculos de la extremidad inferior. Los síntomas principales son inicio repentino de dolor y tumefacción del muslo, con o sin formación de una masa palpable e hipersensible. El infarto recurrente del mismo muslo o del muslo opuesto es característico. El cuadro clínico estereotípico elimina la necesidad de biopsia muscular diagnóstica. El infarto extenso del músculo se debe a oclusión de muchas arterias musculares de tamaño intermedio y es muy probable que el de muchas arteriolas sea resultado de embolización de material ateromatoso proveniente de placas erosionadas en las arterias aorta o iliaca. El reconocimiento de esta complicación y la inmovilización de la extremidad tienen importancia práctica enorme puesto que la biopsia muscular y la ambulación temprana pueden causar hemorragia intensa hacia el tejido infartado.

El *síndrome pretibial*, también muy conocido, se presenta después de trauma directo o actividad excesiva (marcha, ejercicio de

músculos no acondicionados). Ocurre tumefacción de los músculos extensores largos del dedo gordo, extensor largo de los dedos del pie y tibial anterior. Al encontrarse estrechamente encerrada por los huesos y la fascia pretibial, la tumefacción produce necrosis isquémica y mioglobinuria. La debilidad permanente de los músculos de este grupo puede prevenirse mediante incisión de la fascia pretibial y por tanto descompresión de los músculos afectados.

Miositis osificante Este trastorno se caracteriza por depósito de hueso dentro de la sustancia de un músculo. Se reconocen dos tipos. Uno es una forma localizada que aparece en un solo músculo o en un grupo de músculos después de un trauma y el otro es un proceso osificante sin relación alguna con traumas, diseminado y progresivo, en muchos músculos del cuerpo.

***Miositis osificante localizada* (*traumática*)** Después de un desgarro muscular, un golpe único sobre un músculo o un trauma menor repetitivo, se desarrolla una zona dolorosa en el músculo. Ésta es reemplazada poco a poco por una masa de consistencia cartilaginosa; en cuatro a siete semanas, puede sentirse y verse en las radiografías una masa sólida del hueso. Como cabría esperar, esto se observa con más frecuencia en varones adultos musculosos; los músculos que se afectan más a menudo son los internos del muslo (en los sujetos que montan a caballo) y en menor extensión los músculos pectoral mayor y bíceps. La masa tiende a ceder al cabo de varios meses si el paciente desiste de la actividad que produjo el trauma.

Miositis osificante generalizada (fibrodisplasia osificante progresiva) Esta enfermedad, descrita por primera vez por Munchmeyer en 1869, se conoce desde entonces con su nombre o como *miositis osificante progresiva*. Es rara, aunque en 1964 Lutwak pudo recopilar 264 casos de la bibliografía. Se desconoce lo que la causa, pero es probable que se herede como rasgo autosómico dominante. Consiste en formación diseminada de hueso a lo largo de los planos faciales de los músculos y en 90% de los casos inicia durante la lactancia y la infancia. Las biopsias de tumefacciones recién induradas revelan proliferación extensa de tejido conjuntivo intersticial en la que se encuentra una reacción celular inflamatoria ligera. En pocas semanas el tejido conectivo se torna menos celular y se retrae, lo que comprime las fibras musculares adyacentes. En una etapa tardía se forman osteoide y cartílago, que se desarrollan en el tejido conjuntivo y envuelven fibras musculares hasta cierto punto intactas.

Casi 75% de todos los casos informados se relaciona con anomalías congénitas; la más frecuente es falla del desarrollo de los dedos gordos de los pies o los pulgares y menos a menudo otros dedos. Con menor frecuencia se observa hipogenitalismo, sordera y ausencia de los incisivos superiores. A menudo el primer síntoma es una tumefacción firme con hipersensibilidad en un músculo paravertebral o cervical. Además se produce malestar ligero durante la contracción muscular, y la piel suprayacente puede estar enrojecida y ligeramente tumefacta. Quizá el paciente recuerde un trauma como el factor iniciador, pero conforme los meses pasan, se lesionan de manera semejante otros músculos al parecer indemnes. Al principio las radiografías no revelan cambios importantes, pero tras 6 a 12 meses se observan depósitos de calcio y es posible percibir puntos duros como piedras dentro de los músculos. Las limitaciones de los movimientos y las deformidades se vuelven cada vez más evidentes con el avance de la enfermedad. Puentes calcificados entre los músculos adyacentes y a través de las articulaciones producen rigidez de la columna vertebral, el maxilar inferior y las extremidades, escoliosis y ampliación limitada del tórax. Por último, el paciente queda casi "petrificado".

El principal problema en el *diagnóstico* consiste en distinguir la miositis osificante generalizada de la calcinosis universal. Esta última suele producirse en relación con esclerodermia o polimiositis y se caracteriza por depósitos de calcio en piel, tejidos subcutáneos y vainas de tejido conjuntivo alrededor de los músculos; en la miositis osificante hay formación real de hueso dentro de los músculos. Los datos patológicos suelen ser muy escasos para justificar esta distinción precisa. La ingestión prolongada de grandes dosis de vitamina D también puede resultar en depósito de cúmulos de sales de calcio alrededor de músculos, articulaciones y tejido subcutáneo. Es posible observar depósitos calcificados —quizá osificación verdadera— en los tejidos blandos que rodean las caderas y las rodillas de los sujetos parapléjicos, y rara vez después de hemiplejía ("miositis osificante paralítica").

La enfermedad puede experimentar remisiones espontáneas y detenerse durante muchos años en una etapa durante la que el paciente es capaz de funcionar en forma adecuada. En otros casos, el progreso genera debilitamiento notable y trastornos respiratorios, y la enfermedad final suele ser neumonía u otras infecciones terminales.

Se desconocen las bases moleculares de la miositis osificante, pero se sugiere como defecto causal la hiperexpresión de la proteína morfógena de hueso. En ratones, la expresión forzada de ella induce formación de hueso heterotópico. Es posible que el problema primario surja por expresión inapropiada de un elemento de la proteína o por unión excesiva entre proteínas "señaladoras" y sus receptores (Glaser y col.).

Tratamiento Se dice que la administración de un difosfonato [etano-1-hidroxi-1,1-difosfato (EHDP), a dosis de 10 a 20 mg/kg por vía oral], un compuesto que inhibe el depósito de fosfato de calcio, produce regresión de las nuevas tumefacciones y previene la calcificación (Russell y col.). Algunos de los depósitos de calcio en la calcinosis universal desaparecen en respuesta a la prednisona, y a causa de las relaciones indefinidas de esta enfermedad con la miositis osificante generalizada, se recomienda hacer una prueba con esta forma de tratamiento. La resección de los depósitos óseos puede efectuarse si se tiene la certeza de que son la causa de incapacidades particulares.

BIBLIOGRAFÍA

ABERFELD DC, HINTERBUCHNER LP, SCHNEIDER M: Myotonia, dwarfism, diffuse bone disease, and unusual ocular and facial abnormalities (a new syndrome). *Brain* 88:313, 1965.

BANKER BQ, ENGEL AG: Other inflammatory myopathies, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1445–1472.

BANKER BQ, CHESTER CS: Infarction of thigh muscle in the diabetic patient. *Neurology* 23:667, 1973.

BARKER RA, REEVES T, THOM M, et al: Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: Clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:633, 1998.

BLEXRUD MD, WINDEBANK AJ, DAUBE JR: Long term follow-up of 121 patients with benign fasciculations. *Neurology* 34:622, 1993.

BRODY IA: Muscle contracture induced by exercise: A syndrome attributable to decreased relaxing factor. *N Engl J Med* 281:187, 1969.

BROWN P, ROTHWELL PJ, MARSDEN CD: The stiff leg syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:31, 1997.

BURNS RJ, BRETAG AH, BLUMBERGS PC, HARBORD MG: Benign familial disease with muscle mounding and rippling. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:344, 1994.

Celebisoy N, Cologlu Z, Akbaba Y, et al: Continuous muscle fibre activity: A case treated with acetazolamide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:256, 1998.

Cöers C, Telerman-Toppet N, Durda J: Neurogenic benign fasciculations, pseudomyotonia, and pseudotetany. *Arch Neurol* 38:282, 1981.

Conner JM, Evans DA: Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Med Genet* 19:35, 1982.

Dalakas MC, Fugii M, Li M, et al: High dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Eng J Med* 345:1870, 2001.

Denny-Brown D, Foley JM: Evidence of a chemical mediator in myotonia. *Trans Assoc Am Physicians* 62:187, 1949.

Denny-Brown D, Nevin S: The phenomenon of myotonia. *Brain* 64:1, 1941.

Dudley MA, Dudley AW, Bernstein LH, et al: Progressive neonatal rigidity: Biochemical aspects of a new familial myopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 38:311, 1979.

Fariello R, Meloff K, Murphy EG, et al: A case of Schwartz-Jampel syndrome with unusual muscle biopsy findings. *Ann Neurol* 3:93, 1978.

Glaser DL, Economides AN, Wang L, et al: In vivo somatic cell gene transfer of an engineered Noggin mutein prevents BMP4-induced heterotopic ossification. *J Bone Joint Surg Am* 85A:2332, 2003.

Goldenberg DL: Fibromyalgia syndrome and its overlap with chronic fatigue syndrome, in Dawson DM, Sabin TD (eds): *Chronic Fatigue Syndrome*. Boston, Little, Brown, 1993, pp 75–90.

Gutmann L, Gutmann L: Axonal channelopathies: An evolving concept in the pathogenesis of peripheral nerve disorders. *Neurology* 47:18, 1996.

Hudson AJ, Brown WF, Gilbert JJ: The muscular pain-fasciculation syndrome. *Neurology* 28:1105, 1978.

Isaacs H: Continuous muscle fibre activity in an Indian male with additional evidence of terminal motor fibre abnormality. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 30:126, 1967.

Jusic A, Dogan S, Stojanovic V: Hereditary persistent distal cramps. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35:379, 1972.

Kakulas BA, Adams RD: *Diseases of Muscle: Pathological Foundations of Clinical Myology*, 4th ed. Philadelphia, Harper & Row, 1985.

Lambert EH, Goldstein NP: An unusual form of "myotonia." *Physiologist* 1:51, 1957.

Lance JW, Burke D, Pollard J: Hyperexcitability of motor and sensory neurons in neuromyotonia. *Ann Neurol* 5:523, 1979.

Layzer RB: Muscle pain, cramps, and fatigue, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1994, pp 1754–1768.

Lütschg J, Jerusalem F, Ludin HP, et al: The syndrome of "continuous muscle fiber activity." *Arch Neurol* 35:198, 1978.

Lutwak L: Myositis ossificans progressiva: Mineral, metabolic and radioactive calcium studies of the effects of hormones. *Am J Med* 37:269, 1964.

Mills KR, Edwards RHT: Investigative strategies for muscle pain. *J Neurol Sci* 58:73, 1983.

Moersch FP, Woltman HW: Progressive fluctuating muscular rigidity ("stiff-man syndrome"): Report of a case and some observations in 13 other cases. *Mayo Clin Proc* 31:421, 1956.

Muley SA, Day JW: Autoimmune rippling muscle. *Neurology* 61:869, 2003.

Newsom-Davis J: Neuromyotonia. *Rev Neurol* 160(5 part 1):85, 2004.

Newsom-Davis J, Mills KR: Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Brain* 116:453, 1993.

Nicole S, Davoine C-S, Topaloglu H, et al: Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz-Jampell syndrome (chondrodystrophic myotonia). *Nature Genetics* 26: 480, 2000.

Odermatt A, Taschner PE, Khanna VK, et al: Mutations in the gene encoding SERCA1, the fast-twitch skeletal muscle sarcopasmic reticulum Ca^{2+} ATPase, are associated with Brody disease. *Nature Genetics* 14(2):191, 1996.

Price DL, Griffin JW, Peck K: Tetanus toxin: Evidence for binding at presynaptic nerve endings. *Brain Res* 121:379, 1977.

Ricker K, Moxley RT: Autosomal dominant cramping disease. *Arch Neurol* 47:810, 1990.

Ricker K, Moxley RT, Rohkamm R: Rippling muscle disease. *Arch Neurol* 46:405, 1989.

Romero CE, Jacobs BJ, Ropper AH: Clinical characteristics of a mild sensory-fasciculatory syndrome. *Neurology* 62(suppl 5):A519, 2004.

Russell RGG, Smith R, Bishop MC, et al: Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate. *Lancet* 1:10, 1972.

Saiz A, Graus F, Valldeoriola F, et al: Stiff-leg syndrome: A form of stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 43:400, 1998.

Satoyoshi E: A syndrome of progressive muscle spasm, alopecia and diarrhea. *Neurology* 28:458, 1978.

Schwartz O, Jampel R: Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy. *Arch Ophthalmol* 68:52, 1962.

Serratrice G, Azulay JP: Que reste-t-il de la choreé fibrillaire de Morvan? *Rev Neurol* 150:257, 1994.

Serratrice G, Gastaut JL, Schiano A, et al: A propos de 210 cas de myalgies diffuses. *Semin Hop Paris* 56:1241, 1980.

Solimena M, Folli F, Aparisi R, et al: Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 322:1555, 1990.

Spaans F, Theunissen P, Reekers AD, et al: Schwartz-Jampel syndrome: 1. Clinical, electromyographic, and histologic studies. *Muscle Nerve* 13:516, 1990.

Swift TR: Disorders of neuromuscular transmission other than myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 4:334, 1981.

Tahmoush AJ, Alonso RJ, Tahmoush GP, et al: Cramp-fasciculation syndrome: A treatable hyperexcitable peripheral nerve disorder. *Neurology* 41:1021, 1991.

Taylor DJ, Brosnan MJ, Arnold DL, et al: Ca-ATPase deficiency in a patient with an exertional muscle pain syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:1425, 1988.

Thompson PD: Stiff muscles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:121, 1993.

Valli G, Barbieri S, Stefano C, et al: Syndromes of abnormal muscular activity: Overlap between continuous muscle fiber activity and the stiff-man syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:241, 1983.

Vernino S, Lennon VA: Ion channel and striational antibodies define a continuum of autoimmune neuromuscular hyperexcitability. *Muscle Nerve* 26:702, 2002.

Vorgerd M, Ricker K, Ziemssen W, et al: A sporadic case of rippling muscle disease caused by a de novo caveolin-3 mutation. *Neurology* 57: 2273, 2001.

Walton J: Diffuse exercise-induced pain of undetermined cause relieved by verapamil. *Lancet* 1:993, 1981.

Wettstein A: The origin of fasciculations in motor neuron disease. *Ann Neurol* 5:295, 1979.

PARTE 6

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Para comprender los trastornos mentales es necesario poseer conocimientos tanto de la manera como funciona el encéfalo como de la psicología humana, y al mismo tiempo ser sensible y capaz de comprender a otros seres humanos y tener un deseo sincero de ayudarlos. Los dos primeros requisitos reclaman estudios especiales; en cambio, los dos últimos son cualidades innatas de los buenos médicos. De hecho, el reconocimiento social del que goza la profesión médica son afecto por los enfermos y deseo sincero de poner por delante de las necesidades de uno mismo el bienestar del paciente, atributos que enfrentan su gran reto al tratar con los enfermos mentales.

Los trastornos mentales plantean problemas especiales que no se encuentran en otros campos de la medicina. Entre ellos están, en primer lugar, las variaciones amplias de la personalidad, el carácter y la conducta, que diluyen los límites entre la normalidad y lo anormal. En segundo lugar se encuentra la subjetividad de los métodos para estudiar las enfermedades mentales: la evaluación de estos padecimientos está sujeta sobre todo de las percepciones del médico, los secretos y propósitos ocultos del paciente y la habilidad de éste para describir y narrar de manera reveladora sus síntomas (lo que a su vez depende de su inteligencia, personalidad, educación y estado de la función cerebral). Por ello, el médico sólo podrá distinguir entre normalidad y anormalidad si cuenta con algunos conocimientos respecto a la "dote" natural, educación, personalidad premorbosa, raíces culturales y estabilidad del control emocional del sujeto. En tercer lugar, y como una situación poco común para el neurólogo, se ha podido advertir que las enfermedades mentales clásicas no provienen de lesiones evidentes en una zona del encéfalo, ni siquiera de combinaciones de sistemas fisiológicos o neuroquímicos de tal órgano. Por último, las entidades clínicas de enfermedades mentales que se exponen en los capítulos siguientes no pueden ser corroboradas fácilmente por medio de estudios de laboratorio ni examen *post mortem*.

Cuando se intenta estudiar un trastorno mental debe estarse al tanto de otro problema, más abstruso y en esencia teórico. En el caso de las enfermedades mentales, los médicos se enfrentan a dos formas distintas y al parecer antitéticas de abordar la función nerviosa trastornada: una basada en líneas estrictamente médicas o neurológicas, y la otra, psicológica. Se reconocieron e incorporaron los dos tipos de datos, uno proveniente de observaciones del comportamiento del paciente y el otro de sus introspecciones. Debe insistirse en que en este contexto los términos *neurológico* y *psicológico* no siempre se refieren a las actividades de los neurólogos y los psiquiatras; más bien sólo son términos cómodos para dos vías distintas de enfrentar los trastornos mentales.

Lo anterior hace que el médico afronte el problema teórico de las enfermedades encefálicas más complejas y sus manifestaciones psiquiátricas. La estrategia neurológica parte de la suposición de que todas las manifestaciones clínicas de un trastorno nervioso son expresiones de un proceso patológico (enfermedad) dentro del sistema nervioso, proceso que puede ser manifiesto (como un tumor o un infarto cerebral) o indetectable con los microscopios corriente y electrónico (como el *delirium tremens*). Los procesos encefálicos, como la percepción, ideación o el recuerdo, y la simbolización, están alterados, pero no pueden "asignarse fácilmente" a un sistema biológico coherente.

La manera de abordar algún trastorno de la función mental y la conducta que puede calificarse como *psicológico* o *psicodinámico*, se basa en la premisa de que la función alterada proviene de experiencias previas y actuales que en gran medida lo explican. Se piensa que algunas anormalidades del comportamiento, la inmadurez emocional y la incapacidad de ajustarse a las dificultades u oportunidades de la vida diaria, nacen de un desarrollo inadecuado de la personalidad, experiencias dolorosas en los comienzos de la vida o ambos elementos. La persona recuerda algunas de tales experiencias (es decir, son "conscientes"); se cree que otras son suprimidas u olvidadas ("subconscientes o inconscientes", según la teoría psicoanalítica) y que son evocadas con dificultad gracias a interrogatorio o al método de asociación libre de ideas (propio del psicoanálisis). El método principal para abordar el trastorno es inducir al paciente a que elabore una especie de autobiografía psicológica con mayor énfasis en las experiencias tempranas de la vida, y luego ahondar en busca de las raíces del problema psicológico. Los psiquiatras partidarios de ese enfoque han planteado diversos mecanismos psicológicos por medio de los cuales surgen los síntomas, mecanismos que expresan en un lenguaje poco familiar para muchos médicos (por ejemplo, conflicto, represión, conversión, proyección, desplazamiento de afecto, condicionamiento o detención o fijación de la libido). La finalidad de esta técnica,

además de identificar la causa, es comprender el comportamiento a la luz de experiencias anteriores y utilizar ese conocimiento para generar cambios. Por medio de comentarios francos y orientación, el médico intenta demostrar la relación de los síntomas con perfiles y reacciones conductuales anormales; además, con un tipo de "reenseñanza" como la psicoterapia, busca que el paciente conozca sus problemas y mejore sus herramientas para resolverlos y superarlos. Sin embargo el método psicológico por sí mismo, como empresa intelectual y a pesar de generar datos interesantes sobre el entorno y la evolución de los síntomas particulares del paciente, en su forma y contenido no alcanza una explicación completa de la enfermedad.

Las metodologías de la medicina neurológica y de la psiquiátrica son válidas pero difieren en cuanto a sus funciones. Para el diagnóstico, el médico casi siempre comienza con el enfoque médico clásico, en el cual se asume cada síntoma como una expresión de enfermedad. Este método es fundamental en el planteamiento teórico de los procesos patológicos. En lo que se refiere a la terapia y al tratamiento, a veces el enfoque psiquiátrico es el único método racional disponible. En lo que se refiere a otros aspectos, las esferas de los dos métodos tienden a coincidir en muchos puntos. Los métodos operan a diferentes niveles y se utilizan sobre todo en tipos distintos de padecimientos nerviosos. Por su parte, el enfoque psicológico logra su máxima credibilidad en el diagnóstico y tratamiento de dificultades para ajustarse a las circunstancias de la vida y en algunos trastornos de la personalidad y el carácter (que constituyen una fracción grande e importante de la práctica médica y psiquiátrica). Con el enfoque psiquiátrico se obtienen buenos resultados en el tratamiento de la interacción entre los rasgos propios de cada persona y su entorno complejo, aunque es difícil expresarlo en términos neurológicos. La concepción unitaria de las enfermedades mentales también conlleva la posibilidad de que los cambios en el entorno, incluso en el estado psíquico de la persona, provoquen modificaciones en las funciones encefálicas. Es justo señalar que el choque aparente de criterios entre "lo mental" y el espíritu o mente como propiedad del encéfalo físico ha inclinado la balanza hacia el terreno neurológico. En cierta manera, ello ha sido reforzado por la observación de que casi todos los síntomas psiquiátricos pueden ser "generados" por enfermedades encefálicas definidas, y que incluso una enfermedad neurológica grave (mayor) del cerebro puede acompañarse de síntomas psiquiátricos. Todo trastorno de la función debe tener una base estructural o fisiológica, salvo que el médico defienda un criterio puramente psíquico, según el cual se considera que el comportamiento humano no es producto de la función encefálica; ésta es la posición del problema de mente-cuerpo que han aceptado muchos neurólogos. La idea de que los "trastornos de la mente nacen en el encéfalo" también es compartida por muchos psiquiatras modernos (Andreasen). Sin duda, el monismo neuropsiquiátrico ha dejado de tener aceptación unánime. En términos generales, los filósofos de occidente, desde Platón, Descartes, James y más recientemente Sherrington y Eccles, han sido dualistas y han sostenido que el cuerpo y la mente son sistemas independientes, y por lo tanto cada uno presenta enfermedades propias.

Esto conduce a otro de los problemas cruciales en neurología y psiquiatría: definir una enfermedad del sistema nervioso y distinguirla de la desadaptación social o psicológica. No hacerlo genera grandes confusiones (como cuáles son las esferas legítimas de la actividad médica) y es un obstáculo para la investigación. Los autores definen una enfermedad del sistema nervioso como cualquier trastorno en el que hay una lesión visible, fisiológica, bioquímica o subcelular, o en el que se cuenta con pruebas razonables de su existencia con base en la estereotipia de la expresión clínica y los datos genéticos y colaterales de laboratorio. Goodwin y Guze ofrecen una definición algo distinta: consideran como enfermedad psiquiátrica cualquier cúmulo de síntomas y signos que ocurren con tal consistencia que es posible predecir sus resultados. En contraste, una reacción psicológica anormal se define como un trastorno de la función psicológica y de la conducta producido por desadaptación en las relaciones sociales o una respuesta trastornada a las dificultades de la vida que no se basa directamente en un proceso patológico o una lesión conocidos.

Algunas anomalías mentales están una posición indefinida ante esa división, por lo que en la actualidad son objeto de interpretaciones que dependen de las premisas del médico a cargo. Por ejemplo, algunos psiquiatras consideran el estado de ansiedad persistente sin una causa manifiesta en un adulto hasta ese momento sano como una reacción de miedo a cierta amenaza subconsciente. Otros lo conciben como una enfermedad genética muy relacionada con depresión endógena, en cuyo caso algún trastorno bioquímico, tan misterioso como lo era el hipertiroidismo hace un siglo, se desarrolló

por primera vez. Otro factor que se opone a los conceptos actuales es la forma de interpretar la "coopción" de mecanismos básicos del sistema límbico por parte de procesos ideatorios que originan estados de la afectividad como la depresión. ¿Es posible llamar enfermedad o propensión genética a la susceptibilidad de desencadenar dichos mecanismos, o esto más bien refleja un espectro normal de actividad? La naturaleza del problema aún no se resuelve, por lo que el tema es tratado por los médicos tanto con métodos psicológicos como con fármacos. Cada persona que intente investigarlo debe hacerlo con una mente desprejuiciada y estar preparada para la revisión crítica de cualquier hipótesis razonable.

Cuando las especialidades clínicas de psiquiatría y neurología se aprecian en el contexto de estas teorías de la enfermedad y las reacciones psicosociales, resulta evidente que tienen intereses que se traslapan. Es indudable que enfermedades como la esquizofrenia y la psicosis maniaco-depresiva, aunque del interés del neurólogo, se mantendrán en el campo de los psiquiatras. Este especialista tiene el entrenamiento en los métodos psicoterapéuticos y es experto en la neurofarmacología necesaria para la atención de ese trastorno. Ejemplos de intersección de intereses entre especialidades se suelen observar en el caso de enfermedades como demencia y epilepsia del lóbulo temporal, en el que los cambios conductuales y cognitivos causan igual desazón al paciente y a su familia y el uso de fármacos debe ser complementado con orientación y una explicación clara de la enfermedad. Por último, y de máxima importancia, el psiquiatra debe cumplir con una función de vocero en cuanto a la posición que ha asumido la medicina respecto a innumerables enfermedades vinculadas con ajustes defectuosos de tipo social y conductual.

Medicina psicosomática Es difícil entender la evolución de la psiquiatría, sobre todo en Estados Unidos, sin considerar el impacto de la medicina psicosomática en los criterios teóricos. Desde 1930 hay gran interés en una amplia categoría de enfermedades calificadas durante decenios con dicho término; en un momento u otro esa categoría incluyó la úlcera péptica, colitis mucosa o ulcerosa, rinitis alérgica (fiebre de heno), asma, urticaria, edema angioneurótico, hipertensión esencial, hipertiroidismo, artritis reumatoide, amenorrea y migraña, enfermedades en que el estrés y la situación vital o perturbaciones emocionales se vincularon con su aparición y evolución, exacerbación o prolongación. Por extensión, se pensaba que algunos rasgos de la personalidad eran más frecuentes en personas que más tarde manifestarían enfermedades del encéfalo, como la de Parkinson. Han transcurrido más de 70 años desde que esas ideas fueron planteadas; desde entonces ha surgido un caudal abundante de publicaciones que sólo han dejado unos cuantos hechos irrefutables. Se ha observado que las llamadas enfermedades psicosomáticas no son neurosis, y en muchos casos se ha identificado una base patológica demostrable. Incluso la úlcera péptica, que desde hace mucho se consideraba un cuadro psicosomático, se atribuye ahora a una infección bacteriana. En conclusión, no existen pruebas del origen psíquico de muchas de las enfermedades psicosomáticas. En ellas el tratamiento se orienta más bien a aliviar los síntomas físicos y es en su mayor parte tarea de especialistas no psiquiátricos. No existen pruebas contundentes de que los resultados terapéuticos obtenidos por los psiquiatras sean mejores que los de un internista competente o el simple paso del tiempo.

La aplicación extensa del concepto de trastornos psicosomáticos aún persiste. La actual preocupación social por el "estrés" como causa o disparador de todas las enfermedades médicas y neurológicas, incluso la alteración de la función del sistema inmunitario, es una extensión de este aún delicado concepto.

Es interesante que los términos *psicosomático* y *psicofisiológico* no están listados en la cuarta edición del manual diagnóstico oficial de la *American Psychiatric Association*, el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Algunos de los trastornos antes llamados *psicosomáticos* ahora aparecen bajo la categoría de *trastornos somatoformes* o *factores psicológicos que afectan el estado físico*; éstos se revisan en capítulos subsecuentes. El lector que requiera más información del estado de los trastornos psicosomáticos o psicofisiológicos debe consultar la revisión de Rogers, Fricchione y Reich.

PLAN DE LA SECCIÓN DE PSIQUIATRÍA

En los capítulos que siguen se consideran las neurosis, los trastornos afectivos, las sociopatías, las esquizofrenias y los estados paranoides. La magnitud de esos trastornos y su importancia clínica y social difícilmente pueden sobrestimarse. Cerca de 20 a 30% de todos los individuos tendrá en algún periodo de su vida síntomas psiquiátricos y solicitará ayuda

médica. Es posible que el lector cuestione los encabezados que guían la exposición de las enfermedades neuropsiquiátricas, pero se basan en la idea de que cada enfermedad puede ser diagnosticada por un médico competente, cada diagnóstico puede ser validado por estudios de vigilancia, y se puede emprender el tratamiento basado en el diagnóstico apropiado. Todos los médicos deben saber algo de esas categorías de enfermedades psiquiátricas. Los neurólogos en particular deben familiarizarse con ellas, simplemente para diferenciarlas de otros cuadros neurológicos e iniciar un tratamiento inteligente, pero también para discutir de manera inteligente las funciones del encéfalo enfermo.

En todos estos capítulos se insiste en las características biológicas y el diagnóstico de cada entidad. Este enfoque concuerda con un cambio notable en la psiquiatría estadounidense, en particular con la aparición entre 1960 y 1980 de criterios estrictos para el diagnóstico de los trastornos psiquiátricos. En gran medida, el estímulo para esas innovaciones fueron los estudios de Mandel Cohen y Paul McHugh y el grupo de la Universidad Washington en St. Louis (Feighner, Robins, Guze y col., expresado en las monografías de Goodwin y Guze y de Rakoff y col.). Muchos de los planteamientos diagnósticos realizados por esos clínicos fueron adoptados en 1980 por DSM-III (y sus revisiones ulteriores). La prevención del suicidio, la elección del tratamiento apropiado, la comunicación con los familiares del paciente y el médico, las predicciones de la evolución de la enfermedad (pronóstico) y otros aspectos inician con un diagnóstico preciso. Además de su valor clínico práctico, los criterios diagnósticos estrictos son importantes en la investigación psiquiátrica.

Al adherirse a la tendencia de la medicina neurológica, los autores no intentan despreciar la importancia de la medicina psicológica o de la psiquiatría. Su posición respecto a ese tema se estableció con claridad en las páginas precedentes y no es necesario insistir en ella. Se dedica poco espacio a los aspectos teóricos de la personalidad y la psicopatología y la formación de síntomas, porque sus mecanismos psicológicos se ignoran.

BIBLIOGRAFÍA

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed (DSMIV). Washington, DC, APA, 1994.

ANDREASEN N: Linking mind and brain in the study of mental illness: A project for a scientific psychopathology. *Science* 275:1586, 1997.

FEIGHNER JP, ROBINS E, GUZE SB, et al: Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 26:57, 1972.

GOODWIN DW, GUZE SB: *Psychiatric Diagnosis*, 5th ed. New York, Oxford University Press, 1996.

GUZE SB: *Why Psychiatry Is a Branch of Medicine*. New York, Oxford University Press, 1992.

MCHUGH PR: Psychiatric misadventures. *American Scholar* 61:4, 1992.

RAKOFF V, STANCER HC, KEDWARD HB (eds): *Psychiatric Diagnosis*. New York, Brunner-Mazel, 1977.

ROGERS MP, FRICCHIONE G, REICH P: Psychosomatic medicine and consultation-liaison psychiatry, in Nicholi AM (ed): *The New Harvard Guide to Psychiatry*, 3rd ed. Cambridge, MA, Belknap Harvard University Press, 1999, pp 362–389.

WOLFF HG: The mind-body relationship, in Bryson L (ed): *An outline of Man's Knowledge of the Modern World*. New York, McGraw-Hill, 1960.

CAPÍTULO 56

NEUROSIS Y TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

Desde tiempos inmemoriales, en todas las sociedades se ha pensado que hay muchos individuos con problemas mentales que no están locos ni son débiles mentales. Difieren de otras personas porque están invadidos por sentimientos de inferioridad y dudas acerca de sí mismos, desconcierto respecto a los motivos de las demás personas, poca energía, fatiga inexplicable, timidez, irritabilidad, mal humor, sentimientos de culpa, preocupaciones y temores irracionales. Sufren a consecuencia de estas sensaciones o se comportan de manera que son molestos para quienes los rodean y para la sociedad en general. Aun así, ninguno de esos trastornos impide la participación de estos sujetos en muchos de los asuntos de la vida cotidiana, como asistir a la escuela, trabajar, casarse y criar una familia. Conforme estos trastornos se documentaron con más cuidado, los que ocasionan que un individuo experimente gran aflicción personal se denominaron *psiconeurosis* y más tarde *neurosis*, y los que crean dificultades sociales, *psicopatías* y en fecha más reciente *sociopatías*.

El tema de la pureza y la homogeneidad de esos estados mentales desencadenó en la psiquiatría una gran polémica que duró un siglo. Las neurosis como un grupo parecieron tan diversas que requirieron subdivisiones (en la cuarta edición de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, o DSM-IV) en no menos de siete tipos diferentes, que se discuten más adelante. Originalmente, Freud se refirió a esas neurosis como psiconeurosis y el tema quedó inmerso en la teoría psicoanalítica. La suposición era que una ansiedad oculta y activa, originada en conflictos inconscientes, era la explicación tanto de todos los tipos distintos de neurosis como de las psicopatías. Más tarde los psiquiatras ajenos a la teoría psicoanalítica atribuyeron las neurosis a fuerzas sociales que generaban una conducta desadaptada durante la infancia. Los psiquiatras con orientación biológica no aceptaron esa noción y el resultado fue que el término *psiconeurosis* se expulsó de las últimas ediciones del DSM, incluso el término *neurosis* se sustituyó por términos como *trastornos de ansiedad, estados fóbicos* y *trastorno obsesivo-compulsivo*. En la actualidad esas designaciones se aplican a cualquier trastorno mental que satisfaga las siguientes características: 1) síntomas que son molestos para el individuo afectado y que los considera inaceptables o extraños; 2) prueba de la realidad (valoración del paciente de la relación entre sí mismo y el mundo externo) que se mantiene intacta; 3) conducta sintomática que no viola en forma grave las normas sociales, aunque el funcionamiento personal puede estar trastornado en grado considerable; 4) un trastorno que es duradero y no una respuesta transitoria a la tensión, y 5) ausencia de una causa orgánica discernible o una enfermedad estructural del cerebro. Esta definición de la ansiedad y los trastornos relacionados, o neurosis, tiene la virtud de ser descriptiva y no comprometerse con ninguna hipótesis respecto a la etiología.

Aún se desconoce el origen de las neurosis; suele aceptarse que no surgen de novo en una persona por lo demás sana. Según se piensa, sus antecedentes son las anormalidades en el desarrollo de la personalidad, influidas de manera considerable por factores genéticos y tal vez modeladas por hechos agobiantes de la vida personal (Noyes y col.). Sin duda, los rasgos de esta índole surgen en varias personas dentro de la misma familia. Por tal razón, cualquier comentario explicativo de esos trastornos obliga a hacer una recapitulación breve de los orígenes del desarrollo de la personalidad normal y las desviaciones que a veces acaecen.

Trastornos de la personalidad

El concepto de *personalidad* y su desarrollo se estudió en el capítulo 28. Se señaló que el término comprende la totalidad de los atributos físicos y mentales de la persona, su conducta observable y su experiencia subjetiva notificable, cuya suma distingue a un individuo de todos los demás. Por tanto, incluye elementos del carácter, inteligencia, impulsos instintivos, temperamento, sentimientos, conducta, control motor y recuerdos del individuo, es decir, todas las fuerzas desde el interior del organismo así como las respuestas a las influencias prevalecientes en el ambiente que gobiernan la conducta. El término *carácter* casi equivale al de personalidad, pero es menos útil en medicina porque se orienta más hacia aspectos interpersonales y éticos y conlleva una connotación moral.

Las raíces de la personalidad son múltiples, y desde los primeros meses de la vida es fácil advertir si el pequeño muestra desviaciones respecto de lo normal o el ”promedio”, como arrojo y timidez, exploración de lo nuevo y excitabilidad, nivel de energía y actividad, miedo y valentía, adaptabilidad social, o rigidez y terquedad, etc. Los gemelos monocigóticos se parecen (pero no son por completo idénticos) en estos aspectos aunque se les críe por separado. Gesell y colaboradores, en sus estudios de lactantes (véase cap. 28), observaron diferencias individuales sin duda innatas; cada una de esas características está determinada de manera genética, lo mismo que la inteligencia. Las personalidades resultantes son individuales como las huellas digitales. Un ejemplo de predisposición genética a un rasgo de la personalidad humana se encontró en la expresión de la emoción de búsqueda, exploración y excitabilidad. Según Cloninger y colaboradores, el pleomorfismo del gen receptor de la dopamina sobre el cromosoma 11 constituye una pequeña parte de la variabilidad genética para este tipo de personalidad. Estos hallazgos sugieren que polimorfismos similares favorecen otros rasgos, como ansiedad, obsesividad, etc. La idea de que la genética explica gran parte de las funciones y enfermedades mentales, expresada por autores como Kandel, parece razonable, pero los datos necesarios para establecer esa predicción están lejos de ser definitivos.

Pertinente al tema en este capítulo es la suposición de que en cerca de 15% de la población general ciertos rasgos de personalidad son tan pronunciados como para distinguir al individuo y producir preocupación a los demás, aunque el paciente no sea manifiestamente sociópata o psicótico. Algunos de estos rasgos se convierten primero en fuentes de dificultad durante la infancia en relación con la alimentación, la conducta durante el juego y la asistencia a la escuela. Abundan las explicaciones psicodinámicas, pero es difícil validarlas ya que no se basan en pruebas duplicables; además, ponen el énfasis en el conflicto psicológico resultante y restan importancia a los factores genéticos y biológicos. Por tal motivo, no se ha precisado el grado en que tales desviaciones reflejan la experiencia habida o un perfil genéticamente predeterminado.

Otro problema aún sin resolver consiste en saber si los tipos de personalidad aceptados por la *American Psychiatric Association* permiten pronosticar o determinar un tipo particular de neurosis o psicosis. Al respecto, pueden reconocerse dos amplios grupos de trastornos de personalidad. En uno (constituido por los

tipos de personalidad paranoide, esquizoide, ciclotímica y obsesivo-compulsiva) se observa una probable relación con un tipo de enfermedad psiquiátrica mayor. Por tanto, entre los pacientes que desarrollan esquizofrenia paranoide, un número considerable presenta los atributos descritos bajo el "tipo de personalidad paranoide". Asimismo, el interrogatorio realizado a pacientes que desarrollan esquizofrenia de otro tipo a menudo descubre una personalidad esquizoide preexistente. De hecho, puede ser difícil juzgar dónde se interrumpe el trastorno de la personalidad e inicia la enfermedad esquizofrénica. A partir de diversos estudios familiares parece claro que la personalidad ciclotímica se relaciona con enfermedad maniaco-depresiva. La personalidad obsesivo-compulsiva se relaciona no sólo con la neurosis obsesivo-compulsiva, como cabe esperar, sino también con la enfermedad depresiva.

Las características que definen los trastornos de la personalidad no satisfacen los criterios diagnósticos para las neurosis. Sin embargo, la comprensión de esas peculiaridades personales y sus rasgos menos incómodos puede ser de gran ayuda para el médico. Estos conocimientos permiten apreciar su función como fuentes de quejas perennes, preocupación por sí mismo y discordias familiares, y explicar las reacciones de un paciente que quizá hayan interferido con los procedimientos diagnósticos y terapéuticos durante una enfermedad médica.

Los trastornos de la personalidad, así como ella misma, son prevalentes, resistentes y el médico influye poco en ellos; sin embargo, el contacto entre el médico y su paciente (en el curso de años) y las palabras de apoyo que aquél proporcione, así como las explicaciones que dé de la mejor manera de afrontar las dificultades, pueden constituir un elemento estabilizador. Es mejor no recurrir a fármacos que influyan en algún aspecto de la personalidad, salvo que existan datos de que ese rasgo se transformó en una neurosis completa. Sin embargo, nunca debe subestimarse el poder de maduración para reducir la agitación de la adolescencia y asentar la mente joven.

NEUROSIS

Aunque se consideran las enfermedades mentales más frecuentes, las neurosis son de las menos comprendidas. Se establecieron como entidades clínicas a finales del siglo XIX, pero aún persisten aspectos no resueltos respecto a su naturaleza, clasificación y etiología. En términos descriptivos, los trastornos neuróticos comprenden los siguientes síndromes: 1) neurosis de ansiedad; 2) neurosis fóbica, que incluye la fobia de la enfermedad, fobia social y agorafobia; 3) neurosis obsesivo-compulsiva; 4) histeria, y 5) hipocondriasis. Las clasificaciones anteriores comprendían tipos adicionales llamados neurastenia (distimia o neurosis depresiva), que ahora se considera parte de las enfermedades depresivas, y "neurosis de despersonalización" (trastornos disociativos), que tal vez sea una forma de neurosis histérica. Aunque cada uno de estos síndromes puede identificarse y distinguirse por medios clínicos cuando ocurre en forma pura, la experiencia demuestra que la mayoría de los pacientes experimenta síntomas de más de un tipo y por tanto se dice que tiene "neurosis mixta". En la clasificación más reciente, todas las neurosis se reemplazan por tres amplias categorías de trastornos: 1) *trastornos de ansiedad* (que incluyen estados de pánico, con agorafobia o sin ella, y las neurosis fóbica y obsesivo-compulsiva), 2) *trastornos somatiformes* (que comprenden la neurosis histérica, o trastorno de conversión, y la hipocondriasis) y 3) *trastornos disociativos*.

Éstos y otros intentos de clasificación evidencian que aún hace falta elaborar una definición que explique de manera global y satisfactoria los atributos de todas las neurosis. Síndromes tan distintos como hipocondriasis y reacción de pánico no se prestan por sí mismos a una explicación unitaria. Si existe un aspecto central de las neurosis, se considera que es la ansiedad, que se expresa como una clase de motivo principal (*leitmotif*) en todas ellas. Incluso en la neurosis histérica y en la sociopatía, en las que los pacientes parecen indiferentes a sus incapacidades, a menudo hay un gran trasfondo de ansiedad.

En una investigación epidemiológica patrocinada por el *National Institute of Mental Health* se estimó que cerca de una tercera parte de la población de Estados Unidos experimenta en algún momento de su vida algún tipo de trastorno mental. En esta investigación los trastornos mentales relacionados con el alcoholismo crónico fueron los más frecuentes, seguidos por los trastornos de ansiedad, humor, obsesivo-compulsivo, fóbico, de conversión y el llamado de tensión o estrés postraumático. Un análisis de 1 045 consultas psiquiátricas consecutivas en el *New England Center Hospital* (ahora *New England Medical Center*) durante 1955 y 1956 proporcionó un punto de vista distinto de la frecuencia relativa de los trastornos mentales. En esa institución (un hospital de tercer nivel), el síndrome psiquiátrico dominante en cerca de 20% de los pacientes fue un estado de ansiedad.

Otros estudios epidemiológicos descubrieron una incidencia muy alta de trastornos de ansiedad en la población general (véase la revisión de Winokur y Coryell). Las cifras de prevalencia durante toda la vida para el trastorno de ansiedad indican que por lo menos 11% de la población está afectado, es decir, cerca de 25 millones de personas en Estados Unidos. Esta información sugiere que la incidencia de las neurosis es casi la misma en una población urbana (centro de Nueva York) que en una rural (condado Stirling, Nueva Escocia), lo que indica que los factores socioeconómicos, raciales y culturales tienen, hasta cierto punto, poca importancia. Es más, en tiempos de desgracia, como durante el bombardeo de Londres en la Segunda Guerra Mundial, se dijo que la incidencia de síntomas neuróticos no se incrementó. Por tanto, el criterio de que las neurosis son sólo productos derivados de la vida en la sociedad civilizada o respuestas a las tensiones ambientales tiende a menospreciarse como una sobresimplificación (véase también cap. 24). Los síntomas surgen a finales de la niñez, en la adolescencia o comienzos de la vida adulta. Desde luego, los síntomas neuróticos pueden reconocerse por primera vez después de esa edad, pero una regla clínica indica que debe sospecharse que cualquier enfermedad mental que aparece por primera vez después de los 40 años de edad es una depresión o una demencia a causa de una enfermedad degenerativa u orgánica del encéfalo.

NEUROSIS DE ANSIEDAD Y ATAQUES DE PÁNICO

El término *neurosis de ansiedad* lo introdujo Freud a finales del siglo XIX para describir un síndrome de irritabilidad general, expectativas ansiosas, ataques de ansiedad, equivalentes somáticos de la ansiedad y pesadillas. En la neurosis de ansiedad este complejo sintomático constituye toda la enfermedad. Sin embargo, como se indicó antes, este síndrome también puede ser parte de otras enfermedades psiquiátricas diversas: psicosis maniaco-depresiva, esquizofrenia, histeria y neurosis fóbica. Su relación más estrecha es con la depresión, a la que se parece en otro aspecto, es decir, *hay un factor hereditario potente en ambos*, como lo señalaron Mandel Cohen y sus colaboradores en 1940. El término que se emplea en el DSM-IV es *trastorno de ansiedad*, del que las subdivisiones importantes son: fobias, trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico y el llamado trastorno de estrés postraumático.

Presentación clínica

La neurosis de ansiedad es una enfermedad crónica caracterizada por ataques recurrentes de ansiedad aguda o pánico. Los ataques agudos son la piedra angular de la enfermedad y muchos psiquia-

tras se resisten a establecer el diagnóstico de neurosis de ansiedad en ausencia de ellos. Los ataques de pánico son de interés especial para los neurólogos y los médicos generales por sus peculiaridades clínicas y sobre todo por su naturaleza crítica. Cuando los ataques de pánico se desarrollan por completo son casi tan impresionantes como las crisis convulsivas. Inician con síntomas alarmantes de miedo y presagio. El paciente se ve asaltado por un sentido de extrañeza, como si su cuerpo hubiera cambiado o los alrededores fueran irreales (despersonalización, desrealización). Se encuentra asustado, con más frecuencia por el miedo a la muerte inminente (*angustia del alma*) o por perder la mente o el autocontrol. Puede experimentar una sensación de asfixia. "Estoy muriendo", "éste es el final", "Dios mío, me voy" o "no puedo respirar" son las expresiones características de alarma y pánico. El corazón se acelera, la respiración se vuelve rápida, las pupilas se dilatan y el paciente suda y tiembla. Las palpitaciones y las dificultades respiratorias son tan notables que a menudo se llama a un cardiólogo. Algunos colegas psiquiatras de los autores identifican la falta de aire o la sensación de ahogo como un aspecto básico para el diagnóstico de pánico a partir del cual establecen ese diagnóstico (algunos también atribuyen a dicho síntoma un significado psicológico importante). Los síntomas se abaten de manera espontánea después de 15 a 30 min y dejan al paciente sacudido, tenso, perplejo y con frecuencia avergonzado. No se observa elemento de confusión y, después del episodio, el evento se recuerda por completo.

La mayor parte de los ataques de ansiedad es de menor gravedad que el descrito. El paciente se queja de sensación de desmayo, palpitaciones o sensación de inestabilidad postural, a la que se refiere como vértigo. Otros síntomas frecuentes son falta de aliento, malestar vago en el tórax o la parte alta del abdomen, sensación de que el corazón late con demasiada intensidad y astenia. Hace más de 50 años Cohen y White listaron los síntomas principales de sus pacientes en orden de frecuencia: palpitaciones, 97%; fatiga fácil, 93%; falta de aire, 90%; nerviosismo, 88%; dolor retroesternal, 85%; inspiración intensa ("suspiro"), 79%; mareos, 78%; aprensión, 61%; cefalea, 58%; parestesias, 58%; debilidad, 56%; insomnio, 53%, e infelicidad, 50%.

Algunas personas sienten preocupación constante de que las crisis sucedan en público; por ello, sufren temor de salir del hogar, salvo que cuenten con auxilio en caso de surgir un ataque (agorafobia). Excepto por detalles pequeños, es un hecho notable que todos los ataques son similares en cualquier paciente. Entre un ataque y otro, algunos individuos se sienten relativamente bien, pero pueden referir síntomas menores y persistentes de ansiedad y astenia.

La *hiperventilación* es una característica especial aunque inconstante del ataque de ansiedad. Por sí misma, al reducir la P_{CO_2} causa mareos, parestesias de los dedos de las manos, la lengua y los labios, y en ocasiones tetania franca. Sin embargo, a diferencia de lo señalado en algunos textos, sólo en un pequeño número de pacientes el lapso de tres minutos de respiración profunda "impuesta por una orden" reproduce los síntomas de un ataque de ansiedad; esta maniobra puede utilizarse para auxiliar al individuo a describir algunos aspectos del ataque.

Los ataques de ansiedad pueden ocurrir a intervalos variables o muchas veces al día. Pueden hacerlo en situaciones en las que el origen del miedo no se reconoce con facilidad, como cuando el paciente está sentado tranquilamente en el hogar o dormido. En otros casos, una experiencia que pone a prueba al sujeto o que lo angustia induce el ataque, que de cualquier modo es desproporcionado respecto del suceso que lo provocó. En algunos pacientes los ataques se deben al confinamiento en un espacio cerrado (claustrofobia) —por ejemplo, un elevador— o por las multitudes, como en la iglesia, un restaurante o un teatro. Es común que un estado de ansiedad ocurra después de un accidente y, según Modlin, puede ser origen de incapacidad. Es posible que los síntomas de ansiedad y depresión sean características notables del síndrome posconmoción (pág. 864).

La neurosis de ansiedad suele comenzar de modo insidioso, es decir, la persona siente tensión, aprehensión imprecisa, fatiga, debilidad e inquietud, que quizá han estado presentes semanas o meses antes del primer ataque de pánico. Con base en datos de interrogatorios, sólo se identifican dos perfiles de las neurosis de ansiedad crónica. En el primero hay antecedentes de poca tolerancia al ejercicio, poco vigor físico, incapacidad de hacer trabajo pesado y participar en deportes rudos, tensiones, nerviosismo y aversión a las multitudes, es decir, lo que ha sido llamado neurastenia; esos síntomas suelen surgir durante el servicio militar, y desde la Guerra Civil Estadounidense se les conoció como *astenia neurocirculatoria* y "corazón irritable" o del "soldado". En el segundo perfil, el paciente es vigoroso y asintomático antes de que comience la ansiedad. Por lo común, este tipo proviene de una "depresión ansiosa" en época tardía de la vida, pero a pesar de ello, puede surgir dentro de un marco de ansiedad u obsesión leves de vieja fecha.

Muchos individuos con los síntomas crónicos consultan primero a un médico, pero no se quejan de "ansiedad" sino de síntomas atribuibles al aparato cardiorrespiratorio o vías gastrointestinales (dispepsia, inapetencia o "colon irritable"). La exploración física entre los ataques tiene hasta cierto punto poco valor diagnóstico. Los hallazgos comunes, descubiertos por el estudio de Cohen y colaboradores, fueron taquicardia ligera, respiraciones suspirantes, bostezos, rubefacción de cara y cuello, temblor de las manos estiradas y reflejos tendinosos enérgicos. El paciente tiende a estar inquieto y a efectuar movimientos repentinos, que expresan su intranquilidad interior. Durante el ataque de pánico puede haber agitación evidente y tendencia a dejar el sitio en que se encuentra, y casi siempre se eleva la presión sanguínea.

El inicio de la neurosis de ansiedad tanto aguda como crónica es raro antes de los 18 años o después de los 35 a 40 años de edad (edad promedio de inicio, 25 años). En algunas series, el trastorno es dos veces más frecuente en mujeres que en varones y se observa una incidencia familiar elevada. En un estudio (Wheeler y col.) se encontró una prevalencia de 49% entre los niños criados por padres con neurosis de ansiedad, en comparación con 5% de la población general. Slater y Schields hallaron una tasa de concordancia de 40% en los gemelos idénticos, comparado con 4% en gemelos dicigóticos. Entre los parientes de los casos índice, las madres sufrían neurosis de ansiedad con mayor frecuencia que los padres; en estos últimos, el alcoholismo era más común que en la población en general (Modlin). El patrón de herencia aún no se establece, pero se aproxima más al de dominancia autosómica con penetrancia incompleta.

La evolución de la neurosis de ansiedad es variable. La gravedad de los síntomas fluctúa sin relación evidente con la tensión ambiental. Un estudio de vigilancia de 20 años efectuado por Wheeler y colaboradores demostró que 88% aún tenía neurosis de ansiedad, pero sólo en 15% de los casos era incapacitante en grado moderado o grave. La mayoría de los pacientes era capaz de trabajar y disfrutar una vida familiar y social razonablemente normal. Su única tendencia a enfermedad psiquiátrica ulterior fue a la neurosis de ansiedad recurrente o la depresión ansiosa; en ellos las llamadas enfermedades psicosomáticas y otros trastornos psiquiátricos no ocurrieron con mayor frecuencia que en la población general. La expectativa de vida de los pacientes con neurosis de ansiedad no disminuye. Quienes experimentan neurosis y ansiedad pura y no complicada, rara vez cometen suicidio.

Etiología y patogénesis

La neurosis de ansiedad se atribuye a una anomalía genética, debilidad constitucional del sistema nervioso, factores sociales y

psicológicos —algunos de los cuales se describieron antes— y, en fecha más reciente, a ciertos trastornos fisiológicos y bioquímicos; sin embargo, ninguno de esos factores ofrece una explicación del todo satisfactoria del trastorno primario. Nemiah ha revisado las teorías psicodinámicas que buscan dar una explicación unificada a los estados neuróticos heterogéneos. Los síntomas del ataque de ansiedad se parecen en muchos sentidos a los del miedo, aunque los primeros síntomas suelen ser de duración más prolongada y menos definidos. Sin embargo, la diferencia más importante consiste en que el paciente conoce la causa del miedo, en tanto que desconoce la causa de la ansiedad.

En el aspecto fisiológico y bioquímico, se observa que la ira provoca secreción excesiva de noradrenalina, en tanto que el miedo se acompaña de incremento de la secreción de adrenalina. El miedo real activa todo el sistema nervioso vegetativo y el aumento de la adrenalina queda contrabalanceado por una descarga parasimpática. La atención se centra sobre el *locus ceruleus* y los núcleos de la parte alta del tallo cerebral como posible sustrato anatómico de la ansiedad (Judd y col.). Otros investigadores atribuyen el problema a centros serotoninérgicos. Es evidente que la capacidad de respuesta del sistema nervioso vegetativo se mantiene elevada con la ansiedad crónica y que diversos estímulos (frío, dolor, esfuerzo muscular) pueden producir respuestas anormales de pulso, respiración, consumo de oxígeno y rendimiento en el trabajo. Otra anomalía interesante (que Cohen y col. observaron por primera vez) consiste en que las concentraciones sanguíneas de ácido láctico en respuesta al ejercicio son más altas que las normales. La presencia de estos trastornos no siempre significa que son causales; es más, pueden ser secundarios a la mala condición física y la aprensión que acompañan al síndrome. No obstante, diversos investigadores encontraron que la administración de ácido láctico puede desencadenar ataques de pánico en las personas con neurosis de ansiedad (Liebowitz y col.). Tiempo después se propusieron otras teorías de las causas que se basan en la provocación informada de ataques de pánico mediante diversas sustancias: dióxido de carbono, yohimbina, ácido gammaaminobutírico (GABA), isoproterenol y otros. Sin embargo, ninguna brinda una explicación biológica integral.

Los estudios para correlacionar la función cerebral y el flujo sanguíneo indican que cuando se produce pánico con una inyección intravenosa de lactato de sodio, ocurre un incremento inmediato del flujo sanguíneo hacia la corteza de ambos lóbulos temporales. En los estados de miedo se activan tanto las puntas de los lóbulos temporales como los núcleos amigdaloides. Según algunos estudios, en el periodo de relajación entre uno y otro ataque de pánico el sistema límbico derecho y la circunvolución (giro) parahipocámpica muestran actividad anormal. Como ocurre con los modelos bioquímicos comentados, al parecer constituyen más bien un reflejo de la actividad encefálica en reacción a la experiencia psíquica, que una explicación del hecho. Sin embargo, quizá algunas partes del sistema límbico intervienen en la aparición y perpetuación de la ansiedad y estados similares. La teoría de James-Lange de la emoción es la más extrema pero factible de la ansiedad: en ella, la experiencia psicológica se atribuye por completo a los síntomas físicos acompañantes.

Puede tener importancia el dato de una conexión entre los rasgos de ansiedad y algunos polimorfismos genéticos, como el del gen del transportador de serotonina en el cromosoma 17 (Lesch y col.). Se estima que las diferencias alélicas en ese cromosoma contribuyen con 10%, aproximadamente, a la tendencia neurótica global, y se dice que muchos más genes pueden participar en forma semejante. Otros investigadores no advierten esa relación particular o sólo la detectan en personas con ansiedad generalizada pero sin ataques de pánico. Por tal razón, en este momento es imposible plantear una relación exacta de la neurosis con todo lo anterior y otras anormalidades genéticas, si bien resulta evidente la intervención de un componente hereditario.

Diagnóstico diferencial

Además de los componentes psicológicos de la aprensión y el miedo, en esencia el ataque de ansiedad consiste en una descarga vegetativa excesiva. Algunos de los síntomas vegetativos se duplican en presencia de tumores cromafines, hipertiroidismo y menopausia. La agudeza del dolor torácico y la incapacidad respiratoria durante un ataque de ansiedad agudo puede dar la impresión de isquemia miocárdica; en es caso, a menudo el paciente se somete a una serie de estudios del funcionamiento cardiaco. Otra forma de la enfermedad (en la cual los signos más notables son mareo, dificultad vaga con la claridad visual o el temor de perder la conciencia) puede ser confundida con un problema neurootológico ("pánico-vértigo", pág. 258). En contraste, son poco comunes otros síntomas frecuentes, como cefalea, y hay que sospechar la patología si el dolor de cabeza es un signo notable. (La cefalea crónica puede ser parte del estado crónico de ansiedad o de la depresión ansiosa.) No se observan inconsciencia, incontinencia ni movimientos clónicos o mioclónicos. Otras enfermedades médicas que simulan ciertos elementos del estado de ansiedad son embolia pulmonar, arritmias cardiacas, hipoglucemia, hipoparatiroidismo, abstinencia de alcohol y nicotina y convulsiones parciales complejas. La obediencia estricta de los criterios diagnósticos de estos estados patológicos permite distinguirlos con facilidad de la ansiedad aguda, pero el diagnóstico se dificulta si los síntomas de ansiedad persisten durante horas o días.

De mayor importancia es la relación de la neurosis de ansiedad con otras enfermedades psiquiátricas, en particular con la depresión. Con frecuencia los síntomas de la depresión se añaden a los de la neurosis de ansiedad y la mayoría de los pacientes con depresión tiene síntomas de ansiedad. De hecho, algunos psiquiatras creen que la neurosis de ansiedad es sólo una variante alélica de la depresión. Como se mencionó, suele diagnosticarse como depresión el estado de ansiedad que aparece por primera vez después de los 40 años de la vida. El descubrimiento de síntomas paranoides en un individuo con ansiedad debe plantear siempre la sospecha de depresión, lo mismo que la presencia de síntomas como fatiga abrumadora, desprecio por sí mismo, sentimientos de desesperanza y, por supuesto, ideas de autodestrucción. Como ya se mencionó, sólo un número más o menos reducido de pacientes con un trastorno diagnosticado por psiquiatras competentes como neurosis de ansiedad o alcoholismo comete suicidio.

La esquizofrenia también puede iniciar con síntomas marcados de ansiedad. En este caso, el diagnóstico descansa en la identificación del trastorno característico del pensamiento de la esquizofrenia, que puede aparecer sólo después de varias entrevistas. Es posible que la histeria incluya síntomas de ansiedad, aunque rara vez son pronunciados, lo mismo que las neurosis fóbica y obsesivo-compulsiva, pero cada una tiene atributos distintivos.

Tratamiento

Algunos fármacos, en particular los ansiolíticos y antidepresivos, son muy eficaces para suprimir los ataques de pánico y generar una sensación de bienestar. En la actualidad se prefiere el alprazolam, una benzodiacepina (2 a 6 mg/día), pero loracepam y clonacepam tienen casi la misma eficacia e incluso se cree que una capacidad menor de originar dependencia. Su eficacia se manifiesta en horas. En casos benignos, las benzodiacepinas se pueden utilizar de manera intermitente y no varias veces al día, pero tienden a ser menos útiles una vez que se establecen los ataques de pánico. Esos ataques tienden a reaparecer cuando se interrumpe el uso de los fármacos, incluso después de una administración prolongada (6 a 12 meses). Por ello, es necesario que los intentos para disminuir las dosis sean

graduales. En cierto grado, los antidepresivos tricíclicos y medicamentos que en teoría incrementan las concentraciones de serotonina en el sistema nervioso (inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina o IRSS) también son eficaces para evitar los ataques de pánico y la agorafobia, pero comienzan a actuar después de varias semanas. Son útiles en casos de síntomas de ansiedad que persisten por más de algunos meses. Las dosis son semejantes a las utilizadas para combatir la depresión (cap. 57). Según algunos autores, la buspirona, un agonista específico de 5-HT_2 (serotonina), es eficaz en el tratamiento de la ansiedad y como sustituto de las benzodiacepinas; sin embargo, en opinión de los autores su beneficio es mínimo. *Es importante destacar que durante las primeras semanas de administración de los antidepresivos pueden empeorar los síntomas básicos de la ansiedad, y por lo regular se necesita un ansiolítico hasta que los fármacos comienzan a actuar.* El propranolol, a razón de 10 a 20 mg tres veces al día, o un bloqueador adrenérgico de larga acción, aplacan muchos de los síntomas de ansiedad acompañantes (de tipo autónomo) y son útiles en muchos enfermos, pero sus efectos no han sido corroborados en otros síntomas.

En el caso de neurosis de ansiedad verdadera con ataques de pánico es útil la consulta con el psiquiatra. En lo que respecta a la psicoterapia, se ha dicho que es beneficiosa la corriente conductista (exposición progresiva de la persona a situaciones que desencadenan pánico), en particular si la agorafobia es un síntoma notable. Muchos pacientes se benefician de actividades de relajación que incluyen biorretroalimentación y meditación, aunque se necesita constancia (cuando menos una vez al día) y son menos útiles una vez que comienza el ataque de pánico. Según datos de Andreasen y Black, la llamada psicoterapia cognitiva-conductual, que se expone en relación con el tratamiento de la depresión (pág. 1315), al parecer también es útil en el tratamiento del trastorno pánico. A veces se necesita la consulta con el cardiólogo y la práctica de estudios sencillos (electrocardiograma, radiografías de tórax) para insistir en la naturaleza benigna de los síntomas cardiacos y respiratorios y aplacar el temor de cardiopatía por parte del paciente. Goodwin y Guze comentan éstos y otros conceptos actuales del tratamiento de la ansiedad. Los síntomas de ansiedad que surgen en relación con un hecho particularmente amenazador en una persona no neurótica son los que conllevan el mejor pronóstico.

NEUROSIS FÓBICA

En esta patología, la persona está abrumada por el temor intenso e irracional de recibir el ataque de un animal, por la presencia de un objeto, una situación social o por enfermedades. A pesar de que se percata de que no hay razón para sentir miedo (de que no es un delirio) y que los estímulos "provocadores" en gran parte son inocuos, el paciente queda inerme y no puede suprimirlos. Desde Hipócrates se conocía este trastorno y él estableció una diferencia entre miedos normales y temores morbosos. En 1871, Westphal fue el primero en conceder el estado de enfermedad a los miedos morbosos. El trastorno afecta con mayor frecuencia a las mujeres que a los varones.

A diferencia de un ataque de ansiedad, la fobia en cuestión también se orienta hacia un objeto o situación específica. Por largo tiempo el paciente teme a algún animal o situación particular y muestra ansiedad extraordinaria o incluso queda aterrado por el pánico e incapacitado cuando se le sitúa en un contexto que desencadena la fobia. En consecuencia, evita a toda costa esas situaciones; por ejemplo, tal vez sea imposible que salga de su casa o vecindario sin compañía o se incorpore a la multitud, camine, cruce un puente o viaje por aeroplano. El temor de estar en lugares o situaciones de los que sería difícil o vergonzoso salir o escapar se conoce como *agorafobia*. (Sin embargo, la agorafobia puede ser un signo secundario de otros trastornos psiquiátricos de los cuales el más frecuente es la ansiedad con ataques de pánico ya mencionada.) Quizá la fobia más común es la claustrofobia (miedo de quedar atrapado en un sitio cerrado, como un elevador o un aparato de resonancia magnética). Como se mencionaba antes, hay otras fobias que comprenden el temor a sitios abiertos (agorafobia), cerrados o altos, perros, gatos, insectos, mugre, aerosoles y otros contaminantes, viajes en aeroplano, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), cáncer, locura y muerte. Después de años de neurosis fóbica hay sentimientos de fragilidad, pesimismo y abatimiento, que son los signos característicos de un cuadro depresivo. A veces también surgen tendencias obsesivo-compulsivas y algunas personas son hipocondriacas. En esencia, las fobias son *miedos obsesivos* y en cierta forma guardan un vínculo con esta última categoría de neurosis. Los autores observaron pacientes cuya neurosis fóbica (u obsesivo-compulsiva) se intensificó conforme apareció una depresión endógena. Después de recuperarse de la depresión, el enfermo volvió al estado fóbico anterior benigno. Todos estos signos sugieren un vínculo entre las neurosis y la depresión.

NEUROSIS OBSESIVO-COMPULSIVA

Como los estados fóbicos puros, la neurosis dominada por obsesiones y compulsiones es hasta cierto punto rara y ocurre en menos de 5% de los pacientes que solicitan ayuda en una clínica externa de psiquiatría, pero puede ser en extremo discapacitante. Igual que las fobias menores, las compulsiones menores (p. ej., no pasar por las grietas de las aceras, etc.) son frecuentes en niños, producen poca molestia o ninguna y tienden a desaparecer en la vida ulterior. Unas cuantas, como verificar de manera repetida que una puerta se cerró con llave o que la válvula de una estufa de gas se cerró, pueden persistir durante toda la vida. Asimismo, ciertos hábitos y maneras obsesivas rígidas del pensamiento, como terquedad, puntualidad extrema y atención excesiva a los detalles, son frecuentes y persistentes, pero llaman poco la atención del médico a menos que interfieran con algún procedimiento diagnóstico o el tratamiento de alguna enfermedad.

La *neurosis obsesivocompulsiva*, o *trastorno obsesivocompulsivo*, como se designa en la actualidad en el DSM-IV, inicia, como las otras neurosis, durante la adolescencia y los primeros años de la vida adulta, aunque quizá no se solicite tratamiento hasta que se llega a la madurez. Ambos sexos se afectan por igual. El inicio suele ser gradual y el momento en que ocurre no puede identificarse con precisión, pero en algunos casos la precipita algún acontecimiento de la vida del paciente, como la muerte de un familiar. A menudo los antecedentes familiares revelan una incidencia elevada de personalidad obsesiva en otros miembros de la familia. En algunos casos la neurosis obsesivo-compulsiva está integrada en una personalidad en la que son marcadas la rigidez, la inflexibilidad y la falta de adaptabilidad. Siempre existe una corriente subrepticia y prevalente de inseguridad.

Las *obsesiones* pueden definirse como pensamientos e impulsos imperativos y alarmantes que persisten en la mente del paciente a pesar del deseo de resistirse y deshacerse de ellos. Las obsesiones adoptan diversas formas. Las más frecuentes son: *obsesiones intelectuales*, en las que frases, rimas, ideas e imágenes vívidas (a menudo absurdas, blasfemas, obscenas y en ocasiones alarmantes) se entrometen en forma constante en el conocimiento; *obsesiones impulsivas*, en las que la mente está dominada por un impulso de matarse, apuñalar a un hijo o efectuar algún otro acto objetable, y *obsesiones inhibitorias*, en las que cada acto debe rumiarse y analizarse antes de efectuarlo, un estado que se denomina con propiedad *manía dudosa*. Todo esfuerzo de distracción falla para permitir al paciente deshacerse del pensamiento obsesivo. Abarca toda la mente y vuelve al individuo desdichado e ineficiente. Es probable que las obsesiones más perturbadoras sean las impulsivas, en las que los pacientes luchan constantemente contra el miedo de poner en acción algún pensamiento terrible. Incluso conforme relatan su obsesión, revelan ansiedad subyacente y buscan que se les convenza de que no cederán a ella. Por fortuna, esos pacientes rara vez

obedecen a sus impulsos patológicos. Como se mencionó, algunas autoridades consideran que las fobias son en esencia miedos obsesivos y que podrían incluirse en esta categoría de neurosis.

Las *compulsiones* son actos que resultan de las obsesiones. Se trata de actos sencillos o una serie de ellos (rituales) que el individuo debe efectuar con objeto de tranquilizar su mente. Ejemplos de ello son la verificación repetida del cierre de las llaves de la estufa o de las cerraduras de las puertas, el ajuste de los accesorios del vestido, la repetición del lavado de manos, el uso de un paño limpio para asear los objetos que otras personas tocaron, probar los alimentos de maneras específicas, tocar los objetos en una sucesión particular, etc. En términos generales, la más común de las obsesiones y compulsiones gira alrededor de preocupaciones por la contaminación, lo que origina que la persona se lave las manos o se bañe en repetidas ocasiones. Cabe identificar otras obsesiones y compulsiones como "conjuntos" que provienen de la preocupación mencionada en cuanto a causar daño a la propia persona o a los demás y vigilar a terceros o solicitar la corroboración constante de que no se realizará algún acto dañino. Los grupos menos frecuentes comprenden la orientación excesiva y la búsqueda de simetría, precisión y orden, así como ahorrar y guardar bienes.

Ciertos trastornos motores —como los espasmos o los tics habituales— son en cierto sentido *compulsiones motoras*. Consisten en movimientos repetitivos de hombros, brazos, manos y algunos de los músculos faciales (véase cap. 6). Una característica que distingue los tics casi voluntarios y los movimientos involuntarios de tipo extrapiramidal es la sensación del paciente de que debe efectuar los tics para aliviar la tensión. Sin embargo, a diferencia de las compulsiones, los tics no se basan en pensamientos obsesivos; tal vez la excepción es el síndrome de Gilles de la Tourette, en el que los múltiples tics se combinan con expresiones compulsivas, a menudo ofensivas (véase más adelante).

En todas estas obsesiones y compulsiones y en las fobias, los pacientes reconocen la irracionalidad de sus ideas y su conducta, pero al mismo tiempo son incapaces de controlarlas por más empeño que pongan en ello. Es esa introspección en la experiencia obsesiva y en la lucha contra ella lo que distingue las obsesiones de los delirios.

A menudo estos pacientes sufren ataques típicos de ansiedad; cuando el trastorno persiste durante cierto tiempo, pueden deprimirse. Es probable que la fatiga, la anorexia y la falta general de interés, que con frecuencia están presentes, se relacionen con los efectos secundarios de la ansiedad y la depresión.

Mecanismos de las neurosis obsesivas

Durante muchos años, diversos planteamientos psicoanalíticos han señalado que las neurosis obsesivas son producto de conflictos intrapsíquicos. Sólo en fechas relativamente recientes se ha planteado un modelo neurobiológico a partir de estudios de imagen funcionales que han resultado congruentes y constantes. Por medio de tomografía por emisión de positrones se ha demostrado mayor actividad metabólica en la corteza orbitofrontal, el cíngulo y, en menor extensión, el estriado de personas afectadas. Se informa que en otros casos la corteza orbitofrontal y la amígdala están contraídas. Sin embargo, en un estudio de 13 pacientes que desarrollaron elementos de obsesividad y trastorno compulsivo después de sufrir lesiones cerebrales focales, Berthier y colaboradores encontraron lesiones en diversos lugares, incluso la corteza del cíngulo, frontal y temporal, así como los núcleos basales. Dos de las lesiones localizadas con más precisión en esas series fueron un hamartoma del giro (circunvolución) parahipocámpico derecho y un infarto en la porción posterior del putamen. La presencia de lesiones cerebrales y trastornos ícticos en otros pacientes dificultan la localización precisa.

En muchos casos se han obtenido conocimientos adicionales de trastornos obsesivo-compulsivos adquiridos en el cual el daño del estriado se vincula con este tipo de comportamiento. Una entidad de esa índole es un trastorno de tic después de una infección estreptocócica conocido como *PANDAS* (trastornos psiquiátricos autoinmunitarios en niños, vinculados con infecciones estreptocócicas, pág. 96). Es probable que el trastorno se vincule con otro cuadro extrapiramidal, la corea de Sydenham, en el cual desde hace tiempo coexisten tics y trastornos cinéticos similares, así como anormalidades conductuales obsesivas. Los estudios de imagen funcionales en personas con PANDAS han generado datos variables, pero en términos generales se advierte mayor actividad en el núcleo caudado y en la corteza orbitofrontal relacionada en algún momento con las ideas compulsivas del individuo. También se han estudiado las alteraciones neuroquímicas en el trastorno obsesivo-compulsivo, pero muchas de las conclusiones se basan en respuestas a fármacos, en particular a los inhibidores de la recaptación de serotonina, como se destaca más adelante. Esos agentes han demostrado algún beneficio terapéutico, así como las lesiones neuroquirúrgicas realizadas por estereotaxia en la circunvolución del cíngulo (véase más adelante).

El *síndrome de Gilles de la Tourette,* que incluye múltiples tics, incluso vocales, que comienza en la niñez o adolescencia y dura más de un año, también se asemeja al trastorno obsesivo-compulsivo. Es común que los dos cuadros aparezcan al mismo tiempo y más de la mitad de pacientes con síndrome de la Tourette presenta un trastorno obsesivo-compulsivo. En ambos el perfil de herencia es muy cercano al de un rasgo dominante autosómico con penetrancia porcentual incompleta (Kurlan). Los antagonistas dopamínicos son benéficos en el tratamiento del síndrome de la Tourette, razón por la cual diversas hipótesis etiológicas giran alrededor de los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y dopaminérgicos (Baxter; Behar y col.). En la página 95 se incluyen comentarios más amplios sobre el síndrome en cuestión.

Tratamiento

Éste corresponde al psiquiatra. Por lo menos debe efectuarse una prueba terapéutica mediante técnicas de modificación de la conducta. En la neurosis fóbica, su finalidad consiste en reducir el miedo del paciente en la medida en que pueda tolerar la exposición a la situación fóbica. Una forma de tratamiento muy en boga es la *desensibilización sistemática*, que consiste en una exposición graduada del paciente al objeto o la situación que le produce miedo. Si se somete a psicoterapia, ésta no debe ser intensiva sino basarse en repetidas y tranquilizadoras explicaciones y orientación para afrontar los síntomas. Al igual que con la neurosis fóbica, algunos señalamientos indican que en ocasiones las técnicas de terapia conductista son útiles para anular algunos rituales compulsivos. Está de moda la psicoterapia conductiva y conductual mencionada en párrafos anteriores y que se expone en el capítulo siguiente (pág. 1315); su práctica debe quedar en manos de un psiquiatra experto.

Se considera que algunos fármacos, en particular los IRSS (como fluoxetina), son muy eficaces porque anulan o aplacan las obsesiones y compulsiones en más de la mitad de los enfermos. La clomipramina (agente menos selectivo) también es muy eficaz —como lo fueron los antidepresivos tricíclicos—, pero no es tan bien tolerada como los IRSS corrientes (consultar la revisión de Stein).

Por último, hay que mencionar que la cingulotomía permite la mejoría sintomática en neurosis fóbicas y de tipo obsesivo y que en algún momento se le consideró como un procedimiento razonable. Hay que considerar tal método quirúrgico (si es que se usa) sólo como un recurso último en casos muy graves en los que el paciente no mejora con otras formas de tratamiento médico y conductual y está por completo discapacitado. Un área para investigación futura quizá sea implantar un electrodo reversible que actúe por estímulos eléctricos en la misma región; Greenberg y colaboradores han revisado éste y otros métodos quirúrgicos contra las enfermedades mencionadas. Ellos aceptan que pocos estudios son adecuados;

también hay que descartar muchas de las series quirúrgicas mencionadas por ellos, ya que son anteriores a la época actual del uso de psicofármacos.

HISTERIA (ENFERMEDAD DE BRIQUET; TRASTORNO DE SOMATIZACIÓN)

La histeria es conocida desde la antigüedad, pero la primera descripción del síndrome (sobre bases algo inciertas) se atribuye al médico francés Briquet, en 1859. Más tarde, Charcot analizó algunas de sus manifestaciones, en particular su ángulo "teatral", aspecto que interesó a Freud y Janet. Charcot demostró que los síntomas pueden ser generados y aplacados por hipnosis (mesmerismo). Janet planteó que surgía un *estado de disociación* de la mente para explicar algunos signos como los trances y estados de *fuga*, término que reapareció en la psiquiatría moderna. Freud y sus pupilos concibieron los síntomas histéricos como un producto de los "mecanismos de defensa del ego", en el que la energía psíquica generada por los conflictos psíquicos inconscientes se convierte en síntomas físicos. Este último concepto se aceptó con amplitud, al punto en que el término *conversión* se incorporó a la nomenclatura de las neurosis, y los términos *síntomas de conversión* y *reacción de conversión* se igualaron con el de histeria. En opinión de los autores, el término *conversión* debe referirse sólo a ciertos síntomas inexplicables, como amnesia, parálisis, ceguera, afonía, etc., que simulan enfermedad neurológica. No consideran justificada la dicotomía —basada en una teoría psicodinámica sin comprobar— de un tipo de conversión distinto de un tipo disociativo, como se afirma en la clasificación del DSM. Nemiah, que en otros aspectos es partidario de la interpretación psicoanalítica, concuerda con esto. En opinión de los autores, el término *histeria* se reserva mejor para una *enfermedad* que casi se confina a las mujeres y que se distingue por edad de inicio, evolución natural y muchos síntomas y signos somáticos distintivos que incluyen de manera típica "síntomas de conversión", reacciones disociativas y estados de "personalidad múltiple".

En la neurología clínica el médico se enfrenta a dos tipos de histeria o signos neurológicos sin explicación posible en términos de enfermedad del sistema nervioso: 1) una enfermedad crónica que afecta sobre todo a niñas y mujeres, caracterizada por síntomas múltiples a menudo de inicio potente con anormalidades somáticas de la "histeria clásica" de la cual no se tiene alguna causa evidente; y 2) un cuadro predominantemente de varones, pero también de mujeres, con síntomas físicos o discapacidad inexplicable a fin de obtener una compensación, influir en un pleito legal o evitar deberes militares, la prisión u otras situaciones; este último cuadro recibe el nombre de *neurosis o histeria de compensación*, o *histeria con sociopatía*, en otras palabras, *simulación*.

Histeria clásica

Este trastorno es una neurosis de tipos, que corresponde a 1 a 2% de los internamientos en un servicio neurológico y a gran número de visitas en la consulta externa. Suele comenzar antes de los 20 o 25 años de edad, casi siempre en mujeres jóvenes, aunque a veces inicia antes de la pubertad. Una vez que se establece, el diagnóstico se mantiene sin cambios durante muchos años, pero los síntomas reaparecen de manera intermitente durante toda la vida adulta —incluso hasta la edad avanzada—, aunque cada vez con menos frecuencia. Sin duda existen casos de menos gravedad en los que los síntomas se producen sólo unas cuantas veces o quizá nada más una, del mismo modo que se observan formas leves de otras enfermedades. El paciente puede acudir a consulta por primera vez en la parte media de la vida o más tarde, y quizá los antecedentes no ofrezcan ninguna aclaración; sin embargo, la investigación cuidadosa casi siempre revela que las manifestaciones más tempranas de la enfermedad aparecieron antes de los 25 años.

También se descubren otros datos importantes al efectuar una investigación cuidadosa de los antecedentes personales durante la elaboración de la historia clínica. A menudo las actividades normales del paciente, incluso su educación, se interrumpieron por periodos de enfermedad indefinida en la infancia y la adolescencia. En el pasado se sospechaba de la fiebre reumática como una causa de esto; en la actualidad se sospecha de alguna enfermedad desconocida. En etapas ulteriores de la vida son frecuentes los problemas de ajuste laboral y matrimonial; en muchos casos es notable la elevada incidencia de incompatibilidad marital, separación y divorcio. La historia clínica del paciente se caracteriza por la referencia a síntomas que no concuerdan con los perfiles identificables de algunas enfermedades médicas y quirúrgicas. Para tales molestias se realizan innumerables formas de terapia, incluidas las operaciones quirúrgicas. En el pasado, en raras ocasiones el sujeto llegaba a la vida adulta sin haber sido operado —como mínimo una vez— del vientre, por lo común por dolor abdominal indeterminado, náuseas, vómitos persistentes o alguna molestia imprecisa del aparato genital de la mujer. Con frecuencia las indicaciones para los procedimientos quirúrgicos no están claras; es más, los mismos síntomas u otros recurrieron para complicar la convalecencia. Además, las biografías de estas personas están repletas de trastornos que se centran en las funciones menstrual, sexual y de procreación. Los periodos menstruales pueden ser dolorosamente postrantes, irregulares o excesivos. Es posible que el coito sea doloroso o desagradable. En otros casos los embarazos son difíciles; los vómitos usuales del primer trimestre quizá persistan durante todo el periodo gestacional, con pérdida de peso y postración; en otros casos el trabajo de parto es en extremo difícil y prolongado, y se dice que todas las complicaciones impredecibles ocurrieron durante el parto y después del mismo.

Por lo tanto, la histeria es un trastorno polisintomático que comprende todos los sistemas orgánicos. Los síntomas más frecuentes (todos de importancia estadística) identificados en un estudio comparativo realizado entre 50 casos inconfundibles de histeria femenina y un grupo testigo de 50 mujeres sanas incluyeron los siguientes: cefalea, visión borrosa, sensación de un nudo en la garganta, pérdida de la voz, disnea, palpitaciones, ataques de ansiedad, anorexia, náuseas y vómitos, dolor abdominal, alergias a los alimentos, dolor menstrual intenso, retención urinaria, indiferencia sexual, coito doloroso, parestesias, crisis de mareos, nerviosismo y proclividad al llanto.

La exploración del paciente histérico demuestra diversos hallazgos característicos, sobre todo en la esfera del estado mental. Se observa falta de precisión para relacionar los detalles de la enfermedad. Las preguntas en cuanto a la queja principal suelen desencadenar una respuesta vaga o la narración de una serie de incidentes o problemas que tienen poca o ninguna importancia para la pregunta. Suele haber defectos de la memoria (brechas amnésicas) mientras se elabora el interrogatorio: la paciente parece haber olvidado segmentos importantes de la historia, algunos de los cuales describió antes con claridad y forman parte de su expediente médico. La descripción de los síntomas puede ser dramática y exagerada y no concordar con los datos proporcionados por otros miembros de la familia. A menudo se observa una conducta casual: la paciente insiste en que todo en su vida está bastante normal y controlado cuando de hecho su registro médico presenta datos de conducta dramática y enfermedades inexplicables. Esa tranquilidad hacia una enfermedad turbulenta y lo que parecen signos físicos incapacitantes es tan frecuente que se considera como una característica importante de la histeria: *la bella indiferencia*. Por el contrario, otros pacientes están muy tensos y ansiosos e indican que presentan ataques francos de ansiedad, o dan la apariencia de estar a punto de realizar un acto y exigen atención constante. Las reacciones emocionales son superficiales y la persona olvida con

facilidad "escenas" que serían perturbadoras para los demás. Son frecuentes las referencias a abuso sexual en etapas tempranas de la vida pero a menudo resultan ser imaginarias; sin embargo, en opinión de los autores, un antecedente real de ese tipo tiene frecuencia suficiente para intervenir en la génesis de algunos casos (véase más adelante).

No se conocen signos patognomónicos. Algunos autores han comentado sobre el aspecto juvenil y desparpajado (seductor) de las pacientes, aunque no es un signo común en todas ellas. Puede haber dolor difuso e intenso al tacto en el abdomen pero sin otros signos de enfermedad de esa zona. Los llamados estigmas de la histeria, como anestesia corneal, ausencia del reflejo faríngeo, puntos dolorosos e hipersensibilidad sobre la piel cabelluda, el esternón, las mamas, las costillas inferiores y los ovarios, a menudo son sugeridos por el examinador y son muy inconstantes como para tener utilidad en el diagnóstico. La variación y el pleomorfismo de los signos físicos se limitan sólo por la capacidad de la paciente para producirlos mediante un esfuerzo voluntario. Por tanto, los síntomas y signos ajenos al control de la voluntad no pueden aceptarse como manifestaciones de histeria. A veces los signos físicos son imitación de los de otro miembro de la familia ("folie a deux") o desencadenados por un hecho difícil en la vida personal. Sin embargo, quizá ello no se identifique al practicar el primer examen.

Síndromes neurológicos especiales de origen histérico

Pueden surgir con regularidad algunos síndromes histéricos y todos los médicos pueden toparse con ellos. Casi todos son neurológicos y constituyen algunos de los problemas diagnósticos más desconcertantes en la medicina.

Dolor histérico Puede afectar cualquier parte del cuerpo; los más frecuentes y problemáticos son cefalea generalizada o localizada, "dolor facial atípico", dolor abdominal vago y dorsalgia crónica con camptocornia. En muchos de esos casos la respuesta a los analgésicos es extraordinaria y algunos pacientes se vuelven adictos a ellos. La paciente histérica puede responder a un placebo como si fuera un fármaco potente, pero debe señalarse que éste es un medio poco confiable para distinguir entre el dolor histérico y el de otras enfermedades. Un error aún más importante consiste en confundir el dolor de la osteomielitis, el carcinoma metastásico o el tumor cerebral —antes que otros síntomas se desarrollen— con una manifestación de histeria. Las características diagnósticas de utilidad del dolor histérico son varias: 1) incapacidad del paciente para elaborar una descripción clara y concisa del dolor; 2) localización del dolor que no se ajusta al patrón doloroso en los síndromes médicos familiares; 3) expresiones dramáticas de su intensidad (se expresan metáforas exageradas: "como si me clavaran un gran cuchillo") y sus efectos en el cuerpo ("como si me arrancaran la pierna"); 4) su persistencia continua o intermitente durante periodos prolongados; 5) la adopción de actitudes y posturas extrañas, y, lo que es más importante, 6) la coexistencia de otros aspectos clínicos o ataques previos de naturaleza histérica.

Vómitos histéricos A menudo se combinan con dolor e hipersensibilidad en la parte baja del abdomen y dan por resultado apendicectomías y remoción de órganos pélvicos innecesarios en niñas adolescentes y mujeres jóvenes. Con frecuencia los vómitos se producen después de una comida y dejan a la paciente hambrienta y lista para comer otra vez; las circunstancias desagradables pueden inducirlos. Algunas de estas pacientes pueden vomitar a voluntad al regurgitar los alimentos desde el estómago como si fueran rumiantes. Es posible que los vómitos persistan durante semanas sin que se encuentre la causa. En otros casos ocurre pérdida de peso, pero rara vez al grado esperado. Como ya se señaló, los vómitos usuales del primer trimestre del embarazo pueden proseguir durante los nueve meses y a veces el embarazo se interrumpe a causa de ellos. La anorexia puede ser un síntoma notable y debe distinguirse de la anorexia nerviosa, otra enfermedad de las mujeres jóvenes (pág. 1304).

Convulsiones, trances y fugas histéricas Estos trastornos parecen ser menos frecuentes que en los días de Charcot, cuando con frecuencia el gran ataque de histeria (*la grande attaque d'hysterie*) se exponía ante las audiencias médicas. No obstante, tales ataques ocurren y deben distinguirse de las convulsiones corticales cerebrales y la catalepsia. Presenciar un ataque es de gran ayuda para el diagnóstico. Algunos datos típicos del ataque histérico son: falta de aura, llanto inicial, caídas sin daño e incontinencia; presencia de movimientos peculiares como gesticulaciones, retorcimientos y agitación de las extremidades, movimientos de la cabeza de un lado a otro y resistencia a quienes ofrecen ayuda; retención del conocimiento durante la convulsión motora que abarca los dos lados del cuerpo, duración prolongada del estado convulsivo, terminación repentina de éste mediante estimulación sensitiva, falta de confusión posíctica y falla en el aumento en la producción de cinasa de creatina y prolactina. En ocasiones la hiperventilación inicia un ataque y por tanto es una maniobra diagnóstica de utilidad. Tanto la epilepsia —en particular del tipo del lóbulo frontal— como la histeria pueden presentarse en el mismo paciente, combinación que genera dificultades diagnósticas.

Los trances o fugas histéricos, en los que el paciente vaga durante horas o días y efectúa actos complejos, pueden simular epilepsia del lóbulo temporal o cualquiera de los trastornos que producen psicosis confusional o estupor. En estos casos el aspecto más confiable para la diferenciación es observar a la persona; si es histérica, tiende a manifestar cierto grado de alerta y de respuesta rápida que no se observa en las convulsiones del lóbulo temporal o en los estados de confusión. Después de la crisis, la entrevista con el paciente bajo la influencia de hipnosis, sugestión firme o midazolam o amobarbital, a menudo extrae recuerdos de lo que ocurrió durante la crisis. Esto ayuda a descartar la posibilidad de fuga epiléptica.

Parálisis, marcha, pérdida sensorial y temblores histéricos Las parálisis histéricas pueden abarcar un brazo, una pierna, un lado del cuerpo o ambas piernas. Si la extremidad afectada puede moverse de algún modo, la acción muscular es débil y trémula. Los movimientos suelen ser lentos, tentativos y mal sostenidos; con frecuencia puede demostrarse que la fuerza del movimiento voluntario es proporcional a la resistencia que el examinador opone, lo que le imparte un carácter de "cedencia" (pág. 52). El médico detecta por palpación la contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas al sostener el miembro fijo y no cuando el enfermo ejerce fuerza contra el explorador, y cuando la fuerza cesa repentinamente, no hay un fenómeno de "rebote" como ocurre en condiciones normales. Se han establecido otros indicadores que demuestran incongruencias con los principios fisiológicos normales y la falta de colaboración voluntaria. Los datos anteriores son estudiados en mayor detalle en los artículos de Stone, Zeman y Sharpe. Estas discrepancias se ponen de manifiesto al someter a prueba un movimiento agonista, antagonista o fijador mientras el paciente se concentra en un esfuerzo con otro grupo de músculos (p. ej., signo de Hoover, véase pág. 52). El tono muscular en las extremidades afectadas suele ser normal, pero en ocasiones se encuentra rigidez. La supuesta falta de esfuerzos y la obediencia completa a las solicitudes del examinador durante las pruebas, aunque frecuente en los pacientes histéricos, no se confina a ellos; estos datos también son frecuentes durante la exploración de los pacientes sugestionables pero no histéricos que sufren una enfermedad neurológica.

A veces les resulta imposible caminar y estar de pie (astasia-abasia), o la marcha puede ser anormal con "colapso" de las extre-

midades, de modo que la persona queda casi en posición de cuclillas o hay una marcha "de patinaje" en que el pie es desplazado más adelante del cuerpo; es posible reconocer con facilidad otros tipos de marcha que son incongruentes con las características del sistema nervioso enfermo (pág. 107). Debilidad y equilibrio deficientes son elementos combinados en las formas tanto cuadriparética como hemiparética. En la serie de Keane de 60 casos de marcha histérica, las formas hemiparética o monocrural fueron dos veces más frecuentes que la cuadriparética. Es difícil describir el trastorno de la marcha a causa de su variabilidad. Las caídas repentinas sin movimientos protectores voluntarios y la falta de consistencia del equilibrio son datos útiles. En el capítulo 7 se exponen otros signos que también comprenden trastornos de la marcha. Por supuesto, la dificultad para caminar o mover las piernas cuando se está sentado no es peculiar y única de la histeria; también se observa en la apraxia del lóbulo frontal y en la ataxia de las lesiones cerebelosas de la línea media y en la hidrocefalia. En los casos más notables y recalcitrantes, conservar las extremidades dentro de una postura rígida o distónica por largo tiempo puede originar un estado de invalidez total (inmovilidad) con seudocontracturas en flexión intensa de las extremidades inferiores. Los autores atendieron un paciente con tales características cuya enfermedad duró 18 años. Por lo común, los reflejos tendinosos son normales y es posible estudiarlos, pero con la rigidez y las contracturas histéricas a veces quedan suprimidos los reflejos abdominales y plantares.

La anestesia o la hiperestesia casi siempre surgen de manera inesperada durante el examen médico. Rara vez el paciente presenta de modo espontáneo hipoestesia, aunque en los histéricos a veces se reportan "sensibilidad" y parestesias. La hipoestesia puede afectar una o más extremidades por debajo de una línea de demarcación (distribución en media y guante) o la mitad del cuerpo; a veces desaparece el sentido de vibración justo en la mitad del cráneo (estudio por el cual se inclinan los médicos para demostrar hemianestesia histérica). En ese lado del cuerpo puede haber ataque de los sentidos como tacto, dolor, gusto, olfato, visión y audición, lo cual es anatómicamente imposible a partir de una lesión simple. Otros aspectos se exponen en el capítulo 9.

Para Stone y colaboradores, es probable que la noción de que las parálisis histéricas y los déficit sensitivos son más comunes en el lado izquierdo sea incorrecta.

En la página 84 se describen las características del temblor histérico; se debe insistir en que el temblor puede cesar si la persona se distrae, por ejemplo, con perfiles complejos de movimientos de dedos en el lado contrario al temblor (como tocar los dedos cuarto, segundo y quinto de la mano en sucesión rápida), la fijación de los ojos en un nuevo blanco o caminar sobre el borde externo de los talones. La capacidad del explorador para "identificar" el temblor en porciones proximales distales de la extremidad, al sostener e inmovilizar otras zonas, es un dato muy característico. Asimismo, un signo confiable es el empeoramiento del temblor con las cargas que se observaría al colocar un objeto pesado en la mano del enfermo (con esta maniobra se aplacan muchos de los temblores de los ganglios basales y el cerebelo).

Ceguera histérica (pág. 219) Este suceso calamitoso puede afectar uno o ambos ojos y acoplarse con hemiparesia o aparecer solo. Los síntomas suelen desarrollarse de manera repentina, a menudo después de un altercado u otro suceso cargado de emoción. El paciente mira en línea recta hacia adelante, con suavidad, cuando no se le trastorna, pero puede experimentar bizquera o mover la cabeza como si se esforzara por ver cuando se le pide que observe un objeto. Algunas de estas personas pueden reducir el parpadeo reflejo en respuesta a una amenaza visual, pero la enfermera que observa al paciente tomar una taza o el teléfono se percata de la naturaleza psíquica del problema. La preservación de la visión se confirma por la manifestación de reflejos pupilares normales y nistagmo optocinético, aunque a veces algunos pacientes también aprenden a suprimir esa respuesta. El espejo que se pasa con lentitud frente a la zona central de la visión suele captar los movimientos oculares. Exploradores diversos se inclinan por maniobras similares. La presencia de respuestas visuales evocadas confirma que las conexiones retinooccipitales están intactas. El paciente expresa poca preocupación por su trastorno, que suele ser de corta duración. Las consideraciones diagnósticas principales son ceguera cortical y variantes del síndrome de Balint (págs. 404 y 406) por infartos biooccipitales.

El *espasmo de convergencia*, que ocurre como un fenómeno aislado, casi siempre es de naturaleza histérica (pág. 226).

Otro fenómeno relacionado es la *autoadministración de gotas oftálmicas midriáticas*. El paciente llega a la sala de urgencias con quejas de reducción de la visión (esperada) o cefalea y afirma que tiene un tumor intracraneal. Quizá esa conducta sea más sociópata (de simulación) que histérica.

Amnesia histérica Los pacientes que llegan al hospital en estado de demencia, sin conocer su propia identidad, suelen ser mujeres histéricas o varones sociópatas que participaron en un delito. Por lo general, después de unas cuantas horas o algunos días divulgan la historia de su vida si se les anima. Los pacientes epilépticos o las víctimas de conmoción cerebral, amnesia global transitoria o psicosis confusional aguda no llegan al hospital en busca de ayuda para establecer su identidad. Es más, en ningún otro trastorno se observa pérdida de la memoria de todas las experiencias previas de la vida en pacientes que por lo demás se comportan según la norma.

En el *síndrome de Ganser* (amnesia, trastorno del conocimiento y alucinaciones) los pacientes pretenden haber perdido la memoria o haberse vuelto locos. Actúan de modo absurdo, según creen que lo haría una persona que perdió la razón, y ofrecen una respuesta sin sentido o sólo aproximada a cada pregunta que se les plantea (dicen que es azul el color rojo, o que la suma de dos y dos es cinco).

Histeria en varones (neurosis de compensación en varones y mujeres)

Como se señaló antes, los síntomas histéricos también ocurren en los varones, más a menudo en los que tratan de evitar las dificultades legales o el servicio militar, o que intentan obtener compensaciones por incapacidad, pensiones de veteranos o, con más frecuencia, después de un trauma. También los sociópatas pueden presentarse con este tipo de enfermedad. A menos que pueda identificarse un factor de esa clase, el diagnóstico de histeria en el varón debe establecerse con precaución. En la neurosis de compensación, como en la forma clásica de la histeria, a menudo se observan muchos síntomas, varios de ellos idénticos a los señalados para la histeria femenina. En otros casos el paciente puede ser monosintomático (p. ej. sufre "convulsiones"), y los síntomas, en particular el dolor crónico, pueden confinarse al cuello, cabeza, brazo o parte baja de la espalda. La descripción de los síntomas tiende a ser lenta y circunstancial, y el paciente no ofrece los detalles necesarios para el diagnóstico. Por lo general, el interrogatorio simple permite descubrir que el paciente obtendrá una ganancia tangible gracias a la enfermedad, la cual suele tomar la forma de una compensación monetaria que incluso llega a ser menor de lo que el paciente gana en el trabajo. Muchos de estos sujetos se hallan enfrascados en litigios cuando se les ve por primera vez. Otra característica interesante es la frecuencia con la que el individuo expresa insatisfacción extrema con la atención médica que recibe, por lo que a menudo se muestra hostil hacia los médicos y las enfermeras. Muchos de estos pacientes se sometieron antes a un número excesivo de hospitalizaciones y alegan que fueron víctimas de una serie de errores en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. La mayoría de estos individuos puede ser simuladora.

Las mujeres que sufren lesiones en el trabajo o accidentes automovilísticos pueden manifestar los mismos síntomas y signos de neurosis de compensación que los varones, pero en la experiencia de los autores eso es poco frecuente.

Etiología y patogénesis Resulta imposible afirmar o rechazar la teoría psicoanalítica, que sostiene que tanto los síntomas de conversión como los disociativos se basan en mecanismos psicodinámicos particulares. A los autores, a pesar de algunas dudas del "recuerdo" prefabricado, les impresiona la elevada cifra de abuso sexual infantil reportada por mujeres con casos monosintomáticos profundos de histeria o de fuga; ello concuerda en cierto grado con los criterios psicoanalíticos, pero no son válidos en la histeria clásica. Es probable que los factores sociológicos y educacionales sean importantes, puesto que en general se acepta que, como grupo, las mujeres histéricas son menos inteligentes y con nivel educativo más bajo que las no histéricas. También debe considerarse una causa genética. Los estudios de familias descubren que cerca de 20% de los parientes de primer grado de las mujeres histéricas tiene la misma enfermedad, una incidencia 10 veces mayor que la observada en la población general. Esto se inclina en favor de que la histeria es una enfermedad y no sólo el afloramiento de un trastorno básico de la personalidad (véase Goodwin y Guze).

Es motivo de un debate irresoluble el origen consciente o inconsciente de los síntomas de conversión. Babinski los atribuyó a hipersugestionabilidad; de hecho, definió la histeria como una enfermedad cuyos síntomas pueden inducirse (y eliminarse) mediante sugestión. Se cuenta con evidencias convincentes en favor de esa idea puesto que la mayoría de los pacientes puede ser hipnotizada con facilidad y sus síntomas se eliminan por un tiempo mediante ese procedimiento o mediante una entrevista y exploración bajo la influencia del midazolam. Los autores conceden gran importancia a la hipersugestibilidad, en concordancia con estudios antiguos que insisten en la susceptibilidad extraordinaria de estos pacientes a la sugestión y la hipnosis. Al respecto, resultan interesantes las observaciones de los estudiantes de Charcot en el sentido de que los síntomas de los pacientes desaparecían cuando Charcot no estaba presente.

Es posible tener alguna idea de los estudios de imagen funcional realizados en parálisis histérica (cap. 3). En términos generales, queda suprimida la corteza prefrontal contralateral cuando el individuo histérico intenta mover un miembro; ello dio pie a que Spence y colaboradores "decidieran" no mover la extremidad en intento activo. Sin embargo, el perfil de activación fue muy diferente del observado en voluntarios que fingieron parálisis y que no mostraron dicha actividad prefrontal menor.

Como señalaron Carothers y Guze y colaboradores, histeria y sociopatía son trastornos que guardan una estrecha relación. La histeria es una enfermedad de mujeres, y la sociopatía, sobre todo de varones; como afirmaron una vez más Cloninger y colaboradores, pueden constituir expresiones de una sola variable subyacente. Esta relación encuentra apoyo en los estudios familiares. Los parientes varones de primer grado de mujeres histéricas tienen una incidencia incrementada de sociopatía y alcoholismo; entre las mujeres parientes de primer grado de los delincuentes varones convictos se observa aumento de la prevalencia de histeria. Es más, los interrogatorios cuidadosos de niñas sociópatas revelan que muchas de ellas desarrollan el síndrome completo de histeria. De acuerdo con Cloninger y Guze, a menudo las mujeres delincuentes presentan un cuadro mixto de histeria y sociopatía.

Diagnóstico En la mayoría de los casos puede ser preciso si se obtienen o presentan los siguientes datos: edad característica de inicio; interrogatorio longitudinal de las quejas recurrentes múltiples (como se señaló antes); actitudes del paciente y forma en que se presentan sus síntomas; incongruencia del afecto y el estado clínico; discrepancias entre el déficit neurológico y los signos en la exploración; imposibilidad de explicar los signos del paciente con bases anatómicas o fisiológicas, y ausencia de síntomas o signos de otras enfermedades médicas y quirúrgicas. Se han reportado estudios elaborados para mostrar el funcionamiento normal de una extremidad, la visión o la marcha.

Se advierten muchos puntos comunes entre la histeria y otras enfermedades médicas y neurológicas. Se sabe de innumerables estudios en que los sujetos fueron vigilados por años después de que los médicos generales diagnosticaron histeria. Se supo que incluso 33% de ellos (menos en muchas series) al final presentaron un "trastorno orgánico" que en retrospectiva explicaba los síntomas iniciales (Couprie y col.). Ello demuestra que a menudo el diagnóstico clínico original de histeria está equivocado. Cuando los criterios diagnósticos en estos casos se analizan de cerca, con frecuencia se hace evidente que el diagnóstico se efectúa sólo mediante el "método de discrepancia" —es decir, los síntomas o signos del paciente no se consideran manifestaciones dignas de crédito de la enfermedad con base en la experiencia clínica del examinador. Desde luego, esto implica que el examinador tiene amplia experiencia; por el contrario, para el novicio muchos síndromes resultan desconocidos o incomprensibles.

Sin embargo, cuando el diagnóstico se basa en la totalidad del cuadro clínico, y no en el método de "discrepancia", puede ser muy preciso. El médico puede tener la tranquilidad de que en los estudios de vigilancia de individuos con el llamado trastorno de conversión (haciendo caso omiso de las seudoconvulsiones), prácticamente ninguno terminó por mostrar una lesión neurológica que en retrospectiva estuviese vinculada con el episodio inicial, como ocurrió en el estudio de Stone y colaboradores. Un dato interesante es que en la serie citada, muchos enfermos mostraron discapacidad funcional persistente que nació de sus síntomas de conversión, incluso 10 años después.

Las llamadas pruebas de proyección (pruebas de Rorschach y apercepción temática), que durante cierto tiempo pusieron muy en boga los psiquiatras dinámicos, no son útiles para el diagnóstico y en la actualidad se emplean muy poco. La presencia de sugestionabilidad extrema y la tendencia a dramatizar los síntomas, a juzgar por una parte del Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota y otras pruebas psicométricas, contribuyen a establecer el diagnóstico pero no son patognomónicos de la enfermedad; estos rasgos aparecen bajo ciertas condiciones en individuos que nunca desarrollan histeria.

Por último, hay que insistir de nuevo en que las crisis aisladas de paresia histérica, ceguera y anestesia, son muy frecuentes en la práctica neurológica y no anticipan algún trastorno histérico crónico. Lo mismo cabe decir de signos neurológicos transitorios mostrados durante la exploración, que pertenecen más bien a la hipoestesia inusual o cambiante o a debilidad asténica de una extremidad.

Tratamiento de la histeria

Puede considerarse desde dos puntos de vista: la corrección del defecto de personalidad básico de larga duración y el alivio de los síntomas físicos recién adquiridos. Es poco o nada lo que puede hacerse en el primer caso. Los psicoanalistas intentan modificar el defecto de la personalidad mediante reeducación a largo plazo, pero sus resultados no están disponibles y no se cuenta con estudios de control de los pocos informes de buenos resultados terapéuticos. Muchos psiquiatras se inclinan a considerar a la mujer histérica con antecedentes de toda su vida de mala salud como una persona que tiene un trastorno grave de la personalidad, es decir, sociopatía. En otros casos menos graves, en especial en los que los síntomas histéricos aparecen bajo la presión de una crisis de primera importancia, la psicoterapia explicatoria y de apoyo parece ser de utilidad y los pacientes son capaces de retomar sus actividades en sociedad.

Los síntomas agudos pueden ser mitigados por persuasión y demostración. Una táctica es tratar a la persona como si hubiera te-

nido una enfermedad y ahora cursa la fase de recuperación. Cuanto más próximo a la aparición de los síntomas se tome tal medida, mayores posibilidades de alivio. A veces una maniobra particular puede "frenar" un síntoma aislado como la hemiparesia o el temblor, y tal demostración basta para comenzar la recuperación. En los pacientes inmovilizados (en cama) por largo tiempo se deben emprender fuertes medidas para la recuperación de la movilidad y reincorporación a las actividades normales. Las neurosis de compensación y litigio son muy difíciles de tratar y suele ser necesario conceder al paciente su reclamación ("la cataplasma de billetes") antes de que los síntomas desaparezcan.

Se han sugerido algunas estrategias para el momento en que se comenta con el paciente su cuadro sintomático. En un extremo está la estrategia de confrontación, en la que el médico opina que los síntomas son de origen psicológico y por lo tanto "imaginarios". Desde el punto de vista de los autores, se trata de un enfoque contraproducente porque siempre desencadena la ira del paciente y eso no es útil para conseguir la mejoría clínica. En el otro extremo, el médico puede ignorar por completo la situación, enfoque que tampoco es productivo. Los autores prefieren preguntar si los síntomas son en algún modo consecuencia de estrés o de una experiencia perturbadora reciente. En ocasiones preguntan, en un entorno íntimo, si de niño fue víctima de abuso sexual y a menudo las respuestas han sido afirmativas, información que luego confirman el cónyuge o un hermano. En seguida se busca tranquilizar verbalmente al paciente —de manera firme pero acrítica— de que no padece alguna enfermedad grave. A los autores les ha sido útil enumerar las enfermedades que han sido descartadas por exploración y estudios: tumor del cerebro, apoplejía (accidente cerebrovascular), esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y otras. Esta medida hace que el paciente reconozca que alguna de las enfermedades le preocupaba. Se recomienda que después el médico comente, sin utilizar términos psicológicos, que en ocasiones el cerebro adopta algunos patrones de conducta que no reflejan daño estructural y que tales patrones pueden ser "desaprendidos" con fisioterapia y tiempo (como se describió antes).

No es motivo de sorpresa la gran variación que existe en las respuestas de cada paciente a las conversaciones. Para un grupo de pacientes eso no parece importar y manifiestan alivio ante la expresión de interés y explicación verbal de que no existe una enfermedad peligrosa como base del problema; estos sujetos pueden ser enviados al fisioterapeuta y evolucionarán satisfactoriamente en un plazo breve. En cambio, otro grupo muestra indignación y no regresará a consulta; otros más inclusive intentarán evadir el pago de la consulta. Algunos objetan la explicación del médico según sus propios criterios —a menudo basados en búsquedas en la red electrónica y consultas con personas que tienen la misma enfermedad— y atribuyen el problema a la enfermedad de Lyme o una infección vírica crónica, toxinas del ambiente, alergias, entre otros. Algunos de estos casos tienen el aspecto de un "delirio". Todo lo que el médico puede hacer es mostrarse dispuesto a atender y explorar de nuevo al paciente después de varios meses; para muchos de estos sujetos la palabra "curación" no tiene significado ni importancia alguna, por lo que hay gran posibilidad de que acudan a muchos médicos.

Como se dijo antes, hay que emplear la persuasión y emitir sugerencias. Por ejemplo, hay que alentar al paciente en repetidas ocasiones y señalarle que mejora, así como pedirle que reanude sus actividades u otras tareas y participe en las actividades de la vida diaria. Es importante que no reciba fármacos. Los autores han obtenido algunos de sus mejores resultados cuando explican que los síntomas neurológicos son parte de un cuadro de debilidad "general" que puede ser corregida mediante fisioterapia y otros tratamientos. Una vez que desaparece el trastorno neurológico, en ocasiones resulta útil indicar algunas medidas para evitar que reaparezca. También es útil brindar algunas explicaciones a los parientes más cercanos. Se recomienda emprender un régimen de fisioterapia, en el cual se sugiere recurrir a un terapeuta y fijar metas sencillas. Como con cualquier otro paciente, también se debe evaluar si existe alguna enfermedad subyacente, a fin de identificar una enfermedad médica o quirúrgica que pueda afectar a la persona histérica.

Los autores han valorado los buenos resultados que ese programa puede tener a largo plazo. Es relativamente fácil erradicar algún síntoma histérico de aparición reciente, pero la verdadera "prueba" de un tratamiento exitoso ocurre cuando la persona se reincorpora de manera satisfactoria a la familia y a la sociedad, y realiza con eficacia actividades de la vida diaria sin adicciones ni tratamientos médicos o quirúrgicos. Los estimados de la recidiva de síntomas histéricos varían de 12 a 80%. En la serie señalada por Gatfield y Guze y por Merskey, la cifra de reaparición de síntomas somáticos de tipos similares o de otra índole fue igual a la de la sociopatía. Los autores han atendido casos de histeria monosintomática (paraparesia, marcha normal, distonía invalidante) que, sin importar el tratamiento y a pesar de éste, se mantuvieron sin mejoría durante muchos años. En párrafos anteriores se indicó el pronóstico insatisfactorio que a largo plazo tienen los síntomas establecidos. En estos casos, un signo de mal pronóstico es el empleo de una silla de ruedas durante varios días.

Hipocondriasis

Hipocondriasis es la preocupación mórbida por las funciones corporales o los signos y las sensaciones físicas, que resulta en miedo a contraer una enfermedad grave o convicción de que se la padece. Las características distintivas de este trastorno son fracaso de las exploraciones repetidas para identificar una base física para los síntomas e imposibilidad de tranquilizar al paciente (para modificar los síntomas o la idea de enfermedad). Se estima que 85% de las hipocondriasis es secundario a otros trastornos mentales, sobre todo depresión, pero también esquizofrenia y neurosis. Sin embargo, en cerca de 15% de los casos no parece haber una enfermedad relacionada (*hipocondriasis primaria*). En esta última categoría se encuentra la mayoría de los pacientes de las clínicas de consulta externa, que pasan de un especialista a otro y dejan perplejos e inquietos a los médicos porque sus síntomas desafían tanto el diagnóstico satisfactorio como la curación. Estas personas, a menudo referidas por el personal médico de esas clínicas como "tullidas", rara vez se benefician con el tratamiento convencional.

Los médicos se enfrentan a casos de adultos jóvenes que acuden por primera vez con una idea somática fija de que muestran un síntoma peculiar (como lengua hinchada, maxilar inferior desalineado o úlceras en el pene) cuando en realidad se trata de hipocondriasis o quizá más bien de una actitud delirante porque en realidad no existen anormalidades. El aspecto nocivo de la enfermedad en cuestión es persistencia del síntoma y discapacidad durante años incluso después de que todos los estudios fueron negativos. Es probable que esas personas deban ser tratadas como esquizofrénicas, como es muy probable que algunas de ellas lo sean. La atención de los sujetos con afección menos grave pero con una idea muy fija de enfermedad de Lyme o "alergias" ambientales depende del contexto, pero los resultados son casi tan insatisfactorios como en el caso de los peores pacientes hipocondriacos.

El tratamiento de la hipocondriasis primaria es difícil o hasta imposible, salvo que el médico no olvide la personalidad del sujeto y los objetivos terapéuticos. Por diversas razones, el criterio psicodinámico sugiere que estos pacientes necesitan de sus síntomas, de manera que para ellos es inconcebible el concepto común de "cura". La presencia de los síntomas brinda el contexto para una relación con el médico. Es la continuación de tal relación la que a menudo permite el único contacto humano confiable en la vida del paciente y es la motivación de algunos sujetos hipocondriacos. El mejor tratamiento queda en manos de un médico general capaz de percatarse de que los pacientes no necesariamente quieren o esperan la curación y que están contentos con "ganancias" pequeñas, y que busque evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.

SOCIOPATÍAS

Personalidad antisocial (sociopatía)

De todos los tipos de personalidad anormal que se señalan en el cuadro 56-1, la antisocial es la mejor definida y la que tiene más probabilidad de causar problemas en la familia y la comunidad. Se ha definido (en el DSM-III) como un estado en el que el individuo "*está siempre en problemas, sin sacar provecho de la experiencia o el castigo, incapaz de establecer relaciones cordiales con los familiares o los amigos, o de conservar la lealtad a cualquier persona, grupo o código. Es probable que sea superficial, duro y hedonista, y muestre inmadurez emocional notable con ausencia de sentido de responsabilidad, falta de juicio sensato y capacidad para razonar su conducta de modo que parezca justificada y razonable*".

Desde que en 1835 Prichard describiera por primera vez este trastorno bajo el término *insanidad moral*, se han realizado muchos intentos por definirlo con precisión y evitar su empleo como comodín. En el cambio del siglo XIX al XX, Koch creó el término *inferioridad psicopática*, que implica una desviación de la personalidad determinada constitucionalmente. Más tarde el término *personalidad psicopática* se hizo de uso común; algunos autores emplearon ese término de manera indiscriminada para abarcar todas las formas de personalidad desviada. Más adelante se utilizó en un sentido más restringido para definir un subgrupo de psicopatías antisociales o agresivas (*trastorno antisocial de la personalidad*, DSM-IV). Aubrey Lewis realizó una descripción lúcida de la historia del concepto de sociopatía. Desde luego, el mejor estudio moderno de la sociopatía es el de LN Robins, basado en la vigilancia durante 30 años de 524 casos de una clínica de orientación infantil y 100 testigos. Otras investigaciones sobresalientes son las de Cleckley, McCord y McCord y Guze y colaboradores, quienes estudiaron la enfermedad psiquiátrica en un gran número de delincuentes y sus parientes en primer grado. Las descripciones que siguen y la cita que se mencionó antes se obtuvieron sobre todo de esos escritos y los de Reid.

Descripción clínica El cuadro mencionado, a diferencia de la mayor parte de los trastornos psiquiátricos, se manifiesta entre los 12 y 15 años y a menudo antes. Las manifestaciones de conducta sociopática en niños y adultos tienen una frecuencia 5 a 10 veces mayor en varones que en mujeres. En esencia, consiste en conducta desviada por impulsos a crear problemas en todas las actividades. Estos sujetos rompen las reglas impuestas por la familia, la escuela, la religión y la sociedad. Al parecer, el sociópata actúa por impulso, pero después de cometer un acto antisocial no muestra remordimientos. Las actividades antisociales más frecuentes son robo, incorregibilidad, vagancia, fugas nocturnas, asociación con sujetos indeseables, demora para regresar al hogar en la noche, relaciones sexuales sin distinción, peleas repetidas, rebeldía e impulsividad, mentir sin motivo alguno, vandalismo, abuso de sustancias y alcohol, y al final incapacidad para trabajar en forma constante o para conservar un trabajo. Según varios autores, entre

Cuadro 56-1
Trastornos de la personalidad

TIPO[a]	CARACTERÍSTICAS
Paranoide (16)	Desconfianza crónica, suspicacia, inclinación al pleito; hipersensibilidad, celos, envidia; falta de introspección o de humor; tendencia al reproche; megalomanía, y autoritarismo
Ciclotímico (3)	Crisis recurrentes de depresión (baja energía, pesimismo, desamparo, desesperación) y elación (mucha energía, ambición, entusiasmo, optimismo) que las circunstancias no explican con facilidad
Esquizoide (30)	Aislamiento, retraimiento, reservas; malestar en las relaciones; a menudo, excentricidad y falta de energía; pocos amigos, desprendimiento de las cosas anheladas; incapacidad para expresar ideas y sentimientos, en especial la ira
Explosivo (4)	Crisis de ira y agresividad que no concuerdan con la personalidad usual, a menudo en respuesta a provocaciones menores; sentido de pérdida del control seguido de arrepentimiento
Obsesivo-compulsivo (anancástico) (21)	Preocupaciones crónicas por los estándares establecidos; preocupación excesiva por la imagen propia; tensión en las relaciones que resulta en aislamiento; incapacidad para relajarse e inhibiciones excesivas; meticulosidad extrema, consciente y perfeccionista; predisposición a la depresión y la neurosis obsesivo-compulsiva
Histérico (103)	Inmadurez, conducta histriónica, excitabilidad, inestabilidad emocional, sexualización de las relaciones, poca tolerancia a las frustraciones y lazos interpersonales superficiales; dependencia
Asténico (1)	Debilidad crónica, fatiga fácil, sensación de vulnerabilidad, hipersensibilidad a las situaciones que ponen a prueba la resistencia física y emocional, pocas ambiciones o agresividad; nivel energético bajo, anhedonia
Pasivo agresivo (78)	Conducta obstructiva, terquedad, errores u omisiones intencionales; intolerancia a la autoridad con lucha por el control, que a menudo crea dificultades en los centros médicos; externalización de los conflictos y atribución de la culpa a otros por los sucesos indeseables
Inadecuado (17)	Incapacidad crónica para satisfacer las demandas ordinarias de la vida en ausencia de retraso mental; dependencia grave de otras personas; tendencia al internamiento en una institución o a volverse dependiente de las instituciones
Antisocial (32)	Conducta no socializada o antisocial en conflicto con la sociedad; egoísmo, dureza, impulsividad, falta de lealtad y pocos remordimientos; baja tolerancia a las frustraciones, tendencia a culpar a otros; antecedentes prolongados de dificultades interpersonales y sociales, así como de arrestos policiacos
Pasivo dependiente (30)	Falta de confianza en sí mismo, indecisión, tendencia a aferrarse a otras personas y a buscar la ayuda de ellas
Inmaduro (12)	Respuestas ineficaces a las demandas sociales, psicológicas y físicas; falta de energía, adaptación deficiente a las situaciones ordinarias; se dice que el individuo es un "perdedor"
No especificado (14)	

[a] Las cifras entre paréntesis representan el número de diagnósticos de cada trastorno de un total de 361 pacientes con diagnóstico de trastorno de la personalidad en el servicio de psiquiatría de la *University of Iowa* (Winokur y Crowe).

los rasgos tempranos frecuentes están piromanía y crueldad con animales. En el estudio de Robins, realizado en niños y adolescentes que tuvieron 10 o más síntomas antisociales, 43% de ellos fue calificado como sociópata en la vida adulta. Si sólo ocho o nueve de estos rasgos estaban presentes, 29% se clasificó así; con sólo seis o siete, 25%, y con tres a cinco, apenas 15% de los casos. A la inversa, no se observó ningún sociópata adulto aislado que no hubiera mostrado síntomas antisociales durante una etapa temprana de su vida. Resulta de interés que otros problemas de la infancia y la adolescencia —como enuresis, aspecto desaseado, sonambulismo, irritabilidad, mordedura de uñas, hipersensibilidad, malos hábitos de alimentación, nerviosismo, aislamiento personal, infelicidad, tics y miedos— no permitieron pronosticar sociopatía del adulto. Ninguno de los pacientes de Robins presentaba retardo mental.

Al mismo tiempo, debe hacerse notar que más de la mitad de los niños incluidos en el estudio de Robins (incluso con 10 o más manifestaciones antisociales) perdieron la mayor parte de sus rasgos sociópatas al llegar a la edad adulta. Sin embargo, ello no significa que permanecieran normales desde el punto de vista psiquiátrico. La gran mayoría de los que no se volvieron sociópatas al llegar a la edad adulta desarrolló otras enfermedades psiquiátricas, en particular adicción al alcohol. Sólo un número razonable (la tercera parte) del grupo de niños con menos de tres síntomas antisociales se conservó bien durante la vida adulta. Como la conducta sociópata en niños puede terminar de manera espontánea o evolucionar hasta convertirse en otros trastornos, se aconseja (en el DSM-IV) que el diagnóstico de personalidad antisocial se reserve para los adultos; el mismo patrón de conducta en niños se designa como *trastorno de la conducta*.

Otro aspecto interesante es el hallazgo de Robins de que los sociópatas muestran incidencia elevada de síntomas de "conversión" (que para nosotros sería "simulación", véase adelante) así como síntomas depresivos y ansiedad, y que los síntomas neuróticos guardan proporción con los sociópatas, es decir, cuanto mayor sea el número de manifestaciones antisociales, mayor el de síntomas neuróticos o más intensa la discapacidad que generan. En las mujeres con comportamiento sociópata se observa una elevada incidencia de manifestaciones histéricas, prueba de que en ellas la histeria pudiera ser el equivalente de la sociopatía de varones. En la serie de Robins, la búsqueda de pruebas de encefalitis —que en el pasado se consideraba como el fundamento de la sociopatía— no aportó datos útiles ni hubo pruebas de daño encefálico o de otro tipo.

Las anormalidades electroencefalográficas (EEG) son más frecuentes en delincuentes y sociópatas que en la población general, y asumen la forma de lentificación leve o moderada en ambos lados; sin embargo, aún no se precisa el significado de tal dato. Es más, los padres biológicos de los sociópatas también muestran frecuencia mayor de esas anomalías EEG que la población general. Éstos y otros hallazgos sugieren que puede haber predisposición genética a la personalidad antisocial. En un estudio efectuado por Christiansen en Dinamarca, con criminales, se encontró que la "conducta impulsiva no psicótica inapropiada" era cinco veces más frecuente en los parientes biológicos de primer grado de los sujetos de estudio que en la población general. La conducta delictiva fue dos veces más frecuente en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos. Ese estudio también descubrió un vínculo entre histeria y sociopatía. Los estudios de Cadoret realizados en niños adoptados, separados desde que nacieron de sus padres biológicos antisociales, aportan pruebas más directas de un factor genético. En esos niños se advirtió mayor incidencia de conducta antisocial que en los testigos. Ese estudio también sugiere que la hiperactividad excesiva en la niñez y la histeria femenina clásica son manifestaciones fenotípicas de un genotipo de personalidad antisocial.

No se cuenta con datos respecto a los mejores métodos de tratamiento ni de la participación y utilidad de la profesión médica. Muchos psiquiatras se sienten desalentados con los resultados de la psicoterapia, pero lo cierto es que los datos publicados aún no permiten establecer diferencias significativas entre la terapia conductual, el psicoanálisis o los fármacos. Los intentos médicos deben orientarse a valorar el estado neurológico, evaluar la inteligencia del paciente y explicar la naturaleza del trastorno a los padres y organizaciones sociales, y tareas en las cuales es más útil la participación de un psiquiatra.

Simulación

Con frecuencia este problema surge en relación tanto con la histeria como con la sociopatía, y el médico debe conocer la manera de afrontarlo. No es un diagnóstico médico, excepto si se trata de casos raros en los que el paciente es sorprendido en el acto de producirse un signo de la enfermedad o confiesa haberlo hecho. El término *simulación* se refiere al *fingimiento consciente y deliberado de una enfermedad o una incapacidad con objeto de lograr una finalidad*. No se produce como fenómeno aislado y su ocurrencia debe interpretarse como signo de un trastorno grave de la personalidad (a menudo uno que impide cumplir con el trabajo o el servicio militar) como medio para obtener una recompensa por una supuesta lesión, aunque pueden encontrarse excepciones notables a esta descripción.

En el simulador se observa dolor, hipestesias, anestesia, cojera, temblor, contracturas, parálisis, amaurosis, sordera, tartamudeos, mutismo, amnesia, convulsiones epileptiformes y fugas, hemorragia gastrointestinal inexplicable y lesiones cutáneas también inexplicables; en pocas palabras, se trata del mismo conjunto de síntomas y signos, aislados o en combinación, observados en los pacientes con histeria de compensación.

Desde luego, hay semejanzas muy cercanas entre la histeria y la simulación, pero la naturaleza de la relación es confusa y puede haber grandes dificultades para establecer una distinción clínica. Como Jones y Llewellyn observaron:

Nada. . . recuerda más la simulación que la histeria; nada parece más histeria que la simulación. En ambas situaciones el médico afronta la misma discrepancia entre los hechos y lo que se afirma, los signos objetivos y el síntoma subjetivo; al parecer, el aspecto exterior de salud establece el lazo con todas las incapacidades funcionales alegadas. Puede examinarse a una persona histérica y al simulador mediante las mismas pruebas y obtener los mismos resultados en uno y otro casos.

La mayoría de los autores cita las siguientes como las principales diferencias entre los dos trastornos. 1) La calidad consciente o inconsciente de la motivación, que siempre parece más inconsciente en la persona histérica y más consciente en la simuladora. 2) La influencia de la persuasión, que suele ser eficaz en la histeria pero no en la simulación. 3) La actitud del paciente; la persona histérica parece más genuinamente enferma e invita a la exploración; el simulador parece menos enfermo y la evade. Ya se mencionó la tendencia del sociópata a simular. La mayor parte de los casos más francos de simulación atendidos por los autores ocurrió en sociópatas, por lo que las descripciones de ambos trastornos se yuxtaponen.

Una forma particular de sociopatía o simulación, que en esencia consiste en tratar de engañar al médico, se describe bajo el título *síndrome de Munchausen,* epónimo mal aplicado y derivado de un soldado alemán del siglo XIX, el barón von Munchausen, quien inventó cuentos increíbles de aventuras y audacia. Ireland y colaboradores, quienes analizaron 59 casos bien comprobados (45 varones y 14 mujeres), señalan las siguientes características (que los neurólogos con experiencia extensa en pacientes hospitalizados reconocerán de inmediato): simulación de enfermedad grave de naturaleza dramática y urgente; evidencias ficticias de enfermedad, producidas de manera subrepticia por interferencia con los procedi-

mientos diagnósticos o mediante automutilación; antecedentes de muchas hospitalizaciones (a veces hasta más de un ciento); viajes largos o visitas a innumerables médicos; evidencias de cicatrices de laparotomía y orificios de taladro en el cráneo; mentiras patológicas; conducta agresiva que falta a las reglas y es evasiva, y abandono del hospital contra las recomendaciones del médico. A diferencia de las formas usuales de histeria de compensación, no puede discernirse con facilidad un motivo ulterior. La psicopatología de este síndrome es bastante confusa. Se considera como una forma de sociopatía, simulación e histeria de compensación, pero las distinciones entre estos trastornos carecen de valor clínico debido a su ambigüedad. Es probable que la profesión médica haya confiado demasiado en el grado de percepción consciente del engaño. En estos individuos, inestables e inmaduros, los términos *consciente, subconsciente* y *engaño* son muy vagos y subjetivos como para tener utilidad en el ejercicio profesional práctico.

Trastorno explosivo intermitente

Con este nombre se designa un trastorno raro caracterizado por la explosión repetitiva e impredecible de conducta agresiva, violenta y desproporcionada respecto de la situación que la provoca. Este trastorno debe considerarse por separado de las crisis incontrolables de conducta violenta que a menudo se relacionan con retraso mental, esquizofrenia, adicción a sustancias y alcoholismo, o las que ocurren después de traumas craneoencefálicos graves u otras enfermedades del encéfalo. Los autores han sido consultados respecto a aspectos neurológicos por parte de sujetos afectados con este problema, y consideran que el dilema radica en saber si las convulsiones pueden ser una causa. Algunas personas con trastorno explosivo intermitente reaccionan a la frustración, desde la infancia temprana, con pérdida del autocontrol y agresión, cegados por la ira hacia cualquier persona que se les cruza en el camino (*síndrome de descontrol en crisis*); como adultos, pueden infligir lesiones graves o muerte a los demás. Los grados más leves se reconocen como expresiones de "temperamento caliente". Algunas veces esta conducta parece ser una continuación de los berrinches del principio de la infancia.

Aún no se aclaran las causas de la violencia agresiva, pero quizá se trata de una tendencia heredable (Cadoret y col.); se describe predominio masculino y una forma ligada al sexo que se extiende a través de varias generaciones. Sólo en un reducido número de pacientes se pudo identificar un cuadro convulsivo, en particular epilepsia del lóbulo temporal. Existen ejemplos de individuos con tumores del lóbulo temporal y encefalitis, lo que plantea la posibilidad de que más casos tengan un fundamento patológico, si bien la mayoría tiene índole constitucional. Se ha sugerido la hiperactividad adrenérgica, y en cierta manera esta sospecha se refuerza por la respuesta de esos enfermos al propranolol (cap. 25, en comentarios del sistema límbico). Muchos casos quizá representan una variante de la sociopatía. Según DSM-IV, las explosiones intensas de ira y violencia física también son signos importantes de una categoría diagnóstica llamada *trastorno de personalidad ambigua o dimórfica,* y las demás manifestaciones incluyen un "perfil generalizado de inestabilidad de ánimo, de relaciones interpersonales y de imagen de sí mismo". Elliot, y Jenkins y Maruta reportan beneficios con el propranolol. Para otros autores, el litio, la carbamacepina y la fenilhidantoína son útiles para controlar y evitar los ataques "explosivos". En fechas recientes los autores de este trabajo observaron en psiquiatras el uso cada vez más amplio de antidepresivos serotoninérgicos, pero no hay forma de evaluar sus efectos.

ANOREXIA NERVIOSA Y BULIMIA

La anorexia nerviosa es un trastorno de la conducta que afecta a adolescentes y mujeres jóvenes previamente saludables, sobre todo de las clases sociales media y alta, quienes experimentan emaciación extrema como resultado de la inanición voluntaria. Es rara entre asiáticas y afroamericanas, y muy rara en el sexo masculino. Herzog refiere que Richard Morton fue el primero en describirla, en 1649, bajo el título "tisis nerviosa", una "consumación nerviosa" que resulta de "la tristeza y los cuidados ansiosos", un título que expresa las enigmáticas raíces de los trastornos psicológicos. La bulimia (literalmente, hambre de buey), con la que está muy relacionada, no se distinguió como un trastorno de la alimentación sino hasta la última parte del siglo XIX.

Como regla, la anorexia inicia poco después de la pubertad, algunas veces más tarde, pero es rara después de los 30 años de edad. Algunas de las pacientes sufrieron sobrepeso en la infancia, sobre todo en el periodo prepuberal. Pudo habérseles hablado mucho de una dieta y hasta se les animó a seguirla, en especial las madres que desean hijas más atractivas. En épocas como la actual, en que tienen gran popularidad las dietas y el cuerpo femenino delgado, la enfermedad es más frecuente y se observan muchas variantes menores en jovencitas de secundaria y universitarias. Algunas veces parece haber un suceso precipitante, como abandonar el hogar, una alteración de la vida familiar u otro tipo de estrés. Cualquiera que sea la provocación, ésta causa rechazo obsesivo de la comida. Lo que es más importante, los hábitos anormales de alimentación persisten incluso cuando la paciente adelgaza demasiado, y cuando se le aconseja comer en forma normal, usa cualquier pretexto para continuar la inanición. Estas pacientes esconden los alimentos en lugar de comerlos, se provocan el vómito después de ingerir un alimento o se llenan el intestino con laxantes. Ningún tipo de persuasión las induce a ingerir una cantidad adecuada de comida. No muestran preocupación respecto a su evidente emaciación y se mantienen activas. Si se les deja solas, adelgazan y cerca de 5% sucumbe ante alguna infección intercurrente u otra complicación; esto coloca a la enfermedad entre los padecimientos psiquiátricos más letales.

A la exploración física, el grado de emaciación es impresionante al punto que excede la más devastadora de las enfermedades. Con frecuencia, al momento de la consulta médica (por insistencia de la familia) las pacientes han perdido ya 30% o más del peso corporal. Se observa lanugo que cubre la cara, el cuerpo y las extremidades. La piel está delgada y seca, sin su elasticidad normal, y las uñas son quebradizas. El esmalte dental se erosiona. El vello púbico y el tejido mamario (excepto por la pérdida de grasa) son normales; en este sentido, la anorexia nerviosa se diferencia de la caquexia del hipopituitarismo (enfermedad de Simmonds). No se observan signos neurológicos de deficiencia nutricional. La paciente está alerta y entusiasmada, indiferente a su alteración. Asimismo, rechaza cualquier comentario de que su delgadez no es atractiva o que está muy demacrada.

La amenorrea casi siempre está presente y puede preceder a la pérdida extrema de peso. La concentración de la hormona luteinizante (LH) se reduce a los niveles puberal o prepuberal. El citrato de clomifeno es ineficaz para estimular incremento de la LH, como ocurriría en condiciones normales. La administración del factor de liberación de gonadotropina eleva las cifras de LH y FSH, lo que sugiere un trastorno hipotalámico. La tasa metabólica basal es baja; T3 y T4 están disminuidas, mientras que las de 3,3,5-triyodotironina (T3 inversa) son normales o altas. Las cifras de la tirotropina (TSH) plasmática y hormona de crecimiento son normales; por lo regular, también las de cortisol sérico; la excreción de 17-hidroxiesteroides disminuye muy poco. En suma, hay datos de disfunción del hipotálamo y la hipófisis; quizá ésta no sea primaria sino consecuencia de inanición, como lo indica el estudio de Scheithauer y colaboradores, quienes no detectaron cambios netos en la hipófisis en 12 pacientes que fallecieron. Las anormalidades, muchas de ellas tal vez consecuencia de la pérdida ponderal, se resumen en la revisión de Becker y colaboradores. En la tomografía

por computadora se advierte ensanchamiento leve o moderado de los ventrículos laterales y tercero, que se normalizan una vez que cede la enfermedad.

Se desconoce la etiología de la anorexia nerviosa, aunque las hipótesis no escasean. Holland y colaboradores informan una fuerte concordancia entre gemelas monocigóticas en comparación con las dicigóticas, lo que indica que los factores constitucionales son importantes. Los signos más tempranos de las tendencias histéricas, es decir, los rasgos de personalidad obsesiva y la depresión, se mencionan con frecuencia en algunas publicaciones pero no en otras. También se refieren ciertos polimorfismos en el gen transportador de la serotonina, de tipos distintos de los que se relacionan de manera tentativa con la ansiedad y los rasgos obsesivos. El significado de estos hallazgos genéticos es difícil de interpretar. Un estudio de imagen funcional muestra activación de la ínsula izquierda, la amígdala y el cíngulo durante la ingestión de bebidas altas en calorías en mujeres anoréxicas (Ellison y col.), lo que indica el tipo de ansiedad que los autores llaman "miedo a las calorías", más que un rasgo biológico específico de la enfermedad.

Los informes concernientes al porcentaje de los parientes de primer grado con enfermedad maniaco-depresiva también son contradictorios. Se observa incremento de la prevalencia de neurosis o alcoholismo en otros miembros de la familia. Sin embargo, todos los psiquiatras concuerdan en que la paciente no tiene síntomas que confirmen alguna de las principales neurosis o psicosis. Es cierto que la pérdida del apetito, la falta de autoestima y el interés en el aspecto personal, así como una conducta autodestructiva —características comunes de la anorexia nerviosa— también son síntomas de la enfermedad depresiva, pero la mayoría de las pacientes no luce desanimada ni admite estarlo. Además, la depresión endógena afecta a ambos sexos. El miedo patológico de engordar y la obsesión por el peso pueden interpretarse como una neurosis fóbica u obsesiva. Sin embargo, aún no se define un trastorno característico de la personalidad.

El dato de que la anorexia nerviosa casi se restringe a la población femenina debe figurar en cualquier explicación aceptable del síndrome. Entre los trastornos psiquiátricos, sólo la histeria tiene predilección por uno de los géneros. Además, la mayoría de los psiquiatras no considera la anorexia nerviosa como una manifestación de la histeria. Un dato quizá importante es que la anorexia nerviosa comienza junto con la menarquía, etapa en que la mujer muestra fluctuaciones notables de apetito y peso; para algunos autores eso sugiere un desequilibrio entre el centro de la saciedad —que al parecer está en la porción ventromedial del hipotálamo— y el centro del hambre —en el hipotálamo lateral. Al parecer, hay inestabilidad del mecanismo de apetito-saciedad en el hipotálamo de la mujer.

Todavía no se ha definido si existe o no un vínculo entre *anorexia* y alguna enfermedad estructural que afecta los centros del apetito, aunque así lo sugieren los casos publicados por Lewin y colaboradores y los de White y Hain. Martin y Reichlin atribuyen la anorexia y la caquexia a lesiones de la porción lateral del hipotálamo. En los lactantes se ha descrito un trastorno raro denominado "síndrome diencefálico". El signo clínico principal es emaciación progresiva que acaba con la vida ("retraso del desarrollo") a pesar de la ingesta normal de alimentos en un niño por lo demás alerta y agradable. Según se ha probado, la lesión causal es un astrocitoma de baja gradación de la porción anterior del hipotálamo o de la región del nervio óptico (Burr y col.). Para mayores comentarios y referencias bibliográficas, consúltese el capítulo 27.

Tratamiento El tratamiento más efectivo consiste en ganar la confianza de la paciente, psicoterapia de apoyo, asignación de un individuo para sentarse junto a la paciente en cada una de las comidas e incremento gradual de una dieta balanceada (Anderson). Los casos extremos requieren hospitalización. Si la paciente rechaza comer, la única alternativa es la alimentación por sonda. Conforme gana peso en las siguientes semanas, la paciente suele recuperar una actitud más normal y continúa recuperándose con ese régimen en casa. La menstruación no regresa hasta que se recupera una cantidad considerable de peso (cerca de 10% por arriba del peso al momento de la menarquía). Algunos médicos informan incremento del éxito con dicho régimen cuando se agrega imipramina o fluoxetina. Otros encuentran que esos medicamentos son ineficaces, excepto en pacientes con síntomas marcados de depresión.

Becker y colaboradores destacan las complicaciones médicas devastadoras que se presentan con facilidad en los individuos con anorexia profunda, así como la necesidad de evaluar y combatir esos problemas al mismo tiempo que se emprende la terapia nutricional. En particular, es esencial un electrocardiograma para descartar el intervalo QT prolongado (cuya presencia contraindica el empleo de antidepresivos tricíclicos y agrava el peligro de taquicardia ventricular).

En promedio, 50% de las pacientes se recupera por completo o casi por completo (Steinhausen y Seidel). El resultado es bastante desfavorable en las restantes: tienen recaídas después de un periodo inicial de recuperación o padecen anorexia de manera crónica. Se dice que muchas pacientes caen en un estado neurótico crónico caracterizado por una preocupación persistente por la alimentación, el peso y la dieta. No suele apreciarse que la anorexia nerviosa crónica acorte la vida de manera significativa; tras un periodo de seguimiento promedio de 12 años, 11% de un grupo de 84 pacientes murió (Deter y Herzog) y 15% lo hizo después de 20 años (Ratnasuriya y col.). El suicidio es el principal contribuyente a esta alta tasa de mortalidad (Sullivan).

Los pocos muchachos adolescentes en los que se presenta este síndrome, se recuperan con medicamentos antidepresivos. En el capítulo 27 se mencionaron unos cuantos casos que se debían a tumores del hipotálamo.

Bulimia Es un trastorno de la alimentación que se caracteriza por abundante ingesta de comida hasta la saciedad, seguida por la inducción del vómito y el uso excesivo de laxantes. En la medida que el trastorno psicológico central es la búsqueda de la delgadez a cualquier costo, se le concibe como una variedad de la anorexia nerviosa. Asimismo, la alimentación hasta la saciedad es una manifestación frecuente de la anorexia nerviosa, aunque también ocurre como trastorno único o predominante de la alimentación. Sin embargo, la relación estrecha con la menarquía, así como la emaciación y los trastornos endocrinos, no son tan evidentes en las pacientes bulímicas como en las que padecen anorexia nerviosa. Pope y colaboradores informaron éxito notable en 19 de 20 pacientes bulímicas tratadas con imipramina y vigiladas durante dos años; los antidepresivos más recientes parecen ser igual de efectivos. En general, el beneficio terapéutico de estos medicamentos es mucho mayor en los casos de bulimia que en los de anorexia nerviosa.

BIBLIOGRAFÍA

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Washington DC, APA, 1994.

Anderson AE: *Practical Comprehensive Treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1985.

Andreasen NC, Black DW: *Introductory Textbook of Psychiatry*, 3rd ed. Washington DC, American Psychiatric Press, 2001.

Baxter LR: Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder: Seeking the mediating neuroanatomy, in Jenike MA, Baer L, Minichiello WE (eds):

Obsessive-Compulsive Disorders: Theory and Management, 2nd ed. Chicago, Mosby-Year Book, 1990, pp 167–188.

BECKER AE, GRINSPOON SK, KLIBANSKI A, HERZOG DB: Eating disorders. *N Engl J Med* 340:1092, 1999.

BERTHIER ML, KULISEVSKY J, GIRONELL A, et al: Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: Clinical phenomenology, cognitive function and anatomic correlates. *Neurology* 47:353, 1996.

BRIQUET P: *Traite clinique et therapeutique a l'hysterie*. Paris, Ballière, 1859.

BURR IM, SLONIM AE, DANISH RK: Diencephalic syndrome revisited. *J Pediatr* 88:429, 1976.

CADORET RJ: Psychopathology in adopted-away offspring of biologic parents with antisocial behavior. *Arch Gen Psychiatry* 35:176, 1978.

CADORET RJ, CAIN C, CROWE RR: Evidence for gene-environment interaction in the development of adolescent antisocial behavior. *Behav Genet* 13:301, 1983.

CADORET RJ, LEVE LD, DEVOR E: Genetics of aggressive and violent behavior. *Psychiatr Clin North Am* 20:301, 1997.

CANNON WB: *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*, 2nd ed. New York, Appleton, 1920.

CAROTHERS JC: Hysteria, psychopathy and the magic word. *Mankind Q* 16:93, 1975.

CHRISTIANSEN KO: Crime in a Danish twin population. *Acta Genet Med Gemellol* 19:323, 1970.

CLECKLEY H: *The Mask of Sanity*. St. Louis, Mosby, 1955.

CLONINGER CR, ADOLFSSON R, SVRAKIC NM: Mapping genes for human personality. *Nature Genet* 12:3, 1996.

CLONINGER CR, GUZE SB: Psychiatric illness and female criminality: The role of sociopathy and hysteria in the antisocial woman. *Am J Psychiatry* 127:303, 1970.

CLONINGER CR, REICH T, GUZE SB: The multifactorial model of disease transmission: III. Familial relationship between sociopathy and hysteria (Briquet's syndrome). *Br J Psychiatry* 127:23, 1975.

COHEN ME, WHITE PD: Life situations, emotions, and neuro-circulatory asthenia (anxiety neurosis, neurasthenia, effort syndrome). *Proc Assoc Res Nerv Ment Dis* 29:832, 1950.

COHEN ME, WHITE PD, JOHNSON RE: Neurocirculatory asthenia, anxiety neurosis or the effort syndrome. *Arch Intern Med* 81:260, 1948.

COUPRIE W, WIJDICKS EFM, ROOIJMANS HGM, VAN GIJN J: Outcome in conversion disorder: A follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:750, 1995.

DETER H-C, HERZOG W: Anorexia nervosa in a long-term perspective: Results of the Heidelberg-Mannheim study. *Psychosom Med* 56:20, 1994.

ELLIOTT FA: Propranolol for the control of belligerent behavior following acute brain damage. *Ann Neurol* 1:489, 1977.

ELLISON Z, FOONG J, HOWARD R, et al: Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *Lancet* 352:1192, 1998.

GATFIELD PD, GUZE SB: Prognosis and differential diagnosis of conversion reactions: A follow-up study. *Dis Nerv Syst* 23:623, 1962.

GLUECK S, GLUECK E: *Criminal Careers in Retrospect*. New York, Commonwealth Fund, 1943.

GOODWIN DW, GUZE SB: *Psychiatric Diagnosis*, 5th ed. New York, Oxford University Press, 1996.

GREENBERG BD, PRICE LH, RAUCH SL, et al: Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: Critical issues. *Neurosurg Clin NA* 14:199, 2003.

GUZE S: The role of follow-up studies: The contribution to diagnostic classification as applied to hysteria. *Semin Psychiatry* 2:392, 1970.

GUZE SB, GOODWIN DW, CRANE JB: Criminal recidivism and psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 127:832, 1970.

HERZOG DB, BECKER AE: Eating disorders, in Nicholi AM (ed): *The New Harvard Guide to Psychiatry*, 3rd ed. Cambridge, MA, Belknap Harvard University Press, 1999, pp 400-414.

HOLLAND AJ, SICOTTE N, TREASURE J: Anorexia nervosa: Evidence for a genetic basis. *J Psychosom Res* 32:561, 1988.

IRELAND P, SAPIRA JD, TEMPLETON B: Munchausen's syndrome. *Am J Med* 43:579, 1967.

JENKINS SC, MARUTA T: Therapeutic use of propranolol for intermittent explosive disorders. *Mayo Clin Proc* 62:204, 1987.

JONES AB, LLEWELLYN LJ: *Malingering*. Philadelphia, Lippincott, 1918.

JUDD FK, BRURROWS GD, NORMAN TR: The biological basis of anxiety: An overview. *J Affective Disord* 9:271, 1985.

KANDEL ER: A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 155:457, 1998.

KEANE JR: Hysterical gait disorders: 60 cases. *Neurology* 39:586, 1989.

KURLAN R: Tourette's syndrome: Current concepts. *Neurology* 39:1625, 1989.

LAZARE A: Conversion symptoms. *N Engl J Med* 305:745, 1981.

LESCH K-P, BENGEL D, HEILS A, et al: Association of anxiety-related traits with polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274:1527, 1996.

LEVINE SB: Paraphilias, in Sadock BJ, Sadock VA (eds): *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 1631–1646.

LEWIN K, MATTINGLY D, MILLS RR: Anorexia nervosa associated with hypothalamic tumor. *BMJ* 2:629, 1972.

LEWIS A: Psychopathic personality: A most elusive category. *Psychol Med* 4:133, 1974.

LIEBOWITZ MR, FRYER AJ, GOERMAN JM, et al: Lactate provocation of panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 41:764, 1984.

MARTIN JB, REICHLIN S: *Clinical Neuroendocrinology*, 2nd ed. Philadelphia, Davis, 1987.

MCCORD W, MCCORD J: *The Psychopath*. Princeton, NJ, Van Nostrand, 1964.

MERSKEY H: *The Analysis of Hysteria*. London, Ballière Tindall, 1979.

MICHAELS R, MARZUK PM: Progress in psychiatry. *N Engl J Med* 329: 552, 1993.

MODLIN HC: Postaccident anxiety syndrome: Psychosocial aspects. *Am J Psychiatry* 123:1008, 1967.

NEMIAH JC: The psychodynamic basis of psychopathology, in Nicholi AM Jr (ed): *The Harvard Guide to Psychiatry*. Cambridge, MA, Belknap Harvard University Press, 1999, pp 203–219.

NOYES R, CLARKSON C, CROWE R, et al: A family study of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 144:1019, 1987.

PAULS DL, LECKMAN JF: The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: Evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med* 315:993, 1986.

POPE HG, HUDSON JI, JONES JM, et al: Bulimia treated with imipramine: A placebo-controlled double-blind study. *Am J Psychiatry* 140:554, 1983.

PURTELL JJ, ROBINS E, COHEN ME: Observations on clinical aspects of hysteria. *JAMA* 146:902, 1951.

RASKIN M, TALBOTT JA, MEYERSON AT: Diagnosis of conversion reactions: Predictive value of psychiatric criteria. *JAMA* 197:530, 1966.

RATNASURIYA RH, EISLER I , SZMUKLER GJ, RUSSELL GFM: Anorexia nervosa: Outcome and prognostic factors after 20 years. *Br J Psychiatry* 158:495, 1991.

REID W (ed): *The Psychopath: A Comprehensive Study of Antisocial Disorders and Behaviors*. New York, Brunner-Mazel, 1978.

ROBINS E, PURTELL JJ, COHEN ME: Hysteria in men. *N Engl J Med* 246: 677, 1952.

ROBINS LN: *Deviant Children Grown Up: A Sociological and Psychiatric Study of Sociopathic Personality*. Huntington, NY, Krieger, 1974.

SCHEITHAUER BW, KOVACS KT, JARIWALA LK, et al: Anorexia nervosa: An immunohistochemical study of the pituitary gland. *Mayo Clin Proc* 63:23, 1988.

SLATER B, SHIELDS J: Genetical aspects of anxiety, in Lader MH (ed): *Studies of Anxiety*. London, Royal Medico-Psychological Association, 1969, pp 62–71.

SLATER E: A heuristic theory of neurosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 7:48, 1944.

SPENCE SA, CRIMLISK HL, COPE H, et al: Discrete neurophysiological correlates in prefrontal cortex during hysterical and feigned disorder of movement. *Lancet* 355:1243, 2000.

STEIN DJ: Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 360:397, 2002.

STEINHAUSEN HC, SEIDEL R: The Berlin follow-up study of eating disorders in adolescence, Part 2: Intermediate-term catamnesis after 4 years. *Nervenarzt* 65:26, 1994.

STONE J, SHARPE M, CARSON A, et al: Are functional motor and sensory symptoms really more common on the left? A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:578, 2002.

STONE J, SHARPE M, ROTHWELL PM, et al: The 12 year prognosis of unilateral functional weakness and sensory disturbance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:591, 2003.

STONE J, ZEMAN A, SHARPE M: Functional weakness and sensory disturbance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:241, 2002

SULLIVAN PE: Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 152:1073, 1995.

VON KORFF M, EATON W, KEYL P: The epidemiology of panic attacks and panic disorder. *Am J Epidemiol* 122:970, 1985.

WEILBURG JB, MESULAM M-M, WEINTRAUB S, et al: Focal striatal abnormalities in a patient with obsessive-compulsive disorder. *Arch Neurol* 46:233, 1989.

WHEELER EO, WHITE PD, REED EW, COHEN ME: Neurocirculatory asthenia (anxiety neurosis, effort syndrome, neurasthenia): A twenty year follow-up study of one hundred and seventy-three patients. *JAMA* 142: 878, 1950.

WHITE LF, HAIN RF: Anorexia in association with a destructive lesion of the hypothalamus. *Arch Pathol* 68:275, 1959.

WINOKUR G, CORYELL W: Anxiety disorders: The magnitude of the problem, in Coryell W, Winokur G (eds): *The Clinical Management of Anxiety Disorders*. New York, Oxford University Press, 1991, pp 3–9.

CAPÍTULO 57

DEPRESIÓN REACTIVA, DEPRESIÓN ENDÓGENA Y ENFERMEDAD MANIACODEPRESIVA

En su definición más amplia, el término psicosis alude a cualquier perturbación notoria de la función psíquica en la que disminuye o desaparece la capacidad del sujeto para percibir e interactuar con su entorno. Las alucinaciones son un acompañante frecuente, pero por sí solas no definen a la enfermedad.

Desde una perspectiva neurológica, existen cuatro grandes categorías de psicosis: a) los estados confusionales delirantes, b) las psicosis que se relacionan con lesiones cerebrales focales o multifocales, c) los trastornos afectivos (psicosis maniacodepresivas y depresivas) y d) la esquizofrenia. Las dos primeras categorías se discutieron en los capítulos 20 y 22. Los dos últimos grupos constituyen el tema de este capítulo y el siguiente.

La depresión es quizá la causa de mayor aflicción y sufrimiento que cualquier otra afección a la que el género humano está expuesto. Este concepto, que delineó Kline hace casi 40 años, aún lo comparten todos los que trabajan en el campo de la salud mental. En conjunto, las formas de la depresión son las más frecuentes entre todos los trastornos psiquiátricos. En un hospital de tercer nivel, de tipo general, como se indicó en el capítulo anterior, representan 50% de las consultas psiquiátricas y 12% de todos los internamientos en un hospital de enseñanza. Desde hace más de 2 000 años se ha conocido la depresión (la melancolía señalada en los escritos de Hipócrates), pero no hay certeza en cuanto a su estado médico como entidad (concepto kraepeliniano) o como un tipo de reacción psicológica (concepto meyeriano). En otras palabras, en esencia es ¿una perturbación biológica o una respuesta a un estrés psicosocial? Una posición ecléctica indicaría que los dos criterios son correctos, es decir, que existen dos formas básicas de depresión: la exógena (con causa manifiesta) y la endógena (sin una causa externa obvia), que pueden interrelacionarse.

Con respecto a la depresión endógena y la psicosis maniacodepresiva, los datos genéticos y neuroquímicos (que se citan más adelante) se inclinan en favor del concepto kraepeliniano del estado patológico. No obstante, persiste un concepto seglar, quizá perpetuado por algunos psiquiatras orientados por el proceso; de acuerdo con este concepto, los sucesos de la vida personal de cada individuo, ya sea distantes o actuales, subyacen a ambos tipos de enfermedad depresiva. Una consecuencia desafortunada de este enfoque es asumir que la incapacidad para enfrentar estos tipos de estrés representa una deficiencia personal de clase y puede inhibir la aceptación de ayuda psiquiátrica.

Los estados depresivos, como elemento de enorme trascendencia en el trabajo clínico, suelen acompañarse de síntomas físicos poco precisos. Por tal razón, es muy probable que en primer lugar el paciente acuda a los médicos generales y los internistas, y sólo después a un especialista psiquiátrico. Más aún, con frecuencia se diagnostican de modo erróneo y los síntomas se atribuyen a anemia, presión arterial baja, hipotiroidismo, migraña, cefaleas tensionales, síndromes de dolor crónico, infección crónica, problemas emocionales, aflicción y estrés. En particular, los neurólogos tienden a encontrar pacientes deprimidos que se quejan de fatiga y debilidad, cefalea crónica y dificultades para pensar o recordar. Si la depresión asume la forma de dolor o fatiga crónica o algún otro cuadro médico, se la denomina en ocasiones *depresión latente (camuflada)* o *equivalente depresivo*.

Otro motivo por el cual todos los médicos deben tener conocimiento de las enfermedades depresivas es el peligro de suicidio, que puede intentarse y consumarse antes que la depresión se reconozca. El diagnóstico oportuno puede prevenir una tragedia de esta magnitud, la más lamentable puesto que la mayor parte de las enfermedades depresivas puede tratarse con buenos resultados.

Nosología y clasificación

Como se señaló en el capítulo 24, el término *depresión* comprende más que una sensación de tristeza e infelicidad. En realidad conforma *un complejo de sentimientos trastornados* (llamado *trastorno de humor* o *afectivo*) —que incluye desesperación, sensación de inutilidad y deseos de lesionarse a sí mismo— acompañado de disminución de la energía y la libido, pérdida del interés por los sucesos de la vida, trastornos de la concentración, diversas anomalías de la conducta y quejas físicas destacadas, las más importantes de las cuales son insomnio, anorexia o bulimia, cefalea y varios tipos de dolor regional. En un extremo se encuentran los síntomas depresivos de proporciones psicóticas (incluidos los delirios paranoides o somáticos) que producen caos en la vida del sujeto y las personas cercanas a él. En el otro extremo se hallan los sentimientos comunes de infelicidad, anhedonía (pérdida de las respuestas placenteras), desaliento y resentimiento que se producen en cualquier persona como una reacción a los disgustos de la vida cotidiana, como pérdida del trabajo, incapacidad para lograr reconocimiento o adaptación sexual o social sin buenos resultados, fenómenos todos cuya duración se relaciona de manera estrecha con la persistencia de los factores precipitantes.

Como se discute en el capítulo siguiente, la depresión puerperal o posparto no tiene un lugar preciso en esta anormalidad. En casos graves es difícil diferenciarla de la psicosis puerperal o posparto, un cuadro más impresionante y preciso que se expone en el próximo capítulo. Muchos autores actuales cuestionan la existencia de una depresión biológica primaria vinculada con el periodo puerperal (como ha resumido Brockington); el criterio anterior no concuerda con la experiencia general en la cual son muy frecuentes grados variables de depresión semanas después del parto, y que no pueden atribuirse tan sólo a factores psicosociales ni a falta de sueño.

El humor elevado en forma anormal, o *manía*, es casi un tercio tan frecuente de la depresión. Puede desarrollarse como un estado clínico recurrente más o menos puro, o alternar o entremezclarse con la depresión, en cuyo caso suele referirse como *enfermedad maniacodepresiva* (*trastorno bipolar* en la clasificación del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, o DSM-IV). *Hipomanía* y *trastorno ciclotímico* son los nombres que se aplican a las formas más leves de manía y trastorno bipolar, respectivamente. La clasificación de DSM-IV también acepta la existencia de *estados esquizoafectivos* mixtos en que se combinan atributos de la depresión y la esquizofrenia. Posee importancia terapéutica

y teórica diferenciar entre los tipos mencionados de trastornos depresivos, en la medida en que un tipo particular de enfermedad depresiva puede reaccionar mejor a una forma de tratamiento que a otra. Por último, el neurólogo nunca debe olvidar la posibilidad de que la demencia en su etapa incipiente asuma la forma de depresión, aunque es más frecuente la situación contraria, es decir, que la depresión origine dificultades en la ideación y la memoria (seudodemencia).

Depresiones reactivas y depresiones acompañantes de enfermedades médicas y neurológicas

Los pacientes que reaccionan a una enfermedad médica o neurológica rara vez expresan sus sentimientos de aflicción o desesperación sin mencionar los aspectos físicos concomitantes, como fatiga con facilidad, ansiedad, cefaleas tensionales, mareos, pérdida del apetito, reducción del interés por la vida y el amor y problemas para dormir o despertares prematuros. Cabe concluir que todos los casos en que estos síntomas se manifiestan durante la evolución de una enfermedad médica deben suscitar la sospecha de reacción depresiva (véase cuadro 57-1).

El dolor crónico es una manifestación somática en particular frecuente de la depresión. El dolor puede deberse a una enfermedad concurrente pero es prolongado e incapacitante, algunas veces de naturaleza vaga y refractario a las medidas médicas sencillas y los métodos quirúrgicos. En otras palabras, la depresión del estado de ánimo exacerba y prolonga el dolor de cualquier tipo. Todos los pacientes con síndromes de dolor crónico deben valorarse desde el punto de vista psiquiátrico, como se indicó en el capítulo 8.

En diversas enfermedades médicas de primera importancia ocurren síntomas depresivos con tanta frecuencia que casi se convierten en parte de la enfermedad. Constituyen ciertos problemas diagnósticos y terapéuticos relevantes. Por el contrario, en ciertas enfermedades crónicas ocultas los síntomas como laxitud y fatiga pueden simular una reacción depresiva y confundirse con ella. El hipotiroidismo, mononucleosis infecciosa, hepatitis infecciosa, carcinoma del páncreas, linfoma, mieloma, carcinoma metastásico, desnutrición, polimialgia reumática y tumores del lóbulo frontal, en especial meningiomas, pueden semejar depresión durante varias semanas o meses antes que el diagnóstico sea evidente. Los fármacos sedantes, los agentes de bloqueo adrenérgico beta, el interferón beta y las fenotiacinas pueden provocar una reacción depresiva; es posible que los corticoesteroides induzcan un estado psiquiátrico peculiar en el que se combinan confusión, insomnio y elevación del humor o depresión. Durante el periodo de disminución de la dosis de los corticoesteroides o durante la fase inicial de su uso puede surgir depresión del ánimo (es más común un estado hipomaniaco).

La depresión que surge cuando una enfermedad médica o neurológica está bajo estudio tiene importancia particular. A menudo esta reacción emocional, que tal vez el médico tienda a ignorar, es la manifestación dominante de una enfermedad que pone en peligro el patrón de vida y la independencia del individuo. El reconocimiento por parte del paciente de que sufrió un accidente vascular cerebral o tiene cáncer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Parkinson casi siempre se sigue de cierto grado de depresión reactiva, muchas veces con un elemento de ansiedad. Un ejemplo primario es la depresión posterior al infarto del miocardio (Wishnie y col.). Suele comenzar en la etapa final de la permanencia hospitalaria y atrae escasa atención. Cuando la persona está en su hogar, el síntoma principal es la fatiga fácil que llega casi al agotamiento, y que interfiere en las actividades corrientes. Algunas veces se lo describe como debilidad y se atribuye falsamente a insuficiencia cardiaca. En orden de frecuencia aparecen los síntomas de irritabilidad, ansiedad y desaliento, seguidos de insomnio y sensaciones de falta de significado vital y hastío. Muchos de los sujetos se recuperan al final sin auxilio médico, pero la depresión les impone un intenso sufrimiento psíquico.

Cuadro 57-1
Depresión como complicación de enfermedades neurológicas, médicas y quirúrgicas, y farmacoterapia

1. *Enfermedades del sistema nervioso*:
   a. Degeneraciones neuronales: enfermedades de Alzheimer y Huntington, demencia frontotemporal, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson y atrofia de múltiples órganos y sistemas
   b. Enfermedad focal del CNS: accidentes cerebrovasculares, tumores y traumatismos encefálicos y esclerosis múltiple
2. *Enfermedades metabólicas y endocrinas*
   a. Corticoesteroides, exceso o supresión
   b. Hipotiroidismo y, en raros casos, tirotoxicosis
   c. Síndrome de Cushing
   d. Enfermedad de Addison
   e. Anemia perniciosa (hipovitaminosis B_{12})
3. *Infarto del miocardio, operación de corazón abierto y otras intervenciones*
4. *Enfermedades infecciosas*
   a. Brucelosis
   b. Hepatitis vírica, influenza, neumonía
   c. Mononucleosis infecciosa
   d. Enfermedad de Whipple
   e. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
5. *Cáncer, en particular pancreático y metastásico*
6. *Parto*
7. *Fármacos*
   a. Corticoesteroides y ACTH
   b. Interferones
   c. Analgésicos y antiinflamatorios (distintos de los corticoesteroides), como indometacina y fenacetina
   d. Anfetaminas (en la etapa en que se interrumpe su uso)
   e. Antibióticos, en particular cicloserina, etionamida, griseofulvina, isoniacida, ácido nalidíxico y sulfonamidas
   f. Antihipertensivos: clonidina, propranolol (y otros bloqueadores adrenérgicos beta)
   g. Cardiofármacos: digitálicos, procainamida
   h. Disulfiram
   i. L-dopa
   j. Metisergida
   k. Anticonceptivos orales
8. *Alcoholismo*

CNS, sistema nervioso central; ACTH, hormona adrenocorticotrópica.

En algunas personas que han sufrido accidente cerebrovascular aparece una reacción depresiva análoga. Algunos estudios han indicado que los individuos con lesiones de la porción anterior izquierda del encéfalo, que afectan de modo predominante la corteza frontal lateral o los núcleos basales (como se ha detectado por tomografía) y explorados semanas después del accidente, tienen una mayor frecuencia e intensidad de depresión que las personas con lesiones en otros sitios (Starkstein y col.; Robinson). De acuerdo con estos autores, las lesiones del hemisferio derecho no muestran esta correlación con la depresión, pero sí un mayor vínculo con alegría o manía patológicas. En un estudio basado en una comunidad británica de sobrevivientes de accidente vascular cerebral, House y colaboradores no pudieron confirmar estos hallazgos, quizá porque los infartos fueron muy pequeños (más de la mitad de los pacientes

nunca ingresó al hospital) y muchos de ellos se examinaron por primera vez sólo hasta después de seis y 12 meses de los accidentes vasculares cerebrales. Levine y Finkelstein informaron la ocurrencia de depresión psicótica con alucinaciones e ilusiones en individuos con infartos temporoparietales derechos. La experiencia de los autores sugiere una relación no sorprendente entre el grado de incapacidad motora y del lenguaje, y la gravedad de la depresión después del accidente vascular cerebral, pero una relación menos predecible con la localización de la lesión. Los posibles efectos predisponentes de crisis previas menores, antecedentes familiares de la enfermedad depresiva y medicamentos aún no se estudian de manera sistemática.

En cuanto a las reacciones emocionales en las enfermedades encefálicas degenerativas, el mal de Parkinson se complica por una reacción depresiva en cerca de 25% de los enfermos. A la debilidad y la fatiga fácil, que son las principales manifestaciones psicológicas, se agrega la bradicinesia y el problema terapéutico se torna extraordinario. Otro peligro en las enfermedades de Parkinson y de cuerpos de Lewy es la tendencia de la propia L-dopa a desencadenar una depresión en un escaso número de personas, en ocasiones con tendencias suicidas, ideas paranoides y episodios psicóticos. La corea de Huntington se acompaña a menudo de depresión, incluso antes de que aparezcan plenamente cualquier trastorno cinético y la demencia senil. En una serie, 10 de 101 individuos con la enfermedad recién mencionada se suicidaron o lo intentaron. Asimismo, la enfermedad de Alzheimer puede acompañarse de síntomas depresivos, situación en la cual es difícil o imposible en sus comienzos evaluar las contribuciones relativas del trastorno del ánimo y la demencia. En etapas ulteriores ceden los signos manifiestos de la depresión.

DEPRESIÓN ENDÓGENA Y ENFERMEDAD MANIACODEPRESIVA

Definiciones y aspectos epidemiológicos

La enfermedad maniacodepresiva es una perturbación del ánimo que consiste en episodios duraderos de depresión, manía o ambos trastornos. En 1896 Kraepelin acuñó tal nombre y también con él nació el concepto clínico actual de la enfermedad. Él consideraba los ataques maniacos y depresivos como polos opuestos del mismo cuadro primario y destacó que, a diferencia de la demencia temprana (el nombre que concedió a la esquizofrenia), la psicosis maniacodepresiva no comprendía deterioro intelectual con episodios recurrentes. Un concepto tradicional de este padecimiento señalaba que se trataba de un cuadro periódico o cíclico en el que después de un cambio notorio del ánimo aparecía otra oscilación igual pero en sentido contrario; empero, rara vez así ocurre el trastorno. Existe una frecuencia mayor al doble de que surjan episodios de depresión, en comparación con los maniacos y, según los criterios actuales, la forma más común de enfermedad se caracteriza por la depresión episódica sola. Se conoce bien la recidiva o repetición de episodios de manía pura sin episodios intercalados de depresión, pero es una situación poco común. Como consecuencia, se ha dividido a la psicosis maniacodepresiva en dos subtipos: un *grupo unipolar* en que aparece sólo un cuadro depresivo endógeno y otro *grupo bipolar* en el cual surgen una o más crisis de manía, con depresión o sin ella. La variedad bipolar abarca, en promedio, 10% de los individuos con trastornos de la afectividad. No se ha precisado en forma crítica la exactitud biológica de tal clasificación.

Además, se reconocen *estados mixtos de afectividad* en los que aparecen los síntomas de depresión y manía por igual dentro de un episodio aislado de la enfermedad. Se ha identificado la llamada forma de "ciclado rápido" de la enfermedad maniacodepresiva y en ella cuatro o cinco episodios bien delimitados se suceden en el curso de un año. A semejanza de otras variantes de la anormalidad, tiende a mostrar una respuesta aberrante o impredecible a los fármacos. Todavía más, otros sujetos con elementos afectivos de la depresión muestran al principio signos atípicos; en vez de anorexia, pérdida ponderal e insomnio, por ejemplo, duermen y comen de forma excesiva. Estos pacientes también muestran una menor reacción a la terapia. En los adolescentes es difícil diferenciar los síntomas mencionados de los del síndrome de Kleine-Levin (pág. 344).

La prevalencia de la enfermedad maniacodepresiva no puede establecerse con precisión, sobre todo a causa de los distintos criterios para el diagnóstico. Es probable que el incremento aparente de la enfermedad durante los últimos 50 años refleje una percepción cada vez mayor del trastorno entre los médicos y el público en general. Los estudios de grandes grupos de pacientes de áreas limitadas de Islandia y las islas danesas que llevaron a cabo Bornholm y Samsø indican que 5% de los varones y 9% de las mujeres desarrollarán síntomas de depresión, manía o ambas en algún momento de sus vidas (Goodwin y Guze). El cálculo para una comunidad urbana estadounidense (New Haven, Connecticut) fue más alta; 8 a 12% en los varones y del doble en las mujeres (Weissman y Myers).

La enfermedad maniacodepresiva ocurre con más frecuencia durante los años intermedios y tardíos de la vida adulta, con una edad máxima de inicio entre los 55 y 65 años para ambos sexos. Sin embargo, una proporción considerable de los individuos experimenta su primer ataque durante la infancia, la adolescencia o el principio de la vida adulta. La depresión es también un problema de importancia en los ancianos. Blazer y Williams, quienes estudiaron a 997 personas mayores de 65 años de edad en Carolina del Norte, encontraron síntomas de una enfermedad depresiva mayor en 3.7% de los casos. La afección es dos o tres veces más frecuente entre las mujeres. No se cuenta con una explicación para esta diferencia, pero algunos investigadores conjeturan que un número igual de varones se deprime, sólo que ellos lo niegan y se refugian en el alcohol. Los pacientes del grupo bipolar tienen una edad de inicio más temprana, ciclos más frecuentes y breves de la enfermedad y mayor prevalencia del trastorno afectivo entre sus parientes que los sujetos con enfermedad unipolar (Winokur).

Presentación clínica

La depresión endógena desarrollada por completo puede evolucionar en unos cuantos días o, con más frecuencia, surge en forma más gradual, sobre un fondo de síntomas prodrómicos vagos que están presentes durante muchos meses. En el capítulo 24 se ofrece una descripción detallada de los síntomas y signos de la depresión. En este capítulo sólo es necesario repetir que el enfermo expresa sentimientos de tristeza, infelicidad, desaliento, desesperanza y desánimo, con pérdida de la autoestima. La reducción de la energía y la actividad, que suele expresarse como agotamiento mental y físico, se presenta casi siempre, hasta el punto de la catatonia en los casos más graves. Por ello, la causa más común de los síntomas que abarcan atenuación de la energía física y psíquica y los impulsos (conación) es la depresión. La irritabilidad se incrementa y también se observa falta de interés por todas las actividades que antes eran placenteras. El paciente tiende a moverse con lentitud, suspira con frecuencia y habla poco. La vida mental del individuo de esta clase puede estrecharse hasta una sola preocupación respecto de su declinación física y mental. En el diálogo con el sujeto sus respuestas se vuelven tan estereotípicas que quien lo escucha puede predecir con prontitud y de modo preciso lo que va a escuchar. Hay pobreza de la ideación, lo mismo que ausencia notable de introspección. El conocimiento está claro y, aunque no suele haber evidencias de un tipo esquizofrénico de trastorno del pensamiento, las ideas delirantes y menos a menudo las alucinaciones pueden ser notables en algunos pacientes, lo que justifica el término *psicosis depresiva*. Por lo general, los delirios son congruentes con el humor del individuo y no tan fijos o extraños como los de la esquizofrenia o la paranoia. En experiencia de los autores, los delirios son más frecuentes en los ancianos y tienden a aparecer después de sema-

nas o meses de síntomas de depresión más típicos. Las alucinaciones, cuando aparecen, suelen ser vocales y acusatorias; su presencia siempre debe generar la posibilidad de una enfermedad estructural relacionada, intoxicación farmacológica o alucinosis auditiva alcohólica.

Muchas veces las anomalías principales de la conducta son agitación e irascibilidad, más que inactividad física y lentitud mental. El origen de la agitación es un estado subyacente de ansiedad. Caminar con pasos lentos por la habitación y retorcerse las manos, en particular durante las primeras horas de la mañana, son característicos. Tales pacientes tienden a ser parlanchines y a ofender con su manera de expresarse; son irritables, con escasa disposición, impacientes e intolerantes a los problemas menores, cambios que advierten sobre todo los miembros de la familia. Los intentos para tranquilizarlos pueden lograr buenos resultados al principio, sólo para que el paciente los rechace en su siguiente crisis dubitativa. Estos individuos se mantienen impermeables al raciocinio y la lógica en relación con sus síntomas, aunque son razonables y lógicos en grado variable en otros aspectos de su vida. En su peor parte, la enfermedad adopta la forma de estupor depresivo; el sujeto enmudece, se vuelve indiferente a sus necesidades nutricionales y descuida incluso sus funciones intestinal y vesical (depresión anérgica). El trastorno en esta forma extrema es una *depresión catatónica*. Estos pacientes deben alimentarse y es necesario satisfacer sus otras necesidades hasta que el tratamiento (por lo general electroconvulsivo [TEC]) logre la mejoría.

La preocupación más importante en los individuos con depresión de la parte media y tardía de la vida es el riesgo de suicidio. Dado que muchos de ellos tienen reputación de personas sensatas, dignas de confianza y estables, y niegan estar deprimidos, el médico se inclina por dudar de la posibilidad de autodestrucción. *Dichos pacientes deben interrogarse en forma franca acerca de este tema:* ¿siente que la vida no vale la pena?, ¿ha pensado en el suicidio?, ¿ha planeado o intentado suicidarse?, ¿existe el antecedente familiar de suicidio?, ¿posee un arma de fuego?, ¿tiene miedo a morir?, ¿está preocupado por dejar a su familia desamparada?, ¿tiene un gran sentido religioso que le prohíbe el suicidio? Las preguntas se vinculan con signos que, según se ha demostrado, hacen que los individuos deprimidos estén expuestos al peligro de suicidarse. Con base en sus contestaciones, si se juzga que están expuestos a un peligro inminente de suicidio, habrá que orientarlos para que los atienda el psiquiatra y, en términos generales, internarlos en un hospital.

En algunos cuadros depresivos, la preocupación hipocondriaca por las funciones intestinales y digestivas es el punto de partida de las visitas repetidas a la clínica médica. En un estudio de ese tipo se observó más tarde que 21 de 120 pacientes tuvieron el diagnóstico de depresión. El síntoma principal del individuo deprimido puede ser el insomnio persistente. Es típico el despertamiento a horas tempranas y el peor periodo del día es la etapa matinal. Otros enfermos tienen dificultad para conciliar el sueño, sobre todo si también tienen un estado de ansiedad. Un señalamiento de los varones es la pérdida de la libido y otro síntoma inicial único es la impotencia; sólo se podrá conocer la entidad diagnóstica real por la investigación detallada respecto de otras perturbaciones que son frecuentes en la depresión.

En muchas formas el *estado maniaco* es el polo contrario del estado de depresión y se caracteriza por fuga de ideas, hiperactividad motora y del habla e intensificación del apetito y la urgencia sexual. El estado plenamente desarrollado podría calificarse de psicosis. Tras un sueño mínimo, el paciente despierta con entusiasmo y grandes esperanzas. El individuo maniaco parece poseer un gran impulso y mucha confianza, pero carece de capacidad para poner en práctica sus planes. Es característica en él la conducta obstinada, impulsiva y socialmente impertinente. Su juicio puede estar tan trastornado que hace inversiones cuantiosas y gasta fortunas en los juegos de azar o se embarca en compras extravagantes y excesivas. Los reveses no perturban al paciente, más bien actúan como acicates para emprender nuevas actividades. Algunas veces la euforia y la generosidad degeneran en delirios de poder y grandeza, que a su vez pueden volver al sujeto en extremo agresivo. La alegría y los buenos ánimos pueden ser contagiosos hasta cierto punto, y otros pueden unirse a sus carcajadas; sin embargo, su calidez y su buen humor pueden cambiar de manera repentina a ira si se siente contrariado. Quizás el estado del humor preponderante sea irritabilidad más que elación. El umbral para el pensamiento paranoide es bajo, lo que torna al individuo sensible y desconfiado. El descuido personal puede llegar a un punto en que el sujeto se vuelve desarreglado y descuida su higiene personal. En su forma más avanzada, un trastorno que se describe como "manía delirante", el individuo se vuelve por completo incoherente y su conducta es desorganizada. En esta etapa las alucinaciones visuales y auditivas y los delirios paranoides pueden ser rampantes; aún más, como lo implica el término *delirio*, es posible que el paciente esté desorientado y con el sensorio menoscabado. Este extremo del cuadro se encuentra rara vez. Como se mencionó antes, se observa a personas con ataques repetidos de manía sin depresión en cualquier momento, pero es raro que suceda así.

La *hipomanía* representa un grado más ligero del trastorno, pero este término también se usa de manera informal para referirse a una conducta fuera de lo común en individuos con funcionamiento normal que presentan energía y actividad poco habitual. En este último sentido, la hipomanía es un rasgo de personalidad que muchas personas talentosas y productivas poseen y no debe despertar preocupación a menos que se vuelva excesiva y desproporcionada. Esto se determina mejor al interrogar a los familiares. Como se comentó en la revisión de Belmaker, diversas personas muy creativas han tenido trastornos bipolares, pero la manía florida siempre destruye las carreras y las relaciones personales. En referencia a Shou, Belmaker destaca que tales personas son en realidad más creativas si reciben fármacos apropiados.

Los primeros ataques de depresión o manía duran un promedio de seis meses si no reciben tratamiento, aunque los límites de la relación de los ataques varían en considerable medida. Con la terapéutica moderna este periodo puede reducirse a menos de la mitad en la mayoría de los pacientes. Aunque la mayor parte de los ataques de enfermedad maniacodepresiva cede en cuestión de meses, un número elevado de enfermos unipolares más que bipolares permanece con enfermedad crónica durante periodos prolongados. Según Winokur y colaboradores, 14% de sus pacientes bipolares aún no se recuperaba después de dos años y 5% no lo hizo después de cinco. Las cifras comparativas de los sujetos unipolares primarios fueron de 19 y 12%, respectivamente. Bastante más de la mitad de todos los individuos deprimidos experimenta una o más recaídas. Las variables que son factores predictivos de resultados desfavorables son los grados acentuados de neurosis, la duración prolongada de la enfermedad antes del tratamiento, los antecedentes familiares positivos y la presencia de circunstancias depresivas (Hirschfeld y col.). Como elemento quizá de mayor importancia figura la duración de la enfermedad antes de tratarse, es decir, la terapéutica temprana suele acompañarse de un pronóstico más favorable.

Diagnóstico

Según el DSM-IV, los criterios diagnósticos esenciales de la depresión endógena ("síndrome depresivo mayor") consisten en humor disfórico o pérdida del interés o el placer en todas las actividades cotidianas (incluidas las sexuales), en combinación con al menos cuatro de los siete síntomas siguientes: a) trastorno del apetito y cambios ponderales; b) trastornos del sueño; c) retraso o agitación psicomotores; d) disminución de la energía y fatiga; e) autorreproches, sentimientos de inutilidad o remordimientos; f) indecisión, quejas de pérdida de la memoria y dificultades para concentrarse, y g) pensamientos de muerte o suicidio, o intentos reales de suicidio. Cada uno de los cuatro síntomas diagnósticos debe estar presente por lo menos durante dos semanas.

Sin duda, la adhesión a los criterios recién mencionados facilita el diagnóstico, pero no es raro que uno de estos síntomas domine tanto el cuadro clínico que sugiera el diagnóstico de otro

estado patológico y oculte la presencia de depresión subyacente. Como ya se señaló, los pacientes deprimidos que se envían al neurólogo tienden a quejarse de manera extraordinaria de síntomas físicos y cognoscitivos y minimizar o negar los afectivos puros. Por ejemplo, las quejas de fatiga, debilidad, malestar o dolores generalizados sugieren diversas alteraciones médicas como enfermedad de Addison, hipotiroidismo, infección crónica, polimiositis o artritis reumatoide temprana. A menudo el estado de fatiga se interpreta de modo erróneo como debilidad muscular y esto dirige la búsqueda médica a enfermedades neuromusculares o neurológicas de otras clases. Asimismo, las quejas de cefalea persistente pueden sugerir la presencia de enfermedad intracraneal. Las quejas de mala memoria, incapacidad para concentrarse y otros trastornos cognoscitivos plantean la posibilidad de demencia, hasta que la exploración cuidadosa revela que la capacidad mental desmiente la percepción del paciente de sus propios defectos supuestos.

Se usan diferentes escalas psicológicas para detectar y valorar la gravedad de la depresión. Aunque se utilizan sobre todo para los estudios clínicos, y menos con fines diagnósticos, varias de ellas son bastante útiles en circunstancias particulares puesto que son sensibles a uno u otro aspecto de la depresión. No reemplazan a la exploración clínica en la determinación de la depresión, pero pueden ayudar a diferenciarla de la demencia y detectarla en casos en los que las molestias físicas son más notables que las psíquicas. Las más familiares para los neurólogos son las escalas de Hamilton y Beck, pero existen otras no menos válidas.

En la experiencia de los autores, las siguientes son las situaciones clínicas más frecuentes y problemáticas en las que puede ser difícil reconocer una depresión subyacente:

1. *Pacientes con dolor crónico*. La relación entre el dolor crónico y la depresión se conoce desde hace mucho. Los pacientes que muestran esta relación son más que un grupo homogéneo. El caso especial de la cefalea crónica, a menudo confrontado por los neurólogos, se menciona más adelante. Los signos y síntomas de la depresión son bastante evidentes en algunos sujetos con dolor crónico. Es probable que la respuesta al tratamiento antidepresivo sea favorable si el dolor ha estado presente durante menos de un año e inició al mismo tiempo que otros síntomas depresivos.

   Es mucho más difícil comprender y tratar a los individuos con dolor persistente como única manifestación; la cabeza, la cara y la parte baja de la espalda son los sitios más frecuentes. Entre los síntomas dolorosos depresivos, las *cefaleas rebeldes o refractarias* tal vez sean la manifestación más notable de la depresión que observa el neurólogo. Semanas o meses de cefaleas constantes, diarias y de tipo tensional dentro de un marco de signos normales en la exploración sugieren de modo consistente depresión en cualquier edad. Si no es fructífera la investigación exhaustiva de la fuente del dolor, al final se concluye que éste es “psicógeno”; suele ser desventajoso atribuir el dolor a algún mecanismo psíquico oscuro porque ningún grado de exploración revela su origen. Sin embargo, en un corto número de los pacientes en cuestión los antidepresivos alivian el dolor, lo cual sugiere, cuando menos en esos casos, un vínculo entre el dolor y la depresión. En dicho grupo de enfermos, el problema se complica todavía más por la práctica de varias operaciones quirúrgicas así como la dependencia de analgésicos, que por sí mismos agotan la energía y tienen otros efectos adversos. Es fácil reconocer a enfermos de ese tipo entre los discapacitados después de múltiples operaciones, prolapso de algún disco intervertebral o caderas artríticas o dolor facial atípico.
2. *Depresión y alcoholismo*. Muchas veces estos dos fenómenos están relacionados y es importante determinar cuál es el primario y cuál el secundario. Un síndrome depresivo que se desarrolla por primera vez sobre un fondo de alcoholismo es una ocurrencia muy frecuente. En una gran serie de alcohólicos que estudiaron Cadoret y Winokur la depresión secundaria se presentó en 30 de 61 mujeres y 41 de 112 varones; más aún, una vez que el alcoholismo se estableció, la depresión se hizo evidente con mucha mayor prontitud en las mujeres que en los varones. Lo contrario (es decir, desarrollo de alcoholismo sobre un fondo de depresión primaria) es menos habitual. También en este caso las mujeres se afectan de manera desproporcionada. Como se mencionó antes, estas diferencias pueden ser espurias; los estudios familiares de Winokur sugieren que la misma predisposición genética produce depresión en las mujeres y alcoholismo y sociopatía en los varones.
3. *Depresión durante la infancia y la adolescencia*. Con frecuencia los autores observan estados depresivos en niños, que a menudo pediatras y psiquiatras diagnosticaron de manera errónea. Las manifestaciones comunes son cefalea crónica, reticencia para ir a la escuela, rechazo de las actividades sociales, anorexia, vómitos y pérdida de peso y fracasos escolares. La pubertad es la época de inicio de muchos casos, pero los autores han visto la enfermedad al final de la infancia y es en extremo frecuente entre estudiantes de preparatoria y universidad. Es un error trágico no percatarse de este hecho e instituir tratamiento para algunos presuntos síntomas nerviosos no afectivos, sólo para encontrar que el paciente se suicida. Esto es lo que ha ocurrido en más de seis niños que atendieron colegas médicos en el curso de varios años.
4. *Neurosis por ansiedad*, *hipocondriasis y seudodemencia*. Existen otras circunstancias clínicas en las que una enfermedad depresiva subyacente no se evidencia de inmediato, pero siempre debe sospecharse. Estos síntomas se revisan en detalle en el capítulo precedente. La queja de fatiga crónica intensa sin explicación médica debe despertar la misma sospecha (cap. 24). En una persona anciana con lo que parecen ser signos tempranos de demencia la exploración más minuciosa puede descubrir que es una enfermedad depresiva grave (seudodemencia, pág. 375).

Causas de la depresión

A continuación se describen las principales teorías (no excluyentes) que explican el origen de la depresión; conviene que el lector consulte el trabajo de Nestler si desea una revisión detallada del tema.

Factores genéticos La capacidad de sentir tristeza y depresión es común a todas las personas, pero indudablemente algunas tienen mayor propensión a la segunda que otras sometidas a las mismas fuerzas psicosociales. Se ha calculado, con el uso de algunas técnicas genéticas, que incluso 40 a 50% del peligro de depresión es hereditario. Los niños adoptados cuyos padres biológicos tenían un trastorno afectivo tuvieron un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad que los adoptados cuyos padres biológicos no estaban afectados (Mendlewicz y Rainer; Cadoret). La frecuencia de estas enfermedades se incrementa en los parientes de los individuos afectados (tasa de prevalencia de 14 a 25% en los parientes de primer grado). De manera similar, el riesgo de morbilidad entre los parientes de primer grado se incrementa (15% en comparación con 1 a 2% de riesgo en la población general). Si se toman en conjunto varios estudios efectuados con gemelos, 72% de los gemelos monocigóticos es concordante para la enfermedad bipolar, en comparación con 14% de los gemelos dicigóticos del mismo sexo; las cifras comparativas para el trastorno unipolar son 40 y 11%, res-

pectivamente (véase Goodwin y Guze). Todos estos datos indican un factor genético. Los genes de la enfermedad maniacodepresiva aún no se descubren y la teoría actual sostiene que es posible que varios de ellos participen. Una de las primeras pruebas de que genes específicos pueden alterar la susceptibilidad a la depresión ha sido la que presentaron Ogilvie y colaboradores; ellos identificaron variaciones alélicas en el gen transportador de serotonina (el blanco principal de los antidepresivos serotonínicos selectivos), que se acompañaban de un riesgo siete veces mayor de que surgiera depresión profunda. No hay concordancia en todos los estudios respecto de tales puntos. El resultado lo han apoyado Caspi y colaboradores, quienes señalaron que una variante del transportador de serotonina se relaciona con un incremento de la depresión como reacción al estrés. Otras hipótesis han sugerido locus de susceptibilidad en los cromosomas 18, 21 y X. Es poco probable que todo se reduzca a un solo locus génico (Sanders y col.).

Correlaciones anatómicas Algunas pautas de investigación, incluidas las que utilizan la resonancia magnética funcional, señalan que diversas regiones del encéfalo intervienen en la patogenia de los síntomas complejos de la depresión (Drevets). Uno de los datos más constantes es el hipometabolismo de la corteza frontal izquierda; en muchos estudios se destacan también los cambios metabólicos en la corteza del cíngulo y la orbitofrontal, partes vinculadas del sistema límbico medial y el hipocampo.

Una observación desconcertante, y que no concuerda del todo con lo comentado, fue la que plantearon Bejjani y colaboradores en el curso de la estimulación encefálica profunda para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Uno de sus pacientes mostró signos transitorios pero impresionantes de depresión cuando se aplicó a la sustancia negra del lado izquierdo estimulación con ondas de alta frecuencia. La tomografía funcional por emisión de positrones realizada durante la estimulación reveló activación de la corteza orbitofrontal izquierda y, con menor frecuencia, de la amígdala, globo pálido, tálamo y lóbulo parietal derecho. Fue imposible suscitar cambios de manía, pero cuando menos en otros dos enfermos sin síntomas psiquiátricos previos la estimulación encefálica profunda del núcleo subtalámico indujo un estado maniaco reversible (Herzog y col.; Kulisevsky y col.). Fisher señaló un episodio hipomaniaco en las fases iniciales de la encefalitis herpética y se han notificado numerosos casos de manía secundaria temporal después de accidente cerebrovascular y traumatismo craneoencefálico; este último afectó más a menudo al lóbulo temporal derecho (véase también las págs. 450 y 1309).

En el plano histopatológico, algunos estudios han señalado agotamiento de las neuronas piramidales de la región CA3 del hipocampo y cambios en ellas, en cuadros de depresión y estrés, pero no se ha precisado el significado de tales hallazgos (Sapolsky). Se mencionan más adelante en relación con la neurogénesis (la aparición de neuronas nuevas en los adultos) en el lóbulo temporal y la recuperación después de la depresión. Las ideas anteriores, en relación con la neurogénesis, que en opinión de los autores son en cierta forma conjeturas en cuanto a la relación que guardan con enfermedades de seres humanos, se exponen en el capítulo 29. Como dato interesante, en un modelo de depresión en roedores se necesitó dicha neurogénesis para que se produjeran los efectos beneficiosos de los antidepresivos (Santarelli). Con base parcial en tal observación, se ha sugerido una relación entre el cuadro depresivo y la aparición ulterior de demencia. Cabría consultar, para obtener una mayor información sobre las lesiones anatómicas y cambios de la afectividad, las revisiones de Starkstein y Robinson y colaboradores y las de Nestler, ya mencionadas.

Teorías bioquímicas Durante varios años se ha podido advertir que las monoaminas biógenas (noradrenalina, serotonina y dopamina) intervienen en cierta medida en los aspectos biológicos de la depresión. Sin embargo, el punto débil de muchas de las teorías neuroquímicas en este terreno es que han sido resultado de algún tipo de razonamiento retrógrado a partir de los efectos bioquímicos de antidepresivos en diversos neurotransmisores para supuestos mecanismos de la enfermedad. Las observaciones de que los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la MAO ejercen su efecto al incrementar el contenido de noradrenalina y serotonina en los sitios receptores adrenérgicos centrales del sistema límbico y el hipotálamo, y que los fármacos productores de depresión (como la reserpina) agotan las aminas biógenas en estos sitios, sirvieron de fundamento para formular la hipótesis según la cual las depresiones que ocurren de manera natural podrían relacionarse con una deficiencia de estas últimas sustancias. Además, se observó que los pacientes deprimidos y sus parientes de primer grado, así como los individuos saludables, desarrollan una gran depresión del estado de ánimo después del agotamiento dietético de la monoamina precursora del triptófano. También es notable el hallazgo de que las concentraciones de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHFG), un metabolito de la noradrenalina, son subnormales en el líquido cerebroespinal de los pacientes con depresión endógena y se elevan en los estados maniacos. Los datos de algunos estudios imagenológicos neuroquímicos corroboran los hallazgos mencionados, aunque no los señalan otros. De igual modo, disminuyen en el líquido cerebroespinal de sujetos deprimidos (Carroll y col.) los niveles del ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA), un metabolito desaminado de la serotonina.

Algunos de los nuevos antidepresivos actúan como inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (IRSS) y al parecer ejercen sus efectos benéficos al incrementar la cantidad de serotonina funcionalmente activa en la sinapsis (también aumentan las concentraciones de noradrenalina). Por las razones mencionadas, en la actualidad se ha sostenido que intervienen en la génesis de la depresión la serotonina y sus vías neuronales. Pese a ello, no debe olvidarse que apenas hace unos 10 años se afirmaba que tal papel lo cumplía el agotamiento de noradrenalina. Tampoco se advierte con claridad si las alteraciones neuroquímicas son primarias y cuáles de ellas modulan a otros sistemas. Por ejemplo, algunos señalamientos sugieren que la sustancia P interviene en grado notorio en las causas de depresión (Kramer y col.) y que el bloqueo de sus receptores posee efectos antidepresivos. Ninguno de los modelos neuroquímicos explica por qué hay un retraso de varias semanas para que se produzca la mejoría de la depresión, después de ingerir diversos antidepresivos.

Otro componente de la depresión, que ha captado la atención por más de 10 años, es un trastorno de las funciones hipotalámicas-hipofisarias-suprarrenales (que resumieron Schlesser y col.). Desde hace algunos decenios se ha observado que la administración parenteral de 1 a 2 mg de dexametasona no suprime la secreción de cortisol sérico en tanto la persona presentaba depresión endógena, pero sí después de la recuperación. En una serie similar de depresiones reactivas se identificó la supresión normal de la secreción de cortisol. Al principio se pensó que por medio de la prueba de supresión con dexametasona se podían diferenciar los dos grandes grupos de sujetos deprimidos y así anticipar la respuesta a la farmacoterapia. Sin embargo, estudios ulteriores han señalado que la especificidad de tal prueba es menor de la que indicaron los primeros señalamientos (Amsterdam y col.; Insel y col.). No obstante, las pruebas acumuladas indican que la mitad de los sujetos profundamente deprimidos no presenta supresión de la secreción de cortisol y se obtuvo un resultado positivo de dicha prueba en un número considerable de individuos con otros problemas psiquiátricos.

La incapacidad de supresión de la dexametasona se ha atribuido a la hiperactividad del eje hipotalámico-hipofisario y un incremento correspondiente de la secreción de hormona liberadora de corticotropina, ACTH y glucocorticoides. Según ciertos aspectos teóricos, los mayores niveles de glucocorticoides impiden la neurogénesis en el lóbulo temporal medial y quizá expliquen o intensifiquen la pérdida de neuronas hipocámpicas demostrada en algunos estudios del encéfalo de individuos muertos que

sufrían depresión. La afirmación de que la TEC incrementa los niveles de factores neurotróficos es consistente (cuando menos) con tal criterio y con la hipótesis de que un componente de la recuperación después de la depresión se vincula en alguna forma con la restauración de la configuración neuronal normal en regiones del hipocampo y el hipotálamo (Chen). Algunos de estos cambios, aunque no son más que conjeturas, explican quizá la mejoría tardía que se observa después de la administración de antidepresivos.

En la actualidad hay que aceptar que no existe un estudio biológico fiable de la depresión. El médico debe recurrir a análisis clínicos (p. ej., la interpretación de síntomas y signos), no sólo para el diagnóstico sino para diferenciar también los tipos especiales de reacciones depresivas.

Teorías psicosociales Muchos psiquiatras de gran experiencia también destacan la importancia de los factores psicosociales en la génesis de la enfermedad depresiva. Entre los pacientes con trastornos depresivos primarios se reconoce que los sucesos de la vida de naturaleza estresante ocurrieron con más frecuencia en los meses que anteceden a la aparición de la depresión respecto de los grupos controles similares. En el estudio de Thomson y Hendrie también se constató esto en los sujetos con antecedentes familiares positivos de depresión y los que carecían de ellos. Tampoco los individuos con depresión endógena difieren en este sentido de los que tienen depresión reactiva. Queda sin contestar la pregunta ¿por qué algunos individuos están sometidos a una depresión reactiva?, ¿están predispuestos por la constitución psicológica o de la personalidad? Quizás el factor que se transmite de manera genética es un incremento de la vulnerabilidad para los efectos del estrés psicosocial. No se cuenta con datos epidemiológicos que favorezcan una u otra de estas conjeturas. Se ha querido concluir que muchas depresiones que se atribuyen al estrés psicosocial son contaminantes de un grupo de depresiones endógenas. Los psiquiatras también han fracasado en encontrar una correlación consistente entre la enfermedad depresiva y el tipo de personalidad o un mecanismo psicodinámico particular. En opinión de los autores, los estudios de adopción tienden a atenuar la importancia de los factores ambientales para explicar muchos de los casos de depresión profunda.

Tratamiento

El consumo de fármacos antidepresivos es tan amplio que seguramente lo conoce cualquier médico en detalle. Sería imprudente que el clínico no capacitado en psiquiatría indicara el tratamiento de la enfermedad maniacodepresiva o la depresión endógena sin la ayuda de un psiquiatra. Si los síntomas son en especial neurológicos (es decir, cefalea crónica, debilidad generalizada y fatiga), el riesgo de suicidio es bajo y el paciente rechaza la idea de acudir a un psiquiatra; resulta apropiado para el neurólogo o el médico general experimentado instituir tratamiento con medicación antidepresiva. Ante cualquier duda respecto del suicidio debe hospitalizarse al sujeto y, si es preciso, contra su voluntad.

Medicación antidepresiva En general, en el tratamiento de la enfermedad bipolar y unipolar se emplean cinco categorías principales de fármacos: antidepresivos tricíclicos, un grupo de compuestos "atípicos" o no tricíclicos, inhibidores de la MAO, agonistas de la serotonina (inhibidores de la recaptación) y compuestos de litio. En el capítulo 43 se consideraron las propiedades farmacológicas y los modos de acción de estos fármacos (págs. 1026 a 1028). Aquí se mencionan otros aspectos adicionales de interés terapéutico. El metaanálisis de varios estudios grandes respecto de los efectos terapéuticos de los antidepresivos indica que la mejoría clínica atribuible a estos medicamentos por sí mismos ocurre en sólo la mitad de los pacientes; es de notarse que una mejoría adicional hasta de 25% es atribuible al efecto placebo o el curso natural de la enfermedad. El resto no mejora en forma oportuna o recae mientras recibe la medicación.

En la actualidad, la mayoría de los psiquiatras prefiere iniciar el tratamiento con uno de los agonistas de la serotonina: fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y otros o uno de los fármacos de un grupo relacionado, ejemplificado por la venlafaxina y la nefazodona. Cada año aparecen nuevos de tipos similares. Estos fármacos tienen menos efectos sedantes y anticolinérgicos que los antidepresivos tricíclicos que se consideran más adelante. La fluoxetina tiende a producir insomnio y pérdida de peso, lo que la hace de utilidad particular para tratar las depresiones que se caracterizan por comer en exceso e hipersomnio. Algunas pacientes de los autores experimentaron un efecto opuesto, es decir, aumentaron de peso. Los pacientes con anorexia, insomnio y ansiedad de niveles altos pueden evolucionar mejor con un medicamento más sedante, como la amitriptilina. Asimismo, la fluoxetina sería un fármaco lógico para los individuos en quienes el letargo es una queja pronunciada. Ciertos efectos colaterales como pérdida de la libido o impotencia ocurren en una proporción de las personas y son difíciles de diferenciar de los signos de depresión.

Los antidepresivos tricíclicos comprenden amitriptilina, imipramina, doxepina, clomipramina y trimipramina y los fármacos estrechamente relacionados desipramina, nortriptilina y protriptilina. Entre este grupo, la mayoría de los psiquiatras empieza con imipramina o amitriptilina porque son los más seguros. En general, estos fármacos tienen la misma eficacia, aunque un paciente determinado puede tener mejor respuesta a uno que a otro. La dosis inicial de ambos agentes es de 25 mg/día, que luego se eleva 25 mg cada tres a cuatro días según se requiera hasta 150 mg/día. Estos fármacos, si se toman a la hora de dormir, también son muy útiles para aliviar el insomnio que acompaña a la depresión. El efecto terapéutico de los medicamentos tricíclicos no suele evidenciarse durante dos a cuatro semanas después de iniciar el tratamiento y es importante que se explique así al paciente y sus familiares. Hipotensión ortostática, boca seca, estreñimiento, taquicardia, vacilación o retención urinaria (en especial en sujetos con hipertrofia prostática), temblor y somnolencia son efectos adversos frecuentes. El glaucoma de ángulo cerrado puede descompensarse. Debe tenerse cuidado en los pacientes ancianos con trastornos cardiacos de todos los tipos. Para ellos los medicamentos de la serotonina o cualquiera del grupo de los antidepresivos no tricíclicos de aparición más reciente —bupropión y trazodona— pueden ser preferibles. Al parecer, estos últimos fármacos son tan eficaces como los agentes tricíclicos para tratar la depresión sin los efectos anticolinérgicos y cardiotóxicos adversos.

Si alguno de los fármacos mencionados, administrado en dosis completas durante cuatro a seis semanas, no logra el efecto deseado (o si el paciente no lo tolera), se debe probar otro de grupos alternativos, como algún inhibidor de la MAO. En el caso de IRSS *deben transcurrir una a dos semanas sin fármacos antes de emprender el uso de un inhibidor de la MAO*. Algunos estudios sugieren que los inhibidores de la MAO son mejores fármacos en la depresión con características atípicas, como el incremento del apetito. Fenelcina, isocarboxacida y tranilcipromina constituyen el grupo inhibidor de la MAO (la fenelcina es la que menos tiende a producir efectos adversos graves). La dosis usual de inicio es de 15 mg tres veces al día, que se incrementa en forma gradual según se requiera hasta un máximo de 45 mg tres veces al día. El efecto adverso más grave de los inhibidores de la MAO es una crisis hipertensiva; por tanto, estos agentes se prescriben con precaución extrema a los pacientes con hipertensión y con enfermedades car-

diovasculares o vasculares cerebrales. Quienes reciben estos fármacos deben evitar los alimentos con alto contenido de tiramina (queso añejado, arenque ahumado, hígado de pollo, cerveza, vinos y extracto de levadura de cerveza), así como medicamentos que contienen agentes simpatomiméticos o L-dopa (descongestivos, anfetaminas, cafeína) y los agonistas de la serotonina que ya se mencionaron.

Suplementar los antidepresivos con la administración de un antiepiléptico ha sido un enfoque difundido que practican muchos psiquiatras. Se utilizan valproato o gabapentina, pero también se usan carbamacepinas o fenilhidantoína. Se cuenta con pocos estudios confiables para juzgar el valor de esta conducta, pero tales medicamentos pueden suministrar algún beneficio como "estabilizadores del ánimo", aunque sea sólo como agentes ansiolíticos. Más persuasivos son los datos que sugieren que los medicamentos anticonvulsivos son útiles en el tratamiento del estado maniaco.

Como muchos pacientes suelen responder a uno de los fármacos tricíclicos, los inhibidores de la MAO o los agonistas de la serotonina, pero no a todos, es importante encontrar el fármaco que mostró mayor utilidad en el pasado. Esto orienta el tratamiento actual. Como ya se señaló, la respuesta a los medicamentos antidepresivos se espera después de varias semanas. La terapéutica se continúa por cuatro a seis meses y por lo general se combina con algún tipo de psicoterapia. La dosis debe reducirse con lentitud durante un periodo de semanas. La reducción rápida puede causar síntomas de abstinencia (náuseas, vómitos, malestar general y mialgias). Se reinstituye la dosis eficaz si los síntomas recurren al interrumpir el tratamiento.

Carbonato de litio Es el fármaco más adecuado para el tratamiento de la fase maniaca de la enfermedad maniacodepresiva y también es útil en la prevención de recaídas de depresión en algunos pacientes. Suele requerirse hospitalización para proteger al sujeto maniaco de su conducta impulsiva y a menudo agresiva, que podría resultar en la pérdida de su posición en la comunidad o poner en peligro su carrera. La clorpromacina, el haloperidol o alguno de los nuevos antipsicóticos expuestos en el próximo capítulo (o TEC si son ineficaces tales fármacos) se pueden indicar para controlar la manía hasta que comienza a actuar el carbonato de litio, las más de las veces en un lapso de cuatro a cinco días. La dosis ordinaria de litio es de 1 200 a 2 400 mg al día repartidos en varias dosis, que producen la concentración sérica deseada de 0.9 a 1.4 meq/L. La concentración sérica del litio debe verificarse con frecuencia para garantizar la dosis terapéutica que se administra y proteger al paciente contra la toxicidad (véase adelante).

Los efectos adversos del litio son náuseas y vómitos, diarrea (en especial si la dosis se incrementa con demasiada rapidez), sensación de embotamiento mental, temblor de acción, debilidad, ataxia, lenguaje arrastrado, visión borrosa, mareos, nistagmo (sobre todo vertical o mixto), estupor y coma. Si se alcanzan niveles tóxicos algunas veces surge una psicosis confusional con polimioclono y ataxia, que simula la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (incluidas ondas periódicas acuminadas en el electroencefalograma). En individuos que no toleran el litio cabe recurrir a la carbamacepina o al valproato. La combinación de litio y un fármaco tricíclico o IRSS a la dosis eficaz más baja posible es el mejor tratamiento preventivo a largo plazo para la enfermedad maniacodepresiva y la misma combinación es de utilidad en los individuos con trastorno bipolar mixto que presentan manifestaciones depresivas y maniacas en una sola crisis de la enfermedad.

Tratamiento electroconvulsivo (TEC) y estimulación magnética transcraneal El TEC persiste como terapia eficaz para la depresión endógena grave y también puede emplearse para interrumpir las crisis maniacas. Estas últimas suelen requerir sólo dos o tres tratamientos. La técnica es bastante simple y segura. Se anestesia al paciente mediante inyección intravenosa de un barbitúrico, benzodiacepina o propofol de acción breve, y se medica con un relajante muscular (succinilcolina). Se coloca un electrodo sobre cada región temporal y se hace pasar una corriente alterna de cerca de 400 mA y 70 a 120 V entre ellos durante 0.1 a 0.5 seg. La succinilcolina impide los espasmos musculares potentes y dañinos. El paciente despierta en cinco a 10 minutos y se levanta en cerca de 30. El mecanismo por el que el TEC produce sus efectos se desconoce. En el tratamiento de la depresión el TEC suele administrarse en días alternos por seis a 14 tratamientos. La única contraindicación absoluta es la presencia de presión intracraneal elevada, como puede ocurrir en caso de neoplasia o hematoma. Aún se discute si el TEC precipita o empeora la epilepsia. Esta terapéutica también debe emplearse con precaución ante hipertensión general no controlada o en pacientes con sensibilidad conocida a los agentes anestésicos (hipertermia maligna; pág. 1272).

La principal desventaja del TEC es la producción de un trastorno transitorio de la memoria reciente durante el periodo de tratamiento y los días que siguen y el grado de trastorno se relaciona con el número de sesiones administradas. La colocación de ambos electrodos en el lado no dominante (TEC unilateral) o el empleo de corrientes menos intensas y un pulso en vez de una onda sinusal pueden producir menos trastornos de la memoria, pero se cree que son menos eficaces contra la depresión.

Con base en el reconocimiento de que la estimulación motora magnética transcraneal algunas veces produce una elevación del estado de ánimo, se sugiere su empleo como sustituto del TEC. La técnica magnética ofrece la gran ventaja de estar libre de todos los efectos físicos, excepto los menores, y puesto que no produce pérdida de la conciencia, no requiere anestesia y parálisis neuromuscular. Se utilizan pulsos breves de estímulos de alta frecuencia. Se conocen pocos estudios controlados, pero los resultados iniciales son prometedores y esta técnica puede sustituir al TEC. No se sabe si es efectiva para las depresiones graves y la catatonia.

Hasta el advenimiento de los fármacos antidepresivos, el TEC era la terapéutica preferida para la depresión agitada de la parte media y tardía de la vida y la catatonia. Cerca de 90% de los pacientes se recupera en dos meses o menos después de un ciclo de seis a 14 sesiones. En la época anterior al empleo del TEC este tipo de depresión podía durar dos años o más antes que la remisión ocurriera. En casos de catatonia o grave depresión psicótica, muchos psiquiatras se inclinan por el empleo inicial de un neuroléptico como el haloperidol, seguido por un lapso de prueba con un antidepresivo, antes de recurrir al TEC. Después del TEC se requiere una terapéutica de mantenimiento con un agente tricíclico, un agonista de la serotonina o litio para prevenir las recaídas.

Psicoterapia La psicoterapia (explicaciones repetidas de la enfermedad del paciente, confirmación de que la enfermedad es autolimitada y motivación) y la enseñanza a los familiares para ayudar al paciente y la familia misma a comprender la enfermedad y afrontarla son de utilidad en todos los sujetos con enfermedad maniacodepresiva. Como regla general, lo mejor es que la enfermedad maniacodepresiva la trate un médico dispuesto a vigilar al individuo durante un periodo prolongado y que sea de la confianza de la familia. Es importante que se cuente con su participación para revalorar al enfermo, ante la sospecha de una recidiva. El pronóstico en cuanto a algún ataque individual es relativamente satisfactorio, pero es prudente contar con un plan de acción que comience a funcionar ante el primer signo de recidiva.

Se han escrito innumerables artículos y libros respecto de los enfoques psicodinámicos de la psicoterapia, y para los autores es muy difícil hacer algún comentario fidedigno en ese sentido. Ha tenido enorme difusión desde que Beck introdujo en el decenio de 1970 el enfoque estructurado y orientado a problemas en la psicoterapia, para lo cual utilizó conductas "cognitiva-conductual" e "in-

terpersonales". En grado limitado se basa en teorías psicoanalíticas y psicodinámicas de otra índole y se lo ha utilizado en individuos con depresión y en los que tienen neurosis, dolor crónico, disfunción sexual y otros problemas. Según Blenkiron, la terapia cognitiva-conductual es más eficaz en individuos con depresión leve o moderada (no crónica), trastorno de ansiedad o pánico generalizados y alteraciones obsesivo-compulsivas y fóbicas. De manera esencial y a breve plazo, el terapeuta da a la persona información sobre la naturaleza de su enfermedad, sus síntomas frecuentes y las intervenciones activas que debe emprender para modificar percepciones erróneas específicas y conductas disfuncionales que nacen de ella. El lector interesado puede acudir a la edición actual de *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (Sadock y Sadock, eds.) para un comentario sobre el tema. Una opinión importante es la de Gabbard, según la cual la psicoterapia conductual-cognitiva no es mejor ni peor que otras formas de intervención en este terreno.

Suicidio

Cada año se registran cerca de 30 000 suicidios en Estados Unidos y los intentos de cometerlo exceden este número cerca de 10 veces. Todos los psiquiatras concuerdan en que éstas son cifras conservadoras. El suicidio es la octava causa principal de muerte entre los adultos de Estados Unidos y la segunda entre las personas de 15 a 24 años de edad, cifras que resaltan la importancia de reconocer que las depresiones tienen un potencial elevado de autodestrucción. Todo médico debe familiarizarse con los pocos indicios con que se cuenta para identificar a los pacientes que intentan terminar con sus vidas. Algunas preguntas que deben formularse en la entrevista se listaron antes (pág. 1311). Los médicos también deben estar conscientes que la mayor parte de los suicidios se lleva a cabo mediante la toma de una sobredosis de los medicamentos prescritos, por lo que es necesario tener mucha precaución durante su prescripción y administración.

La opinión actual, que resumió Mann, indica que el intento de suicidio es una forma especial de depresión y que ciertos individuos son susceptibles por naturaleza como resultado de factores neurobiológicos. En otras palabras, el suicidio no es sólo una respuesta cognoscitiva al estrés o el abatimiento extremos. Los autores no poseen una forma para juzgar esta opinión, pero los que lo defienden refieren índices particulares de disfunción serotoninérgica que difieren entre los individuos deprimidos que intentan suicidarse y los que no. También se observa que la introducción de los medicamentos antidepresivos modernos no alteró en forma notable la tasa de suicidio entre los pacientes deprimidos. La psicosis maniacodepresiva, la depresión endógena, la depresión que es resultado de una enfermedad debilitante (en particular corea de Huntington, cáncer y sida), la aflicción patológica y la depresión en un sujeto alcohólico o esquizofrénico conllevan el riesgo de suicidio. En la enfermedad maniacodepresiva y la depresión endógena el riesgo de suicidio durante toda la vida del paciente se acerca a 15% (Guze y Robins). En la serie de Robins de 134 individuos que cometieron suicidio 47% tenía una enfermedad depresiva y 25% era alcohólico. Otras series registran tasas incluso más altas de depresión, alcoholismo y otras formas de abuso de sustancias (véase Andreasen y Black).

Casi todos los suicidios son planeados, no impulsivos. Más aún, con mucha frecuencia la intención de cometer suicidio se informa a alguna persona importante en la vida del paciente. En la serie de Robins cuatro de cada cinco personas hicieron contacto con el médico durante el año anterior a la muerte. El mensaje puede ser una comunicación verbal directa del intento, o indirecto, como deshacerse de una posesión atesorada y revisar un testamento. Se sabe que el suicidio consumado es tres veces más frecuente en los varones que en las mujeres y es en particular frecuente entre varones de 40 años de edad o más. Los sujetos con antecedentes de suicidio de la madre o el padre tienen un riesgo más alto que los que carecen de tales antecedentes. El intento de suicidio previo incrementa aún más el riesgo. La experiencia ha señalado que elementos importantes en contra del suicidio son una creencia católica devota o algún credo religioso similar (en la que el suicidio se considera un pecado), la preocupación de causar sufrimiento a la familia y el miedo a la muerte expresado sinceramente por la persona. Sin embargo, ninguno de estos datos aislados tiene importancia en términos de predicción del suicidio. En consecuencia, los médicos quedan con el juicio clínico y el índice de sospecha como sus índices principales. La única regla básica consiste en que todas las amenazas de suicidio deben tomarse en serio y que todos los pacientes que amenazan con matarse deben someterse a valoración psiquiátrica.

Algunos médicos se resisten a interrogar a los sujetos deprimidos acerca de la presencia de pensamientos suicidas por temor a producirles alteración emocional. Lo más probable es que el médico sea el que se altere ante este interrogatorio puesto que con toda seguridad la mención del suicidio no alarma a las personas que están decididas a terminar con su vida ni ofende a las que no tienen estas intenciones. Más bien, el paciente deprimido tiende a agradecer la investigación de este tipo porque expresa la preocupación del médico e indica que toma en serio su conducta. Si las maneras de un paciente o la conversación con él plantean la sospecha de intento suicida, el médico debe tomar de inmediato el problema en sus manos. Si el individuo se rehúsa a la hospitalización debe reunirse a la familia, junto con un amigo íntimo o un ministro religioso si es apropiado, para urgir la colaboración del paciente. Si todos los esfuerzos fracasan, el último recurso consiste en recurrir a la ley para declarar a la persona en estado de interdicción e internarlo en una sala de psiquiatría. Aunque, desde luego, las acciones de esta clase son motivo de gran tensión para todas las personas relacionadas, los sentimientos duros engendrados por un periodo breve de confinamiento forzado se disipan con el tiempo, pero quienes sufren la pérdida de un ser amado a causa de un suicidio que pudo prevenirse tienden a no olvidar lo sucedido.

Entre los pacientes que se hospitalizan a causa de preocupación por el suicidio hay un peligro particular durante la etapa de recuperación de la depresión, cuando el médico podría adquirir un falso sentido de seguridad. En todo caso, el psiquiatra debe adoptar la responsabilidad de establecer un programa de tratamiento y hacer los arreglos para la transferencia del sujeto a una sala de psiquiatría, si es necesario, o para tratar al individuo como externo. En el caso del paciente deprimido con enfermedad terminal, los autores creen en la provisión de tranquilidad por todos los medios posibles, pero no en ayudar al paciente a perpetrar el suicidio.

BIBLIOGRAFÍA

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed (DSM-IV). Washington, DC, APA, 1994.

AMSTERDAM JD, WINOKUR G, CAROFF SN, et al: The dexamethasone suppression test in outpatients with primary affective disorder and healthy control subjects. *Am J Psychiatry* 139:287, 1982.

ANDREASEN NC, BLACK DW: *Introductory Textbook of Psychiatry*, 2nd ed. Washington, DC, American Psychiatry Press, 1995.

BECK AT: *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. New York, International Universities Press, 1976.

BEJJANI B-P, DAMIER P, ARNULF I, et al: Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 340: 1474, 1999.

Belmaker RH: Bipolar disorder. *N Engl J Med* 351:476, 2004.
Blazer D, Williams CD: Epidemiology of dysphoria and depression in an elderly population. *Am J Psychiatry* 137:439, 1980.
Blenkiron P: Who is suitable for cognitive behavioural therapy. *J R Soc Med* 92:222, 1999.
Brockington I: Postpartum psychiatric disorders. *Lancet* 363:303, 2004.
Cadoret RJ: Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees. *Am J Psychiatry* 135:463, 1978.
Cadoret RJ, Winokur G: Depression in alcoholism. *Ann NY Acad Sci* 233:34, 1974.
Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et al: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch Gen Psychiatry* 38:15, 1981.
Caspi A, Sugden K, Morritt TE, et al: Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301:386, 2003.
Cassidy WL, Flanagan NB, Spellman M, Cohen ME: Clinical observations in manic-depressive disease. *JAMA* 164:1535, 1957.
Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, et al: Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psych* 50:260, 2001.
Drevets WC: Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 11:240, 2001.
Fisher CM: Hypomanic symptoms caused by herpes simplex encephalitis. *Neurology* 47:1374, 1996.
Freud S: Mourning and melancholia, in Jones E (ed): *The Complete Psychological Works of Sigmund Freud*, vol 14. London, Hogarth, 1957, pp 237–258.
Gabbard GD: Mood disorders: Psychodynamic aspects, in Sadock BJ, Sadock VA (eds): *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 1328–1338.
Goodwin DW, Guze SB: *Psychiatric Diagnosis*, 5th ed. New York, Oxford University Press, 1996.
Guze SB, Robins E: Suicide and primary affective disorders. *Br J Psychiatry* 117:437, 1970.
Herzog J, Reiff J, Krack P, et al: Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 18:1382, 2003.
Hirschfeld RMA, Klerman GL, Andreasen NC, et al: Psycho-social predictors of chronicity in depressed patients. *Br J Psychiatry* 148:648, 1986.
House A, Dennis M, Warlow C, et al: Mood disorders after stroke and their relation to lesion location. *Brain* 113:1113, 1990.
Insel TR, Kalin NH, Guttmacher LB, et al: The dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 6:153, 1982.
Kline N: Practical management of depression. *JAMA* 190:732, 1964.
Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al: Distinct mechanisms for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 281:1640, 1998.
Kulisevsky J, Berthier ML, Grionell A, et al: Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology* 59:1421, 2002.
Levine DN, Finkelstein S: Delayed psychosis after right temporoparietal stroke or trauma. *Neurology* 32:267, 1982.
Lewis A: Melancholia: A historical review, in *The State of Psychiatry: Essays and Addresses*. New York, Science House, 1967, pp 71–110.
Lindemann E: Symptomatology and management of acute grief. *Am J Psychiatry* 101:141, 1944.
Mann JJ: The neurobiology of suicide. *Nature Medicine* 4:25, 1998.
Mendlewicz J, Rainer JD: Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature* 268:327, 1977.
Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, et al: Neurobiology of depression. *Neuron* 34:13, 2002.
Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, et al: Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 346:731, 1996.
Pirodsky DM, Cohn JS: *Clinical Primer of Psychopharmacology: A Practical Guide*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1992.
Robins E: *The Final Months: A Study of the Lives of 134 Persons Who Committed Suicide*. Oxford, Oxford University Press, 1981.
Robinson RG: Mood disorders secondary to stroke. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2:244, 1997.
Sadock BJ, Sadock VA (eds): *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
Sanders AR, Detera-Wadleigh SD, Gershon ES: Molecular genetics of mood disorders, in Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS (eds): *Neurobiology of Mental Illness*. New York, Oxford University Press, 1999, pp 299–316.
Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301:805, 2003.
Sapolsky RM: Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57:925, 2000.
Schlesser MA, Winokur G, Sherman BM: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 37:737, 1980.
Starkstein SE, Fedoroff P, Berthier ML, Robinson RG: Manic-depressive and pure manic states after brain lesions. *Biol Psychiatry* 29:149, 1991.
Starkstein SE, Robinson RG, Price TR: Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders. *Brain* 110:1045, 1987.
Thomson KC, Hendrie HC: Environmental stress in primary depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 26:130, 1972.
Weissman NM, Myers JK: Affective disorders in a U.S. urban community. *Arch Gen Psychiatry* 35:1304, 1978.
Willner P: Dopamine and depression: A review of recent evidence. *Brain Res Rev* 6:211, 225, 237, 1983.
Winokur G: *Mania and Depression: A Classification of Syndrome and Disease*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1991.
Winokur G, Cadoret RJ: The irrelevance of the menopause to depressive disease, in Sachar EJ (ed): *Topics in Psychoendocrinology*. New York, Grune & Stratton, 1975, pp 59–66.
Winokur G, Coryell W, Keller M, et al: A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 50:457, 1993.
Wishnie HA, Hackett TP, Cassem NH: Psychological hazards of convalescence following myocardial infarction. *JAMA* 215:1292, 1971.

CAPÍTULO 58

ESQUIZOFRENIAS Y ESTADOS PARANOIDES

ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es la más grave entre todas las enfermedades incurables. Ésta fue la opinión expresada hace 50 años en la *Medical Research: A Mid-Century Survey*, que patrocinó la *American Foundation*. Es probable que su prevalencia mundial de casi 0.85% y en particular su inicio temprano, cronicidad y relación con incapacidades personales, vocacionales y sociales obliguen a concluir lo mismo hoy día (Carpenter y Buchanan).

Definiciones En la actualidad, neurólogos y psiquiatras aceptan la idea de que la esquizofrenia incluye a un grupo de trastornos vinculados de manera estrecha que se caracterizan por un tipo particular de alteración del pensamiento, el afecto y la conducta. Los síndromes mediante los que estos trastornos se manifiestan difieren de los del delirio, los estados de confusión, la demencia y la depresión en las formas que se aclaran en la exposición siguiente. Infortunadamente, el diagnóstico depende del reconocimiento de las alteraciones psicológicas características, para las que no se cuenta con datos físicos y de laboratorio de apoyo. Esto siempre resulta en ciertas imprecisiones. En otras palabras, cualquier grupo de pacientes clasificados como esquizofrénicos es en cierta medida susceptible de "contaminación" por personas con enfermedades que sólo se parecen a la esquizofrenia, aunque no se incluyan los casos variantes o incompletos de esta enfermedad. Más aún, no hay consenso general respecto de si todos los trastornos llamados esquizofrénicos son la expresión de una enfermedad única. En Estados Unidos y Canadá, por ejemplo, la *esquizofrenia paranoide* suele considerarse un subtipo del síndrome común, en tanto que en Europa se piensa que es una enfermedad distinta.

Antecedentes históricos El punto de vista actual de la enfermedad denominada esquizofrenia es el que estableció en Munich el psiquiatra alemán Emil Kraepelin, el primer clínico en separarla de la psicosis maniacodepresiva. Este investigador la denominó *demencia precoz* (un término que había introducido antes Morel) para referirse al deterioro de la función mental, a una edad temprana, desde un estado previo de normalidad. Al principio, Kraepelin creyó que la "catatonia" y la "hebefrenia", que describieron con anterioridad Kahlbaum y Hecker, respectivamente, así como la forma paranoide de la esquizofrenia, eran enfermedades diferentes, pero más tarde, hacia 1898, llegó a la conclusión de que todas eran subtipos de una sola afección. El inicio en la adolescencia o el principio de la edad adulta y la evolución crónica, que a menudo termina en deterioro marcado de la personalidad, destacaron como los atributos definitorios de todas las formas del padecimiento. A principios del siglo XX, el psiquiatra suizo Eugen Bleuler sustituyó el término demencia precoz por *esquizofrenia*. Esto significó un progreso en cuanto al empleo del término *demencia*, que ya se utilizaba para especificar los efectos clínicos de otra categoría de la enfermedad, pero por desgracia el nuevo nombre implicaba "personalidad dividida" o "mente separada". Mediante "división" de las funciones psíquicas, Bleuler dio a entender la falta de correspondencia entre ideación y demostración emocional, lo inapropiado de la afección del paciente en relación con sus pensamientos y conducta. En contraste, en la enfermedad maniacodepresiva el carácter del sujeto y la afección reflejan con precisión sus pensamientos mórbidos. Bleuler también introdujo el término *autismo* ("divorcio de la ideación y la realidad") como aspecto de los problemas de ideación.

De igual modo, creyó que todos los síndromes esquizofrénicos se componían de síntomas básicos o primarios, que se recuerdan con facilidad como las "cuatro A" (pérdida de *a*sociación, *a*fecto plano, *a*mbivalencia y *a*utismo) y "fenómenos parciales" o secundarios, como delirio, alucinaciones, negativismo, estupor, etc. Sin embargo, por muy interesante que fuera esta formulación, las anormalidades psicológicas son tan difíciles de definir en forma precisa que esta división arbitraria sólo tiene valor nemotécnico.

Otras teorías incluyen la de Adolf Meyer y la de Sigmund Freud. Meyer, quien introdujo el "método psicobiológico" a la psiquiatría, buscó los orígenes de la esquizofrenia y otros síndromes psiquiátricos en la historia personal y médica del paciente y sus reacciones habituales a los acontecimientos de la vida. Freud consideró la esquizofrenia como una manifestación del "ego debilitado" e incapacidad para recurrir a las defensas del ego para afrontar la ansiedad y las fuerzas instintivas, el resultado de la fijación de la libido en etapa temprana ("narcisista") del desarrollo psicosexual. Aún no se corrobora ninguna de estas teorías ni han cobrado aceptación amplia.

En 1937, Langfeldt anticipó el concepto de que la esquizofrenia consiste sobre todo en dos tipos diferentes de psicosis, es decir: a) un tipo que corresponde a la enfermedad considerada antes con brevedad, esto es, la demencia precoz de Kraepelin y la esquizofrenia de Bleuler (que en esencia se caracteriza por inicio temprano de anhedonia, asociabilidad y mal pronóstico) y b) un tipo que ocurre en forma aguda, sobre un fondo de personalidad premórbida estable, a menudo con obnubilación del conocimiento, delirio, alucinaciones y factores precipitantes demostrables. Para el segundo tipo, que debiera ser una manifestación de enfermedades graves, Langfeldt propuso el término *psicosis esquizofreniforme*. Por lo general, los casos de este último tipo tienen pronóstico favorable. Estudios subsecuentes confirmaron esta distinción, como se indica más adelante.

Un enfoque biológico contemporáneo de la esquizofrenia ha comprendido el aislamiento y agrupamiento de muchos signos psíquicos y conductuales en tres conjuntos: a) los llamados *síntomas negativos* de actividad psicomotora disminuida (deficiencia del habla y movimientos espontáneos, falta de interés); b) síndrome de "desorganización" *o trastornos del pensamiento* (fragmentación de las ideas, pérdida de la asociación, tangencialidad y expresión emocional inadecuada) y c) *distorsión de la realidad*, que comprende alucinaciones y delirio, o los llamados síntomas positivos (Liddle; Liddle y Barnes). En cierta época se pensó que sería útil separar la conducta en síntomas "positivos" y "negativos" para diferenciar los tipos de esquizofrenia y tal vez reflejar la disfunción de distintos sistemas neuroquímicos, pero este punto de vista es una simplificación excesiva (véase la revisión de Andreasen). Aunque persiste el desacuerdo sobre la naturaleza primaria o secundaria, positiva o negativa de estos grupos de síntomas, esto no conduce al objetivo de estudio y la correlación con otros parámetros biológicos.

Aspectos epidemiológicos La esquizofrenia se ha detectado en todos los grupos raciales y sociales estudiados hasta la fecha. En promedio, cada año surgen 35 casos nuevos por 100 000 personas (Jablensky). Como se indicó, los estudios de prevalencia sugieren que en cualquier momento particular 0.85% de la población mundial padece esquizofrenia y se calcula que los índices de expectativa llegan a una posibilidad en 100 de que una persona presente el problema en algún momento de su vida. La incidencia de la esquizofrenia fue más o menos la misma durante los decenios pasados. Los varones y las mujeres se afectan con igual frecuencia. Por razones desconocidas, la incidencia es mayor en las clases sociales que muestran alta movilidad y desorganización. Se ha sugerido que el deterioro funcional por la enfermedad resulta en "desviación inexorable" hacia el estrato socioeconómico más bajo, donde se hallan la pobreza, el apiñamiento, la educación limitada y las deficiencias relacionadas; empero, los mismos datos se utilizan para apoyar la idea de que la esquizofrenia puede deberse a estos factores sociales. La fecundidad de los esquizofrénicos, que en el pasado se redujo mediante la hospitalización, ahora se acerca a la de la población general, lo que quizás incremente su número.

Los esquizofrénicos ocupan alrededor de la mitad de las camas en los hospitales para enfermos mentales: más camas de hospital que las destinadas para otras enfermedades simples. Estos casos constituyen 20 a 30% de los nuevos ingresos en los hospitales psiquiátricos (100 000 a 200 000 nuevos casos por año en Estados Unidos). La edad de ingreso al hospital varía entre 20 y 40 años, con un nivel máximo entre los 28 y los 34 años. La carga económica consecutiva a esta enfermedad es enorme: en 1990 los costos directos e indirectos en Estados Unidos se estimaron en 33 000 millones de dólares (Rupp y Keith).

El síndrome clínico de esquizofrenia

Las anormalidades básicas de la esquizofrenia son alucinaciones y un trastorno especial de la percepción de la persona (su yo) en relación con el mundo externo. Es poco probable que el trastorno prevalente sea el delirio u otros estados confusionales, la demencia y la depresión. Algunos sujetos con esquizofrenia crónica, antes de comenzar la psicosis florida, o cuando están en etapa de remisión, no muestran algunos de los síntomas schneiderianos principales y durante un estudio breve de su estado psíquico incluso pasan por personas normales. Sin embargo, en la observación a largo plazo su actitud es vaga y les preocupan sus propios pensamientos. Al parecer, no pueden tener ideas abstractas ni entender afirmaciones totalmente figurativas, como las de los refranes o separar los datos importantes de los intrascendentes. Se observa lo que ha sido llamado circunstancialidad y tangencialidad en cuanto a sus afirmaciones. No comunican sus ideas con claridad; su ideación no respeta los límites lógicos de tiempo y espacio. Confunden las partes con el todo o las agrupan o condensan de una manera ilógica. Algunas veces ellos consideran a los polos contrarios como idénticos y distorsionan las relaciones conceptuales. En el análisis de un problema o situación tienden a ser demasiado incluyentes y no la situación contraria, es decir, no incluir factores (como ocurre en la demencia). En las conversaciones y la escritura, interrumpen de forma repentina la dirección de algún argumento o serie de ideas y, como consecuencia, se trastorna la comunicación verbal. Las alteraciones de la ideación se reflejan en el comportamiento del sujeto. Con el paso del tiempo hay deterioro general de las funciones, aislamiento social y a veces acciones atípicas como holganza, concentración excesiva en sí mismo y una vida sin finalidades.

El pensamiento está incluso más desintegrado en los esquizofrénicos afectados con mayor gravedad. Parecen estar por completo preocupados por su vida psíquica interior (*autismo*) y pueden no hacer más que proferir una serie de frases sin sentido o neologismos o su vocabulario se reduce a una "ensalada de palabras". Son incapaces de efectuar cualquier tarea o de concentrarse y su desempeño es interrumpido por un "bloqueo" repentino o por la introducción de alguna idea extraña o un acto inexplicable, algo similar a lo que se observa en individuos muy confusos o delirantes. Algunas veces estos pacientes hablan mucho y exhiben una conducta extraña y en otras ocasiones están tranquilos y ociosos; en el extremo, los sujetos permanecen callados y asumen y mantienen posturas impuestas o permanecen inmóviles (catalepsia). Con la remisión pueden recordar la mayor parte de lo ocurrido o sólo tienen memorias fragmentadas de hechos que sucedieron.

Es típica de la esquizofrenia la expresión de ciertas experiencias e ideas en extremo inusuales. El individuo puede expresar la idea de que su cuerpo está separado de alguna manera de su mente, que no se siente como él mismo, que su cuerpo pertenece a alguien más o que está inseguro de su propia identidad o incluso de su sexo. Estas experiencias se denominan de manera global *despersonalización*. La *introducción de pensamientos*, en la que al parecer se implantan ideas en la mente del paciente, o el *apartamiento de los pensamientos*, en el que un agente externo extrae una idea de su mente, son otras partes de ese problema. Relacionadas de manera estrecha, y características de la esquizofrenia, son las ideas del sujeto de estar bajo el control de fuerzas externas o de que otros lo hacen hablar y actuar en cierta forma, a menudo a través de medios como el radar, la telepatía, el Internet y otros más (*sentimientos de pasividad*). Con frecuencia hay *ideas de referencia*, esto es, los comentarios o las acciones de otros se dirigen sutil o abiertamente al paciente. Por último, el sujeto puede sentir que el mundo que lo rodea cambió o no es natural, o su percepción del tiempo está alterada, no en crisis breves como en la ilusión de un fenómeno jamás visto (*jamais vu*) de las convulsiones del lóbulo temporal, sino en forma continua. Éste es el fenómeno de *desrealización*.

Las *alucinaciones auditivas* son frecuentes y un signo central del trastorno; consisten en voces que comentan acerca del carácter y las actividades del paciente y por lo general son acusatorias, amenazadoras o controladoras de las acciones del sujeto. Estas voces pueden reconocerse o no; pertenecen a una, dos o más personas que conversan con el enfermo o con alguien más. Raras veces las voces se localizan fuera del individuo. Por el contrario, provienen al parecer del interior del propio enfermo, en cuyo caso no pueden distinguirse de sus sentimientos y pensamientos. Ciertas alucinaciones somáticas y delirios pueden predominar en una persona específica. Con menos frecuencia ocurren alucinaciones visuales, olfatorias y de otros tipos. El paciente cree en la realidad de estas alucinaciones y a menudo las entreteje en un sistema de ideas delirantes.

Hay que insistir en que las alucinaciones son parte de diversos procesos neurológicos, pero en muchos de ellos predominan las visuales, en tanto que las auditivas son el signo característico de la esquizofrenia. Como aspecto interesante en este sentido, Sidgwick sugirió en 1894 en su *The report on the census of hallucinations* (citado por Frith) que uno de cada 10 sujetos cuya respuesta era ostensiblemente normal había experimentado alucinaciones, muchas de ellas visuales. Frith revisó las enfermedades en que son notables las alucinaciones y los delirios, por ejemplo la ingestión de fármacos alucinógenos y el síndrome de Charles Bonnet (págs. 220 y 405).

De interés es la afirmación tardía de la importancia de los signos negativos en la esquizofrenia. Liddle y Barnes, mediante la observación objetiva de todos los aspectos esquizofrénicos del pensamiento y la conducta, los dividieron en cuatro grupos: a) afecto indiferente, disminución de los gestos expresivos, latencia de la respuesta, asinergia física, reducción de los movimientos espontáneos, apatía, restricción de las actividades recreativas, incapacidad para tener una relación íntima o cercana y retraso motor; los sínto-

mas negativos en cuestión, que se asemejan a los de los síndromes conductuales originados en el lóbulo frontal, guardan relación con la disminución de la corriente sanguínea en los lóbulos frontales y tienen un mal pronóstico: b) desorganización del pensamiento, incoherencia, afecto inapropiado, razonamiento ilógico, conducta extraña, agresión, agitación y tangencialidad; estas anormalidades no corresponden al lóbulo frontal; c) alucinaciones y delirios (el individuo cree que alguien lee su mente y extrae de ella sus pensamientos, que son controlados o difundidos); d) sospecha, hostilidad y delirios de referencia. Estos autores también encuentran una sobreposición de síntomas de un síndrome a otro, es decir, los cuatro síndromes pueden coexistir en varias combinaciones. Sin embargo, la validez de tales subdivisiones es demostrable y éstas tienen importancia porque ofrecen un enfoque más neurológico de la esquizofrenia y dirigen la atención hacia la anatomía y la fisiología de los sistemas neuronales particulares en el encéfalo (véase más adelante; también Friston y col.).

La conducta del esquizofrénico que experimenta estas ideas y sentimientos se altera en forma correspondiente. En la etapa temprana de la enfermedad pueden disminuir o interrumpirse las actividades normales. El desempeño del sujeto en la escuela o el trabajo deja de ser apropiado. Tal vez los compañeros y los parientes encuentren inquietantes las quejas e ideas de la persona. El individuo puede permanecer sin hacer nada durante periodos prolongados —ocupado en sus cavilaciones internas— y suele apartarse del entorno social. El pánico o el frenesí de la excitación pueden conducirlo a una visita de urgencia al consultorio (un alto grado de ansiedad que aparece por primera vez en una persona joven casi siempre hace sospechar el desarrollo de esquizofrenia); en otros casos el paciente enmudece y queda inmóvil, es decir, *catatónico*. Los ataques de catatonia son poco frecuentes pero la enfermedad tiene como signos característicos la claudicación, el desánimo, la flaqueza y otros signos. Al final, el individuo presenta deterioro y agotamiento, que en los casos extremos dan lugar a una situación de desnutrición y descuido, por desgracia vinculada con la esquizofrenia. Algunas personas de este tipo vagan por las calles y viven en situaciones aterradoras en los más bajos niveles de la sociedad, en los que son víctimas del comportamiento delictivo de otras.

Se han sucedido algunos adelantos importantes en el cambio de la afectividad observado en los esquizofrénicos. Suele decirse que éste es "plano", es decir, el comportamiento del sujeto es blando o apático; puede expresar de manera causal ideas que trastornarían a una persona normal, incluso sonreír o reírse de ideas malsanas. Para los autores, ésta no es una característica destacada de la enfermedad. Más a menudo se observa agitación y demostración apropiada de las emociones en respuesta a ciertas alucinaciones amenazantes o delirios, aunque más tarde aparecen indiferencia creciente y preocupación, conforme el enfermo se acostumbra a los pensamientos y sentimientos anormales.

Un aspecto que muchas veces no se reconoce, en términos generales, es que la esquizofrenia de todos los tipos supone un peligro importante de suicidio. Winokur y Tsuang, en un estudio de 40 años de vigilancia de esquizofrénicos y pacientes maniacodepresivos, observaron que en cada grupo la proporción de ellos que se suicidaba era la misma (10% en promedio). El suicidio acaece con mayor frecuencia entre esquizofrénicos jóvenes separados de su familia, que están amedrentados y abrumados por sus síntomas y las dificultades de llevar una vida independiente. Algunas veces el suicidio es una reacción a alucinaciones vocales terroríficas y exigentes. El esquizofrénico también puede ser homicida, casi siempre al actuar bajo el influjo del delirio en el cual la víctima lo obliga a hacerlo. Los incidentes de este tipo son impredecibles, pero es importante estar alerta en cuanto a la presencia de paranoia cada vez más grave.

Por último, durante años se ha debatido si la demencia genuina es consecuencia de la esquizofrenia crónica. Se ha descartado la noción de "demencia precoz" de este tipo, pero los clínicos aún atienden a pacientes con deficiencias intelectuales generalizadas y progresivas, en ocasiones graves, en casos agudos y antiguos de esquizofrenia; todo ello se ha observado antes y después de la era moderna de la terapéutica. Vries y colaboradores han destacado el problema después de analizar lo que, en opinión de ellos, era un tipo de demencia frontotemporal en ocho individuos después de nueve a 30 años de sufrir la esquizofrenia; ellos identificaron cambios pequeños en la tomografía por computadora (CT) y deficiencia de riego en los lóbulos frontales o temporales en la tomografía por emisión monofotónica (SPECT).

Criterios diagnósticos

Entre los factores incluidos en las definiciones originales de la enfermedad, que formularon Kraepelin y Bleuler, se hallaban la característica personalidad premórbida, comienzo insidioso de síntomas más notables en la adolescencia o principios de la vida adulta y una evolución crónica pero fluctuante con tendencia al deterioro progresivo. Los dos autores consideraron a las alucinaciones y los delirios como síntomas secundarios o accesorios que podían no aparecer, como en el caso de su "esquizofrenia simple". Destacaron la ausencia de perturbaciones primarias en la percepción, la orientación y la memoria y otras funciones cognitivas, que intervenían en forma más importante en otras enfermedades cerebrales. Dentro de su definición estaba el concepto de enfermedad caracterizado por un mal pronóstico y, como se comentó, una constelación peculiar de síntomas distintos de los del delirio, la confusión, la depresión, la manía y la demencia, las otras manifestaciones de las enfermedades encefálicas.

Al principio se enfrentó cierta resistencia a la aplicación de estos criterios diagnósticos, sobre todo en ausencia de alucinaciones y delirios. Schneider, para superar tal situación, afirmó que debía abandonarse la diferencia entre manifestaciones primarias y accesorias. Concedió mayor importancia y fiabilidad a la aparición de alucinaciones auditivas, delirios de percepción (interpretación errónea de lo que el paciente escucha y siente) y alteraciones de la ideación, reflejadas a menudo por la experiencia que tiene el sujeto de que sus ideas y acciones son difundidas, que no son propias, sino que se halla bajo el influjo de alguna organización externa (experiencias de alienación e influencia). Dicha constelación de síntomas, que fue más precisa y fácil de reconocer, terminó por identificarse como *síntomas de primer rango de Schneider de esquizofrenia activa*. El cumplimiento preciso de los criterios diagnósticos de dicho autor, aplicado a un grupo de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de esquizofrenia, permitió diferenciar a dos grupos de enfermos: los que tenían síntomas de primer rango y aquellos que no los tenían (Taylor). Los que no experimentaban alucinaciones, delirios y control o proyección de ideas reaccionaron de manera más inadecuada al tratamiento y necesitaron un lapso más duradero dentro del hospital y dosis mayores de neurolépticos, respecto de quienes tuvieron tales signos. Los dos grupos corresponden de forma estrecha a las dos categorías de problemas esquizofrénicos que reconocieron Robins y Guze con base en el pronóstico. La esquizofrenia con positividad de síntomas de Schneider y mal pronóstico (conocida en las antiguas publicaciones como *esquizofrenia nuclear* o *en proceso*) mostraba correspondencia clara con la esquizofrenia kraepeliniana; muchos de los pacientes sin los síntomas de Schneider y con buen pronóstico tenían tal vez otros cuadros no esquizofrénicos o esquizofreniformes o bien enfermedad maniacodepresiva (cap. 57).

Feighner y colaboradores, quienes fueron los primeros en proponer una serie de criterios diagnósticos para la investigación de los principales síndromes psiquiátricos (que después se incorporaron en ediciones sucesivas del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM]), establecieron que el diagnóstico de esquizofrenia es sostenible sólo en presencia de: a) enfermedad crónica de al menos seis meses de duración e incapacidad (después de una crisis aguda) para volver al nivel premórbido de adaptación psicosocial; b) delirios y alucinaciones sin perplejidad o

desorientación significativas (es decir, sin que el conocimiento se ofusque); c) producción verbal tan ilógica y confusa que dificulta la comunicación (el diagnóstico debe diferirse si el paciente enmudece), y d) al menos tres de las siguientes manifestaciones: entre adultos, la ausencia de un padre o cónyuge; antecedentes premórbidos de desadaptación social o laboral; antecedentes familiares de esquizofrenia o inicio de la enfermedad antes de los 40 años de edad. Los aspectos negativos importantes incluyen ausencia de antecedentes familiares de enfermedad maniacodepresiva, ausencia de enfermedad previa con síntomas depresivos o maniacos y ausencia de alcoholismo, abuso de drogas u otras enfermedades orgánicas.

Aunque los criterios de Feighner son tan estrictos que excluyen a ciertos pacientes con enfermedad esquizofrénica, los que se ajustan a ellos constituyen un grupo bastante homogéneo. Morrison y sus colaboradores, quienes utilizaron este criterio, notaron que después de un periodo de 10 años casi no había cambios en el diagnóstico; estos investigadores separaron en forma bastante confiable la esquizofrenia, la psicosis esquizofreniforme (en la que sólo estaba presente el síndrome agudo de delirio alucinatorio) y la psicosis maniacodepresiva.

Subtipos de esquizofrenia

Por tradición, los psiquiatras distinguen numerosos tipos de esquizofrenia, aunque la utilidad de estas distinciones se cuestionó en años recientes. En realidad, los autores observan que los diversos tipos pueden sobreponerse o cambiar durante el curso de la enfermedad. Más aún, hay casos que no corresponden con exactitud a los subtipos convencionales o que muestran las características de más de un tipo (se refieren como *indiferenciados* o tipos mixtos). A pesar de estas consideraciones, la división en subtipos de la esquizofrenia aún tiene valor descriptivo y cuenta con la autorización del DSM-IV; por estas razones se revisan de manera breve las categorías tradicionales.

Esquizofrenia simple En esta forma más discreta, el paciente manifiesta trastornos del pensamiento, emociones insulsas, aislamiento social y reducción del habla y los movimientos, todo lo cual altera el desempeño en el trabajo. La actividad psicomotora pobre es un rasgo característico; sin embargo, el sujeto no experimenta alucinaciones ni delirios. A menudo el diagnóstico es incierto en esta etapa. Puede ser difícil originar trastornos del pensamiento, pero de cuando en cuando surge una idea peculiar en la conversación o se expresa por escrito. El estudio objetivo del pensamiento mediante pruebas psicológicas formales (Solovay y col.) muestra que en muchos casos éste es "desorganizado, confuso y fluido desde el punto de vista ideacional con muchas palabras y frases peculiares". Ésta es una depuración de la caracterización de Bleuler de la "pérdida de asociaciones". A esta forma de la enfermedad se aplican términos como *esquizofrenia esquizoide*, *esquizotípica*, *latente* o *limitante*. Al parecer, en muchos casos es una extensión de los rasgos de la personalidad esquizoide de la niñez hacia la adolescencia. Por último, ocurre un brote de alucinaciones y delirios francos, un episodio esquizofrénico agudo que lleva al paciente a la atención médica. Por lo general, el enfermo requiere hospitalización y medicación a causa de los intentos de suicidio o, rara vez, homicidio o alguna otra conducta inesperada. Como regla, la remisión se presenta en pocas semanas o meses y durante ella el individuo recupera su función, pero a un grado menor que el esperado con base en sus capacidades naturales e inteligencia, y aún carece de impulso, iniciativa y actitud normales, tanto como antes de la crisis.

Estos pacientes llaman la atención en los niveles escolares secundario y preparatorio porque se comportan de manera extraña, con tendencia a permanecer ensimismados ("solitarios"), sin hacer esfuerzo alguno por adaptarse al grupo social de la escuela o encontrar trabajo, hacer citas o establecer un núcleo familiar. Si los padres no les brindan apoyo y protección, estas personas cambian de una tarea de poca importancia a otra, siempre tímidos, aislados y hasta cierto punto indiferentes al medio que los rodea.

Esquizofrenia catatónica Éste, el tipo que se diferencia con más facilidad, es muy raro hoy en día. Caracterizado por una disminución extrema de la actividad psicomotora, Kahlbaum lo describió primero y lo consideró como un trastorno mental *sui generis* hasta que Kraepelin reconoció que era otra forma de esquizofrenia. En casi 60% de los casos el inicio es más o menos agudo. En los restantes, tras un pródromo prolongado de falta de interés, apatía y preocupaciones fantasiosas, sobreviene un estado de estupor sordo con mutismo, inactividad, rechazo de los alimentos y tendencia a mantener una posición "como una momia" (*catalepsia*). La expresión facial es vacía y los labios están fruncidos; el paciente permanece en posición supina sin moverse o sentado durante horas con las manos sobre las rodillas y la cabeza inclinada (catalepsia). Si el examinador levanta una extremidad del individuo, ésta puede permanecer en esa posición durante horas (*flexibilidad cérea*). La orina y las heces se retienen o hay incontinencia. El paciente debe alimentarse por sonda (de lo contrario come de forma mecánica) y necesita que lo vistan y lo desvistan. Los pinchazos no inducen una reacción. Algunos casos se caracterizan por "negativismo" extremo y resistencia a cualquier orden. En ocasiones se observan ecolalia y ecopraxia. Ya que estos pacientes pueden estar por completo conscientes de lo que se les dice o de lo que sucede a su alrededor reproducen mucha de esta información durante la remisión espontánea o la inducida por amital sódico o midazolam intravenosos. Incluso si el sujeto no recibe tratamiento, después de semanas o meses en ese estado comienza a hablar y actuar en forma más normal, tras lo cual sobreviene una recuperación rápida. En ciertas fases de la catatonia puede haber un periodo de excitación e impulsividad durante el cual el enfermo puede suicidarse o cometer un homicidio.

Según se mencionó antes, por motivos poco claros, esta forma de esquizofrenia es ahora poco frecuente y cada vez se reconoce más el hecho de que a menudo muchas de sus características son manifestaciones de enfermedad depresiva y no de esquizofrenia.

Esquizofrenia hebefrénica o desorganizada Kraepelin creyó que ésta era una forma en particular maligna. Tiende a ocurrir a edad más temprana que las otras variedades y de ahí el prefijo *hebe* ("juventud"). El trastorno del pensamiento es pronunciado: hay incoherencia de ideas y emociones excesivamente inapropiadas; la ocurrencia frecuente de alucinaciones y delirios deja pocas dudas de que el paciente es psicótico. Las ilusiones visuales y auditivas y las alucinaciones suelen ser más de naturaleza simbólica que percepciones anormales. Kraepelin destacó el carácter cambiable, fantástico y extraño de los delirios. Los síntomas motores en forma de gestos, el comportamiento estereotípico y otras rarezas de la conducta son notables. Es factible que desde el principio de la vida los pacientes hebefrénicos tengan antecedentes de enojos y son demasiado devotos, tímidos, miedosos, solitarios, conscientes e idealistas, rasgos que identifican a estos individuos como extraños. Este último estado corresponde a lo que antes se refería como una *personalidad esquizoide*, pero también puede representar la fase temprana de la misma enfermedad (véase cap. 56).

Esquizofrenia paranoide Es uno de los tipos más frecuentes y circunscritos. La edad promedio de inicio es el principio de la quinta década, más tardía que los tipos precedentes (Winokur). El signo fundamental es la preocupación por uno o más delirios vinculados con un conjunto único o limitado de temas, acompañados

de alucinaciones auditivas. Más a menudo, el contenido del delirio alucinatorio es la persecución, pero también puede ser religioso, depresivo, de grandeza o de gran complejidad hipocondriaca. El delirio de celos puede agregarse. Muchos de estos pacientes desarrollan una psicosis alucinatoria crónica con trastornos del pensamiento caracterizados por desconfianza y recelo. Se muestran fríos, distantes e indiferentes.

Algunos psiquiatras europeos, impresionados por la falta de carácter esquizoide durante el periodo premórbido y los antecedentes familiares, insisten en que la esquizofrenia paranoide es una enfermedad distinta. Los estudios de Rosenthal y colaboradores, además de las investigaciones clínicas y familiares, tienden a confirmarlo. Asimismo, los estudios clínicos y familiares de Winokur indican que tal vez las esquizofrenias simple, catatónica y hebefrénica sean enfermedades diferentes de la esquizofrenia paranoide.

Desde luego, hay otras enfermedades psiquiátricas en las que aparecen delirios paranoides, sobre todo la psicosis maniacodepresiva, la demencia y el delirio. Las alucinaciones auditivas alcohólicas permanecen como entidades separadas (pág. 1008). Además, existe una forma especial de *trastorno delirante (paranoia)* en la que un sistema delirante de persecución, grandeza o amoroso, sin ningún otro trastorno del pensamiento, consume al individuo . Una forma rara se conoce como *folie à deux*, en la que dos personas relacionadas de manera estrecha comparten un sistema delirante. Estos diversos tipos de paranoia se comentan más adelante en este mismo capítulo.

Psicosis esquizofreniforme aguda Un problema especial se origina en el diagnóstico de un síndrome psicótico de evolución rápida con alucinaciones y delirios floridos que desaparecen en varias semanas o menos, con o sin tratamiento. Muy a menudo se convierte en el ataque inicial de una manía o intoxicación con un medicamento psicotrópico-alucinógeno, razón por la que no se considera como un subtipo distinto de esquizofrenia. Con frecuencia, la resolución del dilema diagnóstico depende del estado premórbido del paciente y el curso de los sucesos que siguen al episodio agudo. Este tópico se revisa con más detalle en la sección sobre diagnóstico más adelante.

Remisiones y exacerbaciones Algunos esquizofrénicos están sujetos a exacerbaciones periódicas de su enfermedad, algunas veces a intervalos regulares, como si su padecimiento estuviera determinado por un trastorno metabólico. Con el sujeto sometido a farmacoterapia son más frecuentes y duraderas las etapas de remisiones que permiten algún grado de funcionalidad dentro de la sociedad, lo cual evita las hospitalizaciones prolongadas. Una pequeña proporción de sujetos (cerca de 10%), después de un episodio esquizofrénico agudo, tiene una duradera y casi completa remisión antes de caer en una forma crónica de la enfermedad. Por desgracia, estos últimos individuos, al momento de la psicosis aguda, no pueden diferenciarse de los que muestran una remisión permanente.

Los programas terapéuticos modernos reducen el número de pacientes en hospitales mentales. Sin embargo, las tasas de readmisión también se elevan (fenómeno de la puerta rotatoria) y el número total de individuos muy jóvenes y viejos en los hospitales se incrementa un poco. La esperanza de vida de los esquizofrénicos es un poco reducida, en parte a causa de la desnutrición, la negligencia y la exposición a infecciones que ocurren en algunas instituciones públicas, además de vivir en las calles o en circunstancias marginales.

Anormalidades neurológicas y neuropsicológicas en la esquizofrenia

Los primeros hallazgos de Kraepelin y Bleuler de que muchos pacientes esquizofrénicos muestran algunas anormalidades neurológicas durante la exploración detallada los ampliaron en forma sustancial Stevens, Kennard, Hertzig y Birch, Tucker y colaboradores y Woods. Todos ellos encontraron una frecuencia mucho más alta de "signos neurológicos leves" en esquizofrénicos que en la población normal. Los signos leves a los que se refieren incluyen falta de persistencia en las tareas asignadas, astereognosis y grafestesia, extinción sensitiva, hiperreflexia e hiporreflexia, ligera tendencia a agarrar, alteración leve de la coordinación, trastornos del equilibrio, movimientos anormales (coreiformes), anormalidades de la actividad motora, movimientos adventicios y de sobreflujo, anisocoria, esotropía ligera y deficiencias de la integración visual y auditiva. Se observaron signos de este tipo en 50% de los individuos y se correlacionaron con el grado de trastorno cognitivo. En la mitad de los esquizofrénicos también son evidentes defectos en los movimientos de búsqueda visual (Levin y col.). Éstos toman la forma sobre todo de movimientos lentos de búsqueda e intrusión de sacudidas oculares durante la huida; algunos parientes de esquizofrénicos mostraron los mismos signos visuales cuando se les efectuaron pruebas cuidadosas. A diferencia de ello, no se observan los "signos neurológicos duros" (como los defectos motores o sensitivos unilaterales), salvo que provengan de otra enfermedad neurológica intercurrente. En 33% de los sujetos, en promedio, se han identificado anormalidades electroencefalográficas (EEG), pero casi siempre son de poca monta; no hay certidumbre en cuanto a su importancia, en particular si han surgido después de un tratamiento sostenido por largo tiempo. En el pasado, cuando eran el objeto central de la investigación, fueron más frecuentes en el grupo de sujetos esquizofrénicos que mostraron antecedentes familiares positivos y en quienes tuvieron ventriculomegalia (Murray y col.).

Las pruebas psicométricas avanzadas descubren anormalidades no tanto de inteligencia y memoria (que son un poco menores en 20 a 30% de los casos) como de otras funciones psicológicas. El estado de alerta no se afecta, pero la capacidad para mantener la atención, medida por la realización continua de las tareas, se reduce (Seidman). En pruebas de patrones de aprendizaje visual y verbal, solución de problemas y memorización, Cutting encontró un grado sorprendente de alteración en personas con esquizofrenias aguda y crónica (y en individuos con depresión retardada) no atribuibles al tratamiento electroconvulsivo, convulsiones, fármacos u otras enfermedades. En la esquizofrenia aguda se afectó más la memoria verbal que la visual, de conformidad con los hallazgos de Flor-Henry de que las funciones del hemisferio izquierdo están más reducidas que las del hemisferio derecho; en la esquizofrenia crónica se observaron evidencias de alteración de ambos hemisferios.

Teorías de causas y mecanismos

No hay aceptación unánime acerca de la causa de la enfermedad, pero se han acumulado cada vez más pruebas que orientan hacia una interacción entre una predisposición genética y uno o más trastornos del desarrollo temprano. Una hipótesis actual que ha ganado gran aceptación señala que la enfermedad refleja un trastorno básico del desarrollo, de origen genético, o como consecuencia de un daño ambiental que culmina en anormalidades de la conectividad sináptica y que afecta de manera predominante el hipocampo y la corteza prefrontal. Más adelante se resumen las pruebas en favor de tal criterio. Las revisiones de Waddington, Carpenter y Buchanan, Harrison, Pearlson y Freedman incluyen un análisis más detallado de las posibles causas.

Factores genéticos Algunos autores han calculado que los factores genéticos pueden comprender más de 80% del riesgo de que surja esquizofrenia. Los estudios tempranos de Kallmann demostraron que la frecuencia de esquizofrenia en 5 000 hermanos de

esquizofrénicos fue de 11%, en comparación con 1% (o tal vez menos) en la población general. En 90 pares de gemelos en los que uno era esquizofrénico, la ocurrencia de la enfermedad en el otro fue también de 11%, la misma que en los hermanos no gemelos; empero, en 62 pares de gemelos monocigóticos la ocurrencia en el segundo gemelo fue de 68%. El riesgo de que el niño de padres esquizofrénicos desarrolle esquizofrenia es el mismo para los hermanos de individuos esquizofrénicos (alrededor de 11%); el riesgo es de 17% si uno de los hermanos y uno de los padres tiene el trastorno; cuando ambos padres son esquizofrénicos, las posibilidades de que el niño lo sea son de 46%. Estudios subsecuentes de familias y gemelos confirmaron de manera repetida estos hallazgos (véase Goodwin y Guze para obtener información estadística más completa). Es notable que la penetrancia de este rasgo hereditario parece ser menor respecto de la enfermedad maniacodepresiva.

Aunque la importancia de los factores genéticos en el origen de la esquizofrenia es innegable, aún no se determina un patrón de herencia mendeliano. En el término de los últimos años se ha dicho que los polimorfismos en varios genes constituyen factores de riesgo de que surja la esquizofrenia; entre los genes en cuestión figuran los que expresan la neurregulina, disbindina, COMT (catecol-*O*-metiltransferasa), deshidrogenasa de prolina y DISC1 (“perturbado en la esquizofrenia 1”; Harrison y Owen, O’Donovan y col.).

Los estudios que indican la participación de dichos genes deben interpretarse con cautela, ya que no se ha definido la importancia funcional (si la tienen) de las variantes alélicas. Sin embargo, en conjunto, los datos obtenidos orientan hacia la posibilidad de trastornos en el desarrollo neuronal y la neurotransmisión. Otros datos que refuerzan tal afirmación son los que proceden de estudios de estimulación, según los cuales las variantes alélicas vinculadas con sistemas de neurotransmisores específicos (en los genes que codifican los receptores de serotonina y COMT) están representados de forma excesiva en la esquizofrenia; estos datos son de mayor peso que los mencionados, dado que las variantes genéticas tienen consecuencias funcionales bien definidas. Harrison y Owen y O’Donovan y colaboradores han hecho un resumen de los estudios genéticos practicados hasta la fecha.

Aspectos ambientales y del desarrollo Persiste el debate en cuanto a la importancia relativa de los factores genéticos, en comparación con los ambientales, en la génesis de la enfermedad. La falta de concordancia completa entre gemelos monocigóticos y el hecho de que, en promedio, 80% de los esquizofrénicos no tiene entre sus parientes otra persona con el trastorno, indican que quizá intervengan factores distintos de los genéticos. Algunos de ellos son al parecer hechos tempranos que tienen lugar *in utero* o la lactancia y después de programas de desarrollo normal.

Las publicaciones neuropsiquiátricas contienen pruebas preliminares y sólo circunstanciales de que la esquizofrenia se vincula con lesión encefálica durante el periodo intrauterino o neonatal. Según algunos informes, hay una mayor incidencia de complicaciones obstétricas en el periodo gestacional y el nacimiento de los esquizofrénicos; otro dato congruente con el factor ambiental adverso y temprano es la observación en algunos grupos de que en latitudes septentrionales nacen más sujetos esquizofrénicos en los meses fríos (de invierno) y de mujeres expuestas a la influenza en la etapa intermedia de su gestación, todo lo cual permite conjeturar que las infecciones víricas lesionaron el cerebro del producto. Mortenson y colaboradores encontraron que quienes nacen en una región urbana, en particular en febrero o marzo, tienen un riesgo más alto de desarrollar la enfermedad, que tener un padre o hermano afectado. Estos investigadores sugieren que tales características demográficas inexplicables aclaran la mayor parte de los casos que la herencia no puede. De 5 362 lactantes vigilados en forma prospectiva desde que nacieron en 1946, tarea que realizaron Jones y colaboradores, los 30 que más tarde presentaron la esquizofrenia mostraron retraso en la fecha en que alcanzaban los signos motores definitorios y el habla, además de mayor retraimiento social y ansiedad intraescolar y también un rendimiento escolar menor. Por lo tanto, los pacientes esquizofrénicos no son al parecer normales durante la niñez temprana, pero aún no se dilucida si sus anormalidades son manifestaciones tempranas de esquizofrenia o factores de riesgo de la enfermedad.

Aspectos neuropatológicos, técnicas imagenológicas del encéfalo y signos neurofisiológicos Los datos neuropatológicos constituyen un elemento faltante en todas las notificaciones publicadas de cambios propios del desarrollo. En 1928, Dunlap rechazó en un análisis crítico todas las interpretaciones acumuladas sobre alteraciones celulares señaladas en el encéfalo de esquizofrénicos. Destacó que muchas de ellas, como las neuronas oscuras “escleróticas” eran artefactos no reales, y que la presencia de lipofuscina constituye un cambio inespecífico propio del envejecimiento. Afirmó también que la pérdida neuronal que describió Alzheimer se basaba en impresiones y que no se podía corroborar por métodos cuantitativos. En forma semejante, contemporáneos de Oscar Vogt, como Spielmeyer y Scholz, rechazaron su afirmación de pérdida neuronal en la corteza y ambos no pudieron detectar en forma constante anormalidades celulares en la esquizofrenia. Spielmeyer, en un estudio crítico del problema efectuado en 1930, concluyó que los cambios descritos para esa fecha no se podían diferenciar con claridad de lo normal y que en algunos casos era posible que las modificaciones más intensas fueran causas coincidentes o circunstanciales (envejecimiento, enfermedades de complicación y otras). En 1976, Corsellis, después de otra revisión muy minuciosa de datos neuropatológicos, no reconoció razón alguna para apartarse de la opinión de Spielmeyer. Los signos neuropatológicos inciertos fueron la causa de que en forma enigmática se calificara a la esquizofrenia de trastorno “funcional”, es decir, sin bases estructurales o anatómicas.

A pesar de todo, se ha señalado que el número de neuronas en la sustancia gris es normal, pero que las células piramidales tienen menor tamaño y están agrupadas en mayor número (de modo más denso), con lo cual se adelgazan las láminas II y III. Los cambios citoestructurales mencionados han sido los más difíciles de interpretar y confirmar. Métodos caprichosos como la tinción rápida de Golgi revelaron que el número de espinas dendríticas disminuye en la corteza frontal y temporal de los esquizofrénicos crónicos.

Diversos señalamientos más actualizados que utilizan técnicas especiales de marcado celular han señalado anormalidades citoestructurales en el encéfalo de los esquizofrénicos. Por ejemplo, Akbarian y colaboradores, después de hallazgos similares previos, describieron una distribución aberrante de neuronas intersticiales en la sustancia blanca del lóbulo frontal. Las neuronas en cuestión provinieron de la sublámina embrionaria que orienta la migración neuronal y de ello se dedujo que las células con migración anormal formaron conexiones neuronales aberrantes. Benes y colaboradores observaron que el número de neuronas pequeñas disminuyó como mínimo una capa (por lo regular la capa II) en la corteza anterior del cíngulo. Éstas eran neuronas que liberaban ácido aminobutírico gamma (GABA) y que tenían acción inhibitoria. El autor en cuestión también señaló que el conjunto de macrocolumnas de neuronas corticales era menor en los lóbulos occipitales (aumentó el número de axones verticales), pero sin gliosis. Estudios más recientes han descrito también escasas interneuronas inhibitorias gabaérgicas (las llamadas células de candelabro en araña) en la corteza prefrontal (Woo y col.). Las observaciones anteriores sugieren una lesión ocurrida en el desarrollo y no adquirida, y la ausencia de gliosis refuerza (aunque no corrobora) que el problema mencionado surgió en etapa prenatal.

El advenimiento de la tomografía por computadora y posteriormente las imágenes de resonancia magnética del encéfalo proporcionó

un nuevo estímulo para el estudio anatómico de la esquizofrenia. Johnstone y colaboradores fueron los primeros en describir el agrandamiento ventricular y el ensanchamiento de los surcos en 18 casos y los correlacionaron con torpeza intelectual y emocional. En un estudio de 58 pacientes esquizofrénicos crónicos menores de 50 años de edad Weinberger y colaboradores encontraron crecimiento de los ventrículos laterales en 40% de ellos. En nueve de 11 casos estudiados con tomografía se encontró aumento de tamaño del tercer ventrículo y en 14 de 17 estudios los surcos estaban ensanchados. En 15 pares de gemelos monocigóticos, uno de los cuales tenía esquizofrenia, la porción anterior del hipocampo era más pequeña y los ventrículos tercero y laterales eran más grandes en el gemelo afectado (Suddah y col.). Shenton y colaboradores demostraron reducción del volumen de la sustancia gris en la parte posterior de la circunvolución temporal superior izquierda, incluidos la circunvolución (giro) de Heschl y el plano temporal. El grado de reducción volumétrica se correlacionaba con la gravedad del trastorno del pensamiento. La disminución de volumen de la porción superior de la circunvolución (giro) temporal también se vinculó con la ocurrencia de alucinaciones auditivas (Barta y col.). Otros estudios de resonancia magnética demostraron cambios volumétricos en la sustancia gris del hipocampo izquierdo, la circunvolución parahipocámpica y la amígdala (en pacientes manidiestros). Igual de convincente es el hallazgo de que los individuos jóvenes que tienen dos o más parientes con la enfermedad, y por tanto están en riesgo de desarrollar esquizofrenia, tienen ciertos cambios volumétricos detectados mediante estudios de imagenología (Lawrie y col.). La región hipocámpica-amigdaloide izquierda era más pequeña en los parientes no afectados que en los normales y un poco más grande que en los familiares afectados.

Murray y colaboradores, en un intento de organizar los signos neurorradiológicos, han planteado la posibilidad de que existan dos tipos de la enfermedad: uno con ventriculomegalia y sin antecedentes familiares y el otro con ventrículos normales y el antecedente familiar positivo. En el primer grupo de la esquizofrenia "adquirida" y esporádica se pensó que eran más frecuentes los factores ambientales como la lesión natal y las anormalidades EEG (véase adelante). Al resumir los innumerables cambios cerebrales observados en los esquizofrénicos, Harrison concluyó que algunos eran muy constantes, entre ellos agrandamiento leve del ventrículo lateral y del tercer ventrículo; menor volumen cortical, quizá desproporcionado en el lóbulo temporal y, en el estudio microscópico, disminución del tamaño de las neuronas corticales y del hipocampo; menor número de éstas en la porción dorsal del tálamo y una ausencia notable de gliosis.

Los estudios neuropsicológicos detallados han identificado déficit de la atención y anormalidades de las ondas P300 (potenciales corticales "que surgen en diversos fenómenos"). Los déficit en cuestión guardan relación con una menor actividad de activación cognitiva en MRI funcional. Sin embargo, no se sabe si los cambios en cuestión constituyen defectos primarios o son consecuencia de la falta inherente de motivación.

También se ha concedido atención a las alteraciones regionales de la corriente sanguínea cerebral en sujetos esquizofrénicos estables y crónicos, como lo han indicado los datos de la tomografía de emisión positrónica (PET) y MRI funcional. Weinberger y colaboradores, y Liddle y Barner han destacado disminución del flujo sanguíneo en áreas prefrontales durante tareas cognitivas. Friston y colaboradores identificaron siempre anormalidades en la región parahipocámpica izquierda en todas las formas de esquizofrenia crónica. Los estudios del metabolismo de la glucosa regional y mediciones *post mortem* de noradrenalina han generado datos equívocos, aunque muchos pacientes mostraron una atenuación del metabolismo de dicho carbohidrato en el tálamo y la corteza frontal. Algunas pautas de investigación señalan que el foco de la anormalidad del desarrollo es la porción medial del lóbulo temporal izquierdo y algunos sistemas límbicos y frontales vinculados con él (véase Tsuang y col. y Friston y col. para obtener referencias pertinentes). Según Sabri y colaboradores, los hallazgos inconstantes en la imagenología funcional podrían explicarse por correlaciones entre algunos perfiles de corriente sanguínea y síntomas específicos. Por ejemplo, el trastorno formal de la ideación correspondió a un mayor flujo de las regiones frontal y temporal, en tanto que los delirios y las alucinaciones se vincularon con disminución de flujo en la región del cíngulo, la frontal izquierda y la temporal. Silbersweig y colaboradores han realizado estudios con PET en esquizofrénicos durante el lapso en que presentaban alucinaciones auditivas y detectaron incremento de la corriente sanguínea, sobre todo en ambos tálamos, el hipocampo izquierdo y el cuerpo estriado derecho, pero también en las áreas parahipocámpica, orbitofrontal y cingular. Uno de sus pacientes que no había recibido fármacos y que tenía alucinaciones visuales y auditivas repetitivas mostró activación de dichas regiones.

Anormalidades de los neurotransmisores Cuando se observó por primera vez que ciertos alucinógenos, como la mezcalina y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), inducían alucinaciones y anormalidades del pensamiento, se esperaba que estas sustancias produjeran modelos experimentales de esquizofrenia. Esta esperanza nunca se realizó, pero hay casos, difíciles de interpretar, en los que estos agentes inducen recaídas prolongadas en pacientes esquizofrénicos. Asimismo, cuando se observó que la metionina, una fuente potente de grupos metilo, exacerbaba los síntomas en algunos pacientes esquizofrénicos, se pensó que se había descubierto una falla de metabolismo primario; las concentraciones séricas elevadas de dimetoxifeniletilamina e indolaminas *N*-metiladas apoyaron esta idea. Una vez más, ninguna de estas observaciones se corroboró de manera inequívoca.

La *hipótesis bioquímica* principal se basa en la respuesta de los síntomas psicóticos a la fenotiacina, que se presupone implica al sistema dopaminérgico del lóbulo temporal (véase la revisión de Carlsson). La demostración de esta hipótesis es circunstancial, pero se apoya en las observaciones de que los fármacos antipsicóticos reducen la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas en modelos experimentales. Aún más, se cuenta con diversas demostraciones de concentraciones elevadas de dopamina o su metabolito, el ácido homovanílico, en encéfalos de esquizofrénicos obtenidas en la necropsia. Los hallazgos de que los receptores de la dopamina se organizan en dos sistemas, uno límbico y otro cortical, originaron hipótesis cada vez más amplias pero puramente hipotéticas de que el exceso de actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico produce los síntomas positivos de la esquizofrenia, es decir, psicosis, en tanto que la actividad disminuida del sistema mesocortical es la causa de los síntomas negativos. La afección del sistema mesolímbico, que participa en la atención, da lugar a más conjeturas respecto de que el trastorno del pensamiento en los esquizofrénicos es atribuible a la desintegración de la "filtración" normal de los estímulos que alcanzan el conocimiento. Como se ha mencionado, se ha observado que en la esquizofrenia está representada de manera excesiva una variante del gen de COMT que intensifica el metabolismo de la dopamina; el dato adjudicaría a un trastorno de la neurotransmisión dopaminérgica el origen del cuadro fisiopatológico de la enfermedad (Egan y col.).

Sin embargo, como ha destacado la revisión de Freedman, la hipótesis de la dopamina tiene muchos puntos débiles y el más notable de ellos es la ineficacia relativa de los fármacos que bloquean la dopamina para aliviar muchos aspectos de la enfermedad. La complejidad de los sistemas dopamínicos y su interacción con otros circuitos de neurotransmisores hacen que sea poco factible la participación de un mecanismo simple.

En fecha reciente se ha planteado una hipótesis basada en cambios del sistema serotoninérgico. Al igual que ocurrió con el modelo dopaminérgico, se prestó atención a los mecanismos que se vinculaban con la serotonina cuando se observó que una nueva clase de antipsicóticos (clozapina, risperidona), que ejercían efectos en este último sistema, mejoraba la psicosis. Varios grupos

de estudiosos han señalado alteraciones en los receptores de serotonina en el encéfalo de esquizofrénicos (véase adelante). Una nueva relación se basó en el hallazgo de Williams y colaboradores de que surgía una variación alélica en el gen del cromosoma 13, que codifica al receptor de serotonina (5-HT_{2A}), que confiere susceptibilidad a la esquizofrenia. Se ha señalado en la población japonesa un dato similar. La variación del gen mencionado no basta para explicar la presencia de la enfermedad en cualquier persona, si no hubiera otra razón más que la de que muchos pacientes homocigotos para el alelo sospechoso no terminan por mostrar esquizofrenia. Quizá haya deficiencia en una región contigua a la del receptor, por medio de un desequilibrio del ligamiento (véase los comentarios de Harrison y Geddes). La tercera hipótesis proviene del síndrome de psicosis que produce la ingestión crónica de la fenciclidina (PCP), un antagonista del *N*-metil-D-aspartato (NMDA); tal hipótesis atribuye el problema al sistema glutaminérgico, pero hay que señalar que los sistemas dopaminérgico y glutaminérgico convergen en algunas neuronas corticales y que la dopamina modula en varios sitios del encéfalo la liberación glutaminérgica.

Se ha aducido una gran variedad de diferencias psicosociales y endocrinas entre los esquizofrénicos y los sujetos normales. Aún no se demuestra que alguna sea significativa. Puesto que las psicosis pueden complicar la administración de corticoesteroides y ciertos trastornos endocrinos (síndrome de Cushing, tirotoxicosis), se conocen muchos intentos para descubrir dichas anormalidades en el paciente esquizofrénico. Todos han fallado.

Hipótesis psicosociales La noción de que los factores psicosociales desempeñan una función importante en la génesis de la esquizofrenia fue un tema recurrente en los escritos psiquiátricos antiguos, pero ahora se les otorga poca credibilidad. Notable entre estos primeros trabajos fue el enfoque de Freud, ya mencionado, de que el proceso esquizofrénico representa una fijación en una etapa autoerótica temprana del desarrollo sexual. No hay una forma de afirmar o refutar esta propuesta. Lo mismo puede decirse de las diversas sugerencias según las cuales las relaciones alteradas en el interior de una familia dan lugar a los rasgos esquizofrénicos o tal vez las psicosis en personas que son vulnerables desde el punto de vista genético. Atrás de todas estas afirmaciones estaba la noción de que las relaciones interpersonales alteradas en la familia interfieren en cierta forma con la maduración normal de la personalidad. Adolf Meyer creía que la esquizofrenia era una reacción a una serie de situaciones traumáticas de la vida, una respuesta de inadaptación a algunos factores orgánicos, psicológicos o sociológicos. Otros acentúan la importancia de la alteración de las relaciones interpersonales. Sin embargo, a pesar de todas estas hipótesis, aún no se prueba por completo que estos factores ambientales sean únicos para el desarrollo de la esquizofrenia. Aún más, no es posible establecer que estas alteraciones de las relaciones familiares sean primarias o secundarias.

Las observaciones de Harlow citadas a menudo respecto de los efectos dañinos de la carencia materna en primates sugieren que las privaciones similares en el ser humano son la causa del desarrollo de la esquizofrenia. Sin embargo, rara vez se documentan grados intensos de carencia familiar en el ser humano; cuando ocurre así, como en algunos orfanatorios, los efectos son sólo transitorios.

Diagnóstico

Desde el punto de vista neurológico, la distinción principal que debe hacerse es entre psicosis que parece esquizofrenia aguda (reacción esquizofreniforme, esquizofrenia de "buen pronóstico") y enfermedad esquizofrénica crónica (esquizofrenia de "proceso" o nuclear). La *enfermedad esquizofreniforme aguda* adquiere la forma de un síndrome de delirio alucinatorio en el que hay poco trastorno del conocimiento, si acaso. Aunque este síndrome es característico de la esquizofrenia puede ocurrir en la fase maniaca de la enfermedad maniacodepresiva, la encefalitis, la epilepsia del lóbulo temporal, la intoxicación crónica por anfetaminas, la abstinencia de alcohol después de un periodo sostenido de intoxicación y más a menudo en el departamento de urgencias en intoxicaciones por fenciclidina (PCP), "polvo de ángel", dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y otras sustancias. En raras ocasiones se observa con la psicosis puerperal (véase más adelante) y con algunos trastornos endocrinos y metabólicos, en los que no hay disminución de la conciencia. Por lo tanto, estas causas graves deben distinguirse en todos los casos en que este síndrome se reconozca. En los hospitales de los autores se demostró que se debe a esquizofrenia en menos de uno de cada cinco casos de psicosis esquizofrénica aguda. Esta diferencia se establece mediante los antecedentes premórbidos y el curso de la enfermedad. Planteado de otra forma, se necesita una observación longitudinal antes de concluir que un síndrome agudo particular es consecuencia de la esquizofrenia. El diagnóstico de esquizofrenia es más probable si el sujeto permanece solitario, en abstinencia y mal adaptado socialmente, y no parece recuperarse por completo de la psicosis aguda. Ante la falta de estas características, y en particular de la remisión completa, puede asumirse la ocurrencia de hipomanía o una psicosis tóxico-metabólica, que suele detectarse mediante la valoración de laboratorio para fármacos y enfermedades endocrinas. Sólo 10% de los pacientes con esquizofrenia común sufre dicho episodio agudo. Si se cumplen los criterios mencionados, en especial los que elaboraron Feighner y colaboradores, pueden evitarse muchos errores en el diagnóstico.

La opinión actual de los autores es que el carácter de la esquizofrenia aguda y los llamados estados esquizotímico y esquizoafectivo trae a la luz un problema nosológico crucial: ¿es sólida desde el punto de vista biológico la separación tradicional de enfermedad depresiva, enfermedad maniacodepresiva y esquizofrenia? Se ha señalado que están vinculadas en algún modo por estas formas de transición. Los neurólogos deben tener la mente abierta a éstos y otros problemas teóricos que carecen de una base genética y neuropatológica firme.

Además de la psicosis esquizofreniforme aguda descrita, los autores encuentran las mayores dificultades en el diagnóstico de esquizofrenia en las siguientes situaciones clínicas:

1. Un paciente con familia normal y antecedentes premórbidos *con una enfermedad aguda* que tiene muchas de las características típicas de la esquizofrenia, pero *relacionada con confusión*, *mala memoria* u *ofuscamiento del conocimiento*, o ambas cosas. El cambio de carácter puede ser notable. En consecuencia, la enfermedad combina las características de un trastorno afectivo, esquizofrenia y un estado de confusión. Este síndrome es característico del consumo crónico de alucinógenos, en particular intoxicación con fenciclidina, psicosis por corticoesteroides (inducida por fármacos o enfermedad de Cushing), psicosis tirotóxica, psicosis puerperal y la llamada fatiga de combate en tiempos de guerra. La recuperación suele ser completa y el hecho de que el paciente se mantenga bien excluye la esquizofrenia. Es posible que se trate de una forma de trastorno "esquizoafectivo".
2. *Los adolescentes y adultos jóvenes, cuyas relaciones sociales están desorganizadas*, y que por lo general son sensibles, rencorosos, temerosos, rebeldes y desanimados, tienen problemas con las autoridades escolares y la ley y consumen drogas. Lo último pudo causar convulsiones, alucinaciones y síntomas de abstinencia o incluso adicción. Estos pacientes suelen clasificarse como casos de trastorno de personalidad limítrofe o "del carácter", que al parecer llevan varios años de evolución; se denominan *sociópatas* si son incorregibles, incapaces de mejorar por la experiencia, amorales y con problemas con

las instituciones sociales. Por lo general, los trastornos de la personalidad y la desadaptación social de estos tipos no son esquizofrenia.

3. Otro tipo de problema diagnóstico se presenta en el *individuo que es sólo marginalmente competente a causa de sus problemas de personalidad y sus diversos síntomas hipocondriacos y neuróticos vagos*, que a menudo requieren psicoterapia prolongada. En realidad, muchos de estos individuos tienen esquizofrenia simple (la llamada forma "seudoneurótica"). En este caso, los errores de diagnóstico provienen casi siempre también de fallas para valorar de manera cuidadosa el estado mental y determinar el perfil de vida del trastorno.
4. *Un estado crónico de delirio alucinatorio en un sujeto con alcoholismo crónico* (alucinosis por alcoholismo crónico). El interrogatorio suele revelar que la enfermedad empezó cuando la ingestión de alcohol se interrumpió tras un periodo de embriaguez constante y en primer término tomó la forma de alucinosis auditiva aguda, caracterizada por alucinaciones auditivas amenazadoras exteriorizadas para las que la reacción emocional del paciente fue adecuada. Sólo más adelante algunos de estos pacientes cayeron en un estado paranoide más ligero por completo alucinatorio, con afecto (emocionalidad) discreto. Las evidencias de personalidad esquizoide prepsicótica no pueden detectarse y no suele haber antecedentes familiares de esquizofrenia. Los casos de este tipo que los autores estudiaron iniciaron entre los 45 y 50 años de edad, es decir, mucho más tarde que la edad a la que la esquizofrenia comienza. Esta enfermedad alcohólica del tipo de la esquizofrenia debe diferenciarse de la esquizofrenia de tipo paranoide.
5. *Un paciente confuso o estuporoso y al parecer catatónico-negativo, que se niega a hablar, ejecutar órdenes o estar activo en cualquier forma*. Si los signos de enfermedad cerebral focal o del tallo cerebral están ausentes tal vez el examinador se incline por diagnosticar esquizofrenia catatónica, sin percatarse de que la *catatonia como fenómeno* puede ser indistinguible del mutismo acinético (pág. 306) y también puede aparecer con enfermedad difusa de las cortezas de asociación y depresión grave, ciertos estados de confusión e histeria. El error se evita si el diagnóstico se establece sobre bases positivas y no por la ausencia de datos. Los autores han atendido casos de hipoxia y otras encefalopatías metabólicas, enfermedad de Schilder, ciertas afecciones del almacenamiento y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que se confundieron con esquizofrenia como resultado de soslayar este principio.
6. *Un paciente con epilepsia del lóbulo temporal* que, además de convulsiones psicomotoras intermitentes, tiene periodos prolongados (semanas o meses) de alucinaciones, delirios, conducta extraña y desorganización del pensamiento. A menudo estos trastornos mentales reflejan la presencia de un estado persistente de convulsiones del lóbulo temporal (estado del lóbulo temporal), que en algunos casos se demuestra mediante electrodos profundos que se originan en la región amigdaloide u otras áreas temporales mediales. La naturaleza de los trastornos emocionales y mentales en los individuos de este tipo, lo cual constituye un tema un tanto controvertido, se discute en los capítulos 16 y 25.
7. *Los esquizofrénicos con síntomas depresivos notables que intentaron suicidarse en repetidas ocasiones* presentan problemas en extremo difíciles de diagnosticar. En el pasado se referían como *esquizotímicos* y ahora no hay seguridad de que tengan esquizofrenia, enfermedad depresiva crónica hasta cierto punto ligera (distimia), enfermedad depresiva o esquizofrenia y depresión ("enfermedad esquizoafectiva"). Por lo general, los sujetos con trastornos afectivos son normales cuando están en remisión, en tanto que los enfermos con esquizofrenia y muchos con estados esquizoafectivos no lo son.
8. *Siempre debe reconsiderarse un diagnóstico de esquizofrenia durante la infancia*, aunque tal diagnóstico es claro en niños que tienen una diversidad de problemas de desarrollo y adaptación y que en algún tiempo se vuelven psicóticos, es decir, comienzan a excitarse, deprimirse o experimentar alucinaciones y expresar ideas extrañas. No hay evidencia de que dichos niños desarrollen esquizofrenia más adelante en la vida. Y aunque se piensa que los rasgos "esquizoides" pueden reconocerse en la infancia, es difícil registrar una psicosis franca a esta edad. Excluir la presencia de errores metabólicos, retraso mental o la aparición temprana de enfermedad depresiva es de importancia particular en estos niños. Asimismo, el autismo infantil y en particular su forma más ligera (síndrome de Asperger, pág. 889) no debe confundirse con esquizofrenia. El hecho de que la incidencia de esquizofrenia no se incrementa en las familias de niños autistas apoya la idea de que los dos son trastornos distintos.

Tratamiento

Los objetivos terapéuticos son suprimir los síntomas psicóticos, aminorar el trastorno del pensamiento y el estado apático, prevenir las recaídas y optimizar la adaptación social. Tras establecer el diagnóstico de esquizofrenia y decidir el régimen ideal de medicación, muchas veces el médico general puede compartir la responsabilidad del seguimiento con un trabajador social psiquiátrico o una enfermera. El médico reconoce en poco tiempo el patrón particular de conducta del paciente y puede ayudar a éste y su familia durante los periodos difíciles. La recaída con descompensación psicótica exige farmacoterapia y la hospitalización es necesaria si hay riesgo de lesión o suicidio, o bien dificultad para la asistencia en el hogar. Muchos hospitales generales e instituciones psiquiátricas especializadas tienen instalaciones para el tratamiento de tales casos; los hospitales estatales y otras instituciones pueden proporcionar el tratamiento a largo plazo. La finalidad de la hospitalización es proteger al paciente, liberar a la familia de la necesidad de vigilancia y supervisión constantes y asegurar la administración de medicamentos hasta que la exacerbación ceda por sí misma. Más adelante, en vez de los meros cuidados de custodia, el sujeto necesitará un programa supervisado de actividades planeadas e institución de terapia vocacional y del entorno, etc., en "centros intermedios de asistencia", lo que implica tomar al paciente como un miembro contribuyente durante las fases más crónicas de la anomalía. Con frecuencia, el individuo puede volver a la familia y la comunidad si los medicamentos tienen éxito en prevenir la descompensación progresiva. Es de enorme utilidad contar con una trabajadora social o una enfermera competentes para conservar el contacto frecuente con el paciente y su familia y asegurar la continuidad de la farmacoterapia.

El tratamiento actual de la esquizofrenia comenzó en 1952 con la demostración casual que efectuó el cirujano francés Henri Laborit de las propiedades antipsicóticas de la clorpromacina. Más adelante se ha utilizado para combatir la psicosis crónica y aguda un gran número de otras fenotiacinas. En esencia, el tratamiento consiste en la administración de este fármaco o uno de varios medicamentos antipsicóticos similares. Las diversas clases de antipsicóticos, su modo de acción y efectos neurológicos secundarios ("neurolépticos") se estudiaron en el capítulo 43.

En años recientes, se ha sumado a los antagonistas dopamínicos corrientes como las fenotiacinas y las butirofenonas la segunda generación de antipsicóticos no fenotiacínicos "atípicos" que ejercen efectos complejos en los sistemas dopamínicos y serotonínicos. (Su

carácter atípico se debe a que son menores sus efectos adversos extrapiramidales, en comparación con las fenotiacinas.) Todos sirven para calmar al sujeto, suavizar las respuestas emocionales, reducir las alucinaciones, la agresividad y la conducta impulsiva y dejar relativamente intactas las funciones cognitivas. Los principales efectos secundarios, pertinentes sobre todo para las fenotiacinas, se resumen en el cuadro 58-1 y en la página 1024 (véase también la revisión de Freedman y el capítulo de Baldessarini). La acción antipsicótica de estos fármacos es más impresionante a corto y mediano plazos, aunque algunos datos sugieren que también son útiles para prevenir las recaídas. Los síntomas negativos (apatía y aislamiento) responden menos bien que los positivos y es del conocimiento general que 10 a 20% de los individuos responde poco o nada a la medicación.

Los fármacos atípicos de introducción reciente, con propiedades farmacológicas aún no definidas del todo, pero con menos afinidades por algunos receptores son: *clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina* y otros más incluidos en el cuadro 58-2. Además de que producen menores efectos adversos de tipo motor, inducen mejoría clínica en casi 50% de los pacientes que no mejoraban con otros antipsicóticos. Los fármacos en cuestión se unen a los receptores de serotonina y los inhiben y, en cierta medida, a los receptores de dopamina (Meltzer y Nash), pero su afinidad es mucho menor por receptores dopamínicos del cuerpo estriado, lo cual constituye una ventaja importante, es decir, no suscitan efectos adversos extrapiramidales inmediatos ni tardíos; ello ha hecho que muchos psiquiatras utilicen algunos de los fármacos nuevos y no las fenotiacinas, como productos de primera línea. En promedio, 1% de los individuos tratados con algunos de los más eficaces, como es la clozapina, termina por mostrar leucopenia, que puede ser mortal; surge menor peligro con su agente afín, la olanzapina, pero en raros casos también han provocado leucopenia y agranulocitosis. En los primeros días y semanas tras administrar cualquier agente de esta categoría pueden ser molestos signos como hipotensión ortostática, taquicardia, fiebre e hipersialorrea. La *risperidona* es un antagonista de receptores serotonínicos y dopamínicos de gran potencia. Según algunos señalamientos, dosis pequeñas de ella abaten los signos negativos de la esquizofrenia (apatía, retraimiento emocional, falta de interacción social) y es pequeña la incidencia de efectos adversos extrapiramidales, siempre que la dosis no exceda los 6 mg al día. En el cuadro 58-2 se incluyen las dosis típicas

Cuadro 58-1
Efectos neurológicos colaterales de los fármacos neurolépticos y antipsicóticos

REACCIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PERIODO DE RIESGO MÁXIMO	MECANISMO PROPUESTO	TRATAMIENTO
Distonías agudas	Espasmo de los músculos de lengua, cara, cuello y espalda	1 a 5 días	¿Exceso de dopamina? ¿Exceso de acetilcolina?	Los agentes antiparkinsonianos son diagnósticos y curativos (IM o IV, luego VO)
Síndrome de Parkinson	Bradicinesia, rigidez, facies de máscara, marcha arrastrada, temblor variable	5 a 30 días (puede persistir)	Bloqueo de la dopamina	Agentes antiparkinsonianos (VO); ¿son peligrosos los agonistas de la dopamina?
Síndrome del "conejo"	Temblor peribucal, postura en flexión; casi siempre reversible	Meses o años	Se desconoce	Agentes antiparkinsonianos: reducir la dosis del neuroléptico
Acatisia	Inquietud motora con ansiedad o agitación	1 a 60 días (suele persistir)	¿Exceso adrenérgico?	Reducir la dosis o cambiar de fármaco; propranolol[a] a dosis bajas; los agentes antiparkinsonianos o las benzodiacepinas pueden ser útiles
Síndrome neuroléptico maligno	Catatonia, estupor, fiebre, pulso y presión arterial inestables, mioglobinemia, CPK[b] elevada; puede ser mortal	Semanas	Se desconoce	Interrumpir el agente neuroléptico; los agentes antiparkinsonianos suelen fracasar; a menudo la bromocriptina y el dantroleno pueden ayudar; los cuidados expertos de apoyo son cruciales, mejores en la UCI
Discinesia tardía	Discinesia bucofacial, coreoatetosis, a menudo de lenta reversión, rara vez progresiva	6 a 24 meses (peor durante la abstinencia)	¿Exceso de dopamina?	La prevención es lo mejor; el tratamiento es insatisfactorio; remisión espontánea lenta

IM, intramuscular; IV, intravenoso; VO, vía oral; UCI, unidad de cuidados intensivos.

[a]El riesgo de hipotensión puede aumentar por la interacción entre las dosis elevadas de propranolol y algunos agentes antipsicóticos; también la clonidina, 0.2 a 0.8 mg/día, puede ser eficaz, pero supone un riesgo incrementado de hipotensión y puede desarrollarse tolerancia (pérdida de la eficacia).

[b]CPK, fosfocinasa de creatina en suero, liberada del músculo hipertónico.

Adaptado con autorización de Baldessarini RJ, Cole JO: Chemotherapy, en Nicholi AM Jr (ed): *The Harvard Guide to Modern Psychiatry*, 2nd ed, Cambridge, MA, Harvard University Press, 1988.

Cuadro 58-2
Antipsicóticos nuevos con efectos extrapiramidales adversos limitados

FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS INICIAL	DOSIS ELEGIDA COMO OBJETIVO O MÁXIMA	POSIBLES EFECTOS ADVERSOS[a]
Olanzapina	Zyprexa	5 mg	10 mg	Hipotensión ortostática, incremento del nivel de transminasas, hiperprolactinemia
Quetiapina	Seroquel	25 mg bid	300 mg	Hipotensión ortostática, cataratas, incremento del nivel de transaminasas
Clozapina	Clozaril	12.5 mg bid	300 mg	Agranulocitosis, fiebre transitoria, actividad anticolinérgica, hiperglucemia
Risperidona	Risperidol	1 mg bid	3 mg bid	Hipotensión ortostática
Ciprasidona	Geodon	20 mg	160 mg	Menor incremento ponderal respecto de otros fármacos de esta clase. Prolongación del intervalo QT
Aripiprazol	Abilify	5 mg	30 mg	Menor incremento ponderal respecto de otros fármacos de esta clase. Prolongación del intervalo QT
Amisolprida	Solian	100 mg	1 000 mg	

[a] Todos tienen la capacidad de ocasionar discinesias tardías y síndrome neuroléptico maligno (cuadro 58-1), pero tales complicaciones son menos frecuentes en comparación con el uso de fenotiacinas y haloperidol. Con esta categoría de fármacos es frecuente el incremento ponderal.

de tales antipsicóticos. En las dosificaciones más altas pueden aparecen, pese a todo, signos parkinsonianos. Sin embargo, son poco frecuentes las discinesias tardías. Con todos los fármacos de esta categoría se padece un incremento ponderal variable, incluso de 20% respecto del peso original del sujeto con el tratamiento a largo plazo. También aparecen a menudo hipercolesterolemia y diabetes que obligan en ocasiones a terapias adicionales. En unos cuantos casos, los antipsicóticos de la nueva generación han inducido algunos síntomas obsesivos-compulsivos. Por último, debe comentarse que, según Leucht y colaboradores, que realizaron un metaanálisis de síntomas extrapiramidales y diversos fármacos, los antipsicóticos de la primera generación, que tienen poca potencia (excluido el haloperidol), pueden tener complicaciones similares a las de la nueva generación de agentes cuando se administran cantidades en dosis equivalentes. No todos los clínicos aceptan esa afirmación.

La dosis óptima diaria para tratar un episodio psicótico agudo se halla en límites de 10 a 20 mg de haloperidol al día, una cantidad equivalente (400 a 800 mg) de una fenotiacina como la clorpromacina o dosis cada vez mayores de los agentes nuevos incluidos en el cuadro 58-2. La administración de cantidades mayores de fenotiacinas o haloperidol es común entre algunos psiquiatras, pero representa riesgos graves y las ventajas de esta práctica aún no se demuestran en estudios controlados (véase Kane y Marder). Se realizan intentos de individualizar y por último disminuir la dosis hasta que la conducta del paciente sugiera que la recaída es inminente. Se administran fenotiacinas piperacínicas de larga duración, aplicadas por vía subcutánea cada una o dos semanas, a los sujetos incapaces de tomar medicamentos por vía oral o que se rehúsan a hacerlo. Los efectos extrapiramidales adversos son molestos y pueden constituir un problema mayor las discinesias tardías (pág. 94).

Los antidepresivos y el litio se utilizan en pacientes esquizofrénicos con síntomas afectivos marcados. La terapéutica electroconvulsiva (TEC) cada vez se emplea menos, excepto en sujetos catatónicos o gravemente agitados, individuos con síntomas afectivos notables o, en casos excepcionales, cuando el cuadro no responde a la medicación.

En alguna medida, los efectos secundarios extrapiramidales del haloperidol y las fenotiacinas pueden prevenirse o por lo menos minimizarse mediante la administración parenteral simultánea de antihistamínicos (p. ej., difenhidramina, 25 mg tres veces al día) y los anticolinérgicos prescritos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (p. ej., mesilato de benztropina, 0.5 a 1 mg dos veces al día). Sin embargo, los últimos fármacos deben suministrarse con precaución porque interfieren con la acción de los antipsicóticos y pueden inducir psicosis tóxica si se aplican en grandes dosis. Si es necesario tratar los efectos extrapiramidales secundarios, casi siempre pueden eliminarse los anticolinérgicos después de dos a tres meses sin que reaparezcan los síntomas. En personas con medicación crónica, 20 a 40% de las cuales desarrolla discinesia tardía, ésta puede suprimirse con una dosis incrementada de antipsicóticos, aunque sólo por un tiempo. La complicación más dramática de la farmacoterapia es el síndrome neuroléptico maligno. La naturaleza y el tratamiento de este síndrome se exponen en las páginas 94 a 95.

Por supuesto, se requiere psicoterapia de apoyo (explicación reiterada, tranquilización, aliento), como en cualquier enfermedad prolongada, y la familia necesita el mismo tipo de ayuda. El médico debe ser comprensivo y receptivo, pero también firme y profesional. El propósito general de la psicoterapia consiste en ayudar al enfermo a que regrese a la realidad y reforzar su autoestima y defensas psicológicas. La terapéutica psicoanalítica tiene poco que ofrecer como forma primaria de tratamiento.

Resultados Con la farmacoterapia moderna y la terapia psiquiátrica de apoyo más de 60% de los esquizofrénicos se recupera lo suficiente para volver a su hogar y se adapta socialmente en un grado variable (cerca de 50% de este grupo puede desempeñar alguna ocupación). Una proporción cercana a 30% permanece inerme y con grave incapacidad y 10% no abandona la hospitalización.

TRASTORNOS DELIRANTES (PARANOIA)

El término *paranoide* (*para*, al lado de; *nous*, mente) significa junto a la mente misma. Designa a los pacientes que muestran "suspicacia fija, delirio de persecución, ideas dominantes o tendencias de grandiosidad elaboradas de manera lógica y consideradas como reales una vez que las falsas interpretaciones o premisas se aceptan. Las características adicionales que diferencian a la paranoia pura de la esquizofrenia típica son conducta formalmente correcta, reacciones emocionales adecuadas y coherencia de la cadena de pensamientos" (Rosanoff). En otras palabras, en la paranoia pura (*trastorno delirante* en el DSM-IV) se presupone que no hay otro defecto mental más que el sistema delirante, sin demencia, alucinaciones o trastornos emocionales. En el pasado, un número enorme de enfermedades mentales se clasificaba como paranoia. No obstante, con el progreso de los conocimientos cada vez son menos las enfermedades mentales que permanecen en esta categoría.

El problema que los psiquiatras enfrentan para establecer esta definición en términos negativos consiste en que a menudo

la paranoia es una característica de otros padecimientos mentales, en particular esquizofrenia, enfermedad maniacodepresiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de cuerpos de Lewy, psicosis tóxica o alcohólica, parálisis general, etc. Este hecho respecto de la paranoia se conoció desde el principio, cuando en 1818 Heinroth hizo la primera descripción y la clasificó como trastorno limitado del intelecto. Krafft-Ebing, en su monografía del tema, tuvo dificultades para distinguir entre dos síndromes: a) la "paranoia original", que se desarrolla hacia la pubertad y se atribuye a la herencia (con seguridad esquizofrenia paranoide, según los criterios actuales) y b) la paranoia adquirida, que se desarrolla más tarde en la vida, sobre todo durante el periodo de involución (trastorno que se encuentra bajo discusión). Kraepelin, en coincidencia con las ideas de Kahlbaum, distinguió entre paranoia y demencia precoz, pero remarcó que alrededor de 40% de los pacientes que desarrollan paranoia en una etapa temprana de la vida se vuelve esquizofrénico. Los otros representan la paranoia verdadera o un trastorno estrechamente relacionado al que llamó *parafrenia*, un término que no se empleó por mucho tiempo. En el DSM-IV esta alteración se clasifica como "trastorno delirante (paranoide)" y se define como delirio *persistente* que no se debe a cualquier otro trastorno mental. Además, los delirios no son extraños, es decir, comprenden situaciones que pueden suceder en la vida real, como ser perseguido, envenenado, infectado, amado a distancia, engañado por el cónyuge o tener una enfermedad.

Es probable que las cifras de la frecuencia de paranoia verdadera no sean confiables puesto que se basan por necesidad en los archivos clínicos de los hospitales. Es indudable que muchos individuos con la forma ligera del trastorno nunca cruzan el umbral de un hospital mental. Son hasta cierto punto inofensivos y en sus comunidades se los juzga como algo "locos" o monomaniacos. Ambos sexos se afectan por igual. La paranoia verdadera aislada es rara entre los pacientes de los hospitales psiquiátricos (0.1% de los ingresos, según Winokur).

Manifestaciones clínicas

Resultaría inapropiado explicar todas las formas de comportamiento paranoico en un texto de principios de neurología. Un simple paradigma será suficiente: un varón de edad madura de naturaleza inquieta, perturbadora, asocial y excéntrica; el sujeto desarrolla en forma gradual una creencia o idea dominante de su propia importancia y cree tener poderes especiales que lo hacen la envidia de otros, quienes se vuelven en su contra para perseguirlo. Conforme el delirio crece, se preocupa más, es menos eficiente y desconfía cada vez más de los otros, con tendencia a interpretar cada una de sus palabras, gestos o acciones como si se refirieran en alguna forma a él. Su estado debe recibir atención médica sólo cuando su conducta se vuelve en extremo extraña o cuando hace algo para molestar a los demás. Al examinar a la persona de este tipo el médico se impresiona por su capacidad de razonamiento cuidadoso, que demuestra buena inteligencia. Cualquiera que sea el tema del delirio —erotomaniaco (otra persona, por lo regular de estado más elevado, está enamorada del sujeto), de grandeza, celos, persecutorio o somático, este último el más frecuente—, los argumentos del paciente son lógicos y reforzados de manera convincente mediante evidencias. Los pacientes expresan sus falsas creencias con certeza y convicción y rechazan por completo todos los argumentos que impugnen su razonamiento. Asimismo, los puntos de vista de estos individuos acerca de asuntos distintos a sus delirios pueden ser muy sensibles.

Como se mencionó antes, la enfermedad no suele requerir hospitalización y si el paciente se interna no permanece mucho tiempo. Los paranoicos quejumbrosos son los más molestos. Por lo general permanecen en la comunidad, y son los que saturan el correo con copias de documentos en los que acusan falsamente a la gente, escriben sin cesar a los periódicos y expresan sus fútiles opiniones acerca de todo y todos. A medida que los años pasan el paciente cambia un poco, aunque más adelante algunos individuos pueden fracasar y empezar a experimentar alucinaciones, hasta terminar en un estado de deterioro muy similar a la esquizofrenia. Esta tendencia apoya la opinión de Bleuler de que la enfermedad es a menudo una variante de la esquizofrenia.

Respecto de los factores etiológicos, se conocen varias ideas interesantes pero inverificables. La escuela freudiana atribuye la paranoia a una homosexualidad reprimida y fijación a nivel narcisista. Meyer aduce un trastorno de personalidad de larga duración, la *constitución paranoide*. Empleó este término para referirse a personas con tendencia de toda la vida a sostener puntos de vista tendenciosos, interesadas en todo lo que otros piensan de ellas y que atribuyen intenciones deliberadas a las acciones indiferentes. Al parecer, esta conducta es una exageración de la desconfianza ligera que forma parte de la personalidad de muchos individuos. Manschreck presentó una discusión detallada de los mecanismos psicológicos propuestos de la paranoia.

La experiencia de los autores con casos de paranoia pura en un hospital general es un poco limitada. Desde luego, han atendido a sujetos delirantes, pero sus ideas anormales suelen centrarse en persecución personal, salud y funciones corporales, infidelidad del cónyuge, robo de posesiones y otras situaciones similares. La queja de que el envenenamiento por monóxido de carbono dejó a la persona con defectos mal definidos de la concentración y otras funciones mentales o la creencia de que se experimenta una infestación parasitaria cutánea invisible constituyen los delirios comunes en la experiencia de los autores. Una de sus pacientes, a quien por lo demás podría considerarse normal, tenía la firme idea que la gente husmeaba en su casa por la noche y cuando estaba lejos reacomodaba los muebles. Asimismo, algunos médicos bajo la tutela de los autores entretejían ideas delirantes alrededor de sutiles teorías científicas; estas ideas se aplicaban a episodios de la vida y síntomas físicos y psicológicos, y en algunos casos resultaron en regímenes peculiares de automedicación. Rara vez el paciente regresa al hospital por algún otro motivo médico y se reconoce que ha vivido de modo tranquilo en la comunidad, preocupado por su sistema delirante extraño, al parecer sin depresión ni actividad esquizofrénica. Ciertamente, el neurólogo presencia a menudo delirios en individuos deprimidos que se descompensan conforme empeora la depresión.

Separados con claridad de los trastornos delirantes puros se hallan aquellos que ocurren como parte de un estado de confusión o delirio. Los delirios que se observan en etapas posteriores son casi siempre extraños, cambiantes, mal sistematizados y, con raras excepciones, transitorios; las más de las veces se relacionan con muchas otras aberraciones de la función mental. Lo mismo puede decirse de los delirios que ocurren durante la evolución de la enfermedad demencial. Desde luego, estos acontecimientos son frecuentes en ancianos con demencia incipiente o bien compensada ("demencia confusa", pág. 363). Rara vez una de las enfermedades demenciales degenerativas de la vida media y tardía (Alzheimer, Huntington y en especial la de cuerpos de Lewy) se presenta con un trastorno delirante. Personas por lo demás sanas, sin enfermedad psíquica identificada, pueden presentar un breve episodio delirante, en particular después de alguna técnica operatoria o con administración de sedantes. En muchas de ellas no surgen más adelante problemas psíquicos, pero se ha observado que una fracción de dichos enfermos ancianos termina por mostrar demencia. Ciertos fármacos tienen una tendencia a producir paranoia en individuos que de otra forma no son psicóticos; la fenciclidina, la anfetamina y la cocaína son los principales causantes identificados en sujetos que llegan a los servicios de urgencias, y a menudo los fármacos anticolinérgicos provocan la hospitalización de los pacientes. Cummings revisó estos "delirios orgánicos".

Tratamiento

Manschreck describió con mayor amplitud los métodos y los objetivos de la psicoterapia. Los autores no cuentan con una forma para decidir si la psicoterapia influye en este estado, pero han observado efectos favorables de los antidepresivos o antipsicóticos en diversas ocasiones en un hospital general, en el que la mayoría de sus pacientes paranoides estaba deprimida o era maniaca. Mooney encontró que las fenotiacinas son útiles para el tratamiento de los sujetos con celos patológicos.

Con base en lo anterior, el análisis clínico de los pacientes con delirio requiere un estudio cuidadoso del carácter y la inteligencia para descartar la presencia de psicosis maniacodepresiva y demencia. El tratamiento es el descrito en los capítulos 21 y 57, si se reconoce alguno de estos estados. Un aspecto de importancia práctica para el médico consiste en evaluar con detenimiento la naturaleza de las ideas delirantes y tratar de precisar si el paciente es homicida o suicida. En ocasiones, los sujetos paranoicos que se sentían maltratados han asesinado o mutilado al médico y otras personas.

PSICOSIS PUERPERAL (POSPARTO)

Con frecuencia el parto, proceso relacionado con muchos trastornos biológicos como los efectos de dolor, fármacos, eclampsia, hemorragia, infección y adaptación hormonal repentina, se acompaña de alteraciones del carácter. Los obstetras observan en forma repetida que la mujer puede sentirse extraordinariamente bien durante el posparto inmediato, sólo para caer en los siguientes días en un estado depresivo y de llanto porque no reconocen sentimientos por el recién nacido. Por lo general, esto dura sólo unos días ("depresión posparto") y se disipa tras el retorno al hogar, la responsabilidad por el niño, la alimentación, etc. En algunas mujeres los síntomas depresivos persisten durante meses (véase más adelante).

En el periodo que sigue al nacimiento del niño existe una gran predisposición a la psicosis. Las opiniones varían en cuanto a si se trata de una *psicosis puerperal* especial. Muchos psiquiatras creen que el cambio psicótico que puede ocurrir en este momento es un estado de delirio por confusión o una psicosis depresiva o esquizofreniforme y que esta anormalidad no difiere de la observada en otras etapas de la vida. Como se indicó en el capítulo anterior, algunos autores han cuestionado la existencia de una enfermedad depresiva especial vinculada con el periodo puerperal, opinión que no tiene fundamento, según la experiencia clínica de los autores (véase Brockington).

Además, se desarrolla una psicosis posparto que no puede clasificarse de esta manera. Por lo regular inicia entre las 48 y 72 horas que siguen a un parto tal vez complicado por hemorragia excesiva o infección. La paciente pasa de periodos de hiperactividad ruidosa al mutismo y la inactividad. La persona se halla desorientada y es incapaz de pensar con claridad. Rechaza a su hijo como si no le perteneciera (se conocen casos de infanticidio). Aunque la enfermedad tiene algunas características del delirio, puede sobrevenir con algún tipo de psicosis esquizofrénica o depresiva que persiste durante meses. En una serie de tales casos, Boyd encontró que cerca de 40% tenía un predominio afectivo y 20% esquizofreniforme; el resto mostraba una anomalía similar a la psicosis confusional autolimitada ya descrita.

En algunas pacientes se observa una enfermedad depresiva típica después de cada embarazo, lo que incapacita a la paciente durante semanas a meses. Algunas mujeres con enfermedad maniacodepresiva experimentan sus ataques depresivos iniciales después del parto. Además, como consultantes de hospitales obstétricos, los autores observaron a varias pacientes con una crisis esquizofrénica posparto aguda. Estas mujeres, sin antecedentes familiares de personalidad esquizoide prepsicótica, tuvieron al parecer mejor pronóstico que el esperado en la esquizofrenia. Sin embargo, éstas son sólo impresiones. El tratamiento de los individuos mencionados se determina con base en los métodos descritos en el capítulo 57 y párrafos siguientes.

En el diagnóstico de la psicosis posparto debe tenerse siempre en mente la posibilidad de eclampsia y las consecuencias de infarto hipofisario, trombosis de venas cerebrales o accidente vascular cerebral transitorio de tipo arterial, psicosis inducida por ergotamina y lesión cerebral hipóxica hipotensiva.

PSICOSIS ENDOCRINAS

Una de las observaciones más notables en la psiquiatría contemporánea es que los individuos normales pueden al parecer volverse psicóticos cuando desarrollan hipertiroidismo o hipotiroidismo o síndrome de Cushing (o, con menos frecuencia, insuficiencia suprarrenal) o si reciben dosis terapéuticas de corticoesteroides. Aunque estos trastornos sólo fueran ejemplos de psicosis inducidas por fármacos, aún serían de gran interés. Sin embargo, el hecho es que difieren en forma considerable de los delirios tóxicos o los estados de confusión habituales. El síndrome, similar en cierta forma a la psicosis puerperal y algunos casos de "fatiga por combate" observados durante la guerra, comprende características que sugieren psicosis maniacodepresiva o esquizofrenia, por una parte, y psicosis por confusión, por la otra. Estas psicosis endocrinas tienen importancia médica trascendental porque proporcionan modelos artificiales de psicosis creados mediante la manipulación de factores metabólicos y exógenos. Es adecuado que se incluyan en el último capítulo del texto de neurología, toda vez que suscitan una perspectiva neurológica extraordinaria en relación con los trastornos psíquicos.

Psicosis por corticoesteroides y hormona adrenocorticotrópica Descritos primero en pacientes artríticos tratados con cortisona, en la actualidad estos síndromes ocurren con menos frecuencia respecto de cuando se introdujeron los corticoesteroides en la práctica médica. Por lo general, la psicosis se desarrolla durante un periodo de pocos días después que el sujeto recibe la hormona por una semana o más. Las características son muy variables. La depresión y el insomnio son los síntomas más frecuentes, pero algunos pacientes se vuelven eufóricos, agitados, excitados y parlanchines, como si estuvieran bajo presión al hablar, en tanto que otros permanecen mudos; en otros casos, la reacción emocional preponderante puede ser de ansiedad y pánico. El pensamiento puede ser ilógico, tangencial e incoherente. Es posible que aparezcan alucinaciones e interpretaciones sensoriales erróneas. A pesar de ello, no han sido notables la disminución del nivel de conciencia y la aparición de desorientación, que son los signos definitorios de los delirios y la psicosis confusional. Sin embargo, el estado de alerta no es del todo normal y algunas veces el individuo se observa francamente desconcertado. En la esfera motora puede haber actividad incesante o inmovilidad, resistencia e incluso negativismo al borde de la catatonia. Si la administración de la hormona se descontinúa tan pronto como los síntomas aparecen, la psicosis cede poco a poco en varios días a semanas, con recuperación completa.

Los cambios mentales son frecuentes en personas con enfermedad de Cushing. Hay una combinación de trastorno afectivo y alteración de las funciones cognitivas, que se identifica con facilidad durante las pruebas del estado mental. Entre los deportistas que consumen esteroides anabólicos algunos desarrollan síntomas afectivos y psicóticos: sueño reducido, irritabilidad, delirios paranoides, alucinaciones auditivas y euforia o depresión. Los cambios mentales en la *enfermedad de Addison* son frecuentes pero variados. Irritabilidad, confusión, desorientación y convulsiones, con

síntomas de hipoglucemia o sin ellos, son las principales características. Los mecanismos aún no se comprenden bien.

El mecanismo de la psicosis por esteroides aguda también se desconoce. Con base en los pocos estudios disponibles, se ha concluido que la ocurrencia de psicosis no se relaciona con la personalidad premórbida. Aunque por lo regular las dosis de ACTH o corticoesteroide son altas, no hay una correlación estrecha entre la dosis y la ocurrencia, la gravedad y la duración de la psicosis. Al parecer, los trastornos mentales no se vinculan con la rapidez y la intensidad de la respuesta terapéutica a la ACTH y la cortisona. En el estudio de sujetos con lupus eritematoso sistémico de Chau y Chi, 5% de ellos presentó al final psicosis con la corticoterapia y, por alguna razón no dilucidada, en el análisis estadístico se observó que sólo la hipoalbuminemia constituía un factor acompañante. Los antecedentes de ansiedad o familiares de algún trastorno psiquiátrico tuvieron sólo utilidad predictiva apenas suficiente para anticipar la psicosis esteroidógena. La noción de que la dexametasona se relaciona menos a menudo con psicosis en comparación con otros corticoesteroides no está comprobada. El litio suele ser eficaz para controlar los síntomas, lo que permite continuar el tratamiento con corticoesteroides. La dosis es la misma suministrada en los estados maniacos (véase Falk y col.).

Psicosis tiroidea Los efectos dominantes de la función tiroidea anormal sobre todos los órganos, incluidos el aparato neuromuscular y el sistema nervioso central, son el tema de muchas discusiones. Estos efectos se comentan en el capítulo 40, en la sección de enfermedades metabólicas adquiridas del sistema nervioso.

Muchas veces, el paciente hipertiroideo muestra cambios menores en las emociones y la mente. Pueden ocurrir inquietud, irritabilidad, aprensión, labilidad emocional y a veces incluso agitación y corea generalizada. Es posible observar cualquiera de dos tendencias en el paciente tirotóxico hasta cierto punto raro que desarrolla psicosis. Es posible un estado maniaco con incremento característico de la actividad psicomotora, locuacidad excesiva y fuga de ideas, o bien depresión con carácter sombrío, llanto y ansiedad. Ambos grupos suelen experimentar alucinaciones visuales y auditivas. El cuadro clínico es claro en pocos casos. Por lo regular, el psiquiatra encuentra algo más que una simple manía o depresión agitada, es decir, alguna obnubilación del sensorio con perplejidad y confusión, lo que sugiere delirio. Se dice que el trastorno se relaciona con personalidad premórbida y que algunos tipos de personalidad son más vulnerables, pero este punto aún no se aclara; no tiene relación directa con la gravedad de la tirotoxicosis. Todavía no se efectúan estudios detallados del flujo de sangre y el metabolismo encefálicos durante y después de la psicosis. El tratamiento del hipertiroidismo no resulta en interrupción rápida del trastorno psíquico; la recuperación suele requerir varios meses. Debe distinguirse entre esta enfermedad y otros tipos de psicosis recurrente que aparecen en forma coincidente con hipertiroidismo o que éste precipita.

Con el *mixedema* se observa un enlentecimiento y espasticidad característicos del habla, somnolencia, hipotermia, embotamiento mental, desgano y apatía, irritabilidad y algunas veces suspicacia. El paciente puede dormir más tiempo y despertar sólo para tomar los alimentos. El trastorno de la memoria y la falta de síntomas genuinos de depresión, como los sentimientos de soledad y la pérdida de la autoestima, ayudan a distinguir entre el trastorno mental del mixedema y la enfermedad depresiva. Sin embargo, a menos que se piense en mixedema en todos los casos de retraso psicomotor, el diagnóstico es erróneo. En el mixedema se encuentran flujo de sangre y metabolismo encefálicos reducidos; estas funciones se normalizan con tratamiento específico en dos a tres semanas.

En los pacientes con tiroiditis de Hashimoto (pág. 978) puede ocurrir un tipo por completo diferente de trastorno mental que se caracteriza por delirio y estupor intermitentes, relacionado con mioclono y que tiene una probable naturaleza autoinmunitaria. El diagnóstico se confirma por la detección de algunos anticuerpos específicos circulantes.

BIBLIOGRAFÍA

AKBARIAN S, KIM JJ, POTKIN SG, et al: Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 53:425, 1996.

AMERICAN FOUNDATION: *Medical Research: A Mid-Century Survey*. Boston, Little, Brown, 1956.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Washington, DC, APA, 1994.

ANDREASEN NC: Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 346:477, 1996.

BALDESSARINI RJ: Psychopharmacology, in Nicholi AM Jr (ed): *The Harvard Guide to Psychiatry*, 3rd ed. Cambridge, MA, Belknap Harvard University Press, 1999, pp 444-496.

BARTA PE, PEARLSON GD, POWERS RE, et al: Auditory hallucinosis and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 146:1456, 1990.

BENES FM, DAVIDSON J, BIRD ED: Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 43:31, 1986.

BLEULER E: *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. Zinkin J (trans). New York, International Universities Press, 1950.

BOYD DA: Mental disturbances with childbearing. *Am J Obstet Gynecol* 43:148, 1942.

BROCKINGTON I: Postpartum psychiatric disorders. *Lancet* 363:303, 2004.

CARLSSON A: The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1:179, 1988.

CARPENTER WT, BUCHANAN RW: Schizophrenia. *N Engl J Med* 330: 681, 1994.

CHAU, SY, CHI CM: Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosis. *Neurology* 61:104, 2003.

CORSELLIS JAN: Psychoses of obscure pathology, in Blackwood W, Corsellis JAN (eds): *Greenfield's Neuropathology*. London, Edward Arnold, 1976, pp 903–915.

CUMMINGS JL: Organic delusions. *Br J Psychiatry* 46:184, 1985.

CUTTING J: Memory in functional psychoses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:1031, 1979.

DE VRIES PJ, HONER WG, KEMP PM, et al: Dementia as a complication of schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:588, 2001.

DUNLAP CR: The pathology of the brain in schizophrenia. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 5:371, 1928.

EGAN MF, GOLDBER TE, KOLACHANA BS, et al: Effect of COMT Val$^{108/158}$ Met genotype on frontal lobe dysfunction and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:6917, 2001.

FALK WE, MANKE MW, POSKANZER DC: Lithium prophylaxis of corticotropin-induced psychosis. *JAMA* 241:1011, 1979.

FEIGHNER JP, ROBINS E, GUZE SB, et al: Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 26:57, 1972.

FLOR-HENRY P: Lateralized temporo-limbic dysfunction and psychopathology. *Ann N Y Acad Sci* 280:777, 1976.

FREEDMAN R: Schizophrenia. *N Engl J Med* 349:1738, 2003.

FRISTON KJ, LIDDLE PF, FRITH CD, et al: The left medial temporal region and schizophrenia: A PET study. *Brain* 115:367, 1992.

FRITH C: The pathology of experience. *Brain* 127:239, 2004.
GOODWIN DW, GUZE SB: *Psychiatric Diagnosis*, 5th ed. New York, Oxford University Press, 1996.
HARLOW H: *Learning to Love*. New York, Jason Aronson, 1974.
HARRISON PJ: The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122:593, 1999.
HARRISON PJ, GEDDES JR: Schizophrenia and the 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet* 347:1274, 1996.
HARRISON PJ, OWEN MJ: Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 361:417, 2003.
HERTZIG MA, BIRCH HC: Neurological organization in psychiatrically disturbed patients. *Arch Gen Psychiatry* 19:528, 1968.
JABLENSKY A: Epidemiology of schizophrenia: A European perspective. *Schizophr Bull* 12:52, 1986.
JOHNSTONE EC, CROW TJ, FRITH CD, et al: The dementia of dementia praecox. *Acta Psychiatr Scand* 57:305, 1978.
JONES P, RODGERS B , MURRAY R, MARMOT M: Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 344:1398, 1994.
KALLMANN FJ: The genetic theory of schizophrenia: An analysis of 691 twin index families. *Am J Psychiatry* 103:309, 1946.
KANE JM,MARDER SR: Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 19:287, 1993.
KENNARD M: Value of equivocal signs in neurological diagnosis. *Neurology* 10:753, 1960.
KRAEPELIN E: ROBERTSON GM (ed): *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Barclay RM (trans). Edinburgh, Livingstone, 1919.
LANGFELDT G: The prognosis in schizophrenia and the factors influencing the course of the disease. *Acta Psychiatr Neurol Scand* Suppl 13, 1937.
LANGFELDT G: The prognosis in schizophrenia. *Acta Psychiatr Neurol Scand* Suppl 110, 1956.
LAWRIE SM, WHALLEY H, KESTELMAN JN, et al: Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 353:30, 1999.
LEUCHT S, WAHLBECK K, HAMMAN J, et al: New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361:1581, 2003.
LEVIN S, JONES A, STARK L, et al: Identification of abnormal patterns in eye movements of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 39:1125, 1982.
LIDDLE PF: The symptoms of chronic schizophrenia: A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 151:145, 1987.
LIDDLE PF, BARNES TRE: Syndromes of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 157:558, 1990.
MANSCHRECK TC: Delusional disorder and shared psychotic disorder, in Sadock BJ, Sadock VA (eds): *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 1243–1264.
MELTZER HY, NASH JF: Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol Rev* 43:587, 1991.
MEYER A: Fundamental conceptions of dementia praecox, in *Collected Papers of Adolph Meyer*, vol 2. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1950.
MOONEY H: Pathologic jealousy and psychochemotherapy. *Br J Psychiatry* 111:1023, 1975.
MORRISON J, WINOKUR G, CROWE R, CLANCY J: The Iowa 500: The first follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 29:677, 1973.
MORTENSON PB, PEDERSEN CB, WESTERGAARD T, et al: Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 340:603, 1999.
MURRAY RM, LEWIS SW, REVELEY AM: Towards an etiologic classification of schizophrenia. *Lancet* 1:1023, 1985.
O'DONOVAN MC, WILLLIAMS NM, OWEN MJ: Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Hum Mol Genetics* 12:R125, 2003.
PEARLSON GD: Neurobiology of schizophrenia. *Ann Neurol* 48:556, 2000.
ROBINS E, GUZE SB: Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: Its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 126:983, 1970.
ROSANOFF AJ: *Manual of Psychiatry*. New York, Wiley, 1920.
ROSENTHAL D, WENDER PH, KETY SS, et al: Parent-child relationships and psychopathologic disorder in the child. *Arch Gen Psychiatry* 32:466, 1975.
RUPP A, KEITH SJ: The costs of schizophrenia: Assessing the burden. *Psychiatr Clin North Am* 16:413, 1993.
SABRI O, EKWORTH R, SCHRECKENBERGER M, et al: Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 349:1735, 1997.
SCHNEIDER K: *Clinical Psychopathology*. Hamilton MW (trans). New York, Grune & Stratton, 1959.
SEIDMAN LJ: Schizophrenia and brain dysfunction: An integration of recent neurodiagnostic findings. *Psychol Bull* 94:195, 1983.
SHENTON ME, KIKINIS R, JOLESZ FA, et al: Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. *N Engl J Med* 327: 604, 1992.
SILBERSWEIG DA, STERN E, FRITH C, et al: A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 378:176, 1995.
SOLOVAY MR, SHENTON ME, HOLZMAN PS: Comparative studies of thought disorders: I. Mania and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44: 13, 1987.
SPIELMEYER W: The problem of the anatomy of schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 72:241, 1930.
STEVENS JR: An anatomy of schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 29:177, 1973.
SUDDATH RL, CHRISTISON GW, TORREY EF, et al: Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 322:789, 1990.
TAYLOR MA: Schneiderian first-rank symptoms and clinical prognostic features in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 26:64, 1972.
TSUANG MT, FARAONE SV, GREEN AI: Schizophrenia and other psychotic disorders, in Nicholi AM Jr (ed): *The Harvard Guide to Psychiatry*, 3rd ed. Cambridge, MA, Bleknap Harvard University Press, 1999, pp 240-280.
TUCKER CJ, CAMPION EW, SILBERFARB PM: Sensorimotor functions and cognitive disturbance in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 132:17, 1975.
WADDINGTON JL: Schizophrenia: Developmental neuroscience and pathobiology. *Lancet* 341:531, 1993.
WEINBERGER DR, BERMAN KF, ZEC RF: Physiologic dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 43:114, 1986.
WEINBERGER DR, TORRY EF, NEOPHYTIDES AN, WYATT RJ: Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 36:735, 1979.
WILLIAMS J, SPURLOCK G, MCGUFFIN P, et al: Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. *Lancet* 347:1294, 1996.
WINOKUR G: Delusional disorder (paranoia). *Compr Psychiatry* 18:511, 1977.
WINOKUR G, TSUANG M: The Iowa 500: Suicide in mania, depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 132:650, 1975.
WOO TU, WHITEHEAD RE, MELCHITZKY DS, et al: A subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:5341, 1998.
WOODS BT: Neurologic soft signs in psychiatric disorders, in Joseph AB, Young RR (eds): *Movement Disorders in Neurology and Neuropsychiatry*. Cambridge, MA, Blackwell, 1992, pp 438–448.

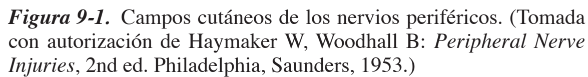


Figura 9-1. Campos cutáneos de los nervios periféricos. (Tomada con autorización de Haymaker W, Woodhall B: *Peripheral Nerve Injuries*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)



Figura 9-1 (continuación).

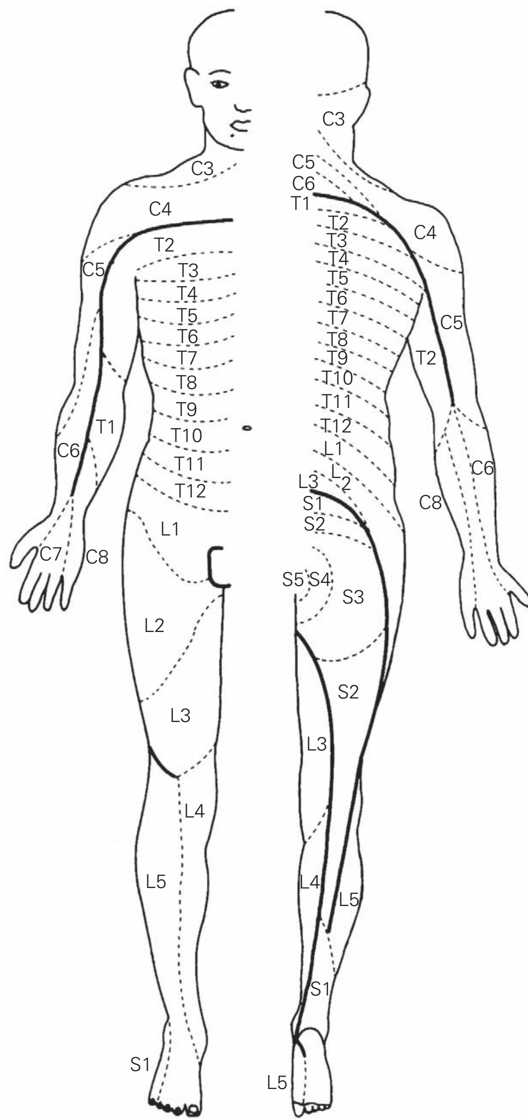


Figura 9-2. Distribución de las raíces espinales sensitivas sobre la superficie del cuerpo. (Reproducida con autorización de Sinclair.)

Cuadro 46-1

Acciones de los principales músculos y las raíces que los inervan[a]

ACCIÓN EVALUADA	RAÍCES	NERVIOS	MÚSCULOS
PARES CRANEALES			
Cierre de ojos, contracción de labios, descubrimiento de dientes	Séptimo par craneal	Facial	Orbicular de los párpados Orbicular de la boca
Elevación de párpados y movimiento de ojos	Tercero, cuarto y sexto pares craneales	Oculomotor, troclear y abducente	Elevador de párpados, músculos extraoculares
Cierre y abertura del maxilar inferior	Quinto par craneal	Rama motora del trigémino	Maseteros Pterigoideos
Protrusión de la lengua	Duodécimo par craneal	Hipogloso	Linguales
Fonación y deglución	Noveno y décimo pares craneales	Glosofaríngeo, vago	Músculos de paladar, laringe y faringe
Elevación de hombros, anteroflexión y flexión lateral de la cabeza	Undécimo par craneal y nervio cervical superior	Espinal	Trapecio, esternocleidomastoideo
BRAQUIAL			
Aducción del brazo en extensión	***C5***, C6	Plexo braquial	Pectoral mayor
Fijación de la escápula	C5, C6, C7	Plexo braquial	Serrato mayor
Comienzo de abducción del brazo	***C5***, C6	Plexo braquial	Supraespinoso
Rotación externa del brazo en flexión	***C5***, C6	Plexo braquial	Infraespinoso
Abducción y elevación del brazo hasta 90°	***C5***, C6	Nervio axilar (circunflejo)	Deltoides
Flexión del antebrazo y supinación	C5, C6	Musculocutáneo	Bíceps, braquial anterior
Extensión del antebrazo	C6, ***C7***, C8	Radial	Tríceps
Extensión (radial) de la muñeca	C6	Radial	Primer radial externo
Flexión del brazo semipronado	C5, ***C6***	Radial	Supinador largo
Aducción del brazo en flexión	C6, ***C7***, C8	Plexo braquial	Dorsal ancho
Supinación del antebrazo	C6, C7	Interóseo posterior	Supinador corto
Extensión de falanges proximales	***C7***, C8	Interóseo posterior	Extensor común de los dedos
Extensión de la muñeca (lado cubital)	***C7***, C8	Interóseo posterior	Cubital posterior
Extensión de la falange proximal del dedo índice	***C7***, C8	Interóseo posterior	Extensor propio del índice
Abducción del pulgar	***C7***, C8	Interóseo posterior	Abductores largo y corto del pulgar
Extensión del pulgar	***C7***, C8	Interóseo posterior	Extensores largo y corto del pulgar
Pronación del antebrazo	C6, C7	Nervio mediano	Pronador redondo
Flexión radial de la muñeca	C6, C7	Nervio mediano	Palmar mayor
Flexión de falanges medias	C7, ***C8***, T1	Nervio mediano	Flexor común superficial de los dedos
Flexión de falange proximal del pulgar	C8, ***T1***	Nervio mediano	Flexor corto del pulgar
Oposición del pulgar contra el meñique	C8, ***T1***	Nervio mediano	Oponente del pulgar

Extensión de las falanges medias de índice y dedo medio	C8, ***T1***	Nervio mediano	Primero y segundo lumbricales
Flexión de la falange terminal del pulgar	***C8***, T1	Nervio interóseo anterior	Flexor largo del pulgar
Flexión de la falange terminal del segundo y tercer dedos	C8, T1	Nervio interóseo anterior	Flexor profundo de los dedos
Flexión de falanges distales del anular y el meñique	C7, ***C8***	Cubital (ulnar)	Flexor profundo de los dedos
Aducción y oposición del meñique	C8, ***T1***	Cubital (ulnar)	Eminencia hipotenar
Extensión de las falanges medias del anular y el meñique	C8, ***T1***	Cubital (ulnar)	Tercero y cuarto lumbricales
Aducción del pulgar contra el segundo dedo	C8, ***T1***	Cubital (ulnar)	Aductor del pulgar
Flexión de la falange proximal del pulgar	***C8***, T1	Cubital (ulnar)	Flexor corto del pulgar
Abducción y aducción de dedos	C8, ***T1***	Cubital (ulnar)	Interóseos
CRURAL			
Flexión de cadera con posición de semiflexión	***L1***, ***L2***, L3	Femoral (crural)	Psoas iliaco
Flexión de cadera con posición de rotación externa	L2, L3	Femoral (crural)	Sartorio
Extensión de la rodilla	L2, ***L3***, ***L4***	Femoral (crural)	Cuadríceps crural
Aducción del muslo	***L2***, ***L3***, L4	Obturador	Aductores primero (mediano), tercero (mayor) y segundo (menor)
Abducción y rotación interna del muslo	***L4***, ***L5***, S1	Glúteo superior	Glúteo mediano
Extensión del muslo	***L5***, ***S1***, S2	Glúteo inferior	Glúteo mayor
Flexión de la rodilla	L5, ***S1***, S2	Ciático	Bíceps crural Semitendinosos Semimembranoso
Dorsiflexión del pie (medial)	***L4***, L5	Peroneo profundo (tibial anterior)	Tibial anterior
Dorsiflexión de dedos del pie (falanges proximal y distal)	***L5***, S1	Peroneo profundo (tibial anterior)	Extensores largo y corto de los dedos
Dorsiflexión del primer dedo	***L5***, S1	Peroneo profundo (tibial anterior)	Extensor largo del primer dedo del pie
Eversión del pie	L5, S1	Peroneo superficial (musculocutáneo de la pierna)	Peroneos laterales largo y corto
Flexión plantar del pie	***S1***, S2	Tibial posterior	Gemelos, sóleo
Inversión del pie	L4, ***L5***	Tibial posterior	Tibial posterior
Flexión de dedos del pie (falanges distales)	L5, ***S1***, ***S2***	Tibial posterior	Flexor largo de los dedos
Flexión de dedos del pie (falanges medias)	***S1***, ***S2***	Tibial posterior	Flexor corto de los dedos
Flexión del primer dedo (falange proximal)	S1, S2	Tibial posterior	Flexor corto del primer dedo
Flexión del primer dedo (falange distal)	L5, ***S1***, ***S2***	Tibial posterior	Flexor largo del primer dedo
Contracción del esfínter anal	S2, S3, S4	Pudendo	Músculos perineales

[a] En cursivas negras está indicada la raíz o raíces predominantes cuyas fibras se distribuyen en un músculo particular.

FUENTE: con autorización de Walton.

ÍNDICE ALFABÉTICO

NOTA: las letras *f* y *c* se refieren, respectivamente, a figuras y cuadros.

A

ABC, síndrome, 190
Abdominal, migraña, 151
Abductor, nervio (motor ocular externo), movimientos de los ojos y, 228, 228*f*, 230, 233
Abejas y avispas, picaduras, 1034
Abetalipoproteinemia, 211, 826, 827, 1158
Ablativa, operación, contra el dolor, 126
Abscesos. *Véase* Encefálicos, abscesos; Espinales, abscesos
Abstinencia, convulsiones durante, 290, 1008-1009
  síndromes, alcohol. *Véase* Alcohol, síndrome de abstinencia y 1022-1023
    opioides, 1019-1020
Abulia, 359, 394
Acalculia, 899
Acanthamoeba, 624
Acantocitosis con corea, 913
Acatisia, 97, 359
  con fenotiacinas, 1025
Accidente cerebrovascular. *Véanse también* Aterotrombótico, infarto; Cerebral, hemorragia; Cerebral, infarto; Embólico, infarto; Neurovasculares, síndromes; Transitorios, ataques isquémicos
  coma por, 740
  convulsiones después de, 740
  definición, 660
  enfermedades hematológicas, 735-737
  evaluación en busca de, 662-663, 663*f*
  factores de riesgo, 663-664
  hemorrágico, 711-716
  isquémico, 664-667, 665*f*, 666*f*. *Véase también* Neurovasculares, síndromes
  metabolicopatías hereditarias, 838-839
  migraña y, 151-152
  niños y adultos jóvenes, 708-710, 709*c*
  perfil temporal, 662
  sensitivo, puro, 682
Acción, temblor de. *Véase* Temblores posturales (de acción)
Acebutolol para síncope, 331
Acerado, síndrome de cabello, 515, 812-813
Acetaminofeno contra el dolor, 124*c*
Acetazolamida, ataxia episódica, 78*c*, 818
  hipertensión intracraneal, 540
  parálisis periódica hipopotasémica, 1271
Acetilcolina, motoneuronas y, 40
  núcleos basales, 59
  receptores, 458
Acetilcolinesterasa, deficiencia, 1260*c*
N-acetilglutamato, sintetasa, deficiencia en neonatos, 802-803
Aciclovir en infecciones por herpes zoster, 643
Ácida, lipasa, deficiencia, 806*c*
  maltasa, deficiencia, 1230-1232, 1231*c*-1232*c*
Acidemia en neonatos, 802
Acidobásico, equilibrio, en líquido cerebroespinal, 16
    trastornos y relación con encefalopatía, 973
Ácidos grasos, metabolismo, aspectos bioquímicos, 1234
    perturbaciones, signos clínicos, 1234
Acidosis, convulsiones y, 284
  diabética, 966
  láctica, congénita, 811-812, 844
    en MELAS, 844-845
  metabólica y relación con encefalopatías, 973
Acil-CoA, deficiencia de deshidrogenasa, 1235
Acinesia, 61-62
Acinético, mutismo, 305-306, 394
Acomodación visual, 222
Acomodativa, tríada, 222
Acondroplasia y mielopatía, 1077-1078
Acrocefalia, 853
Acrocefalosindactilia, 856
Acromatopsia, 220, 407
Acromegalia, 487, 576
  polineuropatía, 1159
Acroparestesias, 339, 348-349
Actina, 1094
Actinomicosis, 622
Activa, memoria, 377, 377*c*
Activador, deficiencia, 806*c*
Acústico, nervio, vértigo y, 263
Acústico-estapédico, reflejo, 251
Acústicos, neuromas, 572*f*, 572-573
  neurofibromatosis y, 870
Adamantinomas, 573-574
Adamkiewicz, arteria espinal anterior de, 1068
Adams-Stokes-Morgagni, síndrome (Stokes-Adams, síncope), 327
Addison, enfermedad, 489
  encefalopatía por, 973
Adenomas, hipófisis, 574-577, 575*c*
  paratiroides, 1237-1238
  sebáceo, 121, 121*f*
Adhalina, 1219
Adhesiva, aracnoiditis, crónica (raquídea), 1078-1079
  lumbar, 180, 181*f*
Adiadococinesia, 75, 76
Adicciones, alcohol, tratamiento, 1013-1014
  opioides, 1018-1021
  síndromes de abstinencia. *Véase* Alcohol, síndrome de abstinencia y; Abstinencia, síndromes
Adie, pupila, 243, 465
Adiposogenital, distrofia, 486
Adolescentes, 496
  convulsiones, 289-290
  depresión, 1312
  EEG, 25-26
  enfermedades metabólicas hereditarias a finales de la niñez, 825-830
Adquirida, degeneración hepatocerebral, 975-976
  síndrome de inmunodeficiencia. *Véase* HIV/sida, infección por
Adrenérgicos, receptores, 458
Adrenocortical, insuficiencia, 489, 1237-1238
Adrenocorticotrópica, hormona, convulsiones, 292*c*
  encefalopatía mioclónica de lactantes, 828
  esclerosis múltiple, 787
  psicosis por, 1330-1331
Adrenoleucodistrofia, 515, 836-838, 837*f*
Adrenomieloneuropatía, 1154*c*

Adson, prueba, 186, 187
Adultos, jóvenes y accidente cerebrovascular, 708-710, 709*c*
mayores. *Véase* Ancianos (adultos mayores)
Aerocele, 762
neumocefalia y rinorrea con (rinorrea de líquido cerebroespinal), con lesiones craneoencefálicas, 749-750, 750*f*
Aeroembolia cerebral, 702
Afasia, 417-421, 418*c*
anómica, 418*c*, 422
de Broca (anterior; expresiva; motora; no fluida), 372, 417-419, 418*c*, 419*f*, 672
de conducción (central; profunda), 409, 415, 418*c*, 421
global (total), 418*c*, 420-421
ictal, 276
progresiva primaria, 372, 906, 908
subcortical (estriadocapsular; talámica), 424
transcortical, motora, 418, 423
sensitiva, 423
síndromes de desconexión, 421
de Wernicke (fluida; posterior; sensitiva; receptiva), 418*c*, 419-420, 672
Afectividad, perturbaciones, en estados confusionales agudos, 358
Afemia, 418*c*, 419, 422
Aferente, defecto pupilar, 206, 242, 284
Afonía, 417, 427-428
Agenesia del cuerpo calloso, 852
Ageusia, 197, 200
Agiria. *Véase* Lisencefalia
Agnosia, ambiente, 407
anosognosia, 401
auditiva en lesiones del lóbulo temporal, 397, 398
color, 407
enfermedades degenerativas, 371
estados confusionales agudos, 359
olfativa, 199
táctil, 138
visual, 219, 406-408
Agrafias, 423-424
afásicas, 424
Agranular, corteza, 386
Agresividad, 439, 446-448
Aguda, encefalomielitis diseminada, 790-793, 1062
encefalomielitis hemorrágica necrosante aguda, 792-793, 793*f*
encefalomielitis hemorrágica necrosante, 792-793, 793*f*
encefalopatía tóxica, 603
hidrocefalia, 535
mielitis transversa, 778, 1057
polineuropatía inflamatoria. *Véase* Guillain-Barré, síndrome (GBS)
Agujero occipital, tumores en, 582, 582*f*, 1082
Aicardi, síndrome, 852, 857
Alarma, reacciones, 458-459
Albendazol contra cisticercosis, 627
Alcohol, 1004-1014
adicción, tratamiento, 1013-1014
coma y estupor por, 1006-1007
degeneración cerebelosa con, 997-998, 998*f*
depresión y, 1312
efectos, farmacológicos, 1004-1005
fisiológicos, 1005-1006
intoxicación por, 1006-1007
patológica, 1006, 1007
tratamiento, 1007
miopatía inducida por, 1239, 1242
pérdidas momentáneas de la conciencia por, 1006
síndrome de abstinencia y, 290, 1007-1011, 1008*f*
alucinosis, 1008
alcohólica (*delirium tremens*), 1007, 1009-1010
convulsiones, 1008-1009
estado trémulo, 1007-1008
tratamiento, 1010-1011
síndrome de alcoholismo fetal, 1012-1013
temblor, esencial, 82
por abstinencia, 80-81
tolerancia y, 1005-1006
trastornos vinculados con, 1011-1012
nutricionales, 984-988, 990-992, 1011
Alcohólica, degeneración cerebelosa, 935
demencia, 1011-1012
Alcohólica-nutricional, polineuropatía, 1150
Alcohólicos, excesos, 290, 1008-1009
Aldosteronismo primario, 1237-1238
debilidad hipopotasémica, 1272
Alérgica, meningitis, 635
Alerta, estado de, aspectos anatómicos y neurofisiológicos, 307-308
disminución, vínculo con estados confusionales agudos, 360-361, 361*c*
Alestesia, definición, 135
visual, 220
Aleteo, temblor, 76
Alexander, enfermedad, 811, 852
Alexia, sin agrafia, 407, 409, 418*c*, 422
visual, 219
Alfa, coma, 29, 307
receptores adrenérgicos, 458
Algodonosas, zonas, 209
Alocorteza, 386
Alodinia, 118, 118*c*, 134
Aloestesia, definición, 135
visual, 220
Alpers, enfermedad, 811, 814*c*
Alport, síndrome, sordera, 255*c*
Alprazolam, 1023
ataques de pánico, 1294
Alternante, estrabismo, 230
nistagmo, 239
prueba de ocultamiento, 232-233
temblor, 81*c*
Alturas (montaña), mal de grandes, 964
Alucinaciones, abstinencia de alcohol, 1008
auditivas, 277
abstinencia de alcohol y, 1008
lesiones del lóbulo temporal, 398
pontinas, 252, 398
en esquizofrenia, 1319
gustativas, 201, 277
olfatorias, 199, 277
perturbaciones emocionales con, 444-445
visuales, 405-406
Alucinógenos, 1028-1030
Aluminio, intoxicación, 1038
Alzamiento del pie, fase, 100
Alzheimer, enfermedad, 522-523, 898-906
aspectos, epidemiológicos, 898
patológicos, 901*f*, 901-902
cuadro clínico, 898-901
diagnóstico, 904, 905*f*
diferencial, 904-905
diferenciación con enfermedad cerebrovascular, 738
EEG en, 29
mioclono, 276
patogenia, 902*f*, 902-904, 904*c*
síndrome de Down y, 863, 906
tratamiento, 905-906
Amantadina contra ataxia degenerativa, 938
enfermedad de Parkinson, 921*c*, 923
fatiga por esclerosis múltiple, 780
Amaurosis, 203
fugaz, 203, 209
ataques isquémicos transitorios y, 692
oclusión de arteria carótida interna y, 669
Ambliopía, 203, 230
deficiencia (neuropatía óptica de tipo nutricional; ambliopía por tabaco-alcohol), 991-992
exanopsia, 230
Amebiana, meningoencefalitis, 624-625
Amenorrea-galactorrea, síndrome, 575-576
Amicacina en meningitis, 599*c*

Amílico, ingestión de alcohol, 1007
Amiloide, angiopatía por, 708
hemorragia intracraneal por, 726-727
beta, 901, 902
neuropatía por, hereditaria, 1160-1161
polineuropatía familiar, 1153*c*
primaria (no familiar), 1146-1147
Amiloide-proteína, precursor, 902, 902*f*
Aminérgicas, fibras, 75
Aminoacidopatías (aminoacidurias), cadena ramificada en neonatos, 803-804
mejoría con vitaminas, en neonatos, 801
niños, 816-818
Aminoglucósido neuromuscular, bloqueo, 1268
Amiodarona, neuropatía periférica por, 1133
Amioplasia, 1245
Amiotrofia, 585
diabética, 1135-1136, 1170
hipoglucémica, 966
neurálgica, 1165-1166
hereditaria, 1157, 1166
nuclear, restringida, 1245-1246
sifilítica, 1078
con paraparesia espástica-atáxica, 618
Amiotrófica, esclerosis lateral, 939-940
diagnóstico diferencial, 942-943
Amisolprida en esquizofrenia, 1328*c*
Amitriptilina, contra el dolor, 125
depresión, 1314
insomnio, 340
neuralgia posherpética, 163
neuropatía periférica por, 1134
profilaxis de migraña, 155
Amnesia, anterógrada, 357, 376
con concusión, 751
síndrome de Wernicke-Korsakoff, 985
epiléptica transitoria, 278
global transitoria, 379-380
histérica, 1299
retrógrada, 357, 376
con concusión, 751
síndrome de Wernicke-Korsakoff, 985
Amnésica, disnomia (afasia), 399
psicosis y convulsiones, 278
Amnésico, estado. *Véase* Korsakoff, estado amnésico (síndrome o psicosis de Korsakoff)
Amoniaco en líquido cerebroespinal, 16
encefalopatía de origen hepático, 968
Amorfosíntesis, 401-402
Ampicilina, encefalitis bacteriana, 602
meningitis, 599*c*
Amusia, congénita, 511
con lesiones del lóbulo temporal, 397
Ánade (pato), marcha de, 102*c*, 105
Analgesia, definición, 118*c*, 135
Analgésicos. *Véase también fármacos específicos y tipos de medicamentos*
no opioides, 124*c*
opioides. *Véase* Opioides/opiáceos
Anamnesis (interrogatorio), 4-5
Anancástica, personalidad, 1302*c*
Anaplásicos, astrocitomas, 553, 554, 555
Anartria, 426-427
Anatómico, diagnóstico, 3
Ancianos (adultos mayores), caídas, 521
cefaleas, 157-158
convulsiones, 291-292
insuficiencia autónoma, 464
marcha, 102*c*, 106-107, 107*f*
polineuropatía, 1151
sensitiva crónica leve, 1151, 1151*c*
Andermann, síndrome, 852
Andersen, enfermedad, 1231*c*-1232*c*, 1233, 1266*c*, 1273. *Véase también* Periódica. parálisis
Anderson-Fabry, enfermedad, 1159. *Véase también* Fabry, enfermedad
Andrógeno, receptor de, 947
Anemia, aplásica, accidente cerebrovascular como complicación, 737
drepanocítica, por accidente cerebrovascular en niños, 708-709
mielopatía hipocúprica y, 1078
perniciosa, 992
Anencefalia, 854-855
Anestesia, complicaciones, 1057, 1224
definición, 118*c*, 135
miastenia grave, 1259
raquianestesia y mielopatía después de, 1057
Aneurismas, arterias espinales, 1071
micótico (infeccioso), 727
sacular, indemne, 722
roto. *Véase* Subaracnoidea, hemorragia, espontánea (aneurisma sacular roto)
Anfetaminas, 1028
en narcolepsia, 348
Anfífilos, miopatía por fármacos catiónicos, 1240*c*
Anfotericina B en criptococosis, 621-622
Angelman, síndrome, 864-865
Angioendoteliomatosis maligna, 565-566
Angiografía de cráneo y columna, 21-22
Angiomas en músculos, 1282
Angiomatosis cutánea con anormalidades del sistema nervioso central, 871-873
Angiopática, neuropatía arterítica, 1137
Angioplastia en estenosis carotídea, 698-699
Angioqueratoma corporal difuso. *Véase* Fabry, enfermedad
Angitis cerebral y herpes zoster, 642, 643
Anhidrosis, 466-467
Anhidrosis segmentaria con pupila de Adie, 465
Ánimo o talante, alteraciones en estados confusionales agudos, 358
Anisocoria, diagnóstico diferencial, 243-244, 244*f*
Anoftalmía con retardo psíquico, 857
Anómica, afasia, 418*c*, 422
Anorexia nerviosa, 486-487, 1304-1305
Anosmia, 197*c*, 197-198
con lesión craneoencefálica, 748
Anosognosia, 401-402
visual, 219, 405, 406
Anoxia, mioclono después de, 89
Anquilosante, espondilitis, 180-181, 1076-1077
Ansiedad, 499-450
ataques, diferenciación de síncope, 328
de pánico y, 438
causa, mecanismo e importancia biológica, 438-439
neurosis de, 1292-1295, 1312
persistente, 438
reacciones de ansiedad y, 437-438
Antebrazo, prueba de ejercicio isquémico, 1233
Anterior, cámara del ojo, 204
compresión del escaleno, 186
lóbulo, del cerebelo, 71
neuropatía óptica isquémica, 214*c*, 215, 215*f*
síndrome de arteria espinal, 140*f*, 141, 1069
Anterocolis, 91
Anterógrada, amnesia, 357, 376
con concusión, 751
síndrome de Wernicke-Korsakoff, 985
Anti-AChR, anticuerpos, en miastenia grave, detección en sangre, 1255
Anticoagulantes, hemorragia intracraneal por, 726
infarto ateroembólico y ataques isquémicos transitorios, 696-697
prevención de infarto cerebral, 703-704
Anticolinérgicos, discinesia tardía, 95
enfermedad de Parkinson, 922-923
Anticolinesterásicos en miastenia grave, 1256*c*, 1256-1257
Anticonductos de calcio sensibles al voltaje, 583*c*, 1261
Anticonvulsivos. *Véanse* Antiepilépticos; *fármacos específicos*
Antidepresivos, 1026-1028. *Véase también fármacos específicos*
contra la depresión, 1314-1315

Antiepilépticos, 292*c*, 292-296, 293*c*. *Véase también fármacos específicos*
contra dolor, 124*c*
efectos teratógenos, 296
erupciones cutáneas por, 296
interrupción de uso, 294
Antifosfolípidos, síndrome de anticuerpos, con accidente cerebrovascular como complicación, 735-736
Anti-GM1, 1149
Antigravitatorio, reflejo, 100
Anti-Hu, 583*c*, 585
Anti-Ma, 583*c*, 586
Anti-MAG, 1144
Antimicrobianos, debilidad miasténica por, 1262
intoxicación por, 1042
neuropatía periférica por, 1133
Antimicrotubular, miopatía, 1240*c*
Antineoplásicos, 1039-1042. *Véanse también fármacos específicos*
neuropatía periférica por, 1133
Antineuronales, anticuerpos, 584, 585
Antiplaquetarios contra infarto ateroembólico y ataques isquémicos transitorios, 697
Antipsicóticos, 1024-1026. *Véanse fármacos específicos y tipos de fármacos*
discinesia tardía por, 94-95, 1025, 1328
síndrome neuroléptico maligno por, 487, 1025-1026, 1273
Anti-Ri, 584
Antisocial, personalidad, 1302*c*, 1302-1303
Anti-Yo, 583*c*, 584
Anton (Anton-Babinski), síndrome, 401-402, 405, 677
Anulares, cromosomas, 864
Aorta, coartación, 1071-1072
Aórtica, estenosis, 328
Aórticas, enfermedad de ramas (Takayasu), 732
Apálico, síndrome, 305
Apatía, 448-449
Apert, síndrome, 853, 856
Apgar, puntuación, 497*c*
Aplásica, anemia, accidente cerebrovascular como complicación, 737
Apnea, episódica, 1260*c*
hípnica, 344-346, 345*c*, 435
Apnéusica, respiración, en comatosos, 315
Apofisarias, articulaciones, 168
Apolipoproteína E en enfermedad de Alzheimer, 904
Apoplejía. *Véase* Accidente cerebrovascular
Apractognosia, 402
Apraxia, 48-49, 400
clasificación, 49
construccional, 49
en enfermedades degenerativas, 371
estudios para evaluar, 49
extremidades, cinética, 48
facial-oral, 49
ideatoria, 402, 899
ideomotora, 48, 402, 409, 899
oculomotora, de Cogan, 873-874
congénita, 227-228
simpática, 49
del vestido, 49
Apráxica, agrafia, 424
Aprosodia, 417
Aquíleo, reflejo, 176
en lesiones medulares, 1052
Aracnoideos, divertículos, 1083
quistes, 571
Aracnoiditis, adhesiva, 180, 181*f*, 593, 1078-1079
meningitis bacteriana, 595*c*
opticoquiasmática, 543
regional, 543
Arbovirus, encefalitis por, 637-638
Arce, enfermedad de orina en jarabe de, 803-804
Arginasa, deficiencia, en neonatos, 802-803
Arginina vasopresina (desmopresina; DDAVP), en diabetes insípida, 484
Arginosuccinasa, deficiencia, en neonatos, 802-803
Arginosuccínica aciduria en neonatos, 803
Arginosuccínico, sintetasa de ácido, deficiencia en neonatos, 802-803
Argirófila, enfermedad granular, 909
Argyll-Robertson, pupilas, 242-243
en neurosífilis, 616, 617
Arilsulfatasa, deficiencia. *Véase* Metacromática, leucodistrofia
Aripiprazol en esquizofrenia, 1328*c*
Armadillo, síndrome, 1278
Arnold-Chiari, malformación, 861-862, 862*f*
Arquicerebelo, 71
Arrefléctica, distasia hereditaria, 1157
Arreflexia, 41
después de lesión medular, 1051-1052
Arrullo, 502
Arsénico, intoxicación por, 1036, 1130, 1132
Arterial, infarto. *Véase también* Accidente cerebrovascular
en meningitis bacteriana, 595*c*
tensión. *Véanse también* Hipertensión; Hipotensión
cambios en postura y respiración y, 459, 460*c*
goteo intravenoso de presores y, 462
regulación, 458
Arterioarterial, embolia, 667, 669, 688
Arterioesclerosis cerebral, 738
Arteriovenosas, malformaciones, 722-725
cavernosa, 726, 726*f*
cuadro clínico, 723, 724*f*
de duramadre, 725*f*, 725-726
espinal, 1070-1071, 1071*f*
tratamiento, 723-725
Arteritis, de células gigantes (craneal; temporal), 149*c*, 159, 215, 235, 730, 731
de Heubner, 616
mononeuritis múltiple y, 1137-1139
reumática, 735
Artritis. *Véanse también* Osteoartritis; Reumatoide, artritis
Marie-Strumpell (von Bechterew), 180-181, 1076-1077
Artrogriposis, 505, 1194, 1244*c*, 1244-1245
Ascendente, hernia cerebral (cerebelosa), 552
nistagmo, 237-238
Aséptica, meningitis, 632-636
diagnóstico diferencial, 633-636, 635*c*
Asfígmica, enfermedad, 732
Asilabia, 422
Asimbolia en el dolor, 123
Asinergia, 75
Asomatognosia, 401-402
L-Asparaginasa, intoxicación, 1040-1041
Aspartato y neuronas motoras, 40
Aspartilglucosaminuria, 806*c*
niños, 824
Asperger, síndrome, 511
Aspergilosis, 622
Aspirina, contra el dolor, 124*c*
infarto ateroembólico y ataques isquémicos transitorios, 697
prevención de infarto cerebral, 704
Astasia-abasia, 393
Astenia psicomotora, 433, 552
Asténica, personalidad, 1302*c*
psicopatía, 359
Astereognosia, 137
Asterixis, 86
Astrocíticos, tumores, 547
Astrocitoma(s), anaplásicos, 553, 554, 555
diferenciados, 555*f*, 555-556, 556*f*
del tallo cerebral, 578, 578*f*
pilocítico, 547, 555
Atasia-abasia, 107-108
Ataxia, 76-77
cerebelosa, 102*c*, 102-103
con degeneración selectiva de otros órganos, 937
generalizada, 78, 78*c*

progresiva, de la niñez tardía y la adolescencia, 826-827
de la niñez temprana, 818-820
congénita, 879
diagnóstico diferencial, 879
deficiencia de vitamina E, 997
degenerativa, diagnóstico diferencial, 938
diagnóstico diferencial, 78*c*, 78-79
episódica, 78*c*, 937
esclerosis múltiple, 779
espástica espinal nutricional y síndrome atáxico, 991
espinocerebelar, 931-934
esporádica cerebelosa, 934-935, 935*f*
de Friedreich y, 931, 933-934
hereditaria, cerebelosa, 934-935, 935*f*
diferenciación con esclerosis múltiple, 787
heredodegenerativa, aspectos genéticos, 937-938
hipoacusia hereditaria con, 951
lesiones del lóbulo frontal, 392-393
neonatal, 879
paroxística, 78*c*, 937
progresiva, con enfermedades degenerativas, 931, 932*c*, 933-938
respiración, en comatosos, 315
sensitiva, en enfermedad de nervios periféricos, 1115
marcha, 103
unilateral, 78-79
Ataxia-telangiectasia, 78*c*, 819*f*, 819-820
Atáxica, disartria, 427
neuropatía crónica, 1141-1142
Atáxico, temblor, 76, 81*c*, 83-84
Atención, perturbaciones en estados confusionales agudos, 356-357
trastorno de déficit e hiperactividad, 511-513
Atenolol, profilaxis de migraña, 155
síncope, 331
Ateroesclerosis, 523
obliterante, 189
oclusión de arteria carótida, 667, 669
Ateromatosas, placas, en aorta ascendente, e infarto embólico por, 700-701
Aterotrombótico, infarto, 686-691
cuadro clínico, 687*c*, 687-688
datos de laboratorio, 688-689, 689*f*, 689*c*
evolución y pronóstico, 689-691, 690*f*
fisiopatología de la trombosis y, 687
medidas preventivas, 700
tratamiento, 694-700
agentes trombolíticos, 694-695
anticoagulantes y, 696-697
antiplaquetarios y, 697
edema cerebral e hipertensión intracraneal, 695-696
estenosis carotídea, asintomática, 699
sintomática, 698-699
fase aguda, 694
fisioterapia y rehabilitación, 699-700
para restaurar circulación y detener el cuadro patológico, 694
revascularización quirúrgica, 695
Atetosis, 65
acción, 65
doble, 65, 427, 878
identidad con corea y distonía, 68-69
intención, 65
metabolicopatías hereditarias y, 834-836
poshemipléjica, 65
Atlantoaxoidea, luxación y mielopatía, 1077
Atonía, 41
Atrapamiento, neuropatías por, 1171-1172
Atrofia, definición, 50, 895
Atrófica, parálisis bulbar, 426
Audición. *Véase también* Sordera
cambios por envejecimiento, 519
estudios audiológicos, 249-251
pérdida, 248-249
tinnitus y, 251-252
Audiológicas, pruebas, 249-251
Audiometría, 33, 251
Auditiva, agnosia, con lesiones del lóbulo temporal, 397, 398
corteza primaria, 246-247
discriminación, 501
Auditivas, alucinaciones, 277
abstinencia de alcohol y, 1008
en esquizofrenia, 1319
lesiones del lóbulo temporal y, 398
pontinas, 252, 398
ilusiones, con lesiones del lóbulo temporal, 398
Auditivo, descuido, 403-404
nervio y sordera, 253
Aura, con convulsiones, 272
gustativa, 201
Auricular, fibrilación, enfermedad cerebrovascular y, 739
infarto embólico por, 700, 701*f*
Auriculoventricular, bloqueo completo, 327
Ausencia, crisis (pequeño mal), 28, 272, 274
Autismo, 889-890
Autoinmunitarias, enfermedades, diferenciación de esclerosis múltiple, 786
Automatismo, 498
hípnicos, 343
Autónoma, disreflexia, 465, 1052
insuficiencia, en ancianos, 464
primaria, 327, 463
neuropatía, 463, 464, 1135-1136
idiopática, 1142
en lactantes y niños, 200, 464
parálisis aguda, 462-463
polineuropatía, aguda, 1130
Autónomo, sistema, crisis aguda del, 465-466
disfunción del, en neuropatías periféricas, 1115-1116
Autónomo, sistema nervioso, 452-471
anatomía, 452-457
división, parasimpática, 452-453, 454*f*
simpática, 453, 453*f*, 455*f*, 455-456, 456*f*
regulación central de la función visceral y, 456-457
estudios en busca de anormalidades, 459-462, 460*c*
reacciones de urgencia y alarma, 458-459
regulación de la tensión arterial por, 458
transmisión neurohumoral, 457-458
trastornos, 462-471. *Véase también trastornos específicos*
Autorregulación, cerebrovascular, 666
en encefalopatía isquémica-hipóxica, 960
Autosómicos, mecanismos de herencia, aspectos genéticos, 797-798
Avellis, síndrome, 681*c*
Avispas, picaduras, 1034
Avispón, picaduras, 1034
Axónica, degeneración, 1112, 1112*f*
lesión difusa, 305, 373, 751, 752, 755*c*
neuropatía gigante, 1154*c*
reacción, 1113
Axónico, cizallamiento, 373, 751, 752
Azatioprina, miastenia grave, 1257
polimiositis y dermatomiositis, 1208
síndrome miasténico de Lambert-Eaton, 1261
Azores, enfermedad de, 936

B

B, virus, 1059
Babes, nódulos, 640
Babinski, prueba de tronco-muslo, 52-53
signo, 7, 46-47, 48*c*, 52
comatoso, 313
hernia encefálica y, 310, 311
hidrocefalia, 535
lesión raquídea y, 1052

Babinski, prueba de tronco-muslo (*Cont.*)
monoplejía, 50
neurosífilis, 616
síncope, 327
Baclofeno en lesiones de médula espinal, 1055
Bacteriana, encefalitis, 601-603
Bacillus anthracis, 603
Brucella, 603
encefalopatía tóxica aguda, 603
Legionella, 602
Listeria monocytogenes, 602
Mycoplasma pneumoniae, 601-602
Rochalimaea henselae, 602-603
Tropheryma whippelii, 603
meningitis, 593-601, 634
aspectos, biológicos, 593-594, 595*c*
epidemiológicos, 594
convulsiones por, 290
correlaciones clinicopatológicas, 595*c*
cuadro clínico, 595-596
diagnóstico diferencial, 598
examen de líquido cerebroespinal, 596-598
meningococos, 596
neumococos, 596
patogenia, 594-595
pronóstico, 601
recurrente, 598
tipos, 594
tratamiento, 598-601, 599*c*, 600*c*
tuberculosa, 609-611, 610*f*
Bacterianas, infecciones, 593-620. *Véase también infecciones específicas*
mielitis como consecuencia de, 1059-1061
toxinas, trastornos por, 1030-1032
Baja presión, cefalea por, 159
Bajo peso molecular, heparina, en infarto aterotrombótico y ataques isquémicos transitorios, 696
Balamuthia, encefalitis por, 625
Balbuceo, 502
Balint, síndrome, 406-407, 677
Balismo, 63, 65-66
bilateral, 66
Balísticos, movimientos, 37
voluntarios, 39-40
Balo, esclerosis concéntrica de, 783
Bannwarth, síndrome, 619, 1140-1141
Barbitúricos, 1021-1023. *Véase también fármacos específicos*
adicción a, 1022-1023
intoxicación aguda por, 1021-1022
mecanismos de acción, 1021
Barnard-Scholz, síndrome, 949
Bartter, síndrome, de tipo IV, y sordera, 255*c*
Basal, núcleo, enfermedad de, 61-69
aspectos patológicos, 61, 62*c*
fijación postural, equilibrio y trastornos del enderezamiento, 63
hipocinesia y bradicinesia en, 61-62
movimientos involuntarios en, 63-69
rigidez y alteraciones del tono muscular, 63
síntomas, negativos, 61
positivos, 61
Basales, núcleos, 55-61
aspectos, anatómicos, 55-58, 56*f*, 57*f*
farmacológicos, 59*f*, 59-61, 60*c*
fisiológicos, 58
Basales-nevos, células, síndrome, 858
Basculación, prueba de, en síncope, 330
Basilar, tronco, migraña, 151, 265
oclusión, 680
TIA, 692
Bassen-Kornzweig, síndrome, 211, 826, 827, 1158
Batten, enfermedad, en niños, 821-822
Becker, distrofia muscular de tipo, 1215-1217, 1216*f*
enfermedad, 1266*c*, 1267-1268
Behçet, enfermedad, 733-734
diferenciación de esclerosis múltiple, 786
meningitis con, 635
Behr, síndrome, 949
Bell, fenómeno, 227
parálisis, 240, 1181-1182
Benedict, reacción, en defectos metabólicos, 801*c*
Benedikt, síndrome, 676, 681*c*
Benigna, corea hereditaria, 64
Benigno, mioclono neonatal, 342
vértigo posicional, 261-263, 262*f*, 264*f*
Benignos, olvidos, de ancianos, 520
Benzodiacepinas, 1023. *Véase también fármacos específicos*
Benztropina, mesilato, contra efectos adversos extrapiramidales, 1328
en síndrome de de la Tourette, 96
Bereitschaft, potencial, 44
Beriberi, neuropático, 988-990
Bernard-Horner, síndrome, 242
Beta, motoneuronas, 40
ondas, en EEG, 24
receptores adrenérgicos, 458
Bethlem, miopatía, 1218*c*, 1220
Bezold-Jarisch, reflejo, 325
Bibraquial, parálisis, 1114
Bielschowsky, signo, 230
Bier, bloqueo, 126
Bilharziosis, mielitis por, 1062
Bilirrubina en líquido cerebroespinal, 13
Bing-Neel, síndrome, 1145
Binswanger, enfermedad, 373, 691
enfermedad cerebrovascular oclusiva por, 707
Biopsias, arteria temporal, 34
encéfalo, 34
músculo, 34, 1107-1108
nervio, 34, 1108
piel, 34
Biopterina, deficiencia en neonatos, 801-802
Biot, respiración, en comatosos, 315
Biotina, enfermedades neurológicas hereditarias que reaccionan a, 1000*c*
Bipedación, cambios vinculados con el envejecimiento, 521
estudios, 7-8
fases de ciclo de la marcha, 100, 101*f*
Bisfosfonato, distrofia simpática refleja, 126
miositis osificante, 1283
Bismuto, intoxicación por, 1038
Bjerrum, defecto campimétrico, 204
Blastomicosis, 622
Blefaroclono, 931
Blefaroespasmo, 91, 93, 240, 931, 1184
reflejo, 93
Bloch-Sulzberger, síndrome, 859
Bloqueadores beta, en síncope, 331
en temblor esencial, 82
Bloqueo, 62
Boca ardorosa, síndrome, 165, 201
Bonnet, síndrome, 220, 405-406
Boqueras, 641
Bornholm, enfermedad, 1203, 1281
Borracheras, 290, 1008-1009
Borracho, marcha de, 103
Borreliosis, 618-620
meningitis con, 633
Botulínica, toxina, 1031
disfonía espasmódica, 428-429
neuropatía periférica por, 1134
profilaxis de migraña, 155
síndrome de de la Tourette, 97
temblor esencial, 83
tortícolis espasmódica, 93
Botulismo, 1032, 1260*c*
diferenciación de miastenia grave, 1256
Bradicinesia, 62
en enfermedad de Parkinson, 917, 918
Bragard, signo, 176

Braquial, parálisis, bibraquial, 1196
congénita, 880
monoplejía atrófica, 50
plexitis, 1165-1166
plexo, dolor originado en, 183
neuritis, 1163, 1165-1166
plexopatía, 1163-1166, 1164*f*
carcinomatosa, 1166
heredofamiliar, 1166
recurrente, hereditaria, 1157
Braquicefalia, 853
Braquiootorrenal, síndrome, 254*c*
Briquet, enfermedad, 281. *Véase también* Histeria
dolor con, 122
Broadbent, ley, 46
Broca, afasia, 672
área, 414
Bromocriptina, adenoma hipofisario, 577
enfermedad de Parkinson, 922
síndrome, neuroléptico maligno, 1025
piernas inquietas y movimientos periódicos de piernas en el sueño, 339
Broncoaspiración, 476-477
Brotes, cefalea en, 148*c*, 155, 158, 162*c*, 339
Brown, síndrome, 233
Brown-Séquard, síndrome, 51, 140
Broyer, síndrome, 949
Brucelosis, encefalitis en, 603
Bruck-DeLange, síndrome, 1198
Brudzinski, signo, en meningitis bacteriana, 595, 610
Brueghel, síndrome, 94
Brugada, síndrome, 328
Brushfield, manchas, 863
Bruxismo, 349
Bucofacial, discinesia, 931
Bucofaciodigital, síndrome, 856-857
Bucofaríngea, parálisis, 1195
Bucomandibular, distonía, 67*c*, 91
espasmo, 94
Bulbar, parálisis, 1187-1188, 1195
atrófica, 426
progresiva, 940
de la niñez, 945*c*, 947
Bulboespinales, atrofia de músculos, ligada a X, 945*c*, 947
Bulimia, 486-487, 1305
con somnolencia, 488
Bupropión, 1027
Bursitis, 184
trocantérica, 171
Buspirona, 1024
en ataques de pánico, 1295
Butirofenonas, 1025
Buzos, descompresión en, síndrome, 1072

C

C, fibras, 112*c*, 112
CADASIL, 707-708
Café con leche, manchas, 869*f*
Caídas, ancianos, 521
ataques, 329
diferenciación, de convulsiones, 287
de síncope, 329
de TIA, 692
Caídos, síndrome de hombros, 186
Calambre-fasciculación, síndrome, 1278
Calambres. *Véase* Musculares, calambres (espasmos)
Calcinosis universal y diagnóstico diferencial de miositis osificante, 1283
Calcio, conductos, bloqueadores. *Véase también fármacos específicos*
infarto ateroembólico y ataques isquémicos transitorios, 698
profilaxis de migraña, 155
enfermedades de, 1266*c*, 1270-1273, 1286*c*
en epilepsia, 282, 286*c*
conductos (canales), anticuerpos contra, 1261
gluconato, para parálisis periódica hiperpotasémica, 1269
Cálculo precoz, 511
trastornos, 899
Calóricas, pruebas, 238-239
sujeto comatoso, 314
Calpain, mutación, 1220
Call-Fleming, síndrome, 160
Canasta, células en, 74
Canavan, enfermedad. *Véase* Espongiforme, degeneración de la lactancia
Canavan-van Bogaert-Bertrand, enfermedad. *Véase* Espongiforme, degeneración de la lactancia
Cánceres. *Véanse* Encefálicos, tumores; Metastásica, enfermedad; Neoplasias; Paraneoplásicos, trastornos; *cánceres específicos*
Candidiosis, 622
Carbamacepina, convulsiones, 292*c*, 294-295
dolor, 124*c*
neuralgia del trigémino, 163
Carbamilfosfato, sintetasa de, deficiencia en neonatos, 802-803
Carbónico, ácido, derivados, 1023-1024
Carbono, bisulfuro, neuropatía periférica por, 1134
monóxido, intoxicación, 963-964, 964*f*
Carboplatino, neuropatía periférica por, 1133
Carbunco, encefalitis en, 603

Carcinomas, células transicionales, nasofaríngeas, 579
estómago y lumbalgia, 182
metastásicos, 562*f*, 562-563
dorsalgia o lumbalgia con, 181
polimiositis y dermatomiositis, 1205-1206
Carcinomatosa, meningitis, 563-564
Cardiaco, síncope, 323, 327-328
Cardiofármacos, neuropatía periférica por, 1133
Cardiopatía y abscesos encefálicos, 608-609
Cardiovasculares, pruebas directas, 462
trastornos. *Véase también trastornos específicos*
fatiga relacionada con, 435
lesiones hipotalámicas y, 487-488
Carnitina, acilcarnitina, translocasa de, deficiencia, 1235
deficiencia, sistémica, primaria, 1234
secundaria, 1234
palmitiltransferasa de, deficiencia, 1234
Carótidas, arterias, disección, enfermedad cerebrovascular oclusiva por, 705-706
lesión de pares craneales por, 749
oclusión, 667, 668*f*-670*f*, 669-670
Carotídea, endarterectomía, en estenosis de carótida, 698-699
estenosis, asintomática, tratamiento, 699
sintomática, tratamiento, 698-699
Carotídea-cavernosa, fístula, aneurismas saculares y, 717
con lesiones craneoencefálicas, 749
Carotídeo, corpúsculo, tumores, 574
seno, síncope, 323, 325
Carotidinia, 162*c*, 164
Carpenter, síndrome, 856
Carpiano, túnel, síndrome, 188, 1160-1161, 1167-1168
Catalepsia, 306
Cataplexia, 346, 347
Cataratas, 205
Catatonia, 306, 359
Catatónica, esquizofrenia, 1321
Catecolaminas en líquido cerebroespinal, 16
Catorse-tres-tres (14-3-3), proteína, 655
Caudado, núcleo, hematoma, 713
infarto, 672
Caudal, regresión, síndrome, 860
Causalgia, 121-122, 189, 1115, 1172
Cavernoso, seno, enfermedad, y neuropatía óptica, 215
síndrome, 235, 1189
tromboflebitis séptica, 605
trombosis, 735, 735*f*
Cavernosos, hemangiomas, de médula espinal, 1071

Cebado, síndrome, 914
Ceceo, 509
Cefalalgia disautónoma postraumática, 158
Cefalea (cefalalgia), 144-161
abscesos encefálicos, 608
actividad sexual, 160
ancianos, 157-158
arteritis regional, 149*c*, 159
baja presión, 159, 541
características del dolor, 144
curva de tiempo-intensidad y duración, 144-145
después de lesión craneoencefálica, 754
ejercicio, 147, 160
enfermedad, cerebrovascular, 738-739
psiquiátrica, 158
enfermedades médicas, 161
eritrocianótica, 160-161
factores desencadenantes, 145
fatiga ocular, 145
grupos (cefalea histamínica; neuralgia migrañosa), 148*c*, 155-157, 158, 162*c*, 339
hechos biológicos vinculados, 145
hemorragia intracerebral, 712
hipertensión intracraneal, 159
hípnica, 158
inducida por tos, 158, 160
intensidad del dolor y, 144
irritación meníngea, 147, 149*c*
migraña, 147
migrañosa-tensional, 152
modo de comienzo, 144
postraumática, 158
premenstrual, 145
punción lumbar, 147, 159, 541-542, 542*f*
reacción a la indometacina, 155
seno al vacío, 146
sinusal, 145, 146
sitio del dolor y, 144
tensión, 149*c*, 156-157
tercer nervio occipital, 164
trastornos de la columna cervical, 161
troclear, 164
trombosis o embolia carotídeas, 669
trueno, 150, 160
tumores encefálicos, 149*c*, 158-159, 553
Cefepima en meningitis, 599*c*
Cefotaxima, abscesos encefálicos, 609
meningitis, 599*c*
Ceftacidima en meningitis, 599*c*
Ceftriaxona en meningitis, 599*c*
Ceguera, causas no neurológicas, 204
cortical, 218, 219, 404-405
episódica, 203
hipertensión intracraneal, 540
histérica, 219, 1299
monoocular, 219
transitoria, 203, 209, 669, 692
progresiva, 203, 949-950
enfermedades degenerativas con, 949-950
transitoria, 203, 209
después de lesión craneoencefálica, 754, 756
Celular, turgencia (edema), 665
Centelleante, escotoma, 150
Central, arteria de la retina, oclusión, 209, 209*f*, 210*f*
enfermedad, 1246*c*, 1247
hiperventilación neurógena, en comatosos, 315
mielinólisis pontina, 973-975, 974*f*
síndrome, de hernia cerebral, 310
de hipoventilación, congénita, 474
de médula cervical, 1051, 1053
sordera, 248-249
zona de lenguaje, 414
Centroencefálica, epilepsia, 283
Centronuclear, miopatía, 1246*c*, 1248
Cenuriosis, cerebral, 627
Ceramidasa, deficiencia, en lactantes, 806*c*, 810
Cercano, reflejo, 222
Cérea, flexibilidad, 306, 359
Cerebelitis, aguda, 641
paraneoplásica, 583-584
por varicela, 643
Cerebelo, anatomía y fisiología, 71*f*-73*f*, 71-75
aspectos farmacológicos, 75
hemangioblastomas, 568-569, 569*f*
hipertermia y, 976-977
núcleos profundos, 73
organización neuronal en la corteza del, 73-75, 74*f*, 75*f*
Cerebelo-agujero occipital, hernia, 551-552
Cerebelopontino, ángulo, tumores en, 573
Cerebelosa, arteria, oclusión, 680
ataxia, 102*c*, 102-103
degeneración selectiva de otros órganos, 937
generalizadas, 78, 78*c*
metabolicopatías adquiridas, cuadro inicial, 976-977
mixedema, 976
paroxística, hereditaria, 827
progresiva, de finales de la niñez y la adolescencia, 826-827
atrofia, dentadorrúbrica, con polimioclono, 830
hereditaria, 935-937
signos notables, de núcleos basales, 936-937
de tallo cerebral, 935-936, 936*f*
degeneración, origen alcohólico, 935, 997-998, 998*f*
paraneoplásica, 583*c*, 583-584, 584*f*
polineuropatía con, 1157
enfermedad, 75-79
después de lesión craneoencefálica, 763
hipotonía en, 77-78
incoordinación, 76-77. *Véase también* Ataxia
nistagmo por, 237-238
trastornos del equilibrio y la marcha, 77
hemorragia, 714
marcha, 102*c*, 102-103
Cerebelosos, abscesos, 608
glomérulos, 75
núcleos, profundos, 73
Cerebral, arteria, oclusión, anterior, 672-673, 673*f*
media, 671-672
posterior, 673, 674*f*, 675*f*, 676-677
arteriografía, émbolos cerebrales por, 701
atrofia, por alcohol, 1012
difusa, diferente a la de Alzheimer, 909
concusión, 309, 747, 750-751
seguida de intervalo lúcido y grave daño cerebral, 757
síndrome posconcusivo, 764, 765
contusión, 747, 751, 755*c*, 760
corriente sanguínea, cambios por envejecimiento, 523
regulación, 664
corteza. *Véanse también* Desconexión, síndromes; Frontales, lóbulos; Occipitales, lóbulos; Parietales, lóbulos; Temporales, lóbulos
anatomía y fisiología, 386-387, 387*f*-391*f*, 389-390
convulsiones, 1184
edema, infarto y, tratamiento, 695-696
insuficiencia hepática fulminante, 969
edema y tumores, 549-551, 550*f*
embolia, 700-705
por aire, 702
prevención, 703-704
enfermedad, focalizada, estudios neuropsicológicos, 410
hemorragia, 662. *Véase también* Neurovasculares, síndromes
síncope y, 328
hernia, 551-552
aspectos anatomopatológicos, 310*f*, 310-311, 311*c*
meningitis, bacteriana, 595*c*

infarto, 661-662
anticonceptivos orales e, 710
aterotrombótico. *Véase* Aterotrombótico, infarto
estriadocapsular, 672
isquemia, 664-667, 665*f*, 666*f*
fisiopatología, 664-667
lesión. *Véase* Craneoencefálica, lesión
muerte, 306-307, 961-962
natriopenia, 485-486
parálisis, 874*f*, 874-880, 877*f*, 879*c*
presión de riego, 531
tallo, gliomas, 578, 578*f*
lesiones, nistagmo por, 237-238
perturbaciones sensitivas por, 141
parálisis de la mirada horizontal, 226-227
regulación de la función visceral por, 456
vértigo y, 265, 266*c*, 267
traumatismo. *Véase* Craneoencefálica, lesión
vasoespasmo, difuso y focal, 730
en hemorragia subaracnoidea, 718
Cerebrales, hemisferios, no dominante, alteraciones, 408-409
predominio, vínculo con lenguaje y uso diestro de una mano, 416-417
lipidosis, y trazos EEG, 29
venas, trombosis, 734-737, 735*f*
Cerebritis, 607
Cerebrocerebelosa, diplejía, 879
Cerebroespinal, líquido, 529-544
absorción, 530-531
aspectos fisiológicos, 529-531
circulación, 530, 530*f*
en epilepsia, 284
esclerosis múltiple, 783
estudio, 11-16, 12*c*
aspectos macroscópico y pigmentos, 13-14
cambios de solutos y otros compuestos, 15-16
estudios serológicos y virológicos, 15
hallazgos, 11, 12*c*
meningitis bacteriana, 596-598
métodos, 12-16
nivel de glucosa, 15
presión y dinámica, 13
proteínas, 14*c*, 14-15
punción lumbar para obtener, 11-12
recuento celular, 14
formación, 529-530
rinorrea, 598, 749-750, 750*f*, 762
volumen y presión, 531. *Véanse también* Hidrocefalia; Intracraneal, presión
Cerebrohepatorrenal, enfermedad, 812
Cerebrorretiniana, degeneración, 828-829
Cerebrotendinosa, leucodistrofia, 838
Cerebrovasculares, enfermedades, 660-740. *Véanse también* Accidente cerebrovascular; *trastornos específicos*
arterioescleróticas, 373
déficit neurológicos focales, 738
EEG en, 28
incidencia, 660
neurovasculares. *Véase* Neurovasculares, síndromes
problemas clínicos comunes en, 739-740
síncope vinculado con, 328
síndromes no evidentes o mal caracterizados, 739-740
terminología propia de, 660-662, 661*c*
Ceroide, lipofuscinosis, 806*c*
juvenil (degeneración cerebrorretiniana), 828-829
neuronal, en niños, 821-822
tardía juvenil y del adulto (enfermedad de Kufs), 806*c*, 829-830
Ceruloplasmina, deficiencia hereditaria, 832
enfermedad de Wilson, 731
Cervical, columna, dolor originado en, 183
espondilosis, 184, 186
hernia de disco en, 184-186, 185*f*
trastornos y cefalea por, 146-147, 161
costilla, compresión, 186
distonía, idiopática, 91, 92*f*, 93, 929
espondilosis, 184, 186
con mielopatía, 1073-1076
aspectos históricos, 1073
cambios patológicos, 1074
cuadro sintomático, 1073-1074
diagnóstico, 1075*f*, 1075-1076
patogenia, 1074-1075
tratamiento, 1076
parálisis, 1195-1196
saco dural, mielopatía, 1077
Cestodos, enfermedades por, 626*c*, 626-627, 627*f*
Cetoacidemia beta en neonatos, 802
Cetoacidosis recurrente, 844
Cetógena, dieta, en epilepsia, 299
Ciática, 170, 1171
causas, 179
escoliosis, 176
neuropatía, 1171
Ciclazocina en abstinencia de opioides, 1020
Ciclofosfamida, bloqueo de conducción multifocal, 1149
granulomatosis de Wegener, 732
miastenia grave, 1257
mononeuritis múltiple, 1138, 1139
polimiositis y dermatomiositis, 1208
Ciclosporina, intoxicación por, 1041
miastenia grave, 1257
polimiositis y dermatomiositis, 1208
Ciclotímica, personalidad, 1302*c*
Ciegos, estados, 404
Cigoapofisarias, articulaciones, 168
Cigomicosis, 622
Ciguatera, intoxicación, 1033
Ciliar, parálisis, 1031
Cilioespinal, reflejo pupilar, 242
Cinética, apraxia de miembro, 48
Cingulada, corteza, regulación de función visceral, 457
Cingulado, giro, 444
Cintura escapular y pélvica, distrofia de músculos, 1219-1221, 1223
parálisis proximal, 1196-1197
Ciprasidona en esquizofrenia, 1328*c*
Ciprofloxacina, encefalitis bacteriana, 602
meningitis, 599*c*
Ciproheptadina en profilaxis de migraña, 155
Circadiano, ritmo, cambios, trastornos hípnicos vinculados con, 341
Circunflejo (axilar), nervio, mononeuropatía, 1167
Circunvoluciones (giros), malformaciones, 855
Cisplatino, intoxicación, 1039-1040, 1133
Cisternal, punción, 11
Cisticercosis, 626-627, 627*f*, 1203
Citarabina, intoxicación, 1041
Citoides, cuerpos, 209
Citomegálico, infecciones por virus, 632
congénitas, 881-882
en enfermos de HIV/sida, 646-647
Citotóxicos, edema encefálico por, 550*f*, 550-551
Citrulinemia en neonatos, 802-803
Claude Bonnet, síndrome, 220, 405-406
Clavus hystericus, 158
Clínico, método, 3
deficiencias, 9-10
Clioquinol, intoxicación, 1042
Clonacepam, 1023
convulsiones, 292*c*
dolor, 124*c*
neuralgia del trigémino, 163
síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de piernas durante el sueño, 339
sonambulismo, 343
temblor, esencial, 83
palatino, 86
trastorno de comportamiento por sueño MOR, 343

Clonidina, profilaxis de migraña, 155
síndrome de de la Tourette, 96
Clono, 47, 87
Cloral, hidrato, 1023
Cloranfenicol, abscesos encefálicos, 609
meningitis, 599*c*
neuropatía periférica por, 1133
Clorpromacina en esquizofrenia, 1328
Cloruro, conductos, enfermedades de, 1265, 1266*c*, 1267-1268
Clozapina en esquizofrenia, 1327, 1328*c*
Coagulación intravascular diseminada y accidente cerebrovascular, 737
Coartación de la aorta, 1071-1072
Cobalamina, enfermedades hereditarias del sistema nervioso que mejoran con, 1000*c*
Cobre, enfermedad de Wilson, 731
mielopatía, 1078
síndrome de Menke, 812
Cocaína, 1028-1029
vasculitis por, 733
Coccialgia, 182
Coccidioidomicosis, 622
Cockayne, síndrome, finales de la niñez y la adolescencia, 826
en niños, 824
Cocleares, enfermedades, 248-256, 254*c*
Codeína, contra el dolor, 124*c*
Codo de tenista (epicondilitis), 188
Coenzima Q10, deficiencia, 1235
Cogan, síndrome, 227-228
Cognación, trastornos, 358-359
Cognitivas, deficiencias, leves, 370
funciones. *Véanse también* Inteligencia; Memoria
cambios por el envejecimiento, 520-521
tumores encefálicos y, 552-553
Cognitivos, trastornos. *Véase también trastornos específicos*
lesiones, craneoencefálicas y, 764-765
del lóbulo frontal, 393-394
Cola de caballo (cauda equina), compresión por tumor epidural, 179
enfermedades inflamatorias, 179
tumores, 1082
Cola de caballo, síndrome, 861
Cola de pez, nistagmo, 239
Colchicina, mioneuropatía inducida por, 1239
neuropatía periférica por, 1134
Colesterol, éster, enfermedad por depósito, 806*c*
Colgante, brazo, síndrome, 1196
Cólicos, trastornos, y lumbalgia, 182
Colina, acetiltransferasa, neuronas motoras y, 40
Colinérgicas, crisis, 1257
neuronas, y sueño, 336
Colocación, reacción, 505
Coloides, cuerpos, 209
quistes, del tercer ventrículo, 571, 571*f*
Color, agnosia al, 407
anomia al, 407
Colpencefalia, 533
Colpocefalia, 864
Columna (raquis). *Véase también regiones específicas de la columna*
angiografía, 21-22
artritis reumatoide, 184
enfermedad de Paget, 1077
mielografía con medio de contraste, 18
resonancia magnética en imágenes, 18-21, 19*c*, 20*f*-22*f*
tomografía por computadora, 18, 18*f*
Collet-Sicard, síndrome, 581*c*, 1180*c*
Collier, signo, 240
Coma, 302, 302*c*, 304. *Véase también* Inconsciencia
aguda, tratamiento, 317, 320
alfa, 29, 307
anatomía, neurofisiología y, 307-308
patológica, 309-310
clasificación y diagnóstico diferencial, 316-317, 318*c*-319*c*
después de accidente cerebrovascular, 740
EEG en, 29
estudio y tratamiento del paciente, 8, 311-320
estudios de laboratorio, 315-316
examen, general, 312
neurológico, 312-315
pacientes, comatosos desde la lesión craneoencefálica, 756-757
que recuperan pronto la conciencia después de lesión craneoencefálica, 753-754, 756
metabolicopatías adquiridas como síndrome de, 959-975
origen, alcohólico, 1006-1007
hepático, 29, 967-969
pronóstico, 320
recurrente, 309
sueño vinculado con, 304
traumático y disfunción autónoma, 763
vigilia, 306
Combate, fatiga de, 433
Combinada, enfermedad, 992, 994
Comienzo rápido, distonía-parkinsonismo, 67
Comitante, estrabismo, 230
Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy
clasificación, 271-272, 272*c*
Compensación laboral, neurosis, 122, 281, 1299-1300
Complejas, convulsiones parciales, 272, 277-279, 287
Complejo, síndrome de dolor regional, 121-122, 189
Complicada, migraña, 152
Compresión, espinal, fracturas, 174
medular, 860-861, 861*f*
y mielopatía, 1078
Compuerta, control de la, teoría del dolor, 111-112
Compuesto, potencial de acción muscular, 1098, 1099
Compulsiones, 1296
Común, migraña, 147, 148*c*, 150
Comunicante, hidrocefalia, 533
Concéntrica, esclerosis de Balo, 783
Conciencia, definición, 302
estados alterados, 303-306. *Véanse también* Cerebral, muerte; Coma; Confusión; Delirio; Somnolencia; Estupor
EEG en, 307
lesiones hipotalámicas y, 488
mecanismos metabólicos que perturban la conciencia, 308-309
Concusión, 750-751
Condrodisplasia puntiforme, 856
Condrodistrofia calcificante congénita, 856
Conducción, afasia, 409, 415
bloqueo, 1093, 1099-1100
multifocal, 1149
Conducción de automóviles y epilepsia, 298-299
Conductiva, sordera, 248
Conducto, lento, síndrome, 1260*c*, 1262
rápido, síndrome, 1260*c*, 1262
Conductos, trastorno, 1303
Conductuales, alteraciones, lesiones del lóbulo frontal, 394-395
lesiones del lóbulo temporal, 399
Conejo, síndrome de boca de, 1025, 1327*c*
Confabulación, 357, 985-986
en síndrome de Korsakoff, 376
Confusión, 303-304
definición, 355
después de lesión craneoencefálica, 754
metabolicopatías adquiridas con presentación como síndrome de, 959-975
posoperatoria, 710-711

Confusionales, estados agudos, 355-365. *Véanse también* Amnesia; Confusión; Delirio; Demencia (senil)
causas, 360-361
clasificación y diagnóstico, 364*c*, 364-365
disminución del estado de alerta y actividad psicomotora, 360-361
enfermedades complicadas y, 363
farmacoinducidos, 362-363
infecciosos y posoperatorios, 363-364
pérdida de introspección, 359
perturbaciones, comportamiento social y, 359
ideación, 357-358
impulso y actividad, 358-359
trastornos, atención en, 356-357
emocionales, del ánimo y la afectividad, 358
memoria, 357
perceptivos, 357
tratamiento, 365
Congénita, insensibilidad al dolor, 123
Congénitas, polimiopatías, 1246*c*, 1246-1249
tipos de fibras, desproporción, 1248
predominio, 1248
Congénitos, síndromes de miastenia, 1260*c*, 1261-1262
trastornos, que afectan músculo, 1244-1246
Conjugada, visión, 222, 225-226, 226*c*
parálisis, 226-228
Conjuntivopatías con polimiositis y dermatomiositis, 1205
polineuropatía y, 1139, 1141
Cono medular, tumores, 1082
Conradi-Hünerman, síndrome, 856
Construccional, agrafia, 424
apraxia, 49, 401
Continua, actividad de fibras musculares, 1104, 1278
Contráctil, pupila, 243
Contracturas, 1105, 1194, 1199, 1280-1281
fibrosa, congénita, en deformidades de músculos y articulaciones, 1244-1245
fisiológicas, 1233
Contragolpe, lesiones, 751, 752*f*
Convergencia, espasmo, 1299
movimientos oculares, 222
nistagmo de, 239
parálisis de, 233
Conversión, síntomas. *Véase* Histeria
Convulsiones. *Véase también* Epilepsia
abstinencia y, 290, 1008-1009
aura con, 272
causas, en diferentes periodos de edad, 287-292, 288*c*, 289*f*
cefalea después de, 161
clasificación, 271-272, 272*c*, 273*f*
comienzos de la niñez, 288-289
cortical cerebral, 1184
crisis de ausencia, y trazos de EEG, 28
definición, 267
después de accidente cerebrovascular, 740
diagnóstico diferencial, 287
diencefálica, 466
diferenciación de síncope, 329
durante el embarazo, 291
fiebre y, 280, 288
a finales, de niñez y en adolescencia, 289-290
de la vida adulta, 291-292
fingida, 281
forma de comienzo en la vida adulta, 290-291
gelástica, 278, 486
generalizada, 272-275
crisis de ausencia, 272, 274
a finales de la vida adulta, 291-292
tonicoclónica, 272-274
hemorragia intracerebral y, 712
histérica (psicógena), 273-274, 281, 1298
infantil, 288
lóbulo, temporal, 277-279, 279*f*
uncinado, 277
mioclónica, 274-275
neonatal, 287-288
no convulsiva, 291, 316
nutatoria, 87, 280, 288
parcial (focal), 272, 275*c*, 275-279
compleja, 272, 277-279, 279*f*, 287
lóbulo frontal, 275-276
sensitiva, 276-277
simple, 272
pródromos, 273
psicomotora, 277-279, 279*f*
tumores encefálicos y, 553
vestibulógeno, 258
Convulsivo, síncope, 322
Copolímero I en esclerosis múltiple, 788
Cordomas, 579
Cordotomía transcutánea cervical contra el dolor, 126
Corea, 64*c*, 64-65
acantocitosis con, 913
generalizada, con metabolicopatías hereditarias, 834-836
gravídica, 64
hereditaria, benigna, 64
de Huntington, 910-913
identidad con atetosis y distonía, 68-69
paraneoplásica, 583*c*
paroxística, 68
senil, 64
de Sydenham, 64*c*, 65
Coreoatetósica, marcha, 104-105
Coreoatetosis, 65
congénita, 878
familiar, 836
paroxística, familiar, 68
Coreoide, discinesia, 56
Cori-Forbes, enfermedad, 1231*c*-1232*c*, 1233
Coriorretinitis, 210
Córnea, 204
Corneal, distrofia de la trama, neuropatía de pares craneales y, 1161
Cornelia Delange, síndrome, 858
Coroidea, arteria, oclusión, anterior, 673
plexitis, en meningitis bacteriana, 595*c*
Coroides, plexo, papilomas de, 568
Coronaria, derivación, accidente cerebrovascular y, 710-711
Cortical, ceguera, 218, 219, 404-405
estudio de funciones, 6
parteaguas (zonas limítrofes), 669
sordera, con lesiones del lóbulo temporal, 397
Corticales, convulsiones cerebrales, 1184
venas, trombosis superficial, 734
Corticobasal, degeneración ganglionar y parálisis de la mirada vertical, 227
Corticobasal-ganglionar, síndromes, 928-929
mano extraña, 49, 928
Corticoespinales, fascículos (tractos), 41, 42*f*, 116*f*. *Véase también* Motoras, neuronas (motoneuronas), superiores
decusación, 41-42
organización somatotópica, 42-43
terminación, 45
Corticoesteroides. *Véase también fármacos específicos*
esclerosis múltiple, 787-788
meningitis, 612
miastenia grave, 1257
miopatía por, 1237, 1240*c*
psicosis y, 978, 1330-1331
Corticoestriadoespinal, degeneración, 913-914
Corticorreticular, epilepsia, 283
Corticotropina, hormona liberadora, 481
Cortisona en enfermedad de Addison, 489
Costen, síndrome, 162*c*, 164-165
Costoclavicular, compresión, 186
Costotransversitis, 172
Coxiella, 623, 633

Coxsackie, virus, 633
Crack, cocaína, 733
Craneal, neuropatía, con distrofia de la trama corneal, 1161
Craneales, arteritis, 149*c*, 159, 215, 235, 730, 731
pares, 1178-1189. *Véase también nervios específicos*
cruzamiento en oclusión del tronco basilar, 680, 681*c*, 682
lesión con daño craneoencefálico, 748
meningitis bacteriana, 595*c*
múltiples parálisis de pares craneales y, 1188*f*, 1188*c*, 1188-1189
pruebas para estudio, 6-7
Cráneo, angiografía, 21-22
angiografía-resonancia magnética, 23
angiografía-tomografía por computadora y, 23
base, neoplasias nasofaríngeas que erosionan, 579
tumores, 579, 580*c*-581*c*, 582
estudios ultrasonográficos, 23
fracturas, 747-748
de la base, 748, 749*f*
impresión basilar (invaginación), esclerosis múltiple o, 786-787
mielopatía y, 1078
lesiones por aplastamiento, 762
mielografía con medio de contraste, 18
resonancia magnética, 18-21, 19*c*, 20*f*
tomografía por computadora, 16, 17*f*
con emisión monofotónica, 23
tomografía por emisión positrónica, 23
turricefalia, 853
Craneocerebral, traumatismo. *Véase* Craneoencefálica, lesión
Craneocervical, unión, anomalías, mielopatía, 1077
Craneoencefálica, lesión, 747-768
anosmia después de, 198
cambios patológicos vinculados con, 751-752, 752*f*, 753*f*
cerrada, 747
concusión cerebral, 750-751
contusión cerebral, 760
convulsiones por, 291
edema cerebral, en niños, 761
EEG y, 28, 29
estudio y tratamiento del paciente, 753-757, 754*c*, 755*c*
concusión seguida de un intervalo lúcido y daño cerebral grave, 757
pacientes conscientes o con recuperación rápida de la conciencia, 753-754, 756
sujetos comatosos desde la lesión, 756-757
fístula carotidocavernosa, 749
fracturas de base de cráneo y lesiones de pares craneales, 748-749, 749*f*
hematoma subdural, 758*f*-760*f*, 758-760
hemorragia, epidural, 757-758, 758*f*
intracerebral, 760-761
higroma subdural, 760
mecanismos, 747-752, 748*f*
penetrantes, 761-762
perturbaciones del sueño, 341
pronóstico, 768
rinorrea de líquido cerebroespinal y, 749-750, 750*f*
secuelas, 762-765
síndrome de niño maltratado, 761
tratamiento, 765-768
sujetos, con breve inconsciencia, 765
con lesión craneoencefálica grave, 765-768
vértigo y, 265
Craneoespinales, deformidades, 851-862
anormalidades, combinadas cerebrales, craneales y somáticas, 856-858
neurocutáneas con retardo psíquico, 858-859
disrafia, 859-861
malformación de Chiari, 861-862
neonato y lactante temprano, 852-853
perturbaciones de la migración neuronal, 853*f*, 853-856, 854*c*
Craneoestenosis, 853
Craneofacial, disostosis, 856
dolor, 144-165, 161, 162*c*, 163-165. *Véanse también* Cefalea (cefalalgia); Migraña
estructuras craneales sensibles al dolor, 145
mecanismos, 145-147
Craneofaringiomas, 573-574
Craneooculares, defectos, 857
Craniectomía descompresiva para disminución de presión intracraneal, 768
Creatina, cinasa de, niveles séricos, 1096-1097
Crecimiento, anormalidades, 487
hormona, deficiencia, 487
hormona-hormona liberadora, 481
deficiencia, 487
Crepusculares, estados, 356
Crepúsculo, signo, 240
Crestas ampollares, 246
Cretinismo, 979-980
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad, 373, 653-656, 914
aspectos, epidemiológicos y patogenia, 654
patológicos, 655
cuadro clínico, 654
diagnóstico, diferencial, 655-656
por métodos de laboratorio, 655*f*, 655-656
mioclono, 89, 276
tratamiento, 656
trazos EEG, 29
Crigler-Najjar, síndrome, 878
Crioglobulinemia, 1145-1146
esencial mixta, 733, 1138-1139
Criptococomas solitarios, en HIV-sida, 647
Criptococosis, 621-622
en ataque por HIV-sida, 647
mielitis por, 1062
Cristalino del ojo, 205
Críticas, miopatías de enfermedades, 475, 1237
polineuropatía de enfermedades, 475, 1128
Cromáticas, anormalidades de la visión, 219-220
Cromatólisis, 1113
Cromosómicas, anormalidades, 862-865
Crouzon, síndrome, 856
Crural, monoplejía, 50
neuropatía, 1170-1171
parálisis, bicrural, 1197
Cruzada, parálisis, 1053
Cruzados, síndromes, en oclusión de tronco basilar, 680, 681*c*, 682
Cuadrantanopsia, 218
Cuadríceps crural, debilidad, 1197
Cuadriplejía, 50, 52
aguda, 51
crónica, 51
infantil, 876-877, 877*f*
parálisis simpática y parasimpática, 465
Cuadripléjica, miopatía, aguda, 1237
Cubital, nervio, mononeuropatía, 1168
túnel, 1168
Cuello, dolor, 183
Cuello-lengua, síndrome, 165, 1187
Cuerpo calloso, agenesia, 852
degeneración primaria, 998-999
Cúpula, 246, 247*f*
Cushing, enfermedad, 488-489, 576
cambios psíquicos, 1330
depósito de grasa espinal, 1083
miopatía que surge con, 1237
psicosis por corticoesteroides y, 978
respuesta, 465-466
síndrome, 488-489, 576

Cutánea, biopsia, 34
Cutánea, localización, estudios, 137
respuesta de roncha, 461-462

CH

Chagas, enfermedad, 625, 1203
Chagrán, mancha (parche de color), 867*f*
Chanarin, enfermedad, 1235
Charcot, articulación de, en neurosífilis, 617, 618
tríada, en esclerosis múltiple, 779
Charcot-Marie-Tooth, enfermedad, 1152, 1153*c*, 1154-1155
Charles Bonnet, síndrome, 220, 405-406
Cheyne-Stokes, respiraciones, 474
comatosos, 315
hernia del encéfalo, 310, 311
Chiari, malformación, 861-862, 862*f*
Chorée fibrillaire, 1273, 1278
Churg-Strauss, síndrome, 1138

D

Dandy-Walker, síndrome, 534, 859, 859*f*
Dantroleno en hipertermia maligna, 1273
Dapsona, neuropatía periférica por, 1133
Dawson, dedos, 773*f*, 784
de Morsier, síndrome, 857
Declarativa, memoria, 376
Deformidad en enfermedad de nervios periféricos, 1115
Degeneración, axónica, 1112, 1112*f*
definición, 895
Degenerativas, enfermedades, 895-951. *Véase también enfermedades específicas*
anormalidades de la postura y el movimiento, 915-931
ataxia progresiva y, 931, 932*c*, 933-938
características, clínicas, 895-896
de demencia progresiva, 898-910
ceguera progresiva y, 949-950
clasificación clínica, 897-898
debilidad y consunción musculares sin cambios sensitivos y, 938-949
demencia como signo notable y otras anormalidades neurológicas y, 910-915
demencia por, 370-373
con enfermedades de núcleos basales, 372-373
frontotemporal, 372
semántica, 372
subcortical, 372-373
difusa, trazos EEG en, 29
infecciones víricas similares, 650-653
signos patológicos y patogénicos, 896-897
sordera progresiva y, 950-951
Degenerativo, síndrome de lumbalgia, 174
Deglución, 475-477
aspectos anatómicos y fisiológicos, 476
Déjerine-Mouzon, síndrome, 142
Déjerine-Roussy, síndrome, 141-142, 676
Déjerine-Sottas, enfermedad, 1155-1156
DeLange, síndrome, 858
Delirio, 303-304, 355-365, 359-360, 361-362
aspectos patológicos y fisiopatológicos, 362
farmacoinducido, 362-363
signos clínicos, 361-362
síndromes frecuentes, 359
Delirios (organizados), 358, 1328-1330
en esquizofrenia, 1322
perturbaciones emocionales junto con, 444-445
Delirium tremens, 29, 1007, 1009-1011
Delta, ondas, en EEG, 27
Demencia, paralítica, 616
pugilística, 763-764, 906
Demencia (senil), 369*c*, 369-375, 370*c*
alcohólica, 1011-1012
clasificación directa, 374*c*, 374-375
cuerpos de Lewy y, 908-909
definición, 355, 367
degenerativa, 370-373
enfermedades de núcleos basales y, 372-373
frontotemporal, 372
subcortical, 372-373
demencia y algún trastorno preexistente, 373
diagnóstico diferencial, 375
diálisis y, 971
esclerosis múltiple, 780
estado amnésico, estudio y tratamiento del paciente con, 380-383, 382*c*
familiar con paraparesia espástica, 914
frontotemporal, 907-908
metabolicopatías y, 909-910
adquiridas presentadas como, 977-980
mioclónica, 89
patogenia, 373
perturbaciones de la marcha con, 107
progresiva, enfermedades degenerativas caracterizadas por, 898-906
signo notable en enfermedades degenerativas con otras anormalidades neurológicas, 910-915
talámica, 909
vascular, 909
cirugía cardiovascular, 710-711
enfermedad de Binswanger, 707
Dendritas, cambios por envejecimiento, 522
Dentado, núcleo, 73
Dentadorrúbrica, degeneración, 937
Dentadorrubropalidoluisiana, atrofia, 913, 937
Dependencia de opioides, 1019
Depresión, 450, 1308-1316
ansiosa, 438
aspectos nosológicos y de clasificación, 1308-1309
catatónica, 1311
endógena, 1310-1316
aspectos epidemiológicos, 1310
causas, 1312-1314
cuadro clínico inicial, 1310-1311
definiciones importantes, 1310
diagnóstico, 1311-1312
tratamiento, 1314-1316
exógena (reactiva), 1309
junto con enfermedades médicas y neurológicas, 1309*c*, 1309-1310
perturbaciones del sueño por, 339-340
reactiva, 440
suicidio y, 1316
Derivaciones, en hidrocefalia normotensa, 537
operaciones y accidente cerebrovascular, 710-711
Dermatomas, 131, 132*f*
Dermatomiositis, conjuntivopatías con, 1205
idiopática, 1204-1209
cambios patológicos, 1206-1207
carcinoma junto con, 1205-1206
causas y patogenia, 1207
datos de laboratorio, 1206
diagnóstico, 1207-1208
pronóstico, 1208-1209
tratamiento, 1208
en niñez, 1205
Dérmica, hipoplasia focal, 859
Dermoides, quistes, 570, 582, 582*f*
Desarrollo, anormalidades visuales propias de, 216
enfermedades propias de, 850-891, 851*c*. *Véase también enfermedades específicas*
anormalidades cromosómicas, 862-865
deformidades craneoespinales, trastornos del sistema nervioso junto con, 851-862
facomatosis, 865*c*, 865-873

Desarrollo, enfermedades propias de (*Cont.*)
infecciones intrauterinas y neonatales por, 880-883
trastornos restringidos del sistema nervioso, 873-874
retraso en el habla, 507
Desarrollo del sistema nervioso. *Véase* Sistema nervioso, desarrollo
Descendente, nistagmo, 238
Descendentes, fibras, moduladoras de dolor, 116, 118*f*
Descerebración, rigidez (postural), 55, 314
Descompresión, enfermedad (campanas neumáticas de buzos), 1072
Desconexión, síndromes, 389, 391*f*, 409
Descorticación, rigidez (postural), 314-315
Descuido, auditivo, 403-404
hemiespacial, 401-402, 403
visual, 403
Deseferentación, estado, 305
Desmielinización de nervios periféricos, segmentaria, 1111-1112, 1112*f*
walleriana, 1112, 1112*f*
Desmielinizado, estado, 65
Desmielinizantes, enfermedades, 771-793. *Véase también enfermedades específicas*
clasificación, 771, 771*c*
trazos EEG en, 29
Desmin, distrofia muscular de, 1224*c*
Desmofílicos, gangliogliomas infantiles, 570
Desmoides, tumores, en músculo, 1282
Desnervación, atrofia, 39, 50
potenciales de unidad motora, 1105-1106
Desnutrición proteínico-calórica, 999-1001
Desorganizada, esquizofrenia, 1321
Despertamiento patológico, 90
Desramificante, enzima, deficiencia, 1231*c*-1232*c*, 1233
Devic, enfermedad, 781-782, 1064-1066, 1065*f*
Dexametasona, edema de tumores encefálicos, 551
encefalopatía, mioclónica de lactantes, 828
por hipertensión, 730
meningitis, 600, 612
prueba de supresión con, en enfermedad de Cushing, 489
Dextroanfetamina en trastorno de déficit de atención-hiperactividad, 512
DHE en migraña, 154, 155
Diabetes insípida, 483-485
con lesiones craneoencefálicas, 748
Diabetes mellitus, y pupilas, 242
Diabética, acidosis, 966
amiotrofia, 1135-1136, 1170
neuropatía, 1134-1137
aspectos patológicos y fisiopatológicos, 1136
autónoma, 1135-1136
mononeuropatía, aguda, 1135
y radiculopatía múltiples, 1135
polineuropatía distal, 1134-1135
tratamiento, 1136-1137
oftalmoplejía, 1135
radiculopatía, 1135
retinopatía, 211
Diacepam, 1023
convulsiones, 292*c*, 297
intoxicación patológica por alcohol, 1007
síndrome, de abstinencia alcohólica, 1011
del hombre rígido, 1279
Diálisis, demencia por, 971
encefalopatía por, 971
síndrome de desequilibrio, 970-971
Diaminofenilhidracina, prueba, en defectos metabólicos, 801c
Diclorfenamida en parálisis periódica hipopotasémica, 1271
Diencefálico, síndrome, 486
Dieta en epilepsia, 299
Difenhidramina en efectos adversos extrapiramidales, 1328
Diferenciados, astrocitomas, 555*f*, 555-556, 556*f*
Diferencial, fijación, 500
Difosfonato en miositis osificante, 1283
Difteria, 1031-1032
Diftérica, polineuropatía, 1128-1129
Difusa, lesión axónica, 751, 752, 755*c*
Difusión, imagen obtenida por, 19-20
Dihidroergotamina en migraña, 154, 155
2,3-Dimercaptopropanol en intoxicación por plomo, 1035
Dinorfina, 118
Diparesia, 505
Dipiridamol en infarto ateroembólico y ataques isquémicos transitorios, 697
Diplacusia, 249
Diplejía, 50, 505
cerebrocerebelosa, 879
espástica, 876
Diplomielia, 861
Diplopía, 230-233
en esclerosis múltiple, 779
monocular, 233
Disartria, 417, 426-427
escandida, 77
espástica, 426-427
farfullante, 77
seudobulbar, 426-427
Disautónoma, cefalalgia postraumática, 158
polineuropatía, 462-463
Disautonomía, hereditaria, 464
paraneoplásica, 586
de Riley-Day, 200, 464, 1159-1160
síndrome de Guillain-Barré, 1122
Discalculia, 402, 899
del desarrollo, 511
Discinesia, 64, 67
cinesígena, paroxística, 68
espasmos mioclónicos en el sueño y, 339
fenotiacinas y, 1025
Discognitivo, estado, 277
Discondroplasia, 856
Disconjugada, mirada, 222
Discriminativa, sensación, pruebas para evaluar, 137
Discurso o habla interior, 413
Disdiadococinesia, 76
Disembrioblásticos, neuroepiteliomas, 570
Diseminada, coagulación intravascular, y accidente cerebrovascular como complicación, 737
Diseminado, mioclono, 174
Disestesia, 118*c*, 134
en enfermedad de nervios periféricos, 1114-1115
Disfagia, 476, 477
con accidente cerebrovascular, 738
Disfasia. *Véase* Afasia
Disferlina, 1216*c*, 1223
Disfonía, 417, 427-428
espasmódica, 91, 428-429
Disfóricos, síntomas, en opiomanía, 1019
Disfunción dorsal, síndrome, 183
Disgrafia propia del desarrollo, 511
Disinergia, 75, 76
Dislalia, 509
Dislexia propia del desarrollo, 510-511
Dismetría, 76
Disnea, 475
Disnomia, 900
Disociado, nistagmo, 238
Disrafia, 859*f*, 859-861
Distasia arrefléctica hereditaria, 1157
Distonía, 66*f*, 66-67
bucomandibular, 91
cervical idiopática, 91, 92*f*, 93
coreoatetosis paroxística y, 68
farmacoinducida, 67
fenotiacinas y, 1025
focal, 91-95
hereditaria, 931
identidad con atetosis y corea, 68-69
metabolicopatías hereditarias y, 834-836
muscular deformante, 929-930
ocupacional, 94
parkinsonismo de inicio rápido, 67

paroxística nocturna, 342
periódica, 68
reacción a dopa, 67
juvenil, 930-931
reacciones distónicas generalizadas agudas, 67
sintomática (secundaria), 91
Distonía-parkinsonismo, hereditaria, 930-931
Distónica, marcha, 102*c*, 104-105
Distónico, temblor, 84
Distrofia miotónica, 1221-1223
Distrofinopatías, 1213, 1214*c*, 1216
Distroglucano, 1216
Disulfiram, neuropatía periférica por, 1133-1134
Disyuntiva, mirada, 222
Diurna, somnolencia excesiva, 344-345
Divergencia, parálisis de, 233
Divergentes, movimientos oculares, 222
Dix-Hallpike, maniobra, 262*f*
DJ-1 en enfermedad de Parkinson, 921
Doble, atetosis, 65
Doblecortina, mutaciones, 888-889
Docetaxel, intoxicación por, 1040, 1133
Dolor, 111-127. *Véanse también tipos específicos y sitios de dolor*
anatomía y, asta dorsal, 113, 114*f*
distribución dermatómica de fibras de dolor, 113
fascículos aferentes espinales, 113, 113*f*, 115, 116*f*
proyecciones talamocorticales, 116, 118*f*
receptores y vías aferentes periféricas, 112*c*, 112-113, 114*f*
sistemas descendentes moduladores del dolor, 116
terminaciones talámicas de fibras del dolor, 115-116
asimbolia, 123
asociado a enfermedades psiquiátricas, 122
aspectos fisiológicos, 116-118
mecanismos endógenos de control del dolor, 117-118
percepción del dolor, 117
aspectos históricos, 111-112
causas, 121-122
crónica, 119
origen indeterminado, 122-123
depresión y, 1312
enfermedad de nervios periféricos, 1114-1115
esclerosis múltiple, 779
hemiagnosia, 123
insensibilidad congénita, 123, 1156-1157
muscular, 1199-1200
nervios periféricos, 121
neurógeno (neuropático), 120-121
central, 122
tratamiento, 125-126
nociceptivo, 120
origen histérico, 1298
percepción, 117
evaluaciones, 135-136
perturbaciones raras e inusuales, 123
perfil (sumación), teoría, 111
piel, 119
posherpético, 643-644
presión profunda, valoración, 136
profundo, 119
reacción emocional, 120
rebelde, tratamiento, 123-125
referido (radiado), 119
al dorso, 169
teoría de especificidad, 111
teoría del control de la compuerta, 111-112
terminología, 118, 118*c*
tratamiento, ablación, 126
dolor, neuropático, 125-126
rebelde, 123-125
métodos poco comunes contra, 126-127
visceral, 115
Dopa, distonía que reacciona a, 67
juvenil, 930-931
L-Dopa, efectos adversos, 923-924
enfermedad de Parkinson, 921-922, 923-924
parálisis supranuclear progresiva, 928
L-Dopa/carbidopa en síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de piernas durante el sueño, 339
Dopamina, agonistas, en enfermedad de Parkinson, 922
en núcleos basales, 59-60
Dopaminérgicas, fibras, 75
Dorsal, asta, 113, 114*f*
espinocerebeloso, fascículo (tracto), 71
ganglio de la raíz, síndromes sensitivos que afectan, 139-140. *Véanse también* Ganglionopatía; Neuronopatía
síndrome mesencefálico, 227
Dorsalgia (lumbalgia), 168-183
aspectos anatómicos y fisiológicos de la porción baja del dorso, 168-169, 169*f*, 170*f*
cuadro clínico, 169-170
exploración, 170-172, 172*f*
local, 169
prevención, 183
síndrome de dorso caído, 183
trastornos causantes de, 172-179
anomalías congénitas lumbares, 172-173
aracnoiditis lumbar adhesiva, 180, 181*f*
coccialgia, 182
enfermedad de vísceras, 182
espondilitis anquilosante, 180-181
estenosis lumbar y radiculopatía caudal espondilótica, 179-180
hemorragia intrarraquídea, 182
hernia de disco lumbar, 174-179, 175*c*
infecciosa, 181
neoplásica, 181
osteoartritis y osteoartropatía, 180
postural, 182
psiquiátrica, 182-183
síndrome, facetario, 180
de lumbalgia degenerativa, 174
traumática, 173-174
tumores raquídeos y, 1081
Dos puntos, discriminación, prueba de, 137
Dososmia, 198-199
Down, síndrome, 863
enfermedad, de Alzheimer y, 863, 906
de Moyamoya y, 863
Doxiciclina en enfermedad de Lyme, 620
Drepanocítica, enfermedad, accidente cerebrovascular como complicación y, 708-709, 737
Drusen, 209
Duane, síndrome de retracción, oftalmoplejía y, 235
Duchenne, distrofia muscular, 1214*c*, 1214-1215, 1216*f*, 1216-1217
Dural, fístula cerebral, 725
mielopatía por desgarro, 1079
trombosis del seno, 734-735
Durales, fístulas espinales, 1070
Duret, hemorragia, 752
Duros, exudados, retinianos, 209

E

Eaton-Lambert, síndrome. *Véase* Lambert-Eaton, síndrome miasténico
Eclampsia, convulsiones, 291
encefalopatía hipertensiva en, 729
Eco, habla en, 502
Ecolalia, 417, 899
Echovirus, 633
Edad. *Véase también grupos específicos de edad*
función sensitiva y, 134-135
sueño y (dormir), 333
Edinger-Westphal, núcleo, 241, 241*f*
Edrofonio, prueba con, en miastenia grave, 1254-1255
Ehlers-Danlos, síndrome, accidente cerebrovascular y, 705

Ejercicio, intolerancia, 1198
síncope por, 325
Ejercicios, cefalea por, 147, 160
Elación, 450
Electricidad, lesiones por, en médula espinal, 1056-1057
Electrocerebral, silencio, 28
Electroconvulsiva, terapia, en depresión, 1315
Electroencefalografía, 23-24, 25*f*-27*f*
alteraciones de la conciencia y, 307
cambios por envejecimiento, 523
epilepsia y, 283-284
niños, 25-26
respuesta de conducción occipital, 30
trazos anormales, 27-29
importancia clínica menor, 29
trastornos neurológicos y, 28-29
trazos normales, 24-26
Electrofisiológicas, pruebas, 142. *Véase también técnicas específicas*
miastenia grave, 1254
Electrólitos, equilibrio, actividad neuromuscular y, 1092-1093
convulsiones por, 290
músculos y, 1096
trastornos. *Véase también trastornos específicos*
Electromiografía, 1101-1106, 1102*f*
anormalidades, 1102-1105, 1103*f*-1105*f*
de fibra única, 1106
miastenia grave, 1254
Electronistagmografía, 260
Electroolfatografía, 196
Embarazo, anosmia, 198
aspectos teratológicos, 865
cefalea durante, tratamiento, 160
convulsiones, 291
corea, 64
encefalopatía hipertensiva, 729
fatiga, 435
hipotiroidismo durante, 979-980
lesiones del plexo lumbosacro durante, 1170
miastenia grave, 1259
migraña, 159
resonancia magnética en imágenes durante, 19
Embolia fibrocartilaginosa, 1072
Embólico, infarto, 700-704, 701*c*
cuadro clínico, 702*f*, 702-703
datos de laboratorio, 703
evolución y pronóstico, 703
tratamiento y prevención, 703-704
Émbolo móvil, síndrome de, 702
Embrionario, periodo, 493
Emery-Dreifuss, distrofia muscular, 1217, 1217*f*
Emocional, labilidad, 445-446
Emocionales, perturbaciones. *Véanse también* Psiquiátricos, trastornos; *trastornos específicos*
agresividad, ira, furia y violencia, 446-448
alteración de la sexualidad y, 449
desinhibición de la expresión emocional, 445-446
diagnóstico diferencial, 450
estados confusionales agudos, 358
lesiones del lóbulo temporal y, 399
miedo, ansiedad, elación y euforia agudas, 449-450
placidez y apatía, 448-449
sujetos que alucinan y deliran, 444-445
Empiema subdural, 603-604
Enanismo, 857-858
nanocefálico (enanismo de Seckel de cabeza de pájaro), 857
Encefálica, isquemia, cerebral, 664-667, 665*f*, 666*f*
aspectos fisiopatológicos, 664-667
generalizada, e hipoxia, 704
púrpura, 727
Encefálicos, abscesos, 606-609
aspectos patológicos, 607
causas, 607
diagnóstico, 608-609
epidural, 604-605
manifestaciones clínicas, 608
patogenia, 606-607, 607*f*
tratamiento, 609
trazos EEG en, 28
Encefálicos, tumores, 546-588
aspectos biológicos, 548-549
características clínicas y patológicas, 552-582
deficiencia de la función cerebral, cefaleas o convulsiones, 552-566
hipertensión intracraneal, 566-571
síndromes tumorales intracraneal específicos, 571-582
cefalea con, 149*c*, 158-159
clasificación y estadificación, 547-548
diferenciación de enfermedad cerebrovascular, 738
fisiopatología y, 549-552
desplazamientos y hernias encefálicos, 551-552
edema cerebral y, 549-551, 550*f*
hemorragia en, 727
incidencia y tipos, 546-547, 547*c*
lesión por radiación al encéfalo y, 587*f*, 587-588
trastornos paraneoplásicos. *Véase* Paraneoplásicos, trastornos
trazos EEG, 28
Encefalina, 118
Encefalitis, bacteriana. *Véase* Bacteriana, encefalitis
diferenciación de meningitis, 636
EEG en, 28
letárgica, 340, 344, 625, 653
límbica, 653
paraneoplásica, 585
periaxil difusa, 782f, 782-783
posinfecciosa, diferenciación de encefalitis vírica, 636-644
de Rasmussen, 653
tallo cerebral, paraneoplasia en, 585
vírica. *Véase* Vírica, encefalitis
de von Economo, 653
perturbaciones del sueño por, 340
Encéfalo (cerebro), biopsia, 34
cambios propios del envejecimiento, 522
desplazamiento, aspectos anatomopatológicos, 310
edema, agudo, en niños, 761
después de lesión craneoencefálica, 752
infarto. *Véase* Cerebral, infarto
lesión por radiación, 587*f*, 587-588
Encefaloceles, 859*f*, 859-861
Encefalomielitis, después de aplicar vacuna antirrábica, 792
diseminada, diferenciación de esclerosis múltiple, 786
hemorrágica, necrosante aguda, 792-793, 793*f*
miálgica, 436
paraneoplásica, 583*c*, 585*f*, 585-586
posinfecciosa y posvacunal, 790-792, 791*f*, 791-792
Encefalopatía, de los boxeadores, 763-764, 906
deficiencia de ácido nicotínico, 991
diálisis, 971
espongiforme, transmisible, 653-656. *Véanse también* Creutzfeldt-Jakob, enfermedad; *y otras enfermedades específicas*
hipertensión, 728-730, 729*f*
convulsiones por, 290
hipoglucemia, 965-966
hipoxia, convulsiones por, 291
isquémica-hipóxica (isquémica-anóxica), 959-963, 962*f*
meningitis bacteriana, 595*c*
metabólica, convulsiones por, 290

mioclónica de lactantes (síndrome de opsoclono-mioclono infantil), 827-828
neonatos, daño hipóxico-isquémico, 875-876
origen, hepático (portosistémica), 967-969
tiroideo, 978-980
pancreática, 980
sepsis y quemaduras, 971
séptica, 363
urémica, 969-971
Encendido-apagado, fenómeno, 923
Enclaustramiento, síndrome de, 305-306
Endarterectomía. *Véase* Carotídea, endarterectomía
Endémico, tifus, 623
Enderezamiento, reflejo, 100
trastornos, 63, 100
Endocarditis, bacteriana, embolia séptica aguda como consecuencia de, 703
subaguda, 608
no bacteriana, trombótica (marántica), embolia cerebral, 735
infarto embólico por, 701
Endocrinopatías. *Véase también enfermedades específicas*
fatiga relacionada con, 435
miopatía, 1097, 1235-1238
psicosis, 1330-1331
Endolinfa, 247*f*
Endorfinas, 117-118
Ensortijado, cabello, enfermedad, 515, 812-813
Enterovirus, meningitis por, 633
Entorno, agnosia del, 407
Enuresis, 513
nocturna, 349, 513
Envejecimiento, 519*c*, 519-524. *Véase también* Ancianos (adultos mayores)
cambios, morfológicos y fisiológicos del sistema nervioso, 522-523
de personalidad con, 521
raquídeos con, 168-169
deficiencia de la memoria por, 520
deficiencias de bipedación, marcha y motoras, 521-522
efectos neurológicos, 519
funciones cognitivas y, 520-521
músculos, 1244
y nervios, 523-524
neurología gerontológica, 523
signos neurológicos, 519-520, 520*c*
Envenenamientos, 1260*c*, 1280-1281
Enzimas, en líquido cerebroespinal, 16
provenientes de miocitos, niveles séricos, 1096-1097
Eosinófila, fascitis, 1210
miositis, 1210
monomiositis, 1210
polimiositis, 1210
Eosinofilia-mialgia, síndrome, 1211
Ependimitis en meningitis bacteriana, 595*c*
Epéndimo, anormalidades, 543-544
Ependimoblastomas, 567
Ependimomas, 547, 558, 567-568, 568*f*
espinales, 1080, 1080*f*
Epicondilitis, 188
medial y lateral, 188
Epicrítico, sistema de dolor, 111
Epidémica, laberintitis, 263
mialgia, 1203
neuromiastenia, 1203
Epidémico, tifus, 623
vértigo, 263
Epidérmico, nevo, síndrome, 872
Epidermoides, quistes, 570
supraselares, 573-574
Epidural, hematoma, agudo, 755*c*
hemorragia, aguda, 757-758, 758*f*
Epidurales, abscesos, craneales, 604-605
espinales, 605, 1060-1061
lumbalgia con, 181
Epifora, pruebas, 461
Epilepsia. *Véase también* Convulsiones
anormalidades de datos de laboratorio, 284
aspectos patológicos, 284-285
centroencefálica, 283
conducción de vehículos y, 298-299
conducta clínica, 285-292
corticorreticular, 283
EEG en, 28, 283-284
espigas occipitales, 279-280
factores genéticos, 285, 286*c*
gelástica, 278
hipoacusia hereditaria con, 951
lactancia y niñez, 883-884
benigna, en espigas centrotemporales, 279
lesión emisora de impulsos, 281-283
metabolicopatías hereditarias, 830
mioclónica, 87-88
juvenil, 272, 274, 275, 290
nocturna, 343-344
operación en, 298
parcial continua, 87, 281
posinfarto, 738
postraumática, 762
procursiva, 278
refleja, 280-281
rolándica, 279
silviana, 279
tratamiento, 292-299
antiepilépticos, 292*c*, 292-296, 293*c*
dieta, 299
en estado epiléptico, 296-298
estimulación de nervio neumogástrico, 299
regulación de actividad física y mental, 299
vertiginosa, 258
volvular, 278
Epileptiformes, descargas, 28
Episódica, memoria, 376, 377*c*
Episodios, potenciales vinculados con, endógenos, 32-33
Epitrocleítis, 188
Epstein-Barr, virus, infecciones, congénitas, 883
Equilibrio, marcha y, 100
trastornos, 63
en afecciones cerebelosas, 77
Equina, marcha, 102c, 103-104, 1197
Equinococosis, miopatía por, 1203
Eréctil, disfunción, 471
Ergotamina en migraña, 154, 155
Ergotismo, 1032-1033
Eritema crónico migratorio, 618-620, 620*f*
meningitis con, 633, 634
Eritrocianótica, cefalea, 160-161
Eritromelalgia, 189-190, 465
Eritromicina, encefalitis bacteriana, 602
neurosífilis, 618
Escafocefalia, 853
Escala (rampa), timpánica, 247*f*
vestibular, 247*f*
Escandida, disartria, 77, 427
Escapuloperonea, distrofia muscular, 1218-1219, 1224*c*
Escarificación y olfateo, prueba, 197
Esclerodermia, 1114, 1128, 1179
Esclerosis múltiple, 771-790
aguda, 780-781, 1064
causas y aspectos epidemiológicos, 773-775
cerebral, 782*f*, 782-783
datos de estudios de laboratorio, 783-785
diagnóstico diferencial, 785-787
efectos fisiológicos de desmielinización, 776
espinal, 779, 786, 1073
evolución clínica y pronóstico, 785
factores desencadenantes, 776-777
forma, cerebelosa, 779
pontobulbocerebelosa, 779
hallazgos patológicos, 772, 773*f*
manifestaciones clínicas, 777-780
en etapa establecida, 779-780

Esclerosis múltiple (*Cont.*)
manifestaciones clínicas (*Cont.*)
temprana, 777-779
neuromielitis óptica, 781-782
neuropatía periférica y, 783
patogenia, 775-776
potenciales evocados, 784-785
progresiva, primaria, 772, 785
secundaria, 772
recidivante-remitente, 772
resonancia magnética, 783-784
tipo mixto (generalizado), 779
tratamiento, 787-790
trazos EEG, 29
variantes, 780-783
volumen muscular, 1198
Escolar, disfunción, 506
Escoliosis ciática, 176
Escotomas, 217-218
centelleantes, 150
Escritores (escribanos), calambre, 94, 931
Esencial, crioglobulinemia mixta, 1138, 1145
mioclono, 87
temblor, 81*c*, 81-82, 82*f*
fisiopatología, 85
tratamiento, 82-83
Esfenoidal, borde, meningioma, 577
Esfingolipidosis en lactantes, 805, 806*c*
Esfingomielinasa, deficiencia. *Véase* Niemann-Pick, enfermedad
Esguince de la zona lumbar, 173-174
Espasmo, de mandíbula, fenómeno, 1184
mutante, 238
Espasmo-convulsiones, síndrome, urémico, 969-971
Espasmódica, disfonía, 67*c*, 91, 428-429
risa/llanto, 445*c*, 445-446, 450
tortícolis, 91, 92*f*, 93
Espasmódicas, convulsiones, 87, 280, 288
Espasmódico, nistagmo, 237
Espasmos, bucomandibulares, 94
convergencia, 1299
enfermedad de nervios periféricos, 1116
fonatorios, 931
hábito, acatisia, 97
síndrome de de la Tourette, 95-97
hemifaciales, 1184
intención, 65
linguales, 94
lumbalgia con, 170
masticatorios, 94
ocupacionales, 94
respiratorios, 931
tétanos, 1030-1031
torsión. *Véase* Distonía
Espástica, diplejía, 876
disartria, 426-427
disfonía, 931
marcha, 102*c*, 104
paraparesia, tropical, 1059
paraplejía, familiar, 1084
formas hereditarias, 947-948, 948*c*
polineuropatía con, 1157
Espasticidad, 46
en navaja de resorte, 63
Espástico y atáxico, síndrome, espinal, nutricional, 991
Especificidad, teoría, del dolor, 111
de la sensación, 130
Espejo, foco, 283
Espigas (agujas) en EEG, 27-28
Espina bífida, 859*f*, 859-861
Espinal, absceso epidural, 1059
anestesia (raquianestesia), mielopatía después de, 1057
aracnoiditis, 1078-1079
atrofia muscular, 945*c*, 945-947
aspectos genéticos, 945
infantil. *Véase* Werdnig-Hoffmann, enfermedad
lactancia y niñez, 1249
niños y jóvenes, 946-947
bipedación, 1052
claudicación, 170
choque, 46, 465, 1051-1052
estimuladores eléctricos de, contra dolor, 126
hemorragia subdural, 1072
médula. *Véase* Médula espinal
mioclono, 89
nervio, 1187
neuronitis subaguda, 89, 1066-1067
osteomielitis tuberculosa, 1061, 1062*f*
parálisis atrófica, 1057
reflejos de flexión, nociceptivos, 47
sífilis meningovascular, 618
síndrome, espástico y atáxico, nutricional, 991
de fascículo, sensorimotor, 1081
Espinales, abscesos, 1059-1061, 1061*f*
epidurales, 605, 1060-1061
lumbalgia con, 181
raquídeo, 605
raíces (raquídeas), 131, 132*f*
tumores, 1079-1083
aspectos, anatómicos, 1079-1081, 1080*f*-1082*f*
sintomáticos, 1081-1082
diagnóstico diferencial, 1082-1083
metástasis intramedulares, 1081, 1082*f*
primario, 1080*f*, 1080-1081
secundario, 1081, 1081*f*
tratamiento, 1083
Espinocerebelo, 71
Espinocerebelosa, degeneración, 831-834
Espinocerebeloso, haz, dorsal, 71
ventral, 71
Espinocerebral, intoxicación, 1033
Espinorreticulotalámico, haz, 115, 116
Espinotalámica, sección de haces, contra dolor, 126
Espinotalámico, haz, lateral, 113, 115*f*, 116*f*
Espirometría, 626*c*
Espironolactona en parálisis periódica hipopotasémica, 1271
Espondilólisis, 173
Espondilolistesis, 172, 173
arco intacto y, 173
estenosis lumbar y, 180
Espondiloptosis, 173
Espondilosis, cervical. *Véase* Cervical, espondilosis
lumbar, 1076
Espongiforme, degeneración de la lactancia, 810-811, 811*f*, 815, 852
Espongiformes, encefalopatías, transmisibles, 653-656. *Véanse también* Creutzfeldt-Jakob, enfermedad *y otras enfermedades específicas*
Esprue celiaco, enfermedad, neuropatía periférica y, 1142, 1143
síndrome cerebeloso y, 977
Esquisencefalia, 852
Esquistosomiosis, 627
mielitis por, 1062
vasculitis inflamatoria, 730
Esquizofrenia, 1318-1328
anormalidades neurológicas y neuropsicológicas, 1322
aspectos, epidemiológicos, 1319
históricos, 1318
criterios diagnósticos, 1320-1321
definiciones importantes en, 1318
diagnóstico, 1325-1326
génesis durante enfermedades médicas o quirúrgicas, 364
remisiones y exacerbaciones, 1322
síndrome clínico, 1319-1320
síntomas positivos y negativos, 1318
subtipos, 1321-1322
teorías de causa y mecanismo, 1322-1325
tratamiento, 1326-1328, 1327*c*, 1328*c*
Esquizofreniforme, psicosis aguda, 1322, 1325
Esquizoide, personalidad, 1302*c*
Estado, epiléptico, tratamiento, 296-298
migrañoso, 152

Estado de conciencia mínima, 305
Estaño, intoxicación, 1038
Estatinas, miopatía inducida por, 1239
neuropatía periférica por, 1134
Estereoanestesia, 137
Estereotáxica, cirugía, contra dolor, 126
con neuralgia del trigémino, 163
Esteroides, 459. *Véanse también las entradas de* Corticoesteroides
miopatía por, crónica, 1237
Estesioneuroblastoma, 198
Estilbamidina, neuropatía periférica por, 1133
Estimulación encefálica profunda, 924
Estimulantes, fármacos, 1028
Estómago, carcinoma y lumbalgia, 182
hemorragia gástrica y, 488
Estomatodinia, 165
Estrabismo, 229-230
alternante, 230
comitante, 230
concomitante, 222
no paralítico, 229
paralítico, 229
Estrecho torácico superior, síndrome, 183, 186-188
Estrelladas, células, 74
Estrellado, síndrome de ganglio, 464
Estrés, 438, 439
pruebas funcionales autónomas y, 450-461, 460*c*
Estriada, corteza, 404
Estriadocapsular, infarto, 672
Estriadonigral, degeneración, 463, 925
Estrógeno, accidente cerebrovascular por, 710
Estupor, 304
alcohólico, 1006-1007
hepático, 29, 967-969
metabolicopatías adquiridas presentadas como síndrome de, 959-975
recurrente, 309
Etambutol en meningitis tuberculosa, 612
neuropatía óptica, 216
État marbré (estado marmóreo), 835, 878
Etilenglicol, ingestión, 1007
Etileno, óxido, intoxicación, neuropatía periférica y, 1132
Etiológico, diagnóstico, 3
Etopropacina en temblor parkinsoniano, 83
Etosuccimida en convulsiones, 292*c*, 296
Euforia, 358, 450
en esclerosis múltiple, 779
Eulenberg, enfermedad, 1266*c*, 1268-1270
Evocados, potenciales, *Véase* Potenciales evocados
Exner, área de escritura, 414
Exoftálmica, oftalmoplejía, 1235
Exostosis múltiples y compresión de médula espinal, 1083
Explosiva, personalidad, 1302*c*
Extracraneales, arterias, dilatación, cefalea por, 146
Extradural, hemorragia, 727
Extranjero, síndrome de acento, 423
Extraoculares, músculos, parálisis, 1195
Extrapiramidal, sistema motor, 55
Extrapiramidales, efectos adversos de neurolépticos, 1024-1025, 1328
trastornos, congénita, 877-879
después de lesión craneoencefálica, 763
disartria, 427
metabolicopatías, adquiridas con presentación de, 975-976
hereditarias y, 830-834
progresiva, metabolicopatías con presentación de, 975-976
Extremidades, dolor, 188-190
movimientos espontáneos, en comatoso, 314
parálisis, 1197
Eyaculación, 470

F

F, onda, 1100
Fabry, enfermedad, 737, 839, 1154*c*, 1159
accidente cerebrovascular con, 839
en niños, 709
polineuropatía y, 1159
Facetarias, articulaciones, 168
Facetario, síndrome, lumbalgia, 180
Facial, dolor, accidente cerebrovascular, 738
origen, dental, 165
desconocido, 165
sinusal, 165
hemiatrofia, 1183-1184
mioquimia, hemifacial, 1184
nervio, 1180-1185
anatomía, 1180-1181, 1182*f*
hipersensibilidad, 1184-1185
lesión, con daño craneoencefálico, 749
parálisis, 1181-1183
de Bell, 240, 1181-1182
bilateral, 1183, 1195
congénita, 880
formas supranucleares, 1183
HIV/sida, 656
Facial-bucal, apraxia, 49
Facioescapulohumeral, distrofia muscular, 1217-1218, 1218*c*
Facomatosis, 865*c*, 865-873
Fahr, síndrome, hipoparatiroidismo y, 834-835, 835*f*
Fajersztajn, signo, 176
Familiar, coreoatetosis paroxística, 68
mioclono, 87
paraplejía espástica, 1084
polineuropatía, por amiloide, 1153*c*
temblor, 81-82, 82*f*
fisiopatología, 85
tratamiento, 82-83
Fanciclovir en infecciones por herpes zoster, 643
Farber, enfermedad, 806*c*
en lactantes, 806*c*, 810
Farfullante, disartria, 77
Fármacos. *Véanse también fármacos específicos y tipos de fármacos*
biodisponibilidad, 1017
interacciones con el sistema nervioso, 1016-1017
trastornos, 1016-1030
alucinógenos, 1028-1030
antidepresivos, 1026-1028
antipsicóticos, 1024-1026
convulsiones, 290-291
corea, 64-65
debilidad miasténica, 1262
delirio, 362-363
encefalopatías, comportamiento agresivo, 448
estados confusionales, 362-363
estimulantes, 1028
fatiga, 435
miopatías, 1238-1239, 1240*c*-1241*c*, 1242
neurofarmacología y, 1016-1017
neuropatía periférica, 1133-1134
opiáceos y analgésicos sintéticos, 1017-1021
sedantes-hipnóticos, 1021-1024
Fasciculación, potenciales de, en electromiografía, 1103*f*, 1103-1104
Fasciculaciones, 39, 1199
benignas, persistentes, 1277-1278
en enfermedad de nervios periféricos, 1116
Fasciculotomía, 126
Fascitis, 1241*c*
eosinófila, 1210
Fase avanzada del sueño, síndrome, 341
Fásicos, miotáticos, reflejos, 47
movimientos. *Véase* Balísticos, movimientos
Fastigial, núcleo, 73
Fatiga, 433-437
crónica, síndrome, 435-436
diagnóstico diferencial, 436-437
efecto en personas normales, 433
enfermedades médicas, 434-436

Fatiga (*Cont.*)
esclerosis múltiple, 780
importancia clínica, 433-434
síntoma psiquiátrico, 434
Fazio-Londe, enfermedad, 945*c*, 947
Febriles, convulsiones, 280, 288
Felbamato en convulsiones, 295
Fenciclidina (polvo de ángel), 1029-1030
Fenelcina en depresión, 1314
Fenilalanina, hidroxilasa, deficiencia. *Véase* Fenilcetonuria
Fenilcetonuria, en niños, 816-817
Fenilhidantoína, dolor, 124*c*
miotonía congénita, 1267
neuralgia del trigémino, 163
profilaxis de convulsiones, en embarazo, 291
tratamiento de convulsiones, 292*c*, 294-295, 297, 297*c*
Fenobarbital, abstinencia de barbitúricos, 1023
convulsiones, 292*c*, 295, 297, 297*c*, 298
Fenotiacinas, 1024-1025. *Véase también fármacos específicos*
derivados, degeneración retiniana y, 211
trastornos de movimiento por, 64
Fentanilo en dolor, 124*c*
Ferguson-Critchley, síndrome, 949
Feromonas, 195
Férrico, cloruro, prueba con, identificación de defectos metabólicos, 801*c*
Festinante, marcha, 102*c*, 104
Fetal, alcoholismo, síndrome, 1012-1013
desarrollo del sistema nervioso, 496-497
periodo, 493-495, 494*f*-496*f*
Feto e infecciones víricas, 648
Fibrilación, 39
potenciales, en electromiografía, 1103, 1103*f*
Fibrocartilaginosa, embolia, 1072
Fibrodisplasia, osificante progresiva, 1283
retrolental, 857
Fibromialgia, 190, 436, 1281-1282
Fibromuscular, displasia, enfermedad cerebrovascular oclusiva por, 704-705
Fibrositis, 190
Ficomicosis, 622
Ficticias, convulsiones, 281
Figuras, prueba de elaboración de, 137
Fisher, síndrome, 1122
Física, actividad, en epilepsia, 299
Fisiológico, temblor, intensificación, 80, 81*c*
Fisioterapia en infarto ateroembólico, 699
Fistulosis, trayectos, 860
Fisura orbital superior, síndrome, 231, 234
FKRP, distrofia muscular, 1224-1225, 1225*c*
Flacidez, 41
Flechig, ciclo mielinógeno, 496
Flexibilidad cérea, 306, 359
Flexión, lesiones por, en columna, 1050
Floculonodular, lóbulo del cerebelo, 71
Flucitosina en criptococosis, 622
Fluconazol en criptococosis, 622
Fludrocortisona, acetato, enfermedad de Addison, 489
enfermedad de Parkinson, 925
hipotensión ortostática, 463
síncope, 330
Flufenacina en neuralgia posherpética, 163
Flumacenilo en sobredosificación de benzodiacepinas, 1023
en encefalopatía hepática, 968
5-Fluoruracilo, intoxicación, 1041
Fluracepam en insomnio, 340
Flúter, dismetría, ocular, 239
Fóbica, neurosis, 1295
Focal, dérmica, hipoplasia, 859
Focales, convulsiones motoras, 275-276
Foix-Jefferson, síndrome, 580*c*
Fólico, ácido, enfermedades neurológicas hereditarias, y 1000*c*
ácido (folato), deficiencia, 997
degeneración combinada subaguda, 995
Folie à deux, 1322
Fonación, 426
Forias, 229
Fortaleza, falta de, 1198
Fortificación, espectro, 150
Fosfenitoína en convulsiones, 292*c*, 297*c*
Fosfofructocinasa, deficiencia, 1231*c*-1232*c*, 1280
Fosfogliceratocinasa, deficiencia, 1231*c*-1232*c*
Fosfogliceratomutasa, deficiencia, definición, 1231*c*-1232*c*
Fosforilasa, deficiencia, contractura fisiológica del músculo, 1280
Fosforilasa B, cinasa, deficiencia, 1231*c*-1232*c*
Fósforo, intoxicación, 1037-1038
Foster-Kennedy, síndrome 198, 213
Fótico, impulso, 24-25
Fóvea, 205, 206*f*
Fracturas, compresión espinal, 174
vertebral, 174
Frágil, síndrome de X, 515, 864, 887-888
Frénicos, nervios, paresias bilaterales, 475
Friedreich, ataxia, 78*c*, 931-934
Frío, prueba presora por, 460, 460*c*
Froehlich, síndrome, 486
Froin, síndrome, 14, 1080
Frontales, lóbulos, abscesos, 608
anatomía y fisiología, 390-391, 392*f*
lesiones, efectos clínicos, 391-395
marcha y, 102*c*, 106
parálisis de la mirada horizontal, 226
Frontonasal, displasia, 856
Frontotemporal, demencia, 372, 907-908
Ftánico, ácido, enfermedad de Refsum, 157-158
Fucosidosis, 806*c*
en niños, 824
Fuerza, análisis espectral, 459
Fuga, estados de, 281, 1298
Fukada, prueba, 259
Fukutina (Fukayama), distrofia muscular por, 1224-1225, 1225*c*
Fulminante, insuficiencia hepática, y edema cerebral, 969
Funcional, diagnóstico, 3
resonancia magnética, 21
Furosemida, disminución de hipertensión intracraneal, 766
hipertensión intracraneal, 540
Futbolista, migraña del, 150

G

GABA, receptores, 281, 285, 286*c*
Gabapentina, convulsiones, 292*c*, 295
dolor, 124*c*, 125
temblor, esencial, 82-83
palatino, 86
Gadolinio en resonancia magnética, 19
Galactocerebrosidasa, deficiencia, en lactantes, 806*c*, 809
Galactosemia en neonatos, 802
β-Galactosidasa, deficiencia, infantil, 806*c*, 808-809
Galvánica, resistencia cutánea, prueba, 461
Gamma, bucle, 40*f*
neuronas, 40
radiación de bisturí, en neuralgia del trigémino, 163
Gammaaminobutírico, ácido, en núcleos basales, 58, 59
Gangliocitomas, 570
Gangliogliomas, 570
Ganglionitis y herpes zoster, 1166
Ganglionopatía, sensitiva, 1128, 1131-1132
idiopática, 1141-1142
Gangliosidosis, GM_1, a finales de la lactancia y comienzo de la niñez, 821
infantil, 806*c*, 808-809
GM_2, a finales de la niñez y adolescencia, 829
Garcin, síndrome, 581*c*, 1188
Garland, síndrome, 1135, 1170
Garrapatas, parálisis por, 1034

Gástrica, hemorragia, 488
Gastrointestinal, función, estudios, 461
Gastrointestinales, enfermedades, deficiencias nutricionales por, 1001
Gaucher, enfermedad, 814*c*
a finales, de la lactancia y comienzo de la niñez, 821
de la niñez y adolescencia, 829
infantil, 806*c*, 808
Gegenhalten, 63, 359
Gelásticas, convulsiones, 278, 486
General, anestesia, mecanismos, 309
examen médico, 8-9
comatoso, 312
paresia de los locos, 616-617
Generalizada, ataxia cerebelosa, 78, 78*c*
Genéticas, pruebas, 33
Genioespasmo, 84
Gentamicina en meningitis, 599*c*
Geriátrica, población. *Véase* Ancianos
Germinomas, 569
Gerontológica, neurología, 523
Gerstmann, síndrome, 402, 511
Gerstmann-Sträussler-Scheinker, síndrome, 653, 656
Gestos, 91
Gigantes, arteritis de células, 149*c*, 159, 215, 235, 730, 731
Gigantismo, 487, 1159
Gilles de la Tourette, síndrome, 95-97, 1296
Ginecológicas, enfermedades, lumbalgia y, 182
Giro angular, síndromes, 388*c*, 400, 402, 403
Glasgow, Escala de Coma, 753, 754*c*, 755*c*, 766
Glaucoma, 204-205
agudo, y cefalea, 146
ángulo cerrado, 204
Glicina y motoneuronas, 40-41
Glioblastoma multiforme, 553-555, 554*f*
Gliomas, 569
encefálicos, 553-559
médula espinal, 1080, 1083
nervios y quiasma ópticos, 578-579
tallo cerebral, 578, 578*f*
Gliomatosis cerebral, 556*f*, 556-557
Global, amnesia. *Véase* Transitoria, amnesia global
Globoide, leucodistrofia de célula, 815*c*, 1154*c*
en lactantes, 806*c*, 809, 809*f*
Glomo yugular, tumor, 574
Glosodinia, 1187
Glosofaríngea, neuralgia, 163, 325-326, 1185
Glosofaríngeo, nervio, 1185
Glótico, espasmo, 428-429
Glucocerebrosidasa, deficiencia. *Véase* Gaucher, enfermedad
Glucógeno, enfermedades por depósito, infantil, 880
miopatía, 1230-1233, 1231*c*, 1232*c*
Glucogenosis, 806*c*, 1230-1232, 1231*c*-1232*c*
Glucoproteinosis en lactantes, 806*c*
Glucosa en líquido cerebroespinal, 15
Glutamato, motoneuronas y, 40
núcleos basales, 59
Glutárica, acidemia, 835-836
forma no cetósica, 802
aciduria, 1235
Glútea, marcha, 102*c*, 105
Gluten, enteropatía por, síndromes cerebelosos vinculados, 977
neuropatía periférica y, 1142-1143
Golgi, neuronas internunciales, 74
Gonadotropina, hormona liberadora de, 481
Gower, signo, 1215
Gower-Laing, distrofia muscular, 1224*c*
Gradenigo, síndrome, 233, 1179, 1180*c*
Gradenigo-Lannois, síndrome, 580*c*
Grafestesia, evaluación, 137
Grafoespasmo, 94, 931
Gran mal, convulsiones, 272-274
Grandes alturas, mal de, 964
Granulomatosa, enfermedad, arteritis, intracraneal, 730-732, 731*f*
linfomatoide, 565-566
lipogranulomatosis, 806*c*
en lactantes, 806*c*, 810
mielitis secundaria a, 1059, 1060
miopatía, 1211
vasculitis necrosante, 732, 1138, 1189
Granulomatosis linfomatoide, 565-566
Granulosa, corteza, 386
Granulosas, células, 74
Granulovacuolar, degeneración de neuronas, 901
Grasa, depósito, espinal, en la enfermedad de Cushing, 1083
embolia, 756
Grave, distrofia muscular recesiva autosómica de la niñez, 1219-1220
Graves, oftalmopatía de, 1235-1236
Guanfacina en síndrome de de la Tourette, 96
Guanidina, clorhidrato, botulismo, 1031
síndrome miasténico de Lambert-Eaton, 1261
Guillain y Mollaret, triángulo de, 86
Guillain-Alajouanine-Garcin, síndrome, 581*c*
Guillain-Barré, síndrome (GBS), 1114, 1117, 1121-1127
aspectos históricos, 1121
cuadro sintomático, 1122, 1122*c*
datos de laboratorio, 1123
diagnóstico diferencial, 1125
forma axónica aguda, 1122-1123
hallazgos patológicos, 1123-1124
incidencia, 1121
lumbalgia, 179
parálisis de la mirada vertical, 227
patogenia y causas, 1124*f*, 1124-1125
pronóstico, 1127
tratamiento, 1125-1127
Gunn, fenómeno, de genioespasmo, 240
signo pupilar, 242, 1184
Gustativa, aura, 201
Gustativas, alucinaciones, 201, 277
Gusto, sentido del, 199-201
anatomía y fisiología, 199-200
aspectos anatómicos y fisiológicos, 199-200
ausencia, con lesión craneoencefálica, 748
pérdida, con lesión craneoencefálica, 748
perturbaciones, 200-201, 398

H

H, reflejo, 1100
Hábito, espasmo por, acatisia, 97
síndrome de de la Tourette, 95-97
Habla, 413. *Véanse también* Lenguaje, funciones; Habla y lenguaje, trastornos
prueba de discriminación, 250-251
Habla y lenguaje, trastornos, 417-428
afasia y, 417-421, 418*c*, 424
agrafias y, 423-424
articulación y fonación, 426-428
del desarrollo, 506-511
estudio del paciente, 424-426
síndromes de desconexión, 421-423
Haemophilus, meningitis por, 594, 600*c*
Haloperidol, 1025
esquizofrenia, 1328
intoxicación patológica con alcohol, 1007
síndrome de de la Tourette, 96
temblor palatino, 86
trastornos cinéticos por, 64
Haltia-Santavuori, enfermedad, 806*c*
Hallervorden-Spatz, enfermedad, 427, 832-833, 833*f*
diagnóstico diferencial, 833-834
Hallpike, maniobra, 262*f*
HARP, síndrome, 827
Hartnup, enfermedad, 818
Hashimoto, encefalopatía, 978
Hebefrénica, esquizofrenia, 1321
Heerfordt, síndrome, 1183
HELLP, síndrome, 729

Hemangioblastomas del cerebelo, 568-569, 569*f*
Hemangiomas, cavernoso de médula espinal, 1071
dermatomas, con malformaciones vasculares raquídeas, 872
Hematina en polineuropatía porfírica, 1129
Hematoencefálica, barrera, 530
Hematológicas, enfermedades, accidente cerebrovascular como complicación, 735-737
hemorragia intracraneal por, 727
Hematoma, epidural agudo, 755*c*
intraventricular, 755*c*
lóbulo caudado, 713
subdural. *Véase* Subdural, hematoma
Hematomielia, 1070
Hematopoyesis extramedular y compresión de médula espinal, 1083
Hemianopsia, 218-219
bitemporal, 575
homónima y lesiones del lóbulo occipital, 404
Hemibalismo, 63, 65, 66, 68
Hemicorea, 64, 65, 68
Hemicrania paroxística crónica, 156
Hemicraniectomía para disminución de presión intracraneal, 695
Hemidistonía, 67
Hemiespacial, descuido, 401-402, 403
Hemifacial, espasmo, 1184
Hemimegalencefalia, 852-853
Hemiparesia congénita, 505
Hemiplejía, 50-51
atetosis vinculada con, 65
comatosos, 313
congénita, 708
infantil, 876-877, 877*f*
tardía después de lesión craneoencefálica, 756
Hemipléjica, migraña, 151
Hemodilución en infarto aterotrombótico y ataques isquémicos transitorios, 697
Hemofilia aplásica, 737
Hemólisis, mayor nivel de enzimas hepáticas y menor recuento de plaquetas, síndrome, 729
Hemorragia, aguda, diferenciación de síncope, 329
cerebelosa, 714
cerebral, 662. *Véase también* Neurovasculares, síndromes
síncope y, 328
dentro del músculo, 1282
Duret, 752
epidural, aguda, 757-758, 758*f*
extradural, 727
gástrica, 448
intracerebral. *Véanse* Intracerebral, hemorragia; Subaracnoidea, hemorragia
intrarraquídea, 728
lumbalgia con, 182
intraventricular, primaria, 727
lobar, 714
médula espinal y conducto raquídeo, 1070
parénquima, 755*c*
perimesencefálica, 720
pontina, 714
putamen, 713
retiniana, 208-209
subaracnoidea, 755*c*
subdural espinal, 1072
talámica, 713*f*, 713-714
Hemosiderosis, 544
Hendido, paladar, 509-510
ventrículo, síndrome, 537
Heparina en infarto ateroembólico y ataques isquémicos transitorios, 696
Hepática, insuficiencia, fulminante y edema cerebral, 969
Hepático, coma (encefalopatía, estupor), 967-969
trazos EEG en, 29
Hepatocerebral, degeneración, adquirida, 975-976
Hepatolenticular, degeneración (enfermedad de Wilson), 61, 830-832, 831*f*
diagnóstico diferencial, 833-834
movimientos oculares, 225
Hepatopatías. *Véase también* Encefalopatía, origen, hepático (portosistémica)
hemorragia intracraneal por, 727
Hereditaria, amiotrofia neurálgica, 1157, 1166
corea benigna, 64
distasia arrefléctica, 1157
espástica, paraplejía. *Véase* Espástica, paraplejía, familiar
neuropatía, motosensitiva, 1152, 1254-1256
con parálisis por presión, 1155
sensitiva y autónoma, 1153*c*, 1156
plexopatía braquial recurrente, 1157
polineuropatía sensitiva mutilante, en adultos, 1156
telangiectasia hemorrágica, 872-873
Hereditarias, metabolicopatías. *Véase* Metabólicas, enfermedades (metabolicopatías), hereditarias del sistema nervioso
Heredofamiliar, plexopatía braquial, 1166
Hernia, discos intervertebrales, cervical, 184-186, 185*f*
lumbar, 174-179, 175*c*, 177*f*, 178*f*
encéfalo. *Véase* Cerebral, hernia
médula espinal, por desgarro de duramadre, 1079
Herpes occipitocollaris, 642
Herpes simple, infecciones por virus, congénita, 883
encefalitis por, 632, 638-640, 639*f*
convulsiones por, 290
neuropatías y neuritis del trigémino, 1179
Herpes zoster, infecciones, 641-644
congénitas, 883
dolor craneofacial por, 163
ganglionitis por, 1166
neuritis por, 1166
neuropatías del trigémino y neuritis, 1179
ocular, 233
plexitis por, 1166
oftálmico, 233
Heteromodal, corteza, 389
Heteroplasmia, 798
Heterotípica, corteza, 386
Heterotopia, 853, 853*f*
Heubner, arteritis, 616
Hexacarbono, intoxicación, 1039, 1132
Hexosaminidasa A, deficiencia. *Véase* Tay-Sachs, enfermedad
Hialinos, cuerpos, 209, 214*c*
Hidralacina, neuropatía periférica por, 1133
Hidrocefalia, 852, 852*c*
aguda, 535
aneurismas saculares y, 718
crónica, 373
después de meningitis bacteriana, 595*c*
externa, 533
normotensa (presión normal), 535-538, 536*f*
ancianos, 521
marcha en, 102*c*, 105-106
tratamiento en adultos, 537
tratamiento en lactantes y niños, 537-538
obstructiva (a tensión), 533-535
efectos neuropatológicos, 535
manifiesta, 534
oculta, 534*f*, 534-535
patogenia, 533-534
otítica, 538
postraumática, 764
a tensión, en meningitis bacteriana, 595*c*
Hidrocefálico, edema del encéfalo, 551

Hidroclorotiacida en parálisis periódica en hiperpotasemia, 1269
Hidrógeno, peróxido, intoxicación, 1039
Hidromielia, 1086
Hidromorfona contra dolor, 124*c*
Hidroxiacil-CoA, deshidrogenasa, deficiencia, 1235
Himenópteros, picaduras, 1034
Hipalgesia, definición, 118, 118*c*, 135
Hiperalgesia, definición, 118, 118*c*
Hiperamonemias hereditarias, 802-803
Hiperbilirrubinemia hereditaria, 878
Hipercalcemia, encefalopatía vinculada con, 973
  músculo y, 1096
  neonatos, 804
Hipercápnica, neumopatía, 964-965
Hipercinética, disartria, 427
Hiperekplexia, 90
Hipereosinófilo, síndrome, 1138
Hiperestesia, definición, 118, 118*c*, 135
Hiperexplexia, 90
Hiperextensión, lesiones espinales, 1050
Hiperglucemia, 966-967
  diferenciación de síncope, 328-329
Hiperglucinemia no cetósica en neonatos, 802
Hiperhidrosis, 466
Hipermetría, 76, 225
Hipernatremia, 972
Hiperosmia, 198
Hiperosmolar, hiperglucémica, no cetósica, 966-967
Hiperpatía, definición, 118, 118*c*, 135
  en enfermedad de nervios periféricos, 1115
Hiperperfusión, síndrome, después de endarterectomía raquídea, 698-699
Hiperpotasemia, 972
Hiperpotasémica, parálisis periódica, 1266*c*, 1268-1270
Hiperreflexia, 46-47, 48*c*
Hipersensibilidad, meningitis vinculada con, 635
  vasculitis vinculada con, 733
Hipersexualidad, 449
Hipersomnia, 344
  idiopática, 344, 348
Hipersomnolencia esencial, 348
Hipertelorismo de Greig, 856
Hipertensión, cefalea e, 161
  hemorragia, intracerebral e, 712
    intracraneal por. *Véase* Intracraneal, hemorragia, primaria (hipertensiva)
  intracraneal. *Véanse también* Intracraneal, presión, elevada; Hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral)
    idiopática, 538-539
  maligna, anormalidades retinianas relacionadas con, 208
Hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral), 538*c*, 538-541, 725
  AVM cerebral y, 725
  cefalea con, 159
  fisiopatología, 539
  síndrome de Guillain-Barré y, 1123
Hipertensiva, encefalopatía, 290, 728-730, 729*f*
  retinopatía, 728
Hipertermia, 487
  efectos en cerebelo, 976-977
  maligna, 487, 1026, 1266*c*, 1272-1273
  periódica, 487
Hipertiroidismo, encefalopatía con, 978
  miastenia grave con, 1236
Hipertrófica, neuropatía de la lactancia, 1155-1156
Hiperuricemia en síndrome de Lesch-Nyhan, 834
Hiperventilación, 474
  ataques de ansiedad, 1293
  neurógena central, en comatosos, 315
Hiperviscosidad, síndrome, 1145
Hipestesia, definición, 118*c*, 135
Hípnica, apnea, 344-346, 345*c*
    vinculada con fatiga, 435
  cefalea, 158
Hípnico, despertamiento, 341-342
Hipo, 474-475
Hipoalgesia, definición, 118, 118*c*
Hipobetalipoproteinemia a finales de niñez y en adolescencia, 827
Hipocalcemia, encefalopatía vinculada con, 973
  músculo y, 1096
  neonatos, 804
Hipocarbia para disminución de hipertensión intracraneal, 767
Hipocinesia, 61-62
  en enfermedad de Parkinson, 917
Hipocondriasis, 440, 1301
  y depresión, 1312
Hipocúprica, mielopatía, 1078
Hipofisaria, apoplejía, 486, 577
  basofilia, 488
  insuficiencia, 486
Hipofisarias, enfermedades, 486, 488, 574-577, 1237-1238
Hipofisario, tumor del conducto, 573-574
Hipofisarios, adenomas, 574-577, 575*c*
Hipofosfatemia y músculo, 1096
Hipogeusia, 200, 201
Hipogloso, nervio, 1187
Hipoglucemia en neonatos, 804
Hipoglucémica, encefalopatía, 965-966
Hipomagnesemia y músculo, 1096
Hipomanía, 1311
Hiponatremia, 971-972
  posoperatoria, 972
Hipoparatiroidismo, 976
  miopatía en, 1237-1238
  síndrome de Fahr y, 834-835, 835*f*
Hipopotasemia, 972
Hipopotasémica, miopatía, 1240*c*, 1242
  parálisis periódica, 1266*c*, 1270-1271, 1272
Hiposexualidad, 449
Hiposmia, 197
Hipotalámicos, síndromes, 483-488
    globales, 483
    insuficiencia hipofisaria, 486
    parciales, 483-486
Hipotálamo, 480-483
  anatomía, 480, 481*f*
  hormonas, 481-482
    desarrollo sexual y, 482
    regulación de actividad simpática y parasimpática por, 457
Hipotensión, ortostática, idiopática, 327, 463
    neuropatía periférica, 463-464
    simpatotónica, 463
    síncope, 323, 326-327
  posprandial, y síncope, 326
Hipotermia, 487
Hipotiroidea, miopatía, 1236
Hipotiroidismo, coma por, trazos EEG, 29
  durante embarazo, 979-980
  encefalopatía con, 978-979
  polineuropatía con, 1151
Hipotonía, 41, 77-78, 505-506
Hipoventilación, central congénita, 474
  síndrome, primario (idiopática), 345
Hipoxia e isquemia encefálica generalizada, 704
Hipóxica, encefalopatía, convulsiones por, 291
Hipóxico-isquémico, daño, encefalopatía neonatal y, 875-876
Hippus, 242
Hipsarritmia, 288
Hirayama, mielopatía cervical, 1077
Hirschsprung, enfermedad, 470
Histamina, cefalalgia, 148*c*, 155-157, 158, 162*c*, 338
Histeria, 1297-1301
  dolor relacionado con, 122
  pérdida sensitiva por, 142
  síndromes neurológicos y, 1298-1299
  típica, 1297-1298
  varones, 1299-1300

Histérica, ceguera, 219
hemianopsia homónima, 218-219
lipotimia, 328
marcha, 107-108
parálisis, 52-53
personalidad, 1302*c*
sordera, 256
Histéricas, convulsiones, 273-274, 281, 1298
Histérico, dolor, 1298
temblor, 84
vómito, 1298
Histiocitosis X, 483
Histoplasmosis, 622
HIV/sida, infección por, 644-647
aspectos epidemiológicos, 644
complejo, afín al sida, 644
de demencia por sida, 644-646, 645*f*
congénito, 882
cuadro clínico, 644, 645*c*
infecciones por oportunistas, 646-647
lesiones de la retina, 210-211
mielopatía, 644, 646
vacuolar con, 1059
miopatía en, 644, 646
miositis relacionada con, 1203
neoplasias, 646
neuropatía, periférica en, 644, 646
vinculada con, 1161
pruebas diagnósticas, 647
toxoplasmosis en, 646
tratamiento, 647
vasculitis relacionada con, 733
Hodgkin, enfermedad, 564, 565, 583*c*
Hoja de fresno, lesiones cutáneas en, 866
Holmes, degeneración cerebelosa de tipo, 935-937
fenómeno de rebote, 78
Holmes-Adie, síndrome, 243
Holoprosencefalia, 855
Hombro, dolor, 183-184
Hombro-mano, síndrome, 188, 189
Homocistinuria y relación con accidente cerebrovascular, 838-839
en niños, 709
Homónima, hemianopsia, 218-219, 404
Homoplasmia, 798
Homosexualidad, 503-504
Homotípica, corteza, 386
Homovanílico, ácido, en líquido cerebroespinal, 16
Hoover, signo, 52
Horizontal, parálisis de la mirada, 226-227
Hormigas, picaduras, 1034
Hormonas. *Véanse también* Endocrinopatías; *hormonas y trastornos específicos*
hipotalámicas, 481-482
Horner, síndrome, 188, 242, 243, 313, 464-465
Huella digital, miopatía corporal, 1248
Humana, concentrado inmunoglobulínico antirrábico, 641
virus de inmunodeficiencia. *Véase* HIV/sida, infección por
Humano, virus tipo 1 de leucemia de células T, infección por
miositis con, 1203
paraparesia por, 647-648, 1059
Humanos, vacunas con células diploides, 641
Humerales, mononeuropatías, 1166-1168
Hunter, enfermedad, en niños, 822*c*, 823
Huntingtina, 911
Huntington, corea, 910-913
aspectos patológicos y patogénicos, 911-912, 912*f*
cuadro clínico, 910-911
movimientos oculares, 225
problemas diagnósticos, 912-913
Hurler, enfermedad, en niños, 822*c*, 823
Hurst, leucoencefalitis hemorrágica, 792
Husal, coma, 307

I

Ibuprofeno en dolor, 124*c*
Íctica, afasia, 276
Ictiosis, hipogonadismo y retardo psíquico, congénitos, 858
en enfermedad de Refsum, 1158
Ideación, perturbaciones, en esquizofrenia, 1319
estados confusionales agudos, 357-358
ideas irregulares y raras que surgen semanas o meses, 450
Ideatoria, apraxia, 402, 899
Ideoglosia, 508
Ideomotora, apraxia, 48, 402, 409, 899
Idiomuscular, contracción, 1194
Idiopática, hipotensión ortostática, 327, 463
Idiopático, síndrome, de calambres, 1199
Ilioinguinal, nervio, 1167*f*
Ilusiones auditivas en lesiones del lóbulo temporal, 398
Imipramina, depresión, 1314
enuresis nocturna, 349
narcolepsia, 348
síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de piernas en el sueño, 339
Impotencia, 471
Impulso, perturbaciones en estados confusionales agudos, 358-359
Impulsos, neuronas generadoras, 224
Inadecuada, personalidad, 1302*c*
Inarticulación congénita, 508
Inclusión, miopatía de cuerpos de, 1209-1210
Inconsciencia. *Véase también* Coma
amnesia de origen alcohólico e, 1006
definición, 302-303
en enfermedad cerebrovascular, 738
síndrome, 763-764, 906
transitoria después de traumatismo craneoencefálico, tratamiento del paciente, 765
Incontinencia, pigmentaria, 859
urinaria con lesiones del lóbulo frontal, 393
con hidrocefalia normotensa, 535
Incoordinación cerebelosa, 76-77. *Véase también* Ataxia
Indometacina, cefalea, 156
contra dolor, 124*c*
migrañosa, 156-157
respuesta a cefalea, 155
Industriales, toxinas, 1039
Inestabilidad, 258
Infantil, desarrollo nervioso, 497-498
opsoclono-mioclono, síndrome. *Véase* Encefalopatía, mioclónica de lactantes (síndrome de opsoclono-mioclono infantil)
Infantiles, espasmos, 87, 280, 288
Infarto, aterotrombótico. *Véase* Aterotrombótico, infarto
cerebral. *Véase* Cerebral, infarto
embólico. *Véase* Embólico, infarto
médula espinal, 1068-1070
migrañoso, 152
músculo, 1282
Infecciones, 592-628. *Véanse también* Encefálicos, abscesos; Espinales, abscesos; *infecciones específicas*
bacterianas, 593-620. *Véase también* *infecciones específicas*
mielitis secundaria, 1059-1061
cestodos, 626*c*, 626-627
convulsiones por, 290
estados confusionales con, 363
fatiga relacionada, 435
micóticas. *Véanse* Micóticas, infecciones; *infecciones específicas*
nematodos, 625-626, 626*c*
oportunistas, en enfermos de HIV/sida, 646-647
piógenas, 592
posinfecciosa, encefalomielitis posvacunal y, 790-792, 791*f*, 791-792
propagación hematógena, 592

protozoarias, 623-625
riquetsias, 623
senos paranasales, y cefalea por, 145, 146
trematodos, 626*c*, 627-628
uterinas y neonatales, 880-883
víricas. *Véanse* Víricas, infecciones; *infecciones específicas*
Infecciosa, mononucleosis, encefalitis por, 637
meningitis y, 633-634
vasculitis, 730
Inferior, motoneurona. *Véase* Motoras, neuronas (montoneuronas) inferiores
disartria, 426
Infiltrante, oftalmopatía, 1236
Inflamatoria, miopatía, 1241*c*
Inflamatorias, enfermedades, de arterias cerebrales, 730-734
hemorragia cerebral que acompaña a, 727-728
Influenza, miositis que acompaña a, 1203
Infranuclear, parálisis, 222
Infundibulitis, 483
Inhibina, 481
Inmadura, personalidad, 1302*c*
Inmunodeficiencia adquirida, síndrome de. *Véase* HIV/sida, infección por
Inmunosupresores, 1041-1042. *Véase también fármacos específicos*
esclerosis múltiple, 788-789
miastenia grave, 1257
Inquietas, síndrome de piernas, 97, 339
Inquietud en trastornos de unión neuromuscular, 1106
Insensible, síndrome del mentón, 1179
Insercional, actividad, en electromiografía, anormal, 1103
normal, 1102
Insomnio, 338-340
familiar, letal, 340-341, 653, 656
primario, 338
secundario (situacional), 338-340
situacional, 339
tratamiento, 340
Insular, corteza, regulación de función visceral, 457
Integrina, distrofia muscular, 1224-1225, 1225*c*
Inteligencia. *Véase también* Mental (psíquico), retardo
aspectos neurológicos, 367-369
cambios, en lesiones del lóbulo frontal, 393-394
cociente, 367
desarrollo, 501-502
Intención, atetosis, 65
espasmo de, 65
mioclono de, 89
temblor de, 76, 81*c*, 83-84
aspectos fisiopatológicos, 85
distónico, 84
espasmos de músculos genianos, 84
ortostática primaria, 84
Intensidad, estudio de reclutamiento por, 250
Interferón beta en esclerosis múltiple, 788
Interior, discurso o habla, 413
Intermitente, trastorno explosivo, 1304
Internuclear, oftalmoplejía, 222
en esclerosis múltiple, 779
Interpuesto, núcleo, 73
Intersticial, edema cerebral, 549-550, 550*f*, 551
núcleo de Cajal, 224
queratitis, no sifilítica, 265
Intervertebral, hernia de disco, cervical, 184-186, 185*f*
lumbar, 174-179, 175*c*, 177*f*, 178*f*
Intestinal, disfunción, 470
Intoxicación (envenenamiento) por plantas, venenos, mordeduras y picaduras, 1032-1034
Intoxicaciones. *Véase también sustancias específicas*
alcohol, 1004-1007
antibióticos, 1042
antineoplásicos e inmunosupresores, 1039-1042
barbitúricos, 1021-1023
metales pesados, 1034-1039
plantas, venenos, picaduras y mordeduras, 1032-1034
toxinas bacterianas, 1030-1032
Intracraneal, hemorragia, 711*c*, 711-728
fístulas arteriovenosas durales y, 725*f*, 725-726
malformaciones, arteriovenosas del encéfalo y, 722-725
cavernosas, 726, 726*f*
primaria (hipertensiva), 711*f*, 711-716
cuadro clínico, 712-714
datos de estudios de laboratorio, 714-715
patogenia, 712
tratamiento, 715-716
subaracnoidea. *Véase* Subaracnoidea, hemorragia
traumática, 760-761
hipertensión. *Véanse también* Intracraneal, presión, elevada; Hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral)
benigna (idiopática), cefalea con, 159
idiopática, 538-539
hipotensión, 541-543
presión, 530-533
aumentada, con papiledema, 211-213, 212*f*
disminuida, 541-543
elevada, 531-532
causa, 532
hidrocefalia obstructiva y, 533-535
obstrucción venosa por, 538
tratamiento, 551, 695-696, 766-767
tumores encefálicos, 566-571
vigilancia seriada, 532-533
signos clínicos, en comatosos, 315
Intracraneales, arterias, dilatación y cefalea por, 146
disección, y enfermedad cerebrovascular oclusiva, 706
masas, cefalea por, 145-147
Intramedular, síndrome de siringomielia, 1082
Intramusculares, inyecciones, miopatía por, 1241*c*
Intraneurales, cicatrices, después de lesión de nervios, 189
Intraocular, presión, 204-205
Intrarraquídea, hemorragia, 182, 728
Intrauterinas, infecciones, 880-883
Intravascular, linfoma, 565, 732, 1137*c*
Intravenosa, concentrado de inmunoglobulina, esclerosis múltiple, 789
miastenia grave, 1258
polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 1148
síndrome de Guillain-Barré, 1126, 1127
hemorragia primaria, 727
Introspección, pérdida, en estados confusionales agudos, 359
trastornos del lóbulo frontal, 394
Invalidante, vértigo, por posición, 261, 263
Inverso, fenómeno de Marcus Gunn, 240
Invertida, visión, 236
Involuntarios, movimientos, 63-69. *Véanse también* Atetosis; Balismo; Corea; Distonía
Iónicos, conductos (canales), trastornos, 286*c*, 1265-1275
Iowa, pupila, diámetro, 241
Ira, 446-448
Iridociclitis y cefalea, 146
Irritabilidad, 439
Isaacs, síndrome, 1104, 1278
Isocorteza, 386
Isometepteno en profilaxis de migraña, 155
Isoniacida, deficiencia de piridoxina por, 996
meningitis tuberculosa, 612
neuropatía periférica por, 1133
temblor, 790
Isopropílico, alcohol, ingestión, 1007

Isovalérica, acidemia, en neonatos, 802
Isquemia, crítica, extremidades con, neuropatía periférica y, 1139-1140
encefálica. *Véase* Cerebral, isquemia
de extremidades, crítica, por neuropatía periférica, 1139-1140
Isquémica, necrosis de hipófisis, 577
neuropatía, 1139
Isquémica-hipóxica (isquémica-anóxica), encefalopatía, 959-963, 962*f*
Isquémico, infarto, fisiopatología de, 664-667
Itraconazol, 622

J

Jackson, síndrome, 681*c*
Jacksonianas, convulsiones, 275-276
Jacob-Rollet, síndrome, 580*c*
Jacod, síndrome, 581*c*
Jakob-Creutzfeldt, enfermedad. *Véase* Creutzfeldt-Jakob, enfermedad
Jansky-Bielschowsky, enfermedad, lactantes, 806*c*
niños, 822
Japonesa, encefalitis, 636, 637
JC, virus, 652
Jendrassik, maniobra, 7
Jengibre de Jamaica, envenenamiento, 1038
Jervell y Lange-Nielsen, síndrome, y sordera, 255*c*
Jolly, prueba, 1101, 1101*f*
Juvenil, epilepsia mioclónica, 272, 274, 275, 290

K

Kanner-Asperger, síndrome, 889-890
Kayser-Fleischer, anillos, 731
Kearns-Sayre, síndrome, 211, 843, 1220-1221
sordera en, 255*c*, 256
Kennedy, síndrome, 945*c*, 947
Kernícterus, 835
Kernig, signo, en meningitis bacteriana, 595, 610
Kernohan, escotadura (fenómeno de Kernohan-Woltman), 310
Kernohan-Woltman, signo, en comatoso, 313
Ketorolaco en dolor, 124*c*
Kinsbourne, síndrome, 239
Kjellin, síndrome, 949
Kleine-Levin, síndrome, 344, 488
Klinefelter, síndrome, 864
Klippel-Feil, síndrome, mielopatía y, 1078
Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome, 1071-1072
Klüver-Bucy, síndrome, 448
Korsakoff, estado amnésico (síndrome o psicosis de Korsakoff), 357, 376-380, 677, 899-900, 984. *Véase también* Wernicke-Korsakoff, síndrome
agnosia olfatoria, 199
bases anatómicas, 378-379
clasificación de enfermedades caracterizadas por, 379, 379*c*
confabulación, 376
demencia senil, estudio del paciente, 380-383, 382*c*
neuropsicología de la memoria, 376-377, 377*c*
Krabbe, enfermedad, 815*c*, 1154*c*
en lactantes, 806*c*, 809, 809*f*
Kufs, enfermedad, 806*c*, 829-830
Kuru, 653, 656
Kwashiorkor, 1000

L

Laberíntica, estimulación, 238-239
función, pruebas, 33, 259-260
Laberíntico, infarto y vértigo, 263, 265
nistagmo, 237
Laberintitis, 263
aguda, 263
epidémica, 263
Labetalol en encefalopatía hipertensiva, 729
Labio, pérdida, 94
Laboratorio, estudios de, planeación para empleo apropiado, 9
Lactancia, 495-496
Lactantes. *Véase también* Neonatos
atrofia de músculos, espinales, 880
de masa espinal, 1249
convulsiones, 288
deformidades craneorraquídeas, 852-853
desarrollo del sistema nervioso, 497
distrofia muscular, 880
enfermedad de Wernicke-beriberi, 988
estudio y tratamiento del paciente, 8
hidrocefalia, tratamiento, 537-538
laxos, 879*c*, 879-880
meningitis bacteriana, 596
metabolicopatías hereditarias, 805, 806*c*, 807-816, 825
neuropatía hipertrófica, 1155-1156
prematuros, hemorragia en la matriz germinal, 874*f*, 874-875
síndrome del niño maltratado, 761
Láctica, acidemia, en neonatos, 802
acidosis, congénita, 811-812, 844
en MELAS, 844-845
deshidrogenasa, deficiencia, 1231*c*, 1232*c*
líquido cerebroespinal, 16
Lacunar, estado, 684
síndromes de accidente vascular cerebral, 682-684
Lacunares, ataques isquémicos transitorios, 693
Lafora, enfermedad con cuerpos de, 285
a finales de niñez y en adolescencia, 826, 828
mioclono en, 276
Lagrimal, función, pruebas, 461
Lalación, 509
Laleo, 502
Lambert-Eaton, síndrome miasténico, 463, 1194, 1259-1261, 1260*c*
diagnóstico, 1261
oftalmoplejía en, 235
paraneoplásico, 583*c*, 587
tratamiento, 1261
Laminectomía en discopatía lumbar, 178
Lamotrigina, 292*c*, 295
Lance Adams, mioclono, 88*c*, 89, 963
Landau, maniobra, 505
Landau-Kleffner, síndrome, 279, 289
Landry-Guillain-Barré-Strohl, síndrome. *Véase* Guillain-Barré, síndrome (GBS)
LARGE, distrofia muscular, 1224-1225, 1225*c*
Largo plazo, vigilancia EEG, 284
Laríngea, neuralgia, 1186
Lasègue, signo, 171, 176
Lasitud, 433. *Véase también* Fatiga
Latente, nistagmo, 238
Lateral, lemnisco, 248*f*
receso, 168
estenosis, 179
síndrome medular, 678*f*-679*f*, 678-680
tractotomía medular, en dolor, 126
tromboflebitis séptica del seno, 605
trombosis del seno, 734-735
Latigazo, lesiones, cefalea y, 158
Latirismo, 1033, 1083-1084
Laurence-Moon-Biedl, síndrome, 211
Laxo, lactante, 879*c*, 879-880
Lazarus, signo, 306
Leber, amaurosis, 857
atrofia óptica hereditaria, 214, 857, 949-950
Lectura, 503
precoz, 511
Leeuwenhoek, enfermedad, 474

Legionella, 602
Leight, enfermedad, 814*c*, 843
en forma no cetósica, 802
Lengua, inervación, 200
trastornos sensitivos y dolor, 1187
Lenguaje, desarrollo, 413, 502-503
funciones. *Véase también* Lenguaje y habla, trastornos
aspectos anatómicos, 414*f*, 414-416
predominio de un hemisferio cerebral, 416-417
torpeza del, 509
Lennox-Gastaut, síndrome, 272, 274, 280
tratamiento, 296
Lentes rojos, prueba, 232
Lentivirus, 644
Lepra, 1150-1151
Leprosa, polineuritis, 1150*f*, 1150-1151
Leptomeningitis. *Véase* Bacteriana, meningitis
Leptospirosis, 620
meningitis que acompaña a, 633
Lesch-Nyhan, síndrome, 515, 834
Letárgica, encefalitis, 340, 344, 625
Leucemia, accidente cerebrovascular como complicación de, 737
ataque del sistema nervioso en, 564-565
meningitis que acompaña a, 634
Leucoareosis, 707
Leucocitoclástica, vasculitis, 733
Leucodistrofia, 836-838
cerebrotendinosa, 839
demencia senil que acompaña a, 373
lactantes, 805
metacromática. *Véase* Metacromática, leucodistrofia
ortocromática, 838
suprarrenal, 515, 836-838
sudanófila con bronceado de piel y atrofia de suprarrenales. *Véase* Adrenoleucodistrofia
en lactantes, 810
Leucoencefalitis hemorrágica aguda de Weston Hurst, 792-793, 793*f*
Leucoencefalopatía, necrosante, 564
subcortical, de Binswanger, 691
Leucomalacia periventricular, 875
Leucomielitis, 1057
Leucovorín en toxoplasmosis, 624
Leve, deficiencia cognitiva, 370
Levetiracetam en convulsiones, 295
Levodopa-carbidopa en enfermedad de Parkinson, 922
Levorfanol en dolor, 124*c*
Lewy, cuerpos de, 919, 919*f*
enfermedad, 227, 908-909
Lhermitte, síntoma de, en espondilosis cervical, 1074
esclerosis múltiple, 777
Lhermitte-Duclos, enfermedad, 570
Libido, 470, 471
Ligada a X, cardiomiopatía, 1217
Ligando, conductos sensibles a, 286*f*
Límbica, encefalitis, 653
paraneoplásica, 585
Límbico, sistema, 442-444
aspectos, anatómicos, 442-443, 443*f*, 444*f*
fisiológicos, 443-444
cambios por envejecimiento, 522
enfermedades que afectan, perturbaciones emocionales, 444*c*, 444-450
Limítrofe, trastorno de personalidad, 1304
Linezolida en meningitis, 599*c*
Linfocítica, coriomeningitis, virus de, meningitis por, 633
Linfocitosis infiltrante difusa, síndrome, en enfermos de HIV/sida, 656
Linfomas, cerebral, primario, 560-562, 561*f*
intravascular (angioblástico, angiotrópico), 565-566
meningitis relacionada con, 634
sistema nervioso, por oportunistas, 646
sistémicos, ataques del sistema nervioso, 565
Linfomatoide, granulomatosis, 565-566
Linforreticulosis, encefalitis por, 602-603
Lingual, espasmo, 94
Lingüística, disgrafía, 511
Lípido, metabolismo, trastornos hereditarios, origen de neuropatía, 1154*c*
Lípidos, en líquido cerebroespinal, 16
miopatías por, 1233-1235
Lipidosis, cerebral, y EEG, 29
distrófica hereditaria. *Véase* Fabry, enfermedad
Lipogranulomatosis, 806*c*
en lactantes, 806*c*, 810
Lipomas simétricos múltiples con polineuropatía sensorimotora, 1151
Lipotimia, 322. *Véase también* Síncope
en histeria, 328
tardía, después de lesión craneoencefálica, 754
Líquido, atenuación por, imagen por recuperación de inversión, 19, 20*f*-22*f*
Líquido cerebroespinal, recuento celular, 14
Lisch, nódulos, 870
Lisencefalia, 853, 855
tipo Walker-Warburg, 857, 1224-1225, 1225*c*
Lisosómicas, enfermedades por depósito, degeneración retiniana y, 211
lactantes, 805, 806*c*
Listeria, meningitis por, romboencefalitis, 602
Listeriosis, congénita, 883
Lisurida en enfermedad de Parkinson, 922
Litio, 1027-1028, 1038
carbonato, cefalea, 158
depresión, 1315
intoxicación por, neuropatía periférica por, 1132
migraña, 156-157
Little, enfermedad, 876
Lobar, hemorragia, 714
Lobares, atrofias, 906-907
Localizada, miositis nodular, 1211
Localizadores, signos, 553
Longitudinal, seno, tromboflebitis séptica, 605-606
trombosis, 734-735
Loracepam, 1023
convulsiones, 292*c*
insomnio, 340
Louis-Bar, síndrome. *Véase* Ataxia-telangiectasia
Lowe, síndrome, 515. *Véase* Oculocerebrorrenal, síndrome
LSD, 1029
Lumbar, aracnoiditis por bridas, 180, 181*f*
columna, anomalías congénitas, 172-173
dolor originado en, 172-183
estenosis, 170, 179-183, 1076
hiperextensión, 171
punción, 11-12, 12*c*
cefalea después de, 147, 541-542, 542*f*
indicaciones, 11-12
riesgos, 11
técnica, 11-12
traumática, 13
Lumbar-peritoneal, derivación, en hipertensión intracraneal, 540
Lumbosacro, plexo, lesiones, 1168-1170
neuritis, 179
Lupus eritematoso, neuropatía periférica en, 1139
sistémico, manifestaciones neurológicas, 733
Lyme, enfermedad, 618-620, 620*f*, 1034
meningitis relacionada con, 633
neuropatía periférica, 1140
parálisis facial en, 1182-1183
Lyon, principio, 1214

LL

Llanto patológico (forzado; seudobulbar; espasmódico), 445*c*, 445-446, 450

M

Macindol en narcolepsia, 348
Macrocefalia, 852, 852*c*
Macroglobulinemia de Waldenstrom, 1145
Mácula, 247*f*
Macular, degeneración senil, 211
estrella, 209
indemnidad, 218
Machado-Joseph-Azorean, enfermedad, 936
Maddox, prueba con varilla, 232-233
Magnesio, sulfato, convulsiones, en embarazo, 291
eclampsia, 729
Magnética, resonancia, angiografía, cráneo y columna, 23
espectroscopia, 20-21
imagen. *Véase* Resonancia magnética, imagen
Maligna, hipertensión, y anormalidades retinianas, 208
hipertermia, 487, 1026, 1266*c*, 1272-1273, 1281
Mancha acústica, 246
Manchas color rojo cereza en retina, en enfermedad de Tay-Sachs, 807, 807*f*
Manganeso, intoxicación, 1036
Maniacodepresiva, enfermedad, 364, 1310, 1311
Manitol para disminución de hipertensión intracraneal, 695, 766
Mano ajena, 49
Manosidosis, 806*c*
en niños, 824
Marántica, endocarditis, embolia cerebral y, 735
infarto embólico por, 701
Marasmo, 1000
Marcus-Gunn, signo pupilar de, 242, 1184
Marcha (locomoción), anormal, 101-108
ánade (glútea o de Trendelenburg), 102*c*, 105
ancianos, 102*c*, 106-107, 107*f*
"apráxica", 105, 106
ataxia sensitiva, 103
borracho y, 103
cerebelosa, 102*c*, 102-103
coreoatetósica, 104-105
demencia, 107
distónica, 102*c*, 104-105
elevación de los pies, 102*c*, 105
equina, 102*c*, 103-104
examen del enfermo, 101-102, 102*c*
festinante y parkinsoniana, 102*c*, 104
hidrocefalia normotensa, 102*c*, 105-106
histérica, 107-108
pléjica (espástica), 102*c*, 104
rehabilitación, 108
retardo psíquico, 107
trastorno del lóbulo frontal, 102*c*, 106
cambios por envejecimiento, 521
ciclo, 100-101, 101*f*
equina y pie péndulo, 1197
hidrocefalia normotensa, 535
histérica, 1298-1299
normal, 100-101, 101*f*
pruebas, 7-8
trastornos, en enfermedades del cerebelo, 77
Marche a petit pas, 102*c*, 106
Marchiafava-Bignami, enfermedad, 998-999
Mareo. *Véase también* Vértigo
accidente cerebrovascular y, 739
aspectos psiquiátricos, 258
definición, 256
tumores encefálicos y, 553
Marfan, síndrome, 1077
Marie-Strumpell, artritis, 180-181, 1076-1077
Marihuana, 1029
Marin Amat, síndrome, 240
Marinesco-Sjögren, enfermedad, a finales de niñez y adolescencia, 826
Marmóreo, estado, 65, 835, 878
Maroteaux-Lamy, enfermedad, en niños, 822*c*, 823
Masivo, reflejo, 465, 1052
Masticatorio, espasmo de Romberg, 94
Matinales, espasmos, 81
Maullido de gato, síndrome, 864
McArdle, enfermedad, 1231*c*-1232*c*, 1233
Mecánica, disgrafia, 511
Medial, fascículo longitudinal, 223-225
lemnisco, 115*f*
síndrome, de hendidura facial, 856
medular, 678
Mediano, mononeuropatía del, 1167-1168
Médicas, enfermedades. *Véase también enfermedades específicas*
cefalea y, 161
con estados confusionales, 373
Médula espinal, abscesos, 1059-1061
anatomía vascular, 1067*f*, 1067-1068, 1068*f*
columnas posteriores, 131-133
compresión y mielopatía, 1078
concusión, 1053
enfermedades, 1049-1088
mielitis, 1057-1067
mielopatía transversa, 1049-1057
paraparesia subaguda o crónica con ataxia o sin ella, 1072-1084
siringomiélica, 1084-1087
vascular, 1067-1072
hernia por desgarro dural, 1079
lesión, 1049-1057
aspectos patológicos, 1051
efectos clínicos, 1051-1053
eléctrica, 1056-1057
examen y tratamiento del paciente, 1053-1055, 1054*f*
experimental, 1051
mecanismos, 1049-1050
por radiación, 1055-1056
síndrome central medular y, 1053
transitoria (concusión de médula espinal), 1053
parálisis cervical, simpática y parasimpática, con lesiones, 465
síndromes, radicular, 1081-1082
sensitivo, 140*f*, 140-141
Medular, tractotomía lateral, en dolor, 126
Meduloblastomas, 548, 566-567, 567*f*
Mees, líneas de, 1036
Megacolon congénito, 470
Meige, síndrome, 92*f*, 93, 94
Mejilla, reflejo, deficiencias, 78
MELAS, 844-845
accidente cerebrovascular en niños, 709
sordera en, 256
Melatonina, 483
en insomnio, 340
Melkersson-Rosenthal, síndrome, 1183
Memoria, cambios por envejecimiento, 520
declarativa, 376
episódica, 376, 377*c*
funcional o activa, 377, 377*c*
neuropsicología, 376-377, 377*c*
procedimiento, 376, 377*c*
semántica, 376, 377*c*
trastornos. *Véanse también* Amnesia; Korsakoff, estado amnésico (síndrome o psicosis de Korsakoff)
estados confusionales agudos, 357
lesiones del lóbulo temporal, 399
visual, 377*c*
Ménière, enfermedad, sordera, 253
tinnitus, 252
tratamiento, 260-261
vértigo, 258, 260-261
Meníngea, carcinomatosis, 563-564
fibrosis, después de meningitis bacteriana, 595*c*

infiltración y polirradiculopatía, 1143
irritación, cefalea con, 147, 149*c*
vena, trombosis, en meningitis bacteriana, 595*c*
Meninges, hemosiderosis, 544
Meningiomas, 548, 558-560, 559*f*, 560*f*
borde esfenoideo, 577
raquídeos, 1080, 1080*f*
surco olfatorio, 577-578
tubérculo de la silla, 578
Meningitis, alérgica (por hipersensibilidad), 635
bacteriana. *Véase* Bacteriana, meningitis
carcinomatosa, 563-564
criptococos, 621
crónica persistente, 635*c*, 635-636
diferenciación con encefalitis, 636
en enfermos de HIV/sida, 644, 647
meningovascular en enfermos de HIV/sida, 647
neutrófila crónica, 635
paquimeningitis, 543-544
recurrente, 635*c*, 635-636
sifilítica en HIV/sida, 647
sustancias químicas y, 634
vírica. *Véase* Aséptica, meningitis
Meningocele, 860
Meningoencefalitis, amebiana, 624-625
después de meningitis bacteriana, 595*c*
en enfermos de HIV/sida, 644
eosinófila, inducida por parásitos, 628
sifilítica, 616
Meningomielitis, 1057
crónica, 593
enfermedades micóticas y parasitarias causantes de, 1061-1062
sifilítica, 618, 1078
Meningomielocele, 860
Meningovascular, sífilis, raquídea, 618
Menkes, síndrome, 515, 812-813
Menstrual, migraña, 150, 159
Mental, actividad, en epilepsia, 299
Mental (psíquico), retardo, 356, 513-516, 514*f*
con anomalías neurocutáneas, 858-859
grave o profundo, 884*c*, 884-891
autismo y, 889-890
características clínicas, 885*c*, 885-886
causas, 886-887
diferenciación de tipos, 887
hereditaria, 887-889
tratamiento, 890-891
marcha en, 107
sin cambios morfológicos, 514-515
trazos EEG, 29
Meperidina contra el dolor, 124*c*
Meprobamato, 1024
Meralgia parestésica, 1170
Mercurio, intoxicación por, 1037, 1130, 1132
Meropenema en meningitis, 599*c*
Merosina, distrofia muscular por deficiencia de, 1224-1225, 1225*c*
MERRF, 844
Mescalina, 1029
Metabólicas, enfermedades (metabolicopatías)
adquiridas del sistema nervioso, 959-980, 960*c*
cuadro inicial, de ataxia cerebelosa, 976-977
de psicosis y demencia, 977-980
de síndrome de confusión, estupor o coma, 959-975
de síndromes extrapiramidales progresivos, 975-976
convulsiones por, 290
demencia senil por, 909-910
encefalopatía relacionada con, 971-973
conducta agresiva, 448
fatiga relacionada con, 435
hereditaria del sistema nervioso, 797-845
accidente cerebrovascular relacionado, 838-839
cambios de la conducta y el intelecto, 839-840
comienzos de la niñez, 816-825
finales de la niñez y adolescencia, 825-830
formas del adulto, 840-841, 841*c*
lactancia, 805, 806*c*, 807-816
leucodistrofias, 836-838
mitocondriásica, 841-845, 842*c*
neonatal, 799-805
signos diagnósticos, 799
síndromes extrapiramidales y, 830-836
Metacromática, leucodistrofia, 806*c*, 815*c*, 1159
juvenil y del adulto, 838
niños, 820*f*, 820-821
Metadona, abstinencia de opioides, 1020
contra dolor, 124*c*
Metahemoglobina en líquido cerebroespinal, 13
Metales pesados, intoxicaciones por, 1034-1039, 1132
Metamorfopsias, 405
Metastásica, enfermedad, cerebral, 562*f*, 562-563
dolor cervical con, 188
lumbalgia con, 181
1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina en enfermedad de Parkinson, 58, 85
Metilcobalamina, 995
Metilfenidato, 1028
narcolepsia, 348
trastorno con déficit de atención-hiperactividad, 512
Metílico, alcohol, intoxicación, 216, 1007
Metilmalónica, acidemia, en neonatos, 802
aciduria, en neonatos, 803
Metilmalónico, ácido, en deficiencia de B_{12}, 995
Metilo, bromuro de, intoxicación, 1132
Metilprednisolona, esclerosis múltiple, 787
lesión de médula espinal, 1054
Metisergida, migrañosa, 156-157
profilaxis de la migraña, 155
Metoclopramida en migraña, 154
Metoprolol en temblor esencial, 82
Metotrexato, carcinomatosis meníngea, 564
intoxicación por, 1041
linfomas, 562
polimiositis y dermatomiositis, 1208
Metralla, 761
Metronidazol, abscesos encefálicos, 609
neuropatía periférica por, 1133
Metsuximida en convulsiones, 292*c*, 296
Mexiletina, dolor, 124*c*, 125
miotonía congénita, 1267
Meyer, asa de, 208*f*
Mialgia epidémica, 1203
Mialgias-calambres-mioglobinuria, síndrome de, 1217
Miálgica, encefalomielitis, 436
Miálgicos, estados, 1281-1282
Miastenia grave, 1250-1259, 1260*c*
anestesia con, 1259
aspectos históricos, 1250
causas y patogenia, 1253-1254
crisis miasténicas y, 1258-1259
diagnóstico, 1254-1256
en embarazo, 1259
hipertiroidismo y, 1236
manifestaciones clínicas, 1250-1252
neonatal, 1261
oftalmoplejía, 235
parálisis de músculos extraoculares, 233
signos patológicos de timo y músculo y, 1252-1253, 1253*f*
tímica y otros trastornos relacionados, 1250-1251, 1252
tirotoxicosis con, 1255-1256
tratamiento, 1256*c*, 1256-1258
Miasténicas, crisis, 1258-1259
Miasténico-miopático, síndrome de Lambert-Eaton. *Véase* Lambert-Eaton, síndrome miasténico

Micción, síncope por, 326
trastornos, 470. *Véase también* Urinaria, incontinencia
Micobacterianas, infecciones, 601, 610
Micofenolato en miastenia grave, 1257
Micóticas, infecciones, 620-622
aneurismas micóticos, 727
meningitis, 620-622
mielitis secundaria a, 1059, 1061-1062
músculos, 1203
Micóticos, aneurismas, 727
Microadenomas, 575
Microaneurismas, 209
Microangiopatía, 1241*c*
Microcefalia, 855
Microftalmía con opacidades corneales, pupilas excéntricas, espasticidad y retardo psíquico profundo, 857
Micropoligiria, 853
Michel, defecto, 256
Midazolam, 1023
en convulsiones, 292*c*, 297*c*, 298
Midodrina en síncope, 330
Miedo, 449-450
Mielitis, 1057-1067
clasificación, 1058
con conjuntivopatías, 1066
desmielinizante, 1064
enfermedades bacterianas, micóticas, parasitarias y granulomatosas, 1059-1062
necrosante (necrótica), aguda y subaguda, 1064-1066, 1065*f*
no infecciosa, 1062-1067
paraneoplásica, 1066
posinfecciosa (transversa aguda), 791, 1062-1064, 1063*f*
en esclerosis múltiple, 778-779
posvacunal, 1062-1064, 1063*f*
recidivante, 1064
transversa, 778, 1057
aguda, 778, 1057
tuberculosa, 1071
vírica, 1058-1059
Mielografía con medio de contraste de cráneo y columna, 18
Mielomalacia, 1068-1070
Mielopatía, anomalías de unión craneocervical con, 1077-1078
desgarro de la duramadre, 1079
después de raquianestesia, 1057
en enfermos de HIV/sida, 644, 646
espondilosis, 1073-1077
cervical. *Véase* Cervical, espondilosis, con mielopatía
hipocúprica, 1078
inducida por radiación, 1055
necrótica (enfermedad de Devic; neuromielitis), 781-782
saco dural cervical, 1077
síndrome de Sjögren y, 1066
por tracción, 861
vacuolar, con sida, 1059
Mielorradiculitis, 611-612
Mielotomía comisural contra el dolor, 126
Miembro inferior extendido, prueba de elevación, 171
Migraña, 147, 150-155
abdominal, 151
accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios con, 151-152
causa y patogenia, 152-153
complicada, 152
con aura (típica, neurológica), 147, 148*c*
diagnóstico, 153-154
diferenciación de convulsiones, 287
en embarazo, 159
futbolistas, 150
hemipléjica, 151
menstrual, 150, 159
niños, 151
oftalmopléjica, 151, 154
profilaxis, 155
retiniana (ocular), 151
sin aura (común), 147, 148*c*, 150
transitorias, después de lesión craneoencefálica, 754, 756
tratamiento, 154-155
tronco basilar, 151, 265
trueno, 150, 160
vértigo relacionado con, 258
Migraña-cefalea por tensión, 152
Migrañosa, neuralgia, 148*c*, 155-157, 158, 162*c*, 338
Migrañoso, infarto, 152
Migratoria, neuritis sensitiva, 1142
Migratorio, síndrome de émbolo, 702
Millard-Gubler, síndrome, 51, 681*c*
Miniestudio de estado psíquico, 208*f*
Mínima, disfunción cerebral, 512
Mioadenilato, desaminasa, deficiencia, 1282
Miocardio, infarto del, fatiga relacionada, 435
Miocardiopatía ligada a X, 1217
Mioclónica, encefalopatía, lactantes, 827-828
lactantes (síndrome opsoclono-mioclono infantil), 827-828
epilepsia, 87-88
juvenil, 290
epilepsia y miopatía de fibras rojas rasgadas, 844
Mioclónicas, convulsiones, 274-275
demencias, 89
Mioclónicos, espasmos, durante el sueño, 339
Mioclono, 86
de acción, 89
benigno, esencial y hereditario, 938
difuso, con enfermedad neurológica adquirida, 88, 88*c*, 89*c*
diseminado, 174
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 89, 276, 654
esencial (familiar), 87, 827-830
progresivo, 828
intención (de acción, posanóxico), 89
múltiple (difuso, polimioclono), 86, 87-90
neonatal, benigno, 342
oído medio, 251-252
raquídeo (segmentario), 89
signos de incoordinación cerebelosa y, 88
simple (segmentario), 86, 87
trastornos cerebelosos, 78
Mioedema, 1194
Miofascial, síndrome de dolor, 190
Miofibrilar, miopatía, 1246*c*, 1248-1249
Miofosforilasa, deficiencia, 1231*c*-1232*c*
Mioglobinuria, 1097
rabdomiólisis con, 1238-1239
Miopatía, 1230-1242
antimicrotubular, 1240*c*
de Bethlem, 1220
cilindros de nemalina, 1246*c*, 1247
corticoesteroides y, 1237, 1240*c*
cuadripléjica, aguda, 1237
cuerpos, dactilares y, 1248
de inclusión, 1209-1210
depósito de glucógeno, 1230-1233, 1231*c*-1232*c*
endocrina, 1097, 1235-1238
enfermedad de Cushing y, 1237
enfermedades críticas y, 475, 1237
enfermos de HIV/sida, 644, 646
fatiga relacionada con, 434
granulomatosa, 1211
hipopotasémica, 1240*c*, 1242
hipotiroidea, 1236
inducido por drogas y toxinas, 1238-1239, 1240*c*-1241*c*, 1242
inflamatoria, 1202-1211, 1241*c*. *Véase también miopatías específicas*
lípidos y, 1233-1235
miofibrilar, 1246*c*, 1248-1249
miotubular (centronuclear), 1246*c*, 1248
mitocondriásicas, 842-843, 1235, 1241*c*
multinuclear, 1248
potenciales de unidad motora, 1106

sarcoide y, 1211
sarcotubular, 1248
tiroidea, 1235-1237
Mioquimia, 39, 1194, 1199, 1278
oblicuo mayor del ojo, 234
Mioquímicos, potenciales, en electromiografía, 1104
Miosina, 1094, 1224*c*
Miositis, eosinófila, 1210
nodular localizada, 1211
orbitaria, aguda, 1211
osificante, 1283
Miotáticos, reflejos, fásicos, 47
tónicos, 47
Miotonía, 1222
congénita, forma dominante, 1265, 1266*c*, 1267
forma recesiva, 1266*c*, 1267-1268
electromiografía, 1104*f*, 1104-1105
fisiopatología, 1270
fluctuante, 1269
generalizada, 1266c, 1267-1268
paradójica, 1194
percusión, 1194
permanente, 1269
reacción a acetazolamida, 1269
Miotónica, distrofia muscular, 1221
miopatía, 1218*c*
proximal, 1218*c*
Miotónico, fenómeno, 1194
Miotubular, miopatía, 1246*c*, 1248
Mirada, conjugada, 222
desviación de la, 227-228
disconjugada (disyuntiva), 222
fijación, 222
lateral, ausencia congénita, 873-874
Mirada-paresia, nistagmo, 225
Mitocondriásica, encefalomiopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidente cerebrovascular, 844-845
Mitocondriásicas, enfermedades, 841-845, 842*c*
diagnóstico, 845
genética, 798-799
miopatía, 1241*c*
neuropatía, 1154*c*
periférica, 1121*c*
Mitral, prolapso de válvula, e infarto embólico por, 701
Mixedema, 1331
con ataxia cerebelosa, 976
neonatal, 979-980
Mixta, cefalea con patrón, 152
Miyoshi, distrofia muscular, 1223-1224, 1224*c*
Möbius, síndrome, 873, 1183
Modafinilo en fatiga en esclerosis múltiple, 789
Mohr-Tranebjerg, síndrome, 255*c*
Molusco fibroso, 869*f*
Mollaret, síndrome de meningitis, 635
triángulo, 86
Mondini, defecto, 256
Monge, enfermedad, 964
Moniliasis, 622
Monoaminooxidasa, inhibidores. *Véanse también fármacos específicos y tipos de fármacos*
Monoclonal, gammopatía, de importancia indeterminada, 1144-1145
Monocular, ceguera, 219
diplopía, 233
Monofasia, 417
Monofíbrica, electromiografía, 1106
en miastenia grave, 1254
Monofotónica, tomografía por computadora por emisión, cráneo y columna, 23
Monomiositis eosinófila, 1210
Mononeuritis (mononeuropatía), múltiple, 1117, 1134, 1137*c*, 1137-1143, 1163
Mononeuropatía, 1113, 1117, 1121*c*, 1137*c*, 1137-1143, 1163
angiopática, 1137
diabética, 1135
en enfermos de HIV/sida, 656
plexo braquial, 1166-1168
Monoplejía, 50
con atrofia muscular, 50
crural (de pierna), 50
plexo braquial, atrófica, 50
sin atrofia muscular, 50
Montañas Rocosas, fiebre maculada, 623
Moore, estrías blanquecinas, 205, 220
rayas blancas de, 205, 220
MOR, trastornos de conducta con sueño, 343
Morfina contra dolor, 124*c*
Moro, respuesta, 505
Morquio, enfermedad, 822*c*, 823
Mortal, insomnio familiar, 340-341
Morton, neuroma, 1167*c*, 1171
Morvan, corea fibrilar, 1273
Mosaicos genéticos, 797, 863
Moschcowitz, síndrome, accidente cerebrovascular como complicación, 736
Motilidad, trastornos. *Véanse* Movimientos (cinéticos), trastornos; *trastornos específicos*
Motoneurona, enfermedad. *Véanse* Motor, sistema, enfermedades; Amiotrófica, esclerosis lateral
síndrome paraneoplásico, 586
neuronopatía, paraneoplásica, 586
neuropatía, multifocal, 1149
del trigémino, 1180
Motoneuronas alfa, 40
Motor, sistema, enfermedades, 938-944
aspectos patológicos, 941-942
datos de estudios de laboratorio, 941, 942*f*
patogenia, 943, 944*c*
tratamiento, 843-844
Motora, compulsión, 1296
corteza, 43-44, 44*f*
accesoria, 389
primaria, 390
función, anormalidades congénitas, 874*f*, 874-880, 877*f*, 879*c*
cambios por envejecimiento, 519, 521-522
deficiencia en enfermedad de nervios periféricos, 1113-1114
desarrollo, 498, 499*c*-502*c*, 500
retrasos, 505-506
placa terminal, 1093*f*, 1093-1094
en miastenia grave, 1253, 1253*f*
Motora, unidad, 39
potenciales, desnervación, 1105-1106
miopatía, 1106
Motoras, neuronas (motoneuronas), aspectos farmacológicos, 40-41
inferiores, 39-41
anatomía y fisiología, 39-41, 40*f*
lesiones, comparación con lesiones de motoneurona superior, 48*c*
parálisis por lesiones, 41
superiores, 41-47. *Véase también* Corticoespinales, fascículos (tractos)
anatomía y fisiología, 41-43, 42*f*, 43*f*
control encefálico de movimientos, 43-45, 44*f*
lesiones, comparación con lesiones de motoneurona inferior, 48*c*
parálisis por lesiones, 45-47
terminación de fascículos corticoespinales y otros haces motores descendentes, 45
pruebas, 7
unidades, recuento, 1106
Motora-sensitiva, neuropatía hereditaria, 1152, 1154-1155
Motores, nervios, estimulación repetitiva, 1101, 1101*f*
potenciales evocados, 1100-1101
Movimientos, descomposición, 75
enfermedades degenerativas caracterizadas por anormalidades, 915-931
estereotipos, 886

Movimientos (*Cont.*)
trastornos (cinéticos), 37-108. *Véase también trastornos específicos*
bipedación y la marcha, 101-108
cerebelosos, 75-79
congénitos espásticos, 876-877
en enfermedad de núcleos basales, 55*c*, 55-69
lesiones del lóbulo frontal y, 391-393
Moyamoya, enfermedad, enfermedad cerebrovascular oclusiva por, 706-707
síndrome de Down, 863
Mucolipidosis, lactantes, 806*c*
niños, 823-824
Mucopolisacaridosis en niños, 822*c*, 822
Mucormicosis, 622
vasculitis inflamatoria en, 730
Multicentral, miopatía, 1248
Multifocal, bloqueo de conducción, 1149
neuropatía motora, 1149
Múltiple, atrofia de órganos y sistemas, 327, 463, 925-926
con ataxia predominante, 936-937
esclerosis. *Véase* Esclerosis múltiple
mieloma, y mieloma osteoesclerótico, 1145
Multisistémica, enfermedad de depósito de triglicéridos, 1235
Munchausen, síndrome, 1303-1304
Muñeca, movimientos oculares de cabeza de, 227
en comatoso, 314
hernia encefálica y, 310
Muñón, neuromas en, 189
Murino, tifus, 623
Muscarínicos, receptores, 458
Muscular, atrofia. *Véase también* Espinal, atrofia muscular
porción distal de miembros superiores, en jóvenes, 1077
progresiva, 940
formas heredofamiliares, 945-947
consunción, 50, 895, 938-949
debilidad, espástica, progresiva, 861
evaluación, 1193
músculos de la respiración, 1196
músculos del tronco, 1196
perfiles, 1194-1198
sin cambios sensitivos y vínculo con enfermedades degenerativas, 938-949
fatiga, 1198
tono, 63, 1198
Muscular, distrofia, 1213-1227
aspectos históricos, 1213-1214
cinturas escapular y pélvica, 1219-1223
de Duchenne, 1214*c*, 1214-1215, 1216*f*, 1216-1217
deficiencia de merosina, 1224-1225, 1225*c*
desmina, 1224*c*
diagnóstico, problemas con, 1226
Emery-Dreifuss, 1217, 1217*f*
enfermedad, músculo-ojo-encéfalo, 1224-1225, 1225*c*
de Walker-Warburg, 1224-1225, 1225*c*
escapuloperonea, 1218-1219, 1224*c*
facioescapulohumeral, 1217-1218, 1218*c*
FKRP, 1224-1225, 1225*c*
fukutina, 1224-1225, 1225*c*
de Gower-Laing, 1224*c*
infantil, 880
integrina, 1224-1225, 1225*c*
LARGE, 1224-1225, 1225*c*
miotónica, 1218*c*, 1221
proximal, 1218*c*
de Miyoshi, 1223-1224, 1224*c*
de Nonaka, 1224*c*
oculofaríngea, 1218*c*, 1221
síndrome de columna rígida, 1224-1225, 1225*c*
tibial, 1224*c*
tipo Becker, 1215-1217, 1216*f*
tipo Bethlem, 1218*c*
tratamiento, 1226-1227
de Welander, 1223, 1224*c*
Musculares, calambres (espasmos), 1199, 1276-1277
en enfermedades de nervios periféricos, 1116
ocupacionales, 94
sensaciones, sin espasmo muscular, 1199
enfermedades. *Véase también enfermedades específicas*
anormalidades extramusculares, 1200
diagnóstico, 1200-1201
estudio del paciente, 1192-1200
espasmos. *Véase* Espasmos
fibras, en miastenia grave, 1253
Musculocutáneo, nervio, mononeuropatía, 1167
neuropatía que afecta el muslo, 1170
Músculo-ojo-encéfalo, enfermedad, 1224-1225, 1225*c*
Músculos, 1191-1201
acciones y fibras de raíces nerviosas, 1118*c*-1119*c*
agonistas, 39
anormalidades, de electrólitos y, 1096
palpables, 1199
antagonistas, 39
atrofia, 50, 895
ausencia congénita, 1245
calambres. *Véase* Musculares, calambres
cambio de volumen, 1198-1199
cambios por envejecimiento, 523-524
contracción, aspectos bioquímicos, 1094*f*, 1094-1095
aspectos fisiológicos, 1095-1096
cambios cualitativos, 1193-1194
contracciones (espasmos), 1199
contracturas. *Véase* Contracturas
desarrollo, 1244
dolor, 1199-1200
envejecimiento, 1244
espasmo. *Véase* Espasmos
estructura, 1191-1192
estudios imagenológicos, 1106-1107
fijadores, 39
hemorragia dentro de, 1282
hiperexcitabilidad primaria, 1279-1280
masas en, 1282-1283
miastenia grave, signos patológicos, 1253, 1253*f*
muestras de biopsia, 34, 1107-1108
niveles séricos de enzimas provenientes de miocitos y, 1096-1097
rotura, 1282
sinergistas, 39
Musgosas, fibras, 75
Músicos, espasmo de, 94
Muslo, nervio musculocutáneo, neuropatía que afecta, 1170
Mutilante, polineuropatía sensitiva hereditaria, 1156
Mutismo de palabras puras, 418*c*, 419
Mycoplasma pneumoniae, meningitis por, 633
Myerson, signo, 240

N

Nadolol en temblor esencial, 82
Naegleria, encefalitis, 624
Nafcilina contra meningitis, 599*c*
Naffziger, signo, 176
Naloxona en sobredosis de opioides, 1018
Naltrexona en síndrome de de la Tourette, 97
Nanocefálico, enanismo, 857
Naproxeno contra dolor, 124*c*
Narcolepsia, 346-348
independiente, 348
Narcóticos, analgésicos. *Véase* Opioides/opiáceos
NARP, 844, 1158
Nasofaríngeas, neoplasias que erosionan la base del cráneo, 579, 1188

Natales, lesiones, 762
Natalizumabo contra esclerosis múltiple, 789
Navaja sevillana, espasticidad, 63
Necrosante, leucoencefalopatía, 564
mielopatía, 781-782
paraneoplásica, 586
miopatía, 1238-1239, 1240*c*
vasculitis granulomatosa, 732, 1138, 1189
Necrótica, mielopatía, 781-782
Nefropatías, encefalopatía hipertensiva y, 728
Negro, signo de, 63, 83, 916
Nemalina, cuerpos, miopatía por, 1246*c*, 1247
Nematodos, enfermedades por, 625-626, 626*c*
Neocerebelo, 71
Neocorteza, 386
Neocortical, muerte, 305
Neonatal, periodo, 495
Neonatos, deformidades craneoespinales, 852-853
desarrollo del sistema nervioso, 497, 497*c*
encefalopatía, daño hipóxico-isquémico, 875-876
infecciones, 880-883
víricas, 648
metabolicopatías hereditarias, 799-805
diagnóstico, 804-805
evaluación neurológica y, 799-800
frecuencia, 800, 801*c*
meningitis, bacteriana, 596
pruebas de detección, 801*c*
miastenia grave, 1261
mioclono benigno, 342
mixedema, 979-980
rigidez congénita, 1279
Neoplasias. *Véase también neoplasias específicas*
aspectos biológicos, 548-549
clasificación y gradación, 547-548
congénitas, 860
espinales. *Véase* Espinales, tumores
intracraneales. *Véase* Encefálicos, tumores
malignas, y sentido del gusto, 200
metastásica. *Véase* Metastásica, enfermedad
parálisis facial por, 1183
paraneoplásicos, trastornos. *Véase* Paraneoplásicos, trastornos
Neostigmina, en miastenia grave, 1256, 1256*c*
prueba, en miastenia grave, 1255
Neri, signo, 176
Nervios. *Véase también nervios específicos*
cambios por envejecimiento, 523-524
estudios imagenológicos, 1106-1107
lesión, cicatrices intraneurales después de, 189
neuromas después de, 189
material de biopsia, 34, 1108
sensitivos, 131
Nervios periféricos, enfermedades, 1100-1172, 1111*f*. *Véanse también* Mononeuropatía; Periférica, neuropatía; Polineuropatía; *trastornos específicos*
cuadro sintomático, 1113-1116
ataxia sensitiva y temblor, 1115
deficiencia de la función motora, 1113-1114
deformidad y cambios tróficos, 1115
disfunción autónoma, 1115-1116
fasciculaciones, espasmo y calambres, 1116
parestesias, dolor y disestesias, 1114-1115
pérdida sensitiva, 1114
reflejos tendinosos y, 1114
estudio del paciente, 1116-1117
parálisis motora aguda con perturbación variable de funciones sensitiva y autónoma, 1117, 1120*c*, 1121-1130
parálisis sensorimotora subaguda, 1120*c*, 1130-1137
patogenia, 1111
reacciones patológicas de nervios, 1111-1113, 1112*f*
Nerviosa, estudios de conducción, 1098*f*, 1098-1100
amplitud del potencial de acción muscular compuesto, 1099
bloqueo de conducción y, 1099-1100
estimulación repetitiva de nervios motores, 1101, 1101*f*
latencias distales, tiempos de conducción, y vehículos de conducción, 1098, 1099*c*
potenciales de acción de nervios sensitivos, 1099
inestabilidad, postraumática, 764, 765
sordera, 248, 253-256
hereditaria, 253, 254*c*-255*c*, 256
Nerviosismo. *Véase* Ansiedad
Nervioso, sistema, cambios por envejecimiento, 522-523
Neumocéfalo, 541
aerocele y rinorrea con (rinorrea de líquido cerebroespinal), con lesión craneoencefálica, 749-750, 750*f*
Neumoencefalocele, 762
Neumopatía hipercápnica, 964-965
Neuralgia, 121
glosofaríngeo, síncope vinculado con, 325-326
migrañosa, 148*c*, 155-157, 158, 338
posherpética, 643-644
Neurálgica, amiotrofia, 1165-1166
hereditaria, 1157, 1166
α-Neuraminidasa, deficiencia. *Véase* Rojo cereza, mancha-mioclono, síndrome
Neuríticas, placas, 522-523, 901, 902
Neuritis, herpes zoster, 1166
plexo braquial, 1163, 1165-1166
vestibular, 263
Neuroacantocitosis, 913
Neuroanatomía, importancia de conocimientos, 9
Neuroaxónica, distrofia, en niños, 821
Neuroblastomas, 88, 567
Neurocardiógeno, síncope, 324-325
Neuroectodermatosis congénita, 865*c*, 865-873
Neurofibromatosis, 868-871
aspectos, epidemiológicos, 868
patológicos, 861*f*, 870
causa y patogenia, 868-869
diagnóstico, 870-871
tipo 1 (típica; periférica), 869*f*, 869-870, 870*f*
tipo 2 (acústica; central), 254*c*, 870
tratamiento, 871
Neurofisiología, importancia de conocimientos, 9
Neurógena, pérdida de sodio, 485-486
Neurógeno, dolor, 120-121
central, 122
tratamiento, 125-126
edema pulmonar, 488
síncope, 324-326
inducido por ejercicio, 325
maniobra de Valsalva, 326
micción y, 326
neuralgia glosofaríngea y, 325-326
neurocardiógeno, 324-325
seno carotídeo y, 325
tos, 326
vasodepresor (vasovagal), 322, 323, 324
Neurolaberintitis, 263
Neuroléptico, síndrome maligno, 487, 1025-1026, 1273
Neurolinfomatosis, 560
Neurológica, migraña, 147, 148*c*
Neurológico, examen, 5-6
comatoso, 312-315
niños, 8-9
Neuromas, después de lesión de nervios, 189
muñón, 189
nervio acústico, 572*f*, 572-573

Neuromiastenia epidémica, 1203
Neuromielitis óptica, 781-782, 1064
Neuromiotonía, 1277, 1278
Neuromuscular, actividad y electrólitos, 1092-1093
agentes de bloqueo, miopatía por, 1237
neuropatía periférica por, 1134
no despolarizante, 1094
enfermedad. *Véase también enfermedades específicas*
biopsia, de músculo, 1107-1108
de nervio, 1108
electromiografía en, 1102*f*-1105*f*, 1102-1106
estudios, de conducción nerviosa, 1098*f*, 1098-1100
imagenológicos de músculos y nervios, 1106-1107
trastornos ventilatorios por, 475
transmisión, 1250-1262
trastornos, 1250-1262, 1260*c*. *Véanse también* Miastenia grave; *enfermedades específicas*
unión, 1093*f*, 1093-1094
en miastenia grave, 1253, 1253*f*
Neuronal, migración, deficiencias, 853*f*, 853-856, 854*c*
Neuronales, lipofuscinosis ceroides, 806*c*, 821
Neuronales-gliales, tumores mixtos, 570
Neuronas, degeneración granulovacuolar, 901
Neuronitis vestibular, 263
Neuronopatía, 1112
motora, paraneoplásica, 586
Neuropatía. *Véanse también* Mononeuropatía; Mononeuritis (mononeuropatía), múltiple; Motoneurona, neuropatía; Polineuropatía; Neuropatía, sensitiva
amiloide, hereditaria, 1160-1161
ataxia, y síndrome de retinitis pigmentosa, 844, 1158
atrapamiento, 1171-1172
autónoma, 1135-1136
hereditaria, 1153*c*
en lactantes y niños, 200, 464
axónica, gigante, 1154*c*
diabética, 1134-1137
fibras finas, 1114
hipertrófica de lactancia, 1155-1156
mitocondriásica, 1154*c*
periférica, con hipotensión ortostática, 463-464
sensitiva, aguda, 1128
hereditaria, 1153*c*
temblor, 81*c*, 82
vestibular, 263
Neuropático, beriberi, 988-990
dolor. *Véase* Neurógeno, dolor
Neuropatología, importancia de conocimientos, 9
Neurorretinitis, 214-215
Neurosarcoidosis, 612-614
Neuroserpinopatía, 909
Neurosífilis, 614-618
asintomática, 616
atrofia del nervio óptico, 618
causas y patogenia, 614-615, 615*f*
congénita, 883
diagnóstico serológico, 615
enfermos de HIV/sida, 647
meníngea, 616
meningovascular, 616
parética, 616-617
raquídea, 618
sordera nerviosa, 618
tabética, 617-618
Neurosis, 513, 1291, 1292-1301
ansiedad, 1292-1295
compensación, 122, 281, 1299-1300
fóbica, 1295
histérica, 1297-1301
obsesivo-compulsiva, 1295-1297
trazos EEG, 29
Neurotoxinas de peces, intoxicación por, 1033
Neurotransmisores. *Véase también neurotransmisores específicos*
cambios por envejecimiento, 523
enfermedad de Alzheimer, 903
esquizofrenia, 1324-1325
núcleos basales, 59-61
Neurovascular, compresión, 186
Neurovasculares, síndromes, 667-684
arteria, carótida, 667, 668*f*-670*f*, 669
cerebral anterior, 672-673, 673*f*
cerebral media, 671-672
cerebral posterior, 64*f*, 673, 675*f*, 676-677
coroidea anterior, 673
lacunares, 682, 684
vertebrobasilar, 677*f*, 677-680, 681*c*, 682, 683*f*-685*f*
Niacina, neuropatía periférica por, 1133
Nicotinamida, reacción a enfermedades neurológicas hereditarias, 1000*c*
Nicotínico, ácido, deficiencia, y encefalopatía con, 991
Nicotínicos, receptores, 458
Nictalopía, 203
Niemann-Pick, enfermedad, 814*c*
finales de lactancia y comienzos de niñez, 821
infantil, 806*c*, 808
parálisis de la mirada, 227-228
tipo C, movimientos oculares, 225
Nifedipina, encefalopatía hipertensiva, 729
profilaxis de migraña, 155
síndrome de Raynaud, 465
Niño maltratado, síndrome, 761
Niños. *Véanse también* Lactantes; Neonatos
accidente cerebrovascular, 708-710, 709*c*
atrofia, de músculos pararraquídeos, 1249
muscular de la porción distal del brazo, 1077
convulsiones, 288-290
depresión, 1312
dermatomiositis, 1205
desarrollo del encéfalo, 496
edema cerebral agudo, 761
EEG, 25-26
epilepsia benigna, con espigas centrotemporales, 279
forma de entrevistar y estudiar al enfermo, 8
hidrocefalia, tratamiento, 537-538
intoxicación por plomo, 1034-1035
metabolicopatías hereditarias, comienzo de la niñez, 816-825
diagnóstico, 825
finales de la niñez, 825-830
migraña, 151
paraplejía, 51-52
polineuropatía sensitiva mutilante recesiva, 1156
Nistagmo, 237-239
alternante periódico, 227-228, 239
ascendente, 237-238
balancín o alterno, 239
cola de pez, 239
convergencia, 239
descendente, 238
disociado, 238
enfermedades del tallo cerebral y el cerebelo, 237-238
esclerosis múltiple, 779
espasmódico, 237
latente, 238
mirada-parético, 225
optocinético, 223, 238-239
origen laberíntico, 237
palatino, 239
pendular, 237, 238
rebote, 238
retráctil, 239
Nitrofurantoína, neuropatía periférica por, 1133
Nitroprusiato, prueba con, detección de defectos metabólicos, 801*c*
Nitroso, óxido, intoxicación, neuropatía periférica por, 1132

Nitrosoureas, 1041
NMDA (éxtasis), 1029-1030
No bacteriana, endocarditis trombótica, 701, 735
No comunicante, hidrocefalia, 533
No convulsivo, estado epiléptico, 291, 316
No esteroideos, antiinflamatorios. *Véase también fármacos específicos*
contra migraña, 154
No paralítico, estrabismo, 229
Nociceptivo, dolor, 120
Nociceptivos, reflejos de flexión espinal, 47
Nocturna, distonía paroxística, 342
epilepsia, 343-344
Nocturnos, terrores, 342
Nodular, miositis localizada, 1211
Nonaka, distrofia muscular, 1224*c*
Noradrenalina, neuronas con abundante, y sueño, 336
Normopotasémicas, parálisis periódica, 1268
Normotensa, hidrocefalia, 105-106, 521, 535-538
Norrie, enfermedad, 857
Nothnagel, síndrome, 681*c*
Noveno par. *Véase* Glosofaríngeo, nervio
Nuca, rigidez, con hemorragia intracerebral, 712
Nuclear, parálisis, 222
Nutatorias, crisis, 87, 280, 288
Nutricional, neuropatía óptica, 991-992
polineuropatía, 988-990
síndrome espástico espinal y atáxico, 991
Nutricionales, deficiencias, 983-1001. *Véase también deficiencias específicas*
fatiga que aparece con, 435
neuropatía por, 1130-1131

O

Obsesiones, 1295-1296
Obsesivo-compulsiva, personalidad, 1302*c*
Obsesivo-compulsivo, trastorno, 1295-1297
Obstructiva, hidrocefalia. *Véase* Hidrocefalia, obstructiva (a tensión)
Obturador, neuropatía, 1170
Occidental, virus del Nilo, encefalitis por, 636-637
Occipital, impulso, 24-25, 30
neuralgia, 164
Occipitales, lóbulos, abscesos en, 608
anatomía y fisiología, 404
lesiones, efectos clínicos, 404-408
Octreótido en adenoma hipofisario, 577
Ocular, dismetría, 239
flúter (estremecimiento), 239
migraña, 151
miopatía de von Graefe-Fuchs, 1220-1221
reacción de rectificación, 227-228
tensión, cefalea por, 145
Oculares, movimientos. *Véase* Ojos, movimientos
oscilatorios, 239
de profundización, 239
Oculocefálicos, reflejos, 227
en comatoso, 314
hernia encefálica, 310
Oculocerebral, síndrome, con hipopigmentación, 857
Oculocerebrorrenal, síndrome, 812
Oculoencefálicos, defectos, 857
Oculofaríngea, distrofia muscular, 1221
miopatía, 1218*c*
Oculógiras, crisis, 227-228, 239
Oculomasticatoria, miorritmia, 86
Oculomotor, nervio (tercer par; motor ocular común)
lesiones, con daño craneoencefálico, 748
movimientos de los ojos y, 230, 234
Oculomotora, apraxia, congénita, 227-228
Oculomotores, núcleos, 223, 228*f*, 228-229
Oculosimpático, síndrome (Horner), 188, 242, 243, 313, 464-465
Oculovestibular, prueba, en comatoso, 314
Ocupacionales, distonías, 94
Odontoides, apófisis, anormalidades, y mielopatía, 1077
Oeste, síndrome, 87, 272, 274, 280, 288
Oftalmoparesia, mecánica-restrictiva, 235-236
Oftalmopatía de origen tiroideo, 235
Oftalmoplejía, aguda, 235, 235*c*
bilateral, aguda, 1195
crónica y progresiva, 235
diabética, 1135
dolorosa, 234*c*, 234-236
esclerosis múltiple, 779
exoftálmica, 1235
externa, progresiva, 843, 1220-1221
internuclear, 223, 224*f*, 236
Oftalmopléjica, migraña, 151, 154
Oído medio, mioclono, 251-252
sordera, 253
Ojos, movimientos, 222-241
en comatoso, 313-314
control supranuclear, 222-228
anatomía y fisiología, 222-223
influencias vestibulocerebelosas, 225
mirada horizontal, 223-224
mirada vertical, 224-225, 225*f*
parálisis de la mirada conjugada y, 226-228
pruebas de la mirada conjugada y, 225-226, 226*c*
incoordinación, 77
trastornos nucleares e infranucleares, 228-241
características anatómicas y, 228*f*, 228-229, 229*f*, 230*c*
estrabismo, 229-230
lesiones de pares craneales y, 230-234, 231*c*, 232*f*
nistagmo, 237-239
oftalmoplejía dolorosa, 234*c*, 234-236, 235*c*
párpados y parpadeo, 239-241
visión mixta y parálisis de músculos extraoculares, 236-237
Olanzapina en esquizofrenia, 1327, 1328*c*
Olfato, sentido del, 195-199
alteraciones, 197*c*, 197-199, 398
anatomía y fisiología, 195-197, 196*f*
Olfatoria, agnosia, 199
corteza primaria, 195, 196*f*
Olfatorias, alucinaciones, 199, 277
raicillas, 195
vías, 195, 196*f*
Olfatorio, bulbo, 195, 196*f*
nervio, 195
surco, y meningioma, 577-578
Oligoastrocitomas, 557
Oligoclonales, bandas, 783
Oligodendroblastomas, 557
Oligodendrogliomas, 557*f*, 557-558
Olivopontocerebelosa, atrofia, 935-936, 936*f*
degeneración, 463, 935-936
Oncogenes, 548
Ondas, alfa en EEG, 24
nítidas en EEG, 27-28
Ondine, maldición (hipoventilación neurógena), 345, 473, 474
Operaciones. *Véase también procedimientos específicos*
ablación, contra el dolor, 126
confusión después de, 363-364, 710-711
epilepsia, 298
Opérculo, 419
Opioides/opiáceos, 1017-1021
adicción, 1018-1021
contra dolor, 123, 124*c*, 125
dependencia, 1019
sobredosis, 1018
Opistótonos, 62*c*
Oportunistas, infecciones por, en enfermos de HIV/sida, 646-647
Oposicional, resistencia, 63

Opsoclono, 88, 239
Opsoclono-mioclono-ataxia, síndrome, paraneoplásico, 583*c*, 584-585
Óptica, atrofia-ataxia, síndrome, 949
neuritis, 213-215, 214*f*, 214*c*
esclerosis múltiple, 777-778
tratamiento, 788
neuropatía, enfermedad de senos cavernoso y paranasales aguda, 215
isquémica, 210
anterior, 214*c*, 215, 215*f*
nutricional (ambliopía nutricional; ambliopía por tabaco-alcohol), 991-992
paraneoplásica, 583*c*, 587
tiroidea, 216
inducida por radiación, 216
tóxica y nutricional, 215-216, 216*c*
vía, 205-206, 207*f*
Óptico, disco, edema, 211-213, 212*f*
nervio, atrofia, hereditaria de Leber, 949-950
sifilítica, 618
enfermedades, 213-216, 214*c*
gliomas, 578-579
vaina, y fenestración de, para seudotumor cerebral, 541
quiasma, 206, 208*f*
gliomas, 578-579
Opticoquiasmática, aracnoiditis, 543
Optocinético, nistagmo, 223, 238-239
Orales, anticonceptivos, accidente cerebrovascular por, 710
corea por, 64-65
Orbitaria, miositis, 1211
Orbitario, seudotumor, 234-235
Orgánicas, acidurias en neonatos, 802
Órgano de Corti, 247*f*
Organofosforados, intoxicación por, 1037-1038
diferenciación de miastenia grave, 1256
Oriental (estadounidense), encefalitis equina, 637
Ornitina, transcarbamilasa, deficiencia, en neonatos, 803
en neonatos, 802-803
Oro, intoxicación por sales de, 1038
neuropatía periférica por, 1132
Ortocromática, leucodistrofia, 838
Ortografía, dificultad para, 511
Ortostática, hipotensión, idiopática, 327, 463
neuropatía periférica con, 463-464
simpatotónica, 463
síncope e, 323, 326-327
taquicardia, síndrome postural, 463
Ortostático, temblor, 81*c*
primario, 105
Oscilante, marcha, 103
Oscilatoria, fase, del ciclo de la marcha, 100, 101*f*
Oscilopsia, 220, 237
Osificación de ligamento longitudinal posterior, 1077
Osler-Rendu-Weber, enfermedad, 607, 872-873
Osteítis deformante, 1077
Osteoartritis, dolor de extremidades, 188
lumbalgia con, 180
Osteoartropatía y lumbalgia, 180
Osteocondromas y compresión de médula espinal, 1083
Osteoesclerótico, mieloma, polineuropatía y, 1145
Osteomalacia, 1237-1238
Osteomas osteoides y lumbalgia, 179
Osteomielitis, lumbalgia y, 181
raquídea, tuberculosa, 1061, 1062*f*
Osteoporosis postraumática, 189
Otalgia, 164
Otítica, hidrocefalia, 538
Otoesclerosis familiar, 254*c*
Otolítica, membrana, 246
Oxacilina en meningitis, 599*c*
Oxacepam, 1023
Oxcarbacepina en convulsiones, 295
Oxicefalia, 853
Oxicodona contra el dolor, 124*c*
Oxidación beta, defectos, 1234-1235
Oxihemoglobina en líquido cerebroespinal, 13
Oxitocina, 482

P

p53, gen, 549
Paciente, estudio, 3-10, 4*f*, 4*c*, 5*c*
anamnesis, 4-5
comatoso, 8
deficiencias del método clínico, 9-10
diagnóstico por métodos de laboratorio, 9
estudio médico general y, 8-9
examen neurológico, 5-6
importancia de conocimientos neuroanatómicos y neurofisiológicos, 9
lactantes y niños de corta edad, 8
pacientes con síntomas neurológicos, 6-8
bipedación y marcha, 7-8
evaluación de funciones corticales superiores, 6
pruebas, motoras y, 7
pares craneales, 6-7
reflejas y, 7
sensitivas y, 7
pacientes psiquiátricos, 8
pacientes sin síntomas neurológicos, 8, 8*c*
terapéutica en neurología y, 10
Paclitaxel, intoxicación, 1040, 1133
Paget, enfermedad, de la columna, 1077, 1078
Palabra-ceguera pura, 418*c*, 422
Palabra-sordera pura, 253, 409-410, 418*c*, 421
Palabras, sordera, congénita, 508, 510-511
lesiones del lóbulo temporal, 398
pura, 253, 409-410
Paladar hendido, 509-510
Palatina, parálisis, 1031
Palatino, temblor, 81*c*, 85-86, 239
Paleocerebelo, 71
Paleoespinotalámica, vía, 115, 116
Palilalia, 417
Palinopsia, 220
Palpebral, retracción de párpados superiores, 240-241
Paludismo, 625
vasculitis inflamatoria, 730
Pancoast, tumor, 188
Pancreático, encefalopatía de origen, 980
Pancreáticos, trastornos, y lumbalgia, 182
PANDAS, 1296
Pandisautonomía pura, 462-463, 1130
Panencefalitis por rubeola progresiva, 651
Panhipopituitarismo, 486
Pánico, ataques, 438, 1292-1295
Pantoténico, ácido, deficiencia, 996
Papez, circuito, 442
Papiledema, 211-213, 212*f*, 214*c*
Papilitis, 213-215, 214*f*, 214*c*
Papilomas del plexo coroideo, 568
Paquigiria, 853
Paquimeningitis, 543-544, 1057
Paracaídas, respuesta en, 505
Paradójica, embolia, 701
miotonía, 1194
respiración, 475
Parafisis, 571
Paragangliomas, 574
Parálisis, 39-54. *Véanse también trastornos y perfiles específicos*
agitante. *Véase* Parkinson, enfermedad
aguda con perturbación variable de funciones sensitiva y autónoma, 1117, 1121-1130
ascendente, 1197

bibraquial, 1114
ciliar, 1031
cruzada, 1053
definición, 39
enfermedad de nervios periféricos, 1114
evaluación, 1193
flácida, 879*c*, 879-880
garrapatas, 1034
generalizada, 1197
grupos musculares aislados, 52
lesiones, del lóbulo parietal y, 47-48
de motoneurona inferior, 41
de motoneurona superior, 45-47
muscular sin relación con cambios visibles en nervio o músculo, 53
músculo o grupo muscular solos, 1197
origen histérico, 52-53, 1298
palatina, 1031
perfiles, 50-53
periódica. *Véase* Periódica, parálisis
sensorimotora. *Véase* Sensorimotora, parálisis neuropática subaguda
sin cambios visibles en nervios o músculos, 53
sueño y, 342, 348-349
Paralítica, demencia, 616
Paralítico, estrabismo, 229
Paramediana, formación reticular pontina, 223
Paramediano, sistema, 115
Paramioclono múltiple, 87
Paramiotonía congénita, 1266*c*, 1268-1270
Paranasales, senos, enfermedad de, infecciosa, cefalea por, 145, 146
neuropatía óptica y, 215
Paraneoplásicos, trastornos, 562*f*, 582-588, 583*c*
corea, 583*c*
degeneración, cerebelosa, 583*c*, 583-584, 584*f*
retiniana, 583*c*
encefalomielitis, 583*c*, 585*f*, 585-586
mielopatía necrosante y neuronopatía motora, 586
neuronopatía sensitiva, 583*c*, 586
neuropatía óptica, 583*c*, 587
polineuropatía, 1131-1132
retinopatía, 587
síndrome, hombre rígido, 583*c*, 587
miasténico de Lambert-Eaton, 583*c*, 587
opsoclono-mioclono-ataxia, 583*c*, 584-585
Paranoia, 1328-1330
en enfermedad de Alzheimer, 900
Paranoide, esquizofrenia, 1321-1322
personalidad, 1302*c*
Paranoides-delirantes, psicosis, convulsiones y, 278
Paraparesia, 1114
espástica tropical, 1059
múltiple, diferenciación de esclerosis, 786
espinal, subaguda o crónica, 1072-1084
Paraplejía, 50, 51-52
aguda, 51
espástica, formas hereditarias, 947-948, 948*c*
flexión y, 1052
infantil, 876-877, 877*f*
parálisis simpática y parasimpática, 465
subaguda, 51
transitoria después de traumatismo craneoencefálico, 754, 756
Paraproteinemia y polineuropatía, 1144
Parasimpático, sistema nervioso, anatomía, 452-453, 454*f*
regulación por hipotálamo, 457
Parasitarias, infecciones, mielitis por, 1059, 1061-1062
músculo, 1203
Parasomnias, 341-343
Paratiroideos, adenomas, 1237-1238
Paratonía, 63, 359
Parciales, convulsiones, 272, 275*c*, 275-279
complejas, 277-279, 279*f*
lóbulo frontal, 275-276
sensitivas, 276-277
Parénquima, hemorragia en, 755*c*
Paresia, 41
definición, 39
general, 616
Parestesias, 134
definición, 118*c*
enfermedad de nervios periféricos, 1114-1115
fibromialgia, 436
Parietales, lóbulos, abscesos, 608
características anatómicas y fisiológicas, 399-400
lesiones, efectos clínicos, 400-404
pérdida sensitiva por, 142
perturbaciones motoras por, 47-48
Parinaud, síndrome, 225, 227, 570, 681*c*
Parkin, gen, 915, 920*c*, 921
Parkinson, enfermedad, 61, 915-925, 916*c*
aspectos patológicos y patogénicos, 919*f*, 919-921, 920*f*
cuadro clínico, 916-918, 918*c*
diagnóstico, 918-919
formas genéticas, 915, 916*c*
movimientos oculares, 225
MPTP en, 58, 85
parálisis de la mirada vertical, 227
perturbaciones del sueño, 341
tratamiento, 921*c*, 921-924
quirúrgico, 924-925
Parkinson guamaniano-demencia-ALS, complejo, 914
Parkinsoniana, marcha, 102*c*, 104
Parkinsoniano, temblor, 81*c*, 83
fisiopatología, 85
Parkinsonianos, síndromes, fenotiacinas, 1024-1025
metabolicopatías hereditarias, 830-834
Parosmia, 198-199
Parotiditis, meningitis por, 633
Paroxística, ataxia, 937
distonía nocturna, 342
hemicrania crónica, 156
Paroxísticos, trastornos cinesígenos, 65
discinesia, 68
Parpadeo, respuestas, pruebas de conducción nerviosa, 1100
Párpados, trastornos, 239-241
Parry-Romberg, síndrome, 1183-1184
Parsonage-Turner, síndrome, 1163, 1165-1166
Partington, síndrome, 515, 888
Parto, lesiones del plexo lumbosacro durante, 1170
Pasiva-agresiva, personalidad, 1302*c*
Pasiva-dependiente, personalidad, 1302*c*
Patau, síndrome, 864
Pato, vacuna con embrión de, 641
Patológico, despertar, 90
diagnóstico, 3
Patológicos, risa/llanto, 445*c*, 445-446, 450
Patrick, prueba, 171
Patrón, teoría del dolor, 111
Patrón visual, desplazamiento, potenciales evocados, 30*f*, 30-31
Pavor nocturno, 342
Peces, intoxicación. *Véase* Ciguatera
Pediátricos, pacientes. *Véase* Adolescentes; Niños; Lactantes; Neonatos
Pelagra, 990-991
Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad, 810, 815
Pélvicos, nervios, plexos, infiltración carcinomatosa, lumbalgia, 182
Pemolina, esclerosis múltiple, 789
narcolepsia, 348
trastorno de déficit de atención-hiperactividad, 512
Pendred, síndrome, sordera y, 255*c*
Pendular, nistagmo, 237, 238
Pene, erección, 470-471, 471*f*
evaluación, 461

Penicilamina en intoxicación por plomo, 1035
Penicilina en enfermedad de Lyme, 620
Penicilina G, abscesos cerebrales, 609
meningitis, 599*c*
neurosífilis, 618
Pentobarbital, abstinencia de barbitúricos, 1022
convulsiones, 297*c*, 298
Pequeño mal, crisis, 272, 274
Perceptivas, perturbaciones en estados confusionales agudos, 357
Percusión, miotonía, 1194
Perfusión, imágenes por, 20
Pergolida en enfermedad de Parkinson, 922
Perhexilina, maleato, neuropatía periférica por, 1133
Periarteritis nodosa, 732
diferenciación de esclerosis múltiple, 786
Periférica, neuropatía, amiloide, primaria (no familiar), 1146-1147
atáxica, crónica, 1141-1142
autónoma, idiopática, 1142
deficiencias nutricionales que causan, 1130-1131
enfermedades mitocondriásicas, 1121*c*
esclerosis múltiple junto con, 783
estudios del enfermo, 1116-1117
hipotensión ortostática secundaria, 463-464
isquemia crítica de extremidad, 1139-1140
pacientes de HIV/sida, 644, 646
patrones topográficos y clínicos, 1116-1117, 1118*c*-1121*c*
síndrome de Wernicke-Korsakoff, 986
tóxica, subaguda, 1132-1134
vasculítica, aislada, 1139
Periféricos, nervios, dolor, 121
enfermedades. *Véase* Nervios periféricos, enfermedades
hiperexcitabilidad, 1277-1278
síndromes sensitivos que afectan, 138-139
múltiples nervios, 138-139, 139*c*
un nervio solo, 138
Perilinfa, 247*f*
Perimesencefálica, hemorragia, 720
Perimetría, 33
Perimiositis, 1241*c*
Perineuritis, sensitiva, 1142
Periódica, distonía, 68
hipertermia, 487
parálisis, 1271-1272
hiperpotasémica, 1266*c*, 1268-1270
hipopotasémica, 1266*c*, 1270-1271, 1272
normopotasémica, 1268
tirotoxicosis con, 1272
Periódico, alternante, nistagmo, 239
Periódico (equivalente de migraña), síndrome, 151
Periódicos, movimientos, de las piernas durante el sueño, 339
Periventricular, leucomalacia, 875
Perniciosa, anemia, 992
Peronea, atrofia muscular, 1152, 1154-1155
Peroneo común, neuropatía, 1171
Persistente, estado vegetativo, 304-305, 371
Personalidad, alteraciones, lesiones de lóbulos frontales, 394-395
cambios vinculados con el envejecimiento, 521
desarrollo, 504
enfermedad de Alzheimer, 900
trastornos, 1291-1292, 1302*c*, 1302-1303
epiléptica, 279
lesiones, hipotalámicas, 488
lóbulo frontal, 394, 445, 448
Pesadillas, 342-343
Peso, síndromes hipotalámicos vinculados con alteraciones de, 486-487
Pfeiffer, síndrome, 856
Phalen, signo, 138, 1168
Pial, superficie, trastornos de, 858
Picaduras, 1033-1034
venenosas, 1033-1034, 1280-1281
Pick, enfermedad, 906-907
Pickwick, síndrome, 345-346
Pie, cavo, ataxia de Friedreich, 933
polineuropatía, 1154
péndulo, 1197
zambo congénito, 1245
Piel, dolor en, 119
Pierna, monoplejía, 50
Piernas, movimientos periódicos durante el sueño, 339
Pierre Robin, síndrome, 858
Pies ardorosos, síndrome, 1151, 1151*c*
Pigmentos en líquido cefalorraquídeo, 13
Pildorero, temblor de, 83
Pimocida en síndrome de de la Tourette, 96
Pindolol en síncope, 331
Pineal, glándula, 482-483
Pinealomas, 569
Pineoblastomas, 569-570
Pineocitomas, 569-570
Ping-pong, mirada en, 239
Piracinamida en meningitis, 612
Piramidal, vía o fascículo, 41, 42*f*, 43*f*, *Véase también* Motoras, neuronas (motoneuronas), superiores
Piridostigmina, crisis miasténica, 1259
miastenia grave, 1256, 1256*c*
Piridoxina, aminoacidopatía dependiente de, en neonatos, 801
deficiencia, 996
enfermedades neurológicas hereditarias que reaccionan a, 1000*c*
intoxicación por, 996, 1133
meningitis, 612
neuropatía periférica por, 1134
polineuropatía porfírica, 1129
Pirimetamina en toxoplasmosis, 624
Placa terminal, espigas, en electromiografía, 1102
potenciales, 1093f, 1093-1094
miastenia grave, 1254
Placas, en esclerosis múltiple, 772
seniles (neuríticas), 901, 902
Placas amarillas, 763
Placidez, 448-449
Plagiocefalia, 853
Plaguicidas, intoxicación, 1037-1038
Plano temporal en dislexia congénita, 416
Plantas, intoxicación por, 1032-1033
Plasma, intercambio (plasmaféresis), esclerosis múltiple, 789
miastenia grave, 1257-1258
síndrome de Guillain-Barré, 1126-1127
trastornos paraneoplásicos, 584, 585, 586
Plataforma, ondas en, 531
Platibasia, diferenciación con esclerosis múltiple, 786-787
mielopatía y, 1078
Platino, intoxicación, 1038
neuropatía periférica por, 1132
Plectina, deficiencia, 1260*c*
Plejías, definición, 39
Pléjica, marcha, 102*c*, 104
Pleocitosis en meningitis bacteriana, 597
Pleurodinia, 1203, 1281
Plexitis por herpes zoster, 1166
Plexopatía, 1117, 1121*c*, 1163-1166
braquial, 1163-1166, 1164*f*
heredofamiliar, 1166
recurrente, hereditaria, 1157
Plomo, intoxicación, 1034-1036, 1132
tubería, rigidez en, 63
POEMS, síndrome, 1145
Poiquiloderma congénito, 858
Poiquilotermia, 487
Poliarteritis nodosa, 732, 1137-1138
Policitemia verdadera, accidente cerebrovascular como complicación, 737
Polifásicos, potenciales, en electromiografía, 1102

Poliglucosanos, enfermedad de cuerpos de, adulto, 914-915
a finales de la niñez y en la adolescencia, 828
Polimialgia reumática, 189, 731, 1281
Polimioclono, 174
familiar, 827-830
hereditario, 938
Polimiopatía, congénita, 1246*c*, 1246-1249
necrosante con mioglobinuria, 1238-1239, 1240*c*
Polimiositis, 1202-1209
con conjuntivopatías, 1205
eosinófila, 1210
formas infecciosas, 1202-1203
idiopática, 1204-1209
cambios patológicos, 1206-1207
carcinoma con, 1205-1206
causas y patogenia, 1207
datos de estudios de laboratorio, 1206
diagnóstico, 1207-1208
pronóstico, 1208-1209
tratamiento, 1208
Polineuritis leprosa, 1150*f*, 1150-1151
Polineuropatía, 138-139, 139*c*, 1117
acromegalia y gigantismo, 1159
alcohólico-nutricional, 1150
autónoma aguda, 1130
crónica, problemas en diagnóstico, 1161-1163, 1162*c*
deficiencia de la función motora, 1113
degeneración cerebelosa, 1157
diftérica, 1128-1129
disautónoma, 462-463
distal, 1134-1135
enfermedad crítica, 1128
enfermedades críticas, 475
hereditaria, predominio sensitivo, 1156-1157
tipo autónomo sensorimotor, 1152, 1154-1156
trastornos metabólicos, 1157-1161
hipotiroidismo, 1151
lepromatosa, 1150
nutricional, 988-990
paraneoplásica, 1131-1132
paraplejía espástica, 1157
porfírica, 1129
recurrente o recidivante, problemas diagnósticos, 1163
sensitiva. *Véase* Neuropatía, sensitiva
sensorimotora crónica, 1120*c*-1121*c*
temblor, 81*c*, 82
tóxica aguda, 1129-1130
urémica, 1128, 1149-1150
Poliodistrofia progresiva, 89
Poliomielitis, 648-650, 1057, 1058
cambios patológicos, 649
causas y aspectos epidemiológicos, 648
correlaciones clinicopatológicas, 649
diferente de la secundaria a virus poliomielítico, 650, 650*f*
manifestaciones clínicas, 648-649
paralítica, 648-649
prevención, 649
pronóstico, 649-650
tratamiento, 649
Poliopía, 220
Polirradiculitis en enfermos de HIV/sida, 656
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 1147-1149
Polirradiculopatía, 139, 1116
con infiltración meníngea o sin ella, 1143
Pompe, enfermedad, 1230-1232, 1231*c*-1232*c*
Ponderal, pérdida, en hipertensión intracraneal, 540
Pontina, hemorragia, 714
Pontinas, alucinaciones auditivas, 252, 398
parálisis de la mirada, 236-237
Pontocerebelo, 71
Pontocerebelosa, hipoplasia, 879
Porencefalia, 852
Porfiria, 1154*c*
Porfírica, polineuropatía, 1129
Poriomanía, 278
Portosistémica, encefalopatía, 967-969
Posanóxico, mioclono, 89, 963
Poscentral, circunvolución, 399
Posconcusivo, síndrome, 764, 765
Poshemipléjica, atetosis, 65
Posherpética, neuralgia, 162*c*, 163, 643-644
Poshipóxicos, síndromes, 962
Posicional benigno, vértigo, 261-263, 262*f*, 264*f*
Posinfarto, epilepsia, 738
Positrónica, tomografía de emisión, encéfalo y columna, 23
Posoperatoria, confusión, 363-364, 710-711
Posparto, psicosis, 1330
Pospolio, síndrome, 943
Posprandial, hipotensión y síncope, 326
Posterior, columna, síndrome, 140*f*, 141
comisura, 224-225
leucoencefalopatía, 1040
ligamento longitudinal, osificación, 1077
lóbulo, del cerebelo, 71
Posteriores, columnas, 131-133
Postraumática, cefalea, 158
epilepsia, 762
Postraumático, trastorno de estrés, 438, 439
Postural, hipotensión. *Véase* Ortostática, hipotensión
lumbalgia, 182
síndrome de taquicardia ortostática, 327, 463
temblor. *Véase* Temblores posturales (de acción)
Posturas, comatosos, 314-315
enfermedades degenerativas caracterizadas por anormalidades de, 915-931
tensión arterial y, 459, 460*c*
Posvírico, síndrome de fatiga, 435-436
Potasio, conducto, enfermedades de, 286*c*, 1266*c*, 1273
músculo y, 1096
Potenciales evocados, 29-33, 30*c*
auditivos, de tallo cerebral, 31*f*, 31-32
episodios endógenos, 32-33
esclerosis múltiple, 784-785
somatosensitiva, 32, 33*f*
visual, 30*f*, 30-31
Pott, enfermedad, 1061, 1062*f*
Pracicuantel, cisticercosis, 627
esquistosomiosis, 627
Prader-Willi, síndrome, 487, 864
a finales de niñez y en adolescencia, 826
Pramipexol, en enfermedad de Parkinson, 922
síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de piernas durante el sueño, 339
Precoz, lectura/cálculo, 511
pubertad, 486
Prednisolona en miastenia grave, 1257
Prednisona, cefalea, 159
enfermedad de Addison, 489
esclerosis múltiple, 787
hipertensión intracraneal, 540
miastenia grave, 1257
polimialgia reumática, 189
polimiositis y dermatomiositis, 1208
polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 1148
sarcoidosis, 614
síndrome miasténico de Lambert-Eaton, 1261
triquinosis, 626, 1202
Preeclampsia, 466
Prefrontal, corteza, 390, 392
regulación de función visceral, 457
Premenstrual, cefalea, 145
Premotora, corteza, 43-44, 389, 392
Premotoras, neuronas, 224
Prenatal, desarrollo, 493-495, 494*f*-496*f*
Prepuesto, núcleo, 73
Presenilina 1, 902

Presión, cono de, 551-552
parálisis por, 349
Presión profunda, valoración por, 136
Pretibial, síndrome, 1282-1283
Priapismo, 471
Primaria, afasia progresiva, 908
esclerosis lateral, 940-941
insuficiencia autónoma, 463
Primidona, convulsiones, 292*c*, 295
temblor esencial, 82
Primitivo, neuroectodermo, tumores, 568
Priones, enfermedades por, 653-656. *Véanse también* Creutzfeldt-Jakob, enfermedad; *otras enfermedades específicas*
Procainamida, distrofia muscular, 1226
miotonía congénita, 1267
Procarbacina, intoxicación, 1040
Procedimientos, memoria de, 376, 377*c*
Pródromo de convulsiones, 273
Profundo, dolor, 119
Progabida en convulsiones, 295-296
Progresiva, atrofia muscular, 940
leucoencefalopatía multifocal, 632, 651-652, 652*f*
oftalmoplejía externa, 843
parálisis bulbar, 940
parálisis supranuclear, 225, 926-928
marcha en, 105
parálisis de la mirada vertical en, 227
signos clínicos, 926-928
tratamiento, 928
poliodistrofia, 89
Prolactina, hormona liberadora, 481-482
sérica, convulsiones y, 284
Prometacina en migraña, 154
Propioceptivo, sentido, evaluación, 136
Propioceptores, 129
Propiónica, acidemia, en neonatos, 802
Propofol, convulsiones, 292*c*, 297*c*
intoxicación por, 1042
Propoxifeno en síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de piernas durante el sueño, 339
Propranolol, ataques de pánico, 1295
profilaxis de migraña, 155
síncope, 331
temblor esencial, 82
Propulsión y marcha, 100
Prosodia, 416-417
Prosopagnosia, 219, 406, 407
Proteínas, agregación, 896
en líquido cerebroespinal, 14*c*, 14-15
Proteinocalórica, desnutrición, 999-1001
Protopático, sistema, 111
Protozoos, enfermedades por, 623-625
Protriptilina en narcolepsia, 348
Proyectiles, lesiones de la cabeza, 761-762
Prurito, 131
Psamoma, cuerpos de, 559
Psicógenas, convulsiones, 273-274
Psicológicas, perturbaciones y alteraciones del sueño por, 339
Psicometría, 33
Psicomotor, retardo, 359
Psicomotora, actividad menor, estados confusionales agudos relacionados con, 360-361, 361*c*
astenia, 552
tríada, 278
Psicomotoras, convulsiones, 277-279, 279*f*
Psicopatía, 1291
Psicosensorimotora, regresión en lactantes, 805
Psicosis, 1308-1316. *Véanse también* Maniacodepresiva, enfermedad; Esquizofrenia
corticoesteroides, 978
endocrinas, 1330-1331
enfermedad de Parkinson, 924
metabolicopatías adquiridas manifestadas por esquizofrenia como cuadro inicial, 977-980
puerperal (posparto), 1330
trazos EEG, 29
Psicoterapia contra la depresión, 1315-1316
Psilocibina, 1029
Psiquiátrico, mareo, 258
Psiquiátricos, trastornos, 1285-1332. *Véase también trastornos específicos*
cefalea con, 158
con convulsiones, 278-279
dolor que surge con, 122
estudio del paciente, 8
fatiga y lasitud como síntomas de, 434
lumbalgia relacionada, 182-183
neurótico. *Véanse* Neurosis; *trastornos específicos*
perturbaciones del sueño por, 339-340
psicóticos. *Véanse* Psicosis; *trastornos específicos*
traumatismo craneoencefálico y, 764-765
Ptosis, 240, 1195
bilateral, 240
Pubertad, 496
temprana, 486
Puerperales, psicosis, 1330
Puesta del sol, 303
Pugilística, demencia, 763-764, 906
Pulmonar, carcinoma de células de avena, degeneración retiniana relacionada con, 211
edema neurógeno, 488
Pulmonares, venas, émbolos cerebrales transportados por, 701
Punta de la lengua, fenómeno, 520
Pupila(s), 241-244
de Adie, 243, 465
alteraciones, 241-244
de Argyll-Robertson. *Véase* Argyll-Robertson, pupilas
comatoso, 313
contracciones, 243
microftalmía con opacidades corneales, pupilas excéntricas, espasticidad, y retardo mental profundo, 857
reflejo fotomotor pupilar y, 241, 241*f*
signo pupilar de Marcus-Gunn, 242, 1184
Pupilar, defecto, aferente, 206
desnervación, evaluación, 460*c*, 461
reflejo fotomotor, 241, 241*f*
Pupiloconstrictoras, fibras, 241
Pupilodilatadoras, fibras, 241
Pura, hemiplejía motora, 682
Purkinje, células, 72, 74
Puro, accidente sensitivo, 682
mutismo de palabra, 418*c*, 419, 422
Púrpura, encefálica, 727
trombocitopénica trombótica, 736
Putamen, hemorragia en, 713
Pyle, síndrome, 1159

Q

Q, fiebre, 623
meningitis vinculada con, 633
QSART, 461
QT largo, síndrome de, 328
Queckenstedt, prueba, 13
Quemaduras, encefalopatía relacionada con, 971
Queratitis intersticial no sifilítica, 265
Quetiapina en esquizofrenia, 1327, 1328*c*
Química, meningitis, 634
Quinidina, sulfato, en miotonía congénita, 1267
Quinina en distrofia muscular, 1226
Quinto par craneal. *Véase* Trigémino, nervio
Quinupristana-dalfopristana en meningitis, 599*c*
Quistes, aracnoideos, 571
coloides de tercer ventrículo, 571, 571*f*
congénitos, 860
dermoides, 570, 582, 582*f*
epidermoides, 570
supraselares, 573-574
de Tarlov, 179

R

Rabdomiólisis con mioglobinuria, 1238-1239
Rabdomiosarcoma en músculo, 1282
Rabia, 1058-1059
encefalitis por, 637, 640-641
encefalomielitis posvacunal y, 792
Radiación, daño del nervio óptico por, 216
lesión, encefálica por, 587*f*, 587-588
de médula espinal, 1055-1056
Radial, nervio, 1167
Radicular, dolor en dorso, 169-170
Radicular-medular, síndrome, 1081-1082
Radiculopatía, 139, 1116
caudal, espondilótica, 179-183
diabética, 1135
Radioterapia, en linfomas, 562
neuropatía braquial después de, 1166
tumores cerebrales. *Véanse tumores específicos*
Raeder, síndrome paratrigeminiano, 156, 162*c*
Ramsay Hunt, síndrome, 642, 1183
Rápidos, movimientos oculares, sueño, 334-336, 335*f*-336*f*
Rapsina, deficiencia, 1260*c*
Raquídea, cefalea después de punción, 159
Raquídeo, conducto, 168
Raquisquisis, 859*f*, 859-861
Rasmussen, encefalitis, 653
Rathke, bolsa, 573-574
Rayas blancas de Moore, 205, 220
Raymond-Foville, síndrome, 681*c*
Raynaud, enfermedad, 465
fenómeno, 189, 465
síndrome, 465
Rayo, lesiones de médula espinal por, 1057
Reavivamiento, fenómeno, 281
Rebote, nistagmo, 238
Recíproca, inhibición, 40
Reclutamiento, sordera, 250
Recurrente, declaración, 417
inhibición, 40
nervio laríngeo, parálisis, 1186
Referido (irradiado), dolor, 119
en dorso, 169
Refleja, distrofia simpática, 121-122, 189, 1172
de cara, 165
epilepsia, 280-281
Reflejo, blefaroespasmo, 93
Reflejos, acústico-estapédico, 251
antigravitatorio, 100
de Bezold-Jarisch, 325
carrillo, deficiencias, 78
cercano, 222
después de lesión espinal, 1051-1053
enderezamiento, 100
flexión espinal nociceptivo, 47
fotomotor pupilar, 241, 241*f*
masa, 465
miotático, fásico, 47
tónico, 47
parpadeo, como prueba de conducción nerviosa, 1100
propagación (irradiación), 47
pruebas, 7
rotuliano, 40, 40*f*, 1052
tendinoso, 47
cambios por envejecimiento, 519
en enfermedad de nervios periféricos, 1114
rotuliano, 40, 40*f*
tendón de Aquiles, 176, 1052
vestibuloocular, 223
Refsum, enfermedad, 211, 1154*c*, 1157-1158
a finales de la niñez y en la adolescencia, 826
sordera, 255*c*
Regionales, signos, con tumores encefálicos, 553
Rehabilitación en infarto tromboembólico y ataques isquémicos transitorios, 699-700
Reiter, síndrome, 204
Renal, trasplante, complicaciones, 971
Renpenning, síndrome, 515, 888
Renshaw, células, 40-41
Repetitiva, estimulación de nervio motor, 1101, 1101*f*
Reposo, temblor de, 83
aspectos fisiopatológicos, 85
Resonancia magnética, imagen, artefactos, 19
cráneo y columna, 18-21, 19*c*, 20*f*-22*f*
durante el embarazo, 19
en epilepsia, 284
realce con gadolinio, 19
tecnología, 19-20
Respiración, 471-475
alternante, 475
apnéustica, en comatosos, 315
de Biot, en comatosos, 315
características aberrantes, 474-475. *Véase también características específicas o tipos*
comatosos, 315
control voluntario, 473
influencias aferentes, 473-474
mecanismos motores centrales, 472*f*, 472-475
tensión arterial y, 459, 460*c*
trastornos ventilatorios por enfermedades neurológicas, 475
Respiratorios, músculos, debilidad, 1196
Reticuloespinal, vía (tracto), 45
Retina, 205, 206*f*
anormalidades, 207-211
arteria central, 207
oclusión, 209, 209*f*, 210*f*
degeneraciones, 211
hemorragias, 208-209
manchas cereza en, y enfermedad de Tay-Sachs, 807, 807*f*
vasos de. *Véanse también* Retina, arteria central; Retina, vena
cambios, 208
vena, trombosis, 210, 210*f*
Retiniana, degeneración paraneoplásica, 583*c*
migraña, 151
Retinianas, enfermedades, con hipoacusia hereditaria, 951
Retiniano, desprendimiento, 205
Retinitis pigmentosa, 211, 950
Retinoblastomas, 567
Retinopatía, degenerativa, 211
diabética, 211
hipertensiva, 728
paraneoplásica, 587
serosa, 210
Retrobulbar, neuritis, 213-215, 214*f*, 214*c*
en esclerosis múltiple, 777-778
Retrocolis, 91
Retrógrada, amnesia, 357, 376
con concusión, 751
síndrome de Wernicke-Korsakoff, 985
Retrolental, fibrodisplasia, 857
Retrovírica, infección. *Véase* HIV/sida, infección por
Rett, síndrome, 95, 824, 865, 888
Reumática, arteritis, 735
Reumatoide, artritis, 1077
dolor de extremidades, 188-189
neuropatía periférica, 1139
espondilitis, 180-181, 1076-1077
Revascularización quirúrgica en infarto aterotrombótico y ataques isquémicos transitorios, 695
Reversible, leucoencefalopatía posterior, 1040*c*
Reye (Reye-Johnson), síndrome, 792, 969
Rianodina, receptor, 1246*c*, 1247, 1272
Riboflavina, deficiencia, 996-997
Ribot, ley, 371
Richner-Hanhard, enfermedad. *Véase* Tirosinemia hereditaria (oculocutánea)
Rifampicina en meningitis, 599*c*

Rígida, columna, síndrome, 1194, 1224-1225, 1225*c*
disartria, 427
Rigidez, 63
en tubo de plomo, 63
Rígido, síndrome de lactante, 1279
síndrome del hombre, 238, 1067, 1105, 1199, 1279
paraneoplásico, 583*c*, 587
Riley-Day, síndrome, 123, 200, 464, 1159-1160
Rinne, prueba, 249
Riquetsiosis, 623
Risa, patológica (forzada; seudobulbar; espasmódica), 445*c*, 445-446, 450
sardónica, 1030
Risa y llanto forzados, 445*c*, 445-446, 450
Risperidona en esquizofrenia, 1327, 1328*c*
Ritmias, 886
Rizatriptán en migraña, 154
Rocosas, Montañas, fiebre maculada, 623
Rochon-Duvigneau, síndrome, 580*c*
Rojo cereza, mancha-mioclono, síndrome, 88, 829
Rolándica, epilepsia, 279
Romberg, signo, 77, 136
espondilosis cervical, 1074
neurosífilis, 617
trastornos de la marcha, 102, 103
Ropinirol en enfermedad de Parkinson, 922
Ross, síndrome, 465
Rothmund-Thompson, síndrome, 858
Rotulianos (patelares), reflejos, 40, 40*f*
con lesión medular, 1052
Roussy-Lévy, síndrome, 1157
Rubeola, 632
congénita, 881
panencefalitis por, progresiva, 651
Rubinstein-Taybi, síndrome, 858
Rúbrico, temblor, 76, 81*c*, 83-84
distónico, 84
genioespasmo y, 84
ortostático primario, 84
Rueda dentada, fenómeno, 63, 83, 916
Russell-Silver, síndrome, 857

S

Sacádicos, movimientos, 223
Sacadomanía, 239
Sacudimiento, miopatía, 1279-1280
Saculares, aneurismas, rotos. *Véase* Subaracnoidea, hemorragia, espontánea (aneurisma sacular roto)
Saethre-Chotzen, síndrome, 856
Salto, movimientos de, 37
San Vito, danza. *Véase* Sydenham, corea de
Sandhoff, enfermedad, 806*c*, 807
Sanfilippo, enfermedad, en niños, 822*c*, 823
Sarampión, encefalitis por, subagudo, con inmunosupresión, 651
Sarcoglucanopatía, 1219-1220
Sarcoide, mielitis, 1060
miopatía, 1211
Sarcoidosis, 612-614, 613*f*, 613*c*
neuropatía periférica, 1140
Sarcomas del encéfalo, 566
Sarcopenia, 523-524
Satayoshi, síndrome, 1199, 1277
Scarpa, ganglio, 246
Scheibe, defecto, 256
Schilder, enfermedad, 782*f*, 782-783, 815
Schindler, enfermedad, 806*c*
Schmorl, nódulos, 177
Schneider, síndrome, 1051, 1053
Schwabach, prueba, 249
Schwannomas vestibulares, 572f, 572-573
Schwannomatosis, familiar, 871
Schwartz-Jampel, síndrome, 1280
Sebáceo, adenoma, 121, 121*f*
síndrome de nevo lineal, 858
Seckel, enanismo con cabeza de pájaro, 857
Seco, síndrome. *Véase* Sjögren, síndrome
Secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome, 485, 971-972
Sedantes-hipnóticos, fármacos, 1021-1024. *Véanse también fármacos específicos y tipos de fármacos*
Segawa, enfermedad, 67, 930-931
Segmentaria, desmielinización, 1111-1112, 1112*f*
Segmentario, mioclono, 89
Seguimiento con la mirada, 223
Semántica, demencia, 372, 908
memoria, 376, 377*c*
Senectud, 519. *Véase también* Envejecimiento; Ancianos (adultos mayores)
Senil, corea, 64
marcha, 102*c*, 106-107, 107*f*
temblor, 81*c*, 81-82, 82*f*
fisiopatología, 85
tratamiento, 82-83
Seniles, placas, 901, 902
Seno enfermo, síndrome, 327-328
Sensación, 129*f*, 129-142. *Véase también* Dolor
envejecimiento y, 134-135
examen. *Véase* Sensitivas, pruebas
piel, 130-131
teoría de la especificidad, 130
terminología, 135
vías sensitivas y, 131-133, 132*f*, 134*f*
Sensibilización, 117
Sensitiva, ganglionopatía, 1128, 1131-1132
idiopática, 1141-1142
neuritis migratoria, 1142
neuronopatía, 1116-1117
paraneoplásica, 583*c*, 586
neuropatía aguda, 1128
pérdida, histérica, 1299
perineuritis, 1142
polineuropatía, benigna crónica del anciano, 1151, 1151*c*
crónica, 1143-1151
formas, adquiridas, 1144-1151
genéticas, 1151-1163, 1152*c*-1154*c*
hereditaria, mutilante, en adultos, 1156
mutilante, recesiva, de niños, 1156
paraproteinemia y, 1144
Sensitivas, crisis convulsivas, 276-277
funciones, desarrollo, 500-501
retraso, 506
enfermedad de nervios periféricos, 1114
pruebas, 7, 133-138, 134*c*
dolor con presión profunda, 136
percepción del dolor, 135-136
sensación, discriminatoria, 137-138
táctil, 135
sentido, propioceptivo, 136
térmico, 136
vibratorio, 136-137
Sensitivo espinal completo, síndrome, 140, 140*f*
Sensitivos, nervios, 131
paroxismos, 342
potenciales de acción nerviosa, 1099
síndromes, 138-142
afección en ganglios sensitivos, 139-140. *Véanse también* Ganglionopatía; Neuronopatía
afección en nervios periféricos, 138-139
múltiples, 138-139, 139*c*. *Véase también* Polineuropatía
únicos, 138
afección en raíces nerviosas, 139. *Véase también* Radiculopatía
corticales, 400-401
diagnóstico, 142
espinal, 140*f*, 140-141
lesiones, parietales, 142
talámicas, 141-142
tallo cerebral y, 141
sugestibilidad e histeria, 142

Sensorimotora, parálisis neuropática subaguda, 1130-1137
neuropatía, diabética, 1134-1137
por deficiencia nutricional, 1130-1131
neuropatías tóxicas subagudas, 1132-1134
polineuropatía paraneoplásica y ganglionopatía sensitiva, 1131-1132
polineuropatía, lipomas simétricos múltiples y, 1151
vía medular, síndrome, 1081
Sensorineural (neurosensorial), sordera, 248, 253-256
hereditaria, 253, 254*c*-255*c*, 256
Séptica, encefalopatía, 363, 971
tromboflebitis intracraneal, 605-606
Séptimo par. *Véase* Facial, nervio
Septoóptica, displasia, 857
Serológicas, pruebas en líquido cerebroespinal, 15
Serotonina, inhibidores selectivos de recaptación de, 1027
en depresión, 1314
Serotoninérgicas, neuronas, y sueño, 336
Serpiente, veneno de, toxinas, 1260*c*
Serrato mayor, nervio (de Bell), 1166
mononeuropatía, 1166-1167
Setas, intoxicación por, 1033
Seudobulbar, disartria, 426-427
estado afectivo, 445
parálisis, 1195
risa/llanto, 445*c*, 445-446, 450
Seudoconvulsiones, 281
Seudodemencia y depresión, 1312
Seudoesclerosis, 914
Seudo-Hurler, enfermedad, 806*c*, 808-809
Seudomiotonía, 1105, 1280
Seudoparálisis del sexto par, 233
Seudorradicular, dolor, 170
Seudotetania, 1277
Seudotumores, localizados, 571
orbitarios, 234-235
Seudovértigo, 258
Sexo, patrones de herencia ligados al, 797-798
Sexto par. *Véase* Abductor, nervio (motor ocular externo)
Sexual, actividad, y cefalea con, 160
desarrollo, 503-504
e hipotálamo, 482
función, alteraciones, 449, 470-471, 471*f*
Sexualidad alterada, 449
Shy-Drager, síndrome, 327, 463, 925
Siálico, ácido, enfermedad por depósito, 806*c*
Sialidosis, 806*c*
tipo 1, 88, 829
Sicard, signo, 176
Sida. *Véase* HIV/sida, infección por
complejo, demencial, 644-646, 645*f*
vinculado con, 644
Sífilis. *Véase* Neurosífilis
Sifilítica, meningomielitis, 1078
Silviana, epilepsia, 279
Silla turca vacía, síndrome, 577
Simpatectomía toracolumbar, 466
Simpática, apraxia, 49
crisis, 465-466
prueba de resistencia cutánea, 461
Simpático, sistema, regulación hipotalámica, 457
sistema nervioso, anatomía, 453, 453*f*, 455*f*, 455-456, 456*f*
insuficiencia primaria, y síncope, 326-327
Simple, esquizofrenia, 1321
Simulación, 1303-1304
anosmia y, 198
convulsiones y, 281
Simultanagnosia, 219, 406
Sin movimientos oculares rápidos, sueño, 334-336, 335*f*-336*f*
Sin reclutamiento, sordera, 250
Sinápticas, vesículas, escasez, 1260*c*
Síncope, 322-331
cardiaco, 323, 327-328
causa desconocida, 328
convulsivo, 322
diagnóstico diferencial, 328-329
diferenciación con convulsiones, 287
enfermedad cerebrovascular y, 328
examen en, 329-330
insuficiencia primaria del sistema nervioso simpático, 326-327
neurógeno, 324-326
deglución, 326
ejercicio, 325
micción, 326
neuralgia glosofaríngea, 325-326
neurocardiógeno, 324-325
seno carotídeo, 325
tos, 326
de Valsalva, 326
vasodepresor (vasovagal), 322, 323, 324
seno carotídeo, 323
signos clínicos, 322-323
tratamiento, 330-331
Sindactílicas-craneocerebrales, anormalidades, 856
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, 485, 971-972
Síndromes, 3, 4
Sindrómico, diagnóstico, 3
Sinucleína, 920
Sinucleína alfa, 916*c*, 920
Sinusal, cefalea, 145, 146
nodo, disfunción, 327-328
Siringobulbia, 1085
Siringomielia, 861, 1082, 1084-1087
aspectos históricos, 1084-1085
cuadro clínico, 1085-1086
diagnóstico, 1086-1087, 1087*f*
patogenia, 1086
Siringomiélico, síndrome, 140*f*, 140-141, 1082
Siringostomía en siringomielia, 1087
Sistema nervioso, desarrollo, 493-516
normal, 493*c*, 493-504, 494*c*
bases neuroanatómicas, 493-496
fisiológica y psicológica, 496-498
inteligencia, 501-502
lenguaje, 502-503
motor, 498, 499*c*, 502*c*, 500
personalidad y adaptación social, 504
sensitiva, 500-501
sexual, 503-504
retrasos y deficiencias, 505-516
desarrollo del habla y lenguaje, 506-511
desarrollo motor, 505-506
desarrollo sensitivo, 506
enuresis, 513
retardo psíquico, 513-516, 514*f*
sociopatía y neurosis, 513
trastornos de hiperactividad-falta de atención, 511-513
Sistémico, lupus eritematoso, manifestaciones neurológicas, 733
síndrome de respuesta inflamatoria, 1128
Sjögren, síndrome, mielopatía, 1066
polineuropatía sensitiva, 1141
sentido del gusto en, 200
Sjögren-Larssen, síndrome, 858, 949
Smith-Lemli-Opitz, síndrome, 857-858
Smith-Magenis, síndrome, 858
Sneddon, síndrome, accidente cerebrovascular como complicación, 736
Snellen, gráfica (cartelón), 203-204
Social, comportamiento, desarrollo, 504
perturbaciones, en estados confusionales agudos, 359
Sociopatía, 446, 513, 1291, 1302-1304
Sodio, benzoato, en hiperglucinemia, 802
conductos de, enfermedades, 286*c*, 1266*c*, 1268-1270
nitroprusiato, en encefalopatía hipertensora, 729
valproato, en temblor palatino, 86
convulsiones, 294-295
neuralgia del trigémino, 163

Sodio, pérdida, neurógena (cerebral), 485-486
Sol poniente, signo, 225, 534
Solutos en líquido cerebroespinal, 15-16
Somatosensitiva, corteza, 399
Somatosensitivas, crisis, 276
Somatosensitivos, potenciales evocados, 1100-1101
Somnolencia, 304
con bulimia, 488
después de lesión craneoencefálica, 754
diurna excesiva, 344-345
Somnolescentes, despertamientos, 341-342
Sonambulismo, 343
Soplos en oclusión de arteria carótida interna, 670, 700
Sordera, 248-249, 950-951
central, 248-249
conducción, 248
congénita, 507
cortical con lesiones del lóbulo temporal, 397
hereditaria, enfermedades de retina y, 951
enfermedades del sistema nervioso, 951
histérica, 256
neurosensorial (nerviosa), 248, 253-256
hereditaria, 253, 254*c*-255*c*, 256
oído medio, 253
palabras. *Véase* Palabras, sordera
progresiva, 950-951
reclutante y no reclutante, 250
Spielmeyer-Sjögren, enfermedad, 806*c*
Spillane, neuritis trigeminiana de, 165
Stargardt, enfermedad, 211, 950
Stevens-Johnson, síndrome, 204, 733
Stickler, síndrome, 254*c*
Stokes-Adams, lipotimias, 327
Strachan, síndrome, 216, 992
Strümpell-Lorrain, enfermedad, 947-948, 948*c*
Sturge-Weber, síndrome, 872
Subaguda, degeneración combinada, 992, 994, 1078
encefalopatía, espongiforme. *Véase* Creutzfeldt-Jakob, enfermedad
necrosante, 802, 814*c*, 843
endocarditis bacteriana, 608
embolia cerebral y, 735
panencefalitis esclerosante, 650-651
mioclono con, 89
trazos EEG en, 29
Subaórtica, estenosis, 328
Subaracnoidea, hemorragia, 755*c*
espontánea (aneurisma sacular roto), 716*f*, 716-722
aneurismas gigantes y, 722
aneurismas indemnes y, 722
cambios sistémicos vinculados con, 720
datos de laboratorio, 719*f*, 719, 720*f*
evolución y pronóstico, 720-721
síndromes clínicos, 717-719
tratamiento, 721-722
punción, cervical lateral, 11
Subaracnoideo, bloqueo raquídeo, 13
Subclavia, arteria, compresión, 186
Subcortical, demencia, 372-373
infarto, familiar, 707-708
Subdural, agudo, hematoma, 758
Subdural, derrame, en meningitis bacteriana, 595*c*
empiema, 603-604
hematoma, 755*c*
agudo, 758, 758*f*
cefalomegalia y, 852
crónico, 758-760, 759*f*, 760*f*
tratamiento, 760
trazos EEG, 28
hemorragia, 727
raquídea, 1072
higroma, 755*c*, 760
Subtentorial, hernia encefálica, 551-552
Sudación, trastornos, 466-467
Sudanófilas, leucodistrofias, en lactantes, 810
Sudeck, atrofia, 188, 189
Sudeck-Leriche, síndrome, 188
Sudomotora, función, pruebas, 461
Sueño (dormir), 333-349
aspectos fisiológicos, 333-337
ensoñación, 334-337
envejecimiento, 333
fases del sueño, 333-334, 334*f*-337*f*
neurofisiológicos, 336-337
coma vinculado con, 304
enfermedades médicas vinculadas con, 349
estructura, 333
función, 337-338
MOR y NMOR, 334-336, 335*f*-336*f*
movimientos periódicos de las piernas durante, 339
trastornos, 338-349. *Véase también trastornos específicos*
Sueño, automatismo, 343
despertar, 341-342
inconsciencia, 344
parálisis en, 342, 348-349
privación, 338
convulsiones y, 291
Sueños, función, 337-338
pesadillas y, 342-343
sueño MOR y NMOR, 334-337
Sueño-vigilia, sucesión, inversión, 344
perturbaciones, 341
Sugestibilidad, pérdida sensitiva por, 142
Suicidio, 1316
Sulfadiacina en toxoplasmosis, 624
Sulfito, oxidasa, deficiencia, 839
en neonatos, 804
Sumación, teoría del dolor, 111
Sumatriptán, cefalea, 159
migraña, 154
Superior, motoneurona. *Véanse* Corticoespinales, fascículos (tractos); Motoras, neuronas (motoneuronas), superiores
parálisis, 45-47
seno longitudinal, tromboflebitis séptica, 605-606
Superóxido, dismutasa, 943
Suplementaria, área motora, 44
Supraescapular, nervio, mononeuropatía, 1167, 1167*c*
Supranuclear, parálisis, 222
Suprarrenales, síndromes neuroendocrinos vinculados con, 488-489
Supraselares, germinomas, 569
Susac, síndrome, 733
Sydenham, corea de, 64*c*, 65

T

Tabaco-alcohol, ambliopía por, 991-992
Tabes dorsal, 617-618
Tabético, síndrome, 139-140, 140*f*
Tacrolimo, intoxicación, 1041
Táctil, agnosia, 138
sensación, pruebas, 135
Takayasu, enfermedad, 732
Talámica, afasia, 424
demencia, 909
hemorragia, 713*f*, 713-714
Talámicas, lagunas, 682
Tálamo, fibras de dolor que terminan en, 115-116
lesiones, pérdida hemisensitiva por, 141-142
Talamocorticales, conexiones, vías que median la sensación cutánea, 133, 134*f*
proyecciones, 116, 118*f*
Talidomida, intoxicación, 1041-1042, 1134
Talio, intoxicación, 1038
neuropatía periférica por, 1132
sales, polineuropatía por, 1130
Tallo cerebral, encefalitis paraneoplásica, 585
potenciales auditivos evocados, 31*f*, 31-32, 251
Tambaleante, marcha, 102*c*, 105

Tándem, prueba de marcha en, 102
Tangier, enfermedad, 1154*c*, 1158-1159
Tapetorretiniana, degeneración, 950
congénita, 857
Tapia, síndrome, 1180*c*
Taquicardia ortostática postural, 463
Tardía, discinesia, 94-95, 1025, 1328
fase del sueño, síndrome, 341
Tarlov, quistes, 179
Tarsiano, túnel, 1171
Tartamudeo, 508-509
adquirido, 427
Tarui, enfermedad, 1231*c*-1232*c*, 1233
Tay-Sachs, enfermedad, 806*c*, 807*f*, 807*c*, 807-808, 814*c*, 852
Tectoespinales, haces, 45
Teicopsia, 150
Telangiectasia de Osler-Rendu-Weber, 607, 872-873
Telegrafistas, parálisis de, 94
Temacepam en síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, 339
Temblores, 80-86, 81*c*
abstinencia de alcohol y, 1007-1008
enfermedad de Parkinson. *Véase* Parkinson, enfermedad
enfermedades de nervios periféricos, 1115
fisiopatología, 85
histéricos, 84, 1299
intención (atáxicos, rúbricos), 76, 81*c*, 83-84, 85
distónicos, 84
genioespasmo, 84
ortostático primario, 84
latido alterno, 81*c*
ortostático, 81*c*
primario, 105
palatino, 81*c*, 85-86
parkinsoniano (en reposo), 81*c*, 83, 85
pildorero, 83
rúbrico, 76
tipo mixto o complejo, 84-85
Temblores posturales (de acción), 80-83, 81*c*
abstinencia de alcohol y, 80-81
esclerosis múltiple, 789-790
esencial (familiar, senil), 81*c*, 81-82, 82*f*, 85
polineuropatía, 82
temblor fisiológico intensificado, 80, 81*c*
tratamiento, 82-83
Temporal, arteria, biopsia, 34
arteritis, 149*c*, 159, 215, 235, 730, 731
esclerosis medial, 278, 279*f*
zona semilunar, 219
Temporales, lóbulos, aspectos anatómicos y fisiológicos, 395-396
convulsiones, 277-279, 279*f*
ira en, 447
lesiones, efectos clínicos, 396-399
Temporomandibular, articulación, dolor, 164-165
Tendinosos, reflejos, cambios por envejecimiento, 519
en enfermedad de nervios periféricos, 1114
rotulianos, 40, 40*f*
Tensilón, prueba, en miastenia grave, 1254-1255
Tensión, hidrocefalia a. *Véase* Hidrocefalia, obstructiva (a tensión)
Tensional, cefalea, 149*c*, 156-157
Teratógenos, 865
Teratomas, 569, 570
Tercer, nervio occipital, cefalea, 164
ventrículo, tumores, 571, 571*f*
Térmico, sentido, evaluación, 136
Termorregulación, trastornos, 487
Terrores nocturnos, 342
Tetania, 1237-1238, 1277
Tétanos, 1030-1031, 1280
cefálico, 1031
Tetrabenacina en temblor palatino, 86
Tetraciclina, en enfermedad de Lyme, 620
neurosífilis, 618
Tetraplejía. *Véase* Cuadriplejía
Theta, ondas, en EEG, 27
Thomsen, enfermedad, 1265, 1266*c*, 1267
TIA. *Véase* Transitorios, ataques isquémicos
Tiabendazol en triquinosis, 626, 1202
Tiagabina en convulsiones, 292*c*, 295-296
Tiamina, deficiencia, en lactantes, 988
enfermedades neurológicas hereditarias que reaccionan a, 1000*c*
síndrome de Wernicke-Korsakoff, 987-988
Tibial, distrofia muscular, 1224*c*
neuropatía, 1171
Tic doloroso, 161, 162*c*, 163, 785-786, 1178-1179
Ticlopidina en infarto ateroembólico y ataques isquémicos transitorios, 697
Tics, 95-97
en síndrome de de la Tourette, 95-97
Tiempo, percepción, trastornos, con lesiones del lóbulo temporal, 398
Tifus, epidémico, 623
murino endémico, 623
Tsutsugamushi, 623
vasculitis inflamatoria, 730
Timectomía en miastenia grave, 1258
Tímicos, tumores, en miastenia grave, 1252
Timo en miastenia grave, signos patológicos, 1252-1253
Timolol en profilaxis de migraña, 155
Tinel, signo, 138
perineuritis sensitiva, 1142
síndrome de túnel carpiano, 1168
Tinnitus, 251-252
tonal, 252
Típica, migraña, 147, 148*c*
Tiroidea, encefalopatía de origen, 978-980
miopatía, 1235-1237
oftalmopatía, 216, 235-236
psicosis, 1331
Tiroides, enfermedades, y oftalmoparesia en, 216, 235-236
Tirosina, hidroxilasa de, deficiencia, 818
Tirosinemia hereditaria (oculocutánea), 817-818
Tirotóxica, miopatía, crónica, 1235
parálisis, periódica, 1236
Tirotoxicosis, miastenia grave, 1252, 1255-1256
parálisis periódica, 1272
Tirotropina, hormona liberadora de, 481
Tisular, activador del plasminógeno, en infarto aterotrombótico y ataques isquémicos transitorios, 694-695
Titina, 1224c
Titubeo, 77
Tobey-Ayer, prueba, 13
Tobramicina, encefalitis bacteriana, 602
meningitis, 599*c*
Tocainida, miotonía congénita, 1267
parálisis periódica hiperpotasémica, 1269
Todd, parálisis, 276, 278, 737
Tolerancia, alcohol y, 1005-1006
opioides y, 1019
Tolosa-Hunt, síndrome, 156, 162*c*, 234-235, 1189
Tolueno, 1039
Tomografía por computadora, cráneo y columna, 16, 17*f*-18*f*, 18
Tomografía-angiografía por computadora, cráneo y columna, 23
Tonal, tinnitus, 252
Tónica, inervación, 62
Tónico, reflejo neurológico, 505
Tonicoclónicas, convulsiones generalizadas, 272-274
Tónicos, reflejos miotáticos, 47
Tonos, sordera a, 511
Topiramato, convulsiones, 292*c*, 296
temblor esencial, 82-83
Topografagnosia, lesiones del lóbulo, occipital, 407
parietal, 403

Topográfico, diagnóstico, 3
Torácico, síndrome de estrecho, 183, 186-188, 187*f*
Toracolumbar, simpatectomía, 466
Tormenta, migraña en, 150, 160
Torpe, síndrome de niño, 510
Torsión, distonía de, 91, 929-930
  espasmo de. *Véase* Distonía
Tortícolis, 853, 931, 1245
  congénito, 1245
  espasmódico, 91, 92*f*, 93
Tortopia, 236
Torulosis, 621-622
Tos, cefalea por, 158, 160
  síncope por, 326
Tourette, síndrome de de la, 95-97, 1296
Tóxica, polineuropatía aguda, 1129-1130
  vestibulopatía, 263
Tóxicas, encefalopatías, conducta agresiva, 448
  neuropatías, óptica, 215-216, 216*c*
    subaguda, 1132-1134
Tóxico, aceite, intoxicación por, 1038
Toxinas. *Véase también sustancias específicas*
  bacterianas, trastornos por, 1030-1032
  debilidad miasténica por, 1262
  miopatías por, 1238-1239, 1240*c*-1241*c*, 1242
Toxoplasmosis, 623-624, 624*f*
  congénita, 882-883
  miopatía relacionada con, 1202-1203
  oportunistas y, 646
t-PA (activador del plasminógeno tisular) en infarto aterotrombótico y ataques isquémicos transitorios, 694-695
Tracción, mielopatía por, 861
Tramadol en dolor, 124*c*
Trances, 1298
Tranilcipromina en depresión, 1314
Transcetolasa en síndrome de Wernicke-Korsakoff, 986
Transcraneal, estimulación de corteza motora, 32
  estimulación magnética, en depresión, 1315
Transicional, carcinomas celulares, nasofaríngeos, 579
Transitoria, amnesia epiléptica, 278
  amnesia global, 379-380
  ceguera monoocular, 203, 209, 692, 669
Transitorios, ataques isquémicos, 691-694, 738
    cuadro clínico, 691-692
    diagnóstico diferencial, 693-694
    diferenciación, con convulsiones, 287
      con síncope, 329
      hemisférico, 692-693
        de tallo cerebral, 692-693
      lacunar, 693
      mecanismos, 693
      medidas preventivas, 700
      migraña y, 151-152
      tratamiento, 694-700
        anticoagulantes, 696-697
        antiplaquetarios, 697
        edema cerebral e hipertensión intracraneal, 695-696
        estenosis carotídea asintomática, 699
        estenosis carotídea sintomática, 698-699
        fase aguda, 694
        fisioterapia y rehabilitación, 699-700
        restaurar circulación y proceso patológico de paro, 694
        revascularización quirúrgica, 695
        trombolíticos, 694-695
Transmisibles espongiformes, encefalopatías. *Véanse* Creutzfeldt-Jakob, enfermedad; *otras enfermedades específicas*
Transtiretina, 1152*c*, 1160
Transversa, circunvolución de Heschl, 246
  mielitis, 778, 1057
Transverso, seno, tromboflebitis, séptica, 605
Transversos, túbulos, 1094, 1094*f*
Traumática, lesión cefálica. *Véase* Craneoencefálica, lesión
  punción lumbar, 13, 738
Trazodona en apnea hípnica, 346
Trematodos, enfermedades por, 626*c*, 627-628
Trémulo, estado, abstinencia de alcohol y, 1007-1008
Trendelenburg, marcha, 102*c*, 105
Trepadoras, fibras, 75, 75*f*
Triantereno en parálisis periódica hipopotasémica, 1271
Triazolam en insomnio, 340
Tricíclicos, antidepresivos, 1026-1027
    contra depresión, 1314
    profilaxis de migraña, 155
Tricloroetileno, neuropatía periférica por, 1134
Tricopoliodistrofia, 515, 812-813
Trigeminiana, neuralgia, 161, 162*c*, 163, 1178-1179
    diferenciación de esclerosis múltiple, 785-786
  neuritis, 165
  vía, 1785-1786
Trigeminianas, neuropatía y neuritis, 1179-1180, 1181*f*
Trigémino, nervio, 1178-1180
    anatomía, 1178, 1179*f*, 1180*c*
    lesiones, con lesión craneoencefálica, 749
    vías que median la sensación cutánea y, 133
Trihexifenidilo, discinesia tardía, 95
  temblor parkinsoniano, 83
Trimetoprim/sulfametoxazol en meningitis, 599*c*
Triortocresilo, fosfato, intoxicación, neuropatía periférica por, 1133
Tripanosomiosis, 344, 625
  miopatía relacionada con, 1203
Triple flexión, respuesta, 47
Triplejía, 50, 52
L-Triptófano, neuropatía periférica por, 1134
Triquinosis, 625-626
  miopatía con, 1202
  vasculitis inflamatoria en, 730
Trisalicilato en dolor, 124*c*
Trismo, 1030
  en tétanos, 1030
Trisomía 13, 864
Trisomía 18, 864
Trisomía 21, 863
Trocantérica, bursitis, 171
Troclear, nervio (motor ocular externo), lesiones y movimientos oculares, 230, 233-234
Troclear (sexto par), cefalea, 164
Tróficos, cambios, en enfermedad de nervios periféricos, 1115
Tromboaortopatía oclusiva (enfermedad de rama aórtica; enfermedad de Takayasu), 732
Trombocitemia, accidente cerebrovascular como complicación, 737
Trombocitopénica, púrpura aplásica, 737
Trombocitosis, accidente cerebrovascular como complicación, 737
Tromboflebitis séptica intracraneal, 605-606
Trombolíticos, agentes, hemorragia intracraneal por, 726
    infarto aterotrombótico y ataques isquémicos transitorios, 694-695
Trombosis, arterias, carótidas, 667-671
    cerebrales, 671-682
  músculo, 1282
  venas, meníngeas en meningitis bacteriana, 595*c*
    y senos venosos cerebrales, 734-737, 735*f*
Trombótica, púrpura trombocitopénica, accidente cerebrovascular como complicación, 736

Tronco, músculo, debilidad, 1196
Tropías, 230
Tropical, paraparesia espástica, 647-648, 1059
Troponina, 1094
Trueno, cefalea en, 150, 160
Tsutsugamushi, fiebre, 623
Tuberculomas, 611, 611*f*
Tuberculosa, meningitis, 609-611, 610*f*
estudios de laboratorio, 611
hallazgos patológicos, 610, 610*f*
patogenia, 610
serosa, 611
signos clínicos, 610
tratamiento, 612
mielitis, 1071
osteomielitis raquídea (enfermedad de Pott), 1061, 1062*f*
Tuberculosis en enfermos de HIV/sida, 647
Tuberculum sella, meningioma, 578
Tuberosa, esclerosis, 865-868
aspectos, epidemiológicos, 866
patológicos, 867, 868*f*
causas y patogenia, 866
diagnóstico, 867, 868*f*
evolución y pronóstico, 868
manifestaciones clínicas, 866, 867*f*
tratamiento, 868
Tullio, fenómeno, 258
Tumores. *Véanse* Encefálicos, tumores; Metastásica, enfermedad; Neoplasias; Paraneoplásicos, trastornos; Espinales, tumores; *tumores específicos*
Turner, síndrome, 864
Turricefalia, 853

U

Uhthoff, fenómeno, 776
Ulceropéptica, enfermedad, lumbalgia y, 182
Ultrasonografía de cráneo y columna, 23
Umami, 199
Uncal, síndrome, 310
Unciforme, circunvolución, convulsiones, 277
Unilateral, ataxia, 78-79
Universal, analgesia, 123
University of Pennsylvania Smell Identification Test, 197
Uno y medio, síndrome, 236
Unverricht-Lundborg, enfermedad, 285
a finales de la niñez y en la adolescencia, 826
Uremia y convulsiones, 290
Urémica, encefalopatía, 969-971
polineuropatía, 1149-1150
aguda, 1128
Urémico, síndrome convulsivo-espasmos, 969-971
Urgencia, reacciones, 458-459
Urinaria, incontinencia, en lesiones del lóbulo frontal, 393
Urinarios, síntomas, en hidrocefalia normotensa, 535
Usher, síndrome, sordera y, 255*c*, 256
Uso de mano, predominio, y dominio cerebral, 416-417
Uveítis, 205
Uveoparotídea, fiebre, 1183

V

Vacío, cefalea sinusal por, 146
signo delta, 734
Vacor, intoxicación por, 1133
Vago (neumogástrico), nervio, 1185-1186
anatomía, 1185, 1186*f*
enfermedades del, 1185-1187
estimulación, en epilepsia, 299
Vagoglosofaríngea, neuralgia, 163
síncope relacionado con, 325-326
Valproico, ácido, convulsiones, 292*c*, 294-295, 296
hiperamonemia y, 295
neuralgia del trigémino, 163
Valsalva, maniobra, 459, 460*c*
en síncope, 330
síncope, 326
Valvuloplastia para prevención de infarto cerebral, 704
Vancomicina, abscesos encefálicos, 609
meningitis, 599*c*
Varicela, cerebelitis por, 643
Varicela-zoster, virus, infecciones por, 632
en enfermos de HIV/sida, 647
Vascular, demencia, 909
enfermedad de Binswanger, 707
operación del corazón, 710-711
descompresión, en neuralgia del trigémino, 163
Vasculares, enfermedades (vasculopatías). *Véanse también* Neurovasculares, síndromes; *trastornos específicos*
diferenciación de otras enfermedades del sistema nervioso, 737-739
médula espinal, 1067-1072
Vasculítica, neuropatía, aislada, 1139
Vasculitis, diferenciación de esclerosis múltiple, 786
granulomatosa, del sistema nervioso central, 730-732, 731*f*
herpes zoster, 643
infecciosas, 730
nervios periféricos, 1137-1139
Vasodepresor (vasovagal), síncope, 322, 323, 324
Vasoespasmo, cerebral, difuso y focal, 730
hemorragia subaracnoidea y, 718
Vasógeno, edema encefálico, 549-550
Vasomotoras, reacciones, pruebas, 459-461, 460*c*
Vasopresina, 482
tanato, en aceite, contra diabetes insípida, 484-485
Vegetativo, estado, 305
Venenos, 1033-1034
Venenosas, picaduras, 1033-1034, 1280-1281
Venosa, trombosis cortical, convulsiones por, 291
Venoso, infarto, en meningitis bacteriana, 595*c*
Venosos, senos y trombosis, 734-737, 735*f*
Ventral, espinocerebeloso, haz, 71
Ventricular, dilatación, sin hipertensión ni atrofia encefálicos, 541
Ventromedial, vía, 45
Ventroposterolateral, núcleo, del tálamo, 115
Verapamilo, migrañoso, 156-157
profilaxis de migraña, 155
Verbal, agnosia auditiva, con lesiones del lóbulo temporal, 398
estereotipia, 417
Vergencia, movimientos oculares, 222
Verger-Déjerine, síndrome, 142
Vernet, síndrome, 581*c*, 1180*c*
Vernet-Sargnon, síndrome, 581*c*
Versión, movimientos oculares, 222
Vertebral, arteria, oclusión, 677*f*, 677-680
Vertebrales, arterias, disección, 706
fracturas, 174
Vertebrobasilares, ataques isquémicos transitorios, 692-693
Vertical, mirada, 224-225, 225*f*
parálisis, 227
Vertiginosa, epilepsia, 258
Vertiginosas, sensaciones, con convulsiones, 277
Vértigo, accidente cerebrovascular, 263, 265, 739
aspectos fisiológicos, 256-257
características clínicas, 257-258
causas neurológicas y otológicas, 258-259
definición, 256-257

Vértigo (*Cont.*)
después de traumatismo craneoencefálico, 265
epidémico, 263
laberíntico, 260-261
diferenciación de esclerosis múltiple, 785-786
laberintitis y, 263
originado en el tallo cerebral, 265, 266*c*
paroxístico, 264*f*, 265
posicional, benigno, 261-263, 262*f*, 264*f*
pruebas de función laberíntica y, 259-260
tumores causantes, 263
vestibulopatías tóxicas e idiopáticas y, 263
Vesical, función, estudios, 461
trastornos, 467-470, 468*f*
en esclerosis múltiple, 780
Vestibular, ganglio, 246
neuritis, 263
neuropatía, 263
sistema, anatomía y fisiología, 246-248, 247*f*, 250*f*
Vestibulares, funciones, perturbaciones con lesiones del lóbulo temporal, 398
síndrome de Wernicke-Korsakoff, 986
schwannomas, 572*f*, 572-573
Vestibulocerebelo, 71
movimientos oculares y, 225
Vestibulocerebeloso, síndrome familiar, 267
Vestibulococlear, nervio, anatomía y fisiología, 246, 247
lesión, en traumatismo craneoencefálico, 749
Vestibuloespinal, haz, 45
Vestibulógenas, convulsiones, 258
Vestibuloocular, reflejo, 223
Vestibulopatía, periférica, unilateral aguda, 263
tóxica e idiopática, 263
Vestir, apraxia de, 49, 401
Vibración, sentido de la, cambios por envejecimiento, 519-520
evaluación, 136-137
Vigabatrina, convulsiones, 292*c*, 295
degeneración retiniana vinculada con uso, 211
Vigilia patológica, 348
Villaret, síndrome, 581*c*, 1180*c*
Vinblastina, intoxicación, 1039
Vincristina, intoxicación, 1039, 1040*f*, 1040*c*, 1133
Vinorelbina, intoxicación, 1039
Violencia, 446-448
Vírica, encefalitis, 636-641
arbovirus, 637-638
causas, 636-637
diferenciación de encefalitis posinfecciosa, 636-644
herpes simple, 290, 639*f*, 639-640
herpes zoster, 642-643
sarampionosa, subaguda, e inmunosupresión, 651
virus de rabia, 640-641
Víricas, infecciones, 631-653. *Véase también infecciones específicas*
fatiga después de, 435-436
mecanismos, 631-632
mielitis por, 1058-1059
músculos, 1203
propagación, 631
que semejan enfermedad degenerativa, 650-653
retrovírica, 644-648. *Véase también* HIV/sida, infección por
vías de infección y, 631
Virológicas, pruebas, de líquido cerebroespinal, 15
Visceral, dolor, 115
función, regulación central, 456-457
Viscerales, sensaciones, con convulsiones, 277
Visual, agnosia, 219, 405, 406-408
alexia, 219
anosognosia, 219, 405, 406-408
descuido, 403, 406-408
discriminación, 501
función, cambios por envejecimiento, 519
memoria, 377*c*
Visuales, alucinaciones, 405-406
campos (campimetría), defectos en lesiones del lóbulo occipital, 404
escotomas y, 217-218
evaluación en busca de anormalidades, 217
lesiones de quiasma, vía óptica y vía geniculocalcarina, 218-219
convulsiones, 276-277
ilusiones, 405
potenciales evocados, 30
trastornos, 203*c*, 203-220. *Véase también* Ceguera
causas, extraneurológicas, 204-205
neurológicas, 205-216, 206*f*-208*f*
papiledema e hipertensión intracraneal, 211-213, 212*f*
retinianas, 207-211, 209*f*, 210*f*
trastornos del nervio óptico, 213-216, 214*c*, 215*f*, 216*c*
estudio del paciente, 203-204
lesiones del lóbulo, parietal, 403
temporal, 396-397
vías visuales centrales y, 217-220
anormalidades de la visión cromática, 219-220
defectos campimétricos, 217
lesiones, prequiasmáticas, 217-218
del quiasma, vía óptica y vía geniculocalcarina, 218-219
Visuoespacial, desorientación, 900
Vitamina A, deficiencia y exceso, 997
Vitamina B_1, enfermedades neurológicas hereditarias que reaccionan a, 1000*c*
Vitamina B_6, deficiencia, 996
efectos tóxicos, 996
enfermedades neurológicas hereditarias que reaccionan a, 1000*c*
Vitamina B_{12}, deficiencia, 992-996, 993*c*
cambios neuropatológicos, 994-995
diagnóstico, 995
por estudios de laboratorio, 995-996
patogenia, 995
tratamiento, 996
enfermedades neurológicas hereditarias que reaccionan a, 1000*c*
Vitamina C en disfunción vesical, 470
Vitamina D, deficiencia, 997
Vitamina E, deficiencia, 997
Vitamina K contra convulsiones en embarazo, 291
Vítreo, humor, 205
Viuda negra, picaduras de araña, 1280-1281
Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome, 205, 635
Volkmann, contractura, 1194
Volvular, epilepsia, 278
Vómitos, accidente cerebrovascular, 739
hemorragia intracerebral, 712
origen histérico, 1298
tumores encefálicos, 553
von Bechterew, artritis, 180-181, 1076-1077
von Economo, encefalitis, 653
perturbaciones del sueño por, 340
von Frey, cabellos, 135
von Grafe, signo, 240
von Hippel-Lindau, enfermedad, 873
Voz, temblor, 82, 428
VZV, concentrado inmunoglobulínico, 643
patología y patogenia, 641

W

Waardenburg, síndrome, sordera y, 254*c*, 256
WAIS, 382
Waldenstrom, macroglobulinemia, 1145
Walker-Warburg, enfermedad, 857, 1224-1225, 1225*c*
Wallenberg, síndrome, 678-680, 681*c*
Walleriana, degeneración, 1112, 1112*f*

Warfarina, infarto ateroembólico y ataques isquémicos transitorios, 696-697
prevención de infarto cerebral, 704
Wartenberg, neuritis, 1142
Wartenberg, signo, 1184
Weber, prueba, 249
síndrome, 51, 676, 681*c*
Wegener, granulomatosis, 732, 1138, 1189
Welander, distrofia muscular, 1223, 1224*c*
Werdnig-Hoffmann, enfermedad, 505, 880, 945*c*
aspectos patológicos, 946
diagnóstico diferencial, 946
manifestaciones clínicas, 945-946
Wernicke, afasia, 672
área, 414
enfermedad, 984
Wernicke-beriberi, enfermedad, infantil, 988
Wernicke-Korsakoff, síndrome, 29, 984-988. *Véase también* Korsakoff, estado amnésico (síndrome o psicosis de Korsakoff)
Westphal-Strümpell, seudoesclerosis. *Véase* Hepatolenticular, degeneración (enfermedad de Wilson)
Whipple, enfermedad, encefalitis, 603
parálisis de la mirada vertical, 227
Wilson, enfermedad. *Véase* Hepatolenticular, degeneración (enfermedad de Wilson)
Williams, síndrome, 511, 864, 888
Wolfram, síndrome, sordera, 256
Wolman, enfermedad, 806*c*
Wright, maniobra, 186, 187

X

X frágil, síndrome, 515, 864, 887-888
X, ligada a, cardiomiopatía, 1217
Xantoastrocitomas, 570
Xantocromía en líquido cerebroespinal, 13
Xerodermia pigmentada, 858

Y

Yeyunoileal, operaciones de derivación, efectos cerebelosos, 977

Z

Zellweger, enfermedad. *Véase* Cerebrohepatorrenal, enfermedad
Zolmitriptán en cefalea, 159
Zolpidem, 1023
insomnio, 340
Zona (herpes), 641
Zoster. *Véanse* Herpes zoster, infecciones; Varicela-zoster, virus
sin herpes, 643